

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie der  
Universität Tübingen

**Effekte des selektiven Dopaminrezeptorantagonisten  
Sulpirid auf die Gedächtniskonsolidierung von  
belohnten und unbelohnten Inhalten**

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

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

**vorgelegt von**

**Brechtmann, Valentin**

**2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born  
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Batra

Tag der Disputation: 09.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	5
<i>Abkürzungsverzeichnis.....</i>	6
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 <i>generelle Einführung.....</i>	7
1.2 <i>Das Gedächtnis .....</i>	8
1.2.1 <i>Gedächtnissysteme .....</i>	8
1.2.2 <i>Deklaratives Gedächtnis .....</i>	10
1.2.3 <i>Nicht-deklaratives Gedächtnis .....</i>	11
1.2.4 <i>Gedächtnisprozesse .....</i>	13
1.2.4 <i>Langzeitpotenzierung als Modell für Gedächtnisbildung .....</i>	15
1.2.5 <i>Dopamin als Neurotransmitter .....</i>	17
1.3 <i>Schlaf und Gedächtnis.....</i>	18
1.3.1. <i>Schlafstadien .....</i>	18
1.3.2 <i>Neuromodulatoren und Schlaf .....</i>	21
1.3.3 <i>Reaktivierung und Gedächtniskonsolidierung im Schlaf.....</i>	22
1.4 <i>Zielsetzung und Hypothesen .....</i>	30
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>31</b>
2.1 <i>Studiendesign und Dauer .....</i>	31
2.2 <i>Studienpopulation.....</i>	32
2.3 <i>Studienablauf.....</i>	33
2.4 <i>Eigenschaften von Sulpirid .....</i>	36
2.5 <i>Gedächtnistests .....</i>	37
2.5.1 <i>Belohnungsaufgabe (MLT) .....</i>	37
2.5.2 <i>Wortpaarlernen (Paired associate learning) .....</i>	39
2.5.3 <i>Prozedurale Gedächtnisaufgabe (Fingertapping).....</i>	39
2.6 <i>Kontrollvariablen.....</i>	40
2.6.1 <i>Befindlichkeitsfragebögen.....</i>	40
2.6.2 <i>Psychomotor Vigilance Task (PVT) .....</i>	41
2.6.3 <i>Wortflüssigkeitstest.....</i>	41
2.6.4 <i>Blutanalysen .....</i>	42
2.6.5 <i>Polysomnographie (Schlafdaten).....</i>	42
2.6.6 <i>Daten und statistische Analyse.....</i>	44

<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>44</b>
3.1 <i>Gedächtnistests</i> .....	44
3.1.1 Belohnungsaufgabe (MLT) .....	44
3.1.2 Wortpaarlernen (Paired associate learning) .....	48
3.1.3 Prozedurale Gedächtnisaufgabe (Fingertapping).....	49
3.2 <i>Kontrollvariablen</i> .....	50
3.2.1 Befindlichkeitsfragebögen.....	50
3.2.2 Psychomotorischer Vigilanztest (PVT) .....	53
3.2.3 Wortflüssigkeitstest .....	53
3.2.4 Blutanalyse .....	54
3.2.5 Polysomnographie (Schlafdaten).....	56
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1 <i>Zusammenfassung und Hypothese</i> .....	59
4.2 <i>Ergebnisse</i> .....	59
4.3 <i>Gedächtnistests</i> .....	60
4.3.1 Belohnungsaufgabe (MLT) .....	60
4.4 <i>Kontrollvariablen</i> .....	64
4.4.1 Polysomnographie (Schlafdaten).....	66
4.5 <i>Limitationen und Ausblick</i> .....	68
4.7 <i>Zusammenfassung</i> .....	69
<b>5. Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>71</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>72</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>82</b>
7.1 <i>Fragebögen</i> .....	82
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>92</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>93</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Das Mehrspeichermodell von Atkinson & Shiffrin (1968) - modifiziert .....	9
<b>Abbildung 2:</b> Taxonomie von Gedächtnissystemen nach Milner, B., Squire, L.R.,Kandel, E.R. (1998) .....	12
<b>Abbildung 3:</b> Modell für den Transfer von Informationen aus dem Hippocampus.....	14
<b>Abbildung 4:</b> Übersicht der zellulären Prozesse bei der Langzeitpotenzierung an zwei korrespondierenden Synapsen nach (Malenka and Nicoll, 1999).....	16
<b>Abbildung 5:</b> Hypnogramm. Beispielhafte Aufteilung einer Nacht mit acht Stunden auf die verschiedenen Schlafphasen. ....	19
<b>Abbildung 6:</b> Kriterien der Schlafarchitektur nach Rechtschaffen und Kales 1968.....	21
<b>Abbildung 7:</b> Neuronenaktivität im Hippocampus einer Ratte. ....	25
<b>Abbildung 8.</b> Modell der aktiven Systemkonsolidierung (Diekelmann and Born, 2010).. ....	28
<b>Abbildung 9:</b> schematischer Ablauf eines Untersuchungstermins (Kanülen stehen für geplante Blutentnahmen) .....	33
<b>Abbildung 10:</b> Ablauf eines Trials des „Motivated Learning Task “ .....	38
<b>Abbildung 11:</b> Schematische Darstellung des internationalen 10-20-Systems der Elektrodenanordnung .....	43
<b>Abbildung 12:</b> Performanceunterschiede beim zeitnahen Abruf zwischen hoher und niedriger Belohnung. ....	46
<b>Abbildung 13:</b> Performanceunterschiede beim späteren Abruf zwischen hoher und niedriger Belohnung .....	48
<b>Abbildung 14:</b> Cortisol- und Prolaktinkonzentration im Blut zu verschiedenen Zeitpunkten, verglichen zwischen Placebo- und Sulpiridbedingung.....	54
<b>Abbildung 15</b> Dauer der Schlafphasen in Minuten in Placebo- und Sulpirid- Bedingung mit Box-Plot .....	57

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMPA	Aminomethylphosphonsäure
ANOVA	Analysis of Variance
ATV	Area Tegmentalis Ventralis
BMI	Body-Mass-Index
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulographie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
LZP	Langzeitpotenzierung
MLT	Motivated Learning Task
Ncl. Acc.	Nucleus Accumbens
NMDA	n-methyl-d-aspartat
PAL	Paired Associate Learning
PANAS	Positive and Negative Affective Scale
PET	Positronen Emmisions Tomographie
PGO	Ponto-genikulär-occipital
PVK	periphere Venenverweilkanüle
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
REM	Rapid Eye Movement
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SE	Standard Error
SFAR	Schlaffragebogen
SOs	slow Oscillations
SSS	Stanford Sleepiness Scale
SWS	Slow Wave Sleep

# 1. Einleitung

## 1.1 generelle Einführung

In einer Vielzahl von Studien konnte bereits gezeigt werden, dass neu gelernte Gedächtnisinhalte während des Schlafes konsolidiert werden (Diekelmann and Born, 2010, Rasch and Born, 2013, Stickgold, 2005). Jedoch sind die neurochemischen Prozesse, die bei diesem Vorgang eine Rolle spielen bislang nicht ausreichend erforscht.

Unser Gehirn verarbeitet täglich eine gewaltige Menge an Informationen. Dabei ist es essentiell zwischen relevanten und irrelevanten Inhalten zu unterscheiden. Dies geschieht meistens unterbewusst und automatisiert. Bei diesen Selektionsprozessen spielen diverse Neurotransmitter eine entscheidende Rolle. Als Beispiele für relevante Neurotransmitter seien hier der Einfluss von Acetylcholin (Sowohl an muskarinergen als auch an nikotinergen Rezeptoren) auf Enkodierungsprozesse (Hasselmo, 2006) und Cortisol während der Enkodierung mit anschließender Schlafphase zu nennen (Bennion et al., 2013). Als besonders relevant für die Bewertung von neuen Inhalten nach deren Wichtigkeit er scheint der in dieser Studie untersuchte Neurotransmitter Dopamin. Seine zentrale Rolle im Belohnungssystem wurde bereits vielfach beschrieben (Lammel et al., 2014, Taber et al., 2012).

In vorangegangenen Arbeiten wurde klar, dass vor dem Schlaf gelernte Inhalte im Schlaf reaktiviert werden und vom Kurzzeitgedächtnis in den Kortex und damit den Langzeitspeicher übertragen werden (Born and Wilhelm, 2012, Winocur and Moscovitch, 2011, Nadel et al., 2012). O'Neill et al. konnten 2010 zeigen, dass Erinnerungen im Hippocampus in Form von „Sharp Wave – Ripple“ Komplexen reaktiviert werden und anschließend im Kortex weiterverarbeitet werden (O'Neill et al., 2010, Sawangjit et al., 2018). Die zentrale Rolle der Belohnungszentren bei dieser Weiterverarbeitung wird deutlich durch die Entdeckung einer Feedbackschleife zwischen Hippocampus, den dopaminergen Neuronen des Mittelhirns und der Area tegmentalis ventralis (ATV) (Lisman and

Grace, 2005). So erfolgt vor der Verarbeitung im Hippocampus zunächst eine Reaktivierung in den Belohnungszentren (Lansink et al., 2008, Lansink et al., 2009, Pennartz et al., 2004).

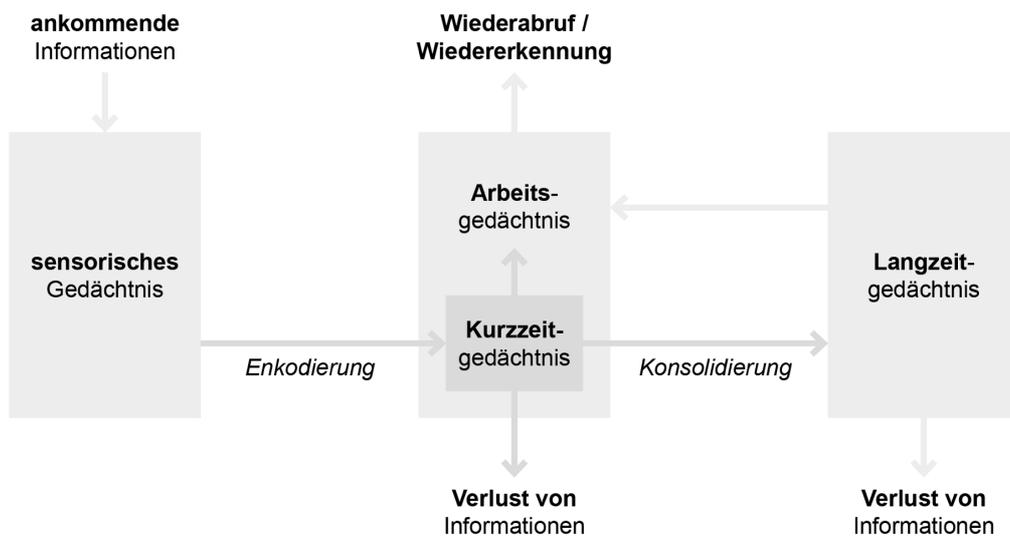
Die Vorgängerstudie zu der nun durchgeführten Studie gab Hinweise darauf, dass Dopamin bei der präferentiellen Konsolidierung von hoch belohnten Gedächtnisinhalten eine entscheidende Rolle spielt. Dazu wurde der Dopaminagonist Pramipexol eingesetzt (Feld et al., 2014). In der hier durchgeführten Studie sollte nun untersucht werden, ob die Blockade von D<sub>2</sub> Dopaminrezeptoren durch den selektiven Dopaminantagonisten Sulpirid während des Schlafes die verstärkte Konsolidierung von belohnten Inhalten verschlechtert oder gänzlich verhindert.

## 1.2 Das Gedächtnis

### 1.2.1 Gedächtnissysteme

Das Gedächtnis lässt sich sowohl inhaltlich als auch zeitlich gliedern. Hier stehen sich auf der inhaltlichen Seite das deklarative und das prozedurale System gegenüber. Zudem lassen sich Kurz- und Langzeitgedächtnis, sowie das sensorische Gedächtnis unterscheiden. Das sensorische Gedächtnis übernimmt die Aufgabe die Reizinformationen aufzunehmen und findet im Zeitraum von Millisekunden bis Sekunden statt und kann visuell, haptisch oder auditorisch erfolgen (Giard et al., 1995). Die allermeisten Informationen zerfallen, was jedoch relevant ist und deshalb weiterverarbeitet wird, gelangt in den Arbeitsspeicher. Das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis verarbeitet die aufgenommenen Informationen, die den Selektionsprozess, der aus allen Sinneseindrücken, die aktuell relevanten auswählen muss, überstanden haben. Die Kodierung in das Kurzzeitgedächtnis erfolgt für die wichtigsten Inhalte aus dem sensorischen Gedächtnis. Der Speicher ist jedoch begrenzt; da sich der Mensch nur lediglich  $7 \pm 2$  Informationsteile zur selben Zeit speichern kann. Durch aktives Wiederholen (Rehearsal) ist es möglich die Inhalte aktiv aufrecht zu erhalten. Als Teil des

Arbeitsgedächtnisses ist nun die Fokussierung auf bestimmte Inhalte, sowie die Verbindung mit dem Langzeitspeicher entscheidend (Baddeley, 2001), der Informationen unbewusst oder bewusst über Jahre speichern kann. Einen systematischen Überblick über die genannten Gedächtnissysteme bietet das Mehrspeichermodell von Atkinson und Shiffrin aus dem Jahr 1968, welches in Abbildung 1 dargestellt ist.



**Abbildung 1:** Das Mehrspeichermodell von Atkinson & Shiffrin (1968) - modifiziert

Bei genauerer Betrachtung des Langzeitgedächtnisses, muss hier unterschieden werden zwischen dem oben bereits erwähnten deklarativen Gedächtnis und dem nicht-deklarativen Gedächtnis (Smith, 2001, Squire and Zola, 1996). Im deklarativen Gedächtnis werden vor allem Fakten gespeichert, wie Namen, Ereignisse und andere explizite Inhalte. Im Gegensatz dazu steht das implizite, nicht-deklarative Gedächtnis, in dem Prozesse wie Fahrradfahren, Musizieren und andere Fähigkeiten, die keinen bewussten Abruf, wie im expliziten Gedächtnis, benötigen.

## 1.2.2 Deklaratives Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis ist verantwortlich für die Bewahrung von bewussten, also erklärbaren/deklarativen Inhalten. Hier findet sich sowohl die schulische Grundbildung, das Wissen über die Ereignisse des letzten Bundesliga-Spieltages, als auch persönliche, ergo autobiografische Informationen und Erinnerungen. Anatomisch ist das deklarative Gedächtnis dem Cortex und Hippocampus zuzuordnen (Reber and Squire, 1994, Binder and Desai, 2011). Die weitere Unterteilung des deklarativen Gedächtnisses erfolgt in ein semantischen und einen episodischen Teil. Wobei die persönliche Erfahrung im episodischen Teil des Gedächtnisses der allgemeingültigen Übertragung auf das semantische System vorausgehen kann (Tulving, 1972).

Durch die Untersuchung von Patienten mit hirnrorganischen Schädigungen und daraus folgenden Gedächtnisproblemen konnte vielfach der Schluss auf die verantwortlichen Hirnregionen für bestimmte Gedächtnisfunktionen gezogen werden (Squire and Zola, 1996). Patienten, die Schäden am Temporallappen und dem damit korrespondierenden Hippocampus erlitten, hatten in den durchgeführten Beobachtungen Schwierigkeiten beim Erlernen und Wiedergeben von neuen deklarativen Gedächtnisinhalten, sowie bei der Wiedergabe von Inhalten die kurz vor der Schädigung gelernt wurden. Solche Inhalte, die bereits systemkonsolidiert wurden, konnten weiterhin abgerufen werden (Scoville and Milner, 1957, Zola-Morgan and Squire, 1990, Reber and Squire, 1994).

Das Erlernen von prozeduralen Abläufen war bei diesen Patienten (mit Hippocampuschädigung) nicht, oder nur geringfügig betroffen. Dabei konnten die Patienten zwar Fortschritte bei den prozeduralen Aufgaben machen, jedoch erinnerten sie sich nicht an den Lernvorgang selbst. Wodurch der Schluss, dass sich in den erwähnten Strukturen das deklarative Gedächtnis befindet, bestärkt wird.

Rempel-Clower, Squire und Zola konnten 1996 anhand des Patienten R.B. (Amnesie nach bilateraler Läsion der CA1 Region des Hippocampus) und dreier weiterer Patienten post mortem drei Schlüsse ziehen. 1. Eine bilaterale

Schädigung der CA1 Region im Hippocampus reicht aus, um schwere anterograde Gedächtnisbeeinträchtigungen auszulösen. 2. Beidseitige Schädigung, die nicht mehr nur auf die CA1 Region beschränkt ist, sondern den gesamten Hippocampus betrifft verschlechtern die Schädigung noch. Und 3., dass auch eine ausgeprägte retrograde Amnesie aufgrund einer Schädigung im Hippocampus mit einer Ausdehnung von 15 Jahren auftreten kann (Rempel-Clower et al., 1996). Bei einer partiellen Schädigung des Temporallappens hingegen zeigten sich nur relativ eng umschriebene Lücken im Langzeitspeicher. Daher geht man davon aus, dass die Inhalte aus dem Hippocampus in den neokortikalen Regionen dauerhaft gespeichert werden (Diekelmann and Born, 2010, Squire and Zola, 1996).

### 1.2.3 Nicht-deklaratives Gedächtnis

Dieser Teil des Gedächtnisses besteht aus vier Untergruppen, die als unbewusste Prozesse ablaufen, woraus sich auch der Name des impliziten Gedächtnisses ableitet.

Das prozedurale Gedächtnis ist für das Erlernen und Ausführen von Bewegungsabläufen, die Identifikation von Objekten, kognitive Fähigkeiten, sowie für die akustische und visuelle Erkennung zuständig (Squire, 2004, Willingham et al., 1989). Diese Fertigkeiten lassen sich normalerweise durch Wiederholung einüben und verbessern. Der Mensch eignet sich diese Fähigkeiten an, ohne sich dessen unbedingt bewusst zu sein. So umfassen sie eine Vielzahl von Alltagsfertigkeiten wie zum Beispiel das Führen einer Tasse zum Mund. Natürlich sind im non-deklarativen Gedächtnis auch komplexere Abläufe, wie Tennis spielen, lesen und musizieren gespeichert. Die Benennung dieser Fähigkeiten fällt oft schwerer als im deklarativen/expliciten Gedächtnis. So ist es nicht leicht eine genaue Handlungsanweisung für den Vorgang des Fahrradfahrens zu geben, oder jemandem zu sagen wie er/sie die Finger am besten beim Klavier spielen bewegen muss. Neben dem prozeduralen Teil unterscheiden wir noch das nicht-assoziative Lernen (Habituation und Sensitivierung). Bei der Habituation erfolgt der Lernprozess über die Gewöhnung

an einen Reiz. Eine anfängliche Reaktion auf einen Stimulus lässt mit der Zeit nach; „man gewöhnt sich daran“. Bei der Sensitivierung nimmt die Reaktion auf einen gleichbleibenden Stimulus mit der Dauer der Darbietung im Gegensatz zur Habituation zu. Es erfolgt dabei keine Verbindung (Assoziation) zweier Reize (Groves and Thompson, 1970). Das assoziative Lernen beinhaltet zum Beispiel die klassische Konditionierung, bei der eine enge zeitliche Verbindung zwischen Reiz und Reaktion die entscheidende Rolle spielt (Spence, 1956). Als vierte Komponente ist noch das Priming (Bahnung) zu erwähnen (Squire and Zola, 1996, Tulving and Schacter, 1990), wobei ein vorangehender Reiz implizite Gedächtnisinhalte aktiviert und dadurch die weitere Verarbeitung von neuen Inhalten beeinflusst.

Die neuroanatomischen Korrelate des prozeduralen Gedächtnisses sind nicht so leicht einzugrenzen wie es beim deklarativen Gedächtnis der Fall ist. Eine zentrale Rolle haben das Striatum, die Amygdala, die Basalganglien, der motorische Kortex und das Kleinhirn inne (Piefke and Markowitsch, 2010). Die Taxonomie von Gedächtnissystemen bietet einen guten Überblick über die verschiedenen Teile des Langzeitspeichers und ist in Abbildung 2 dargestellt.

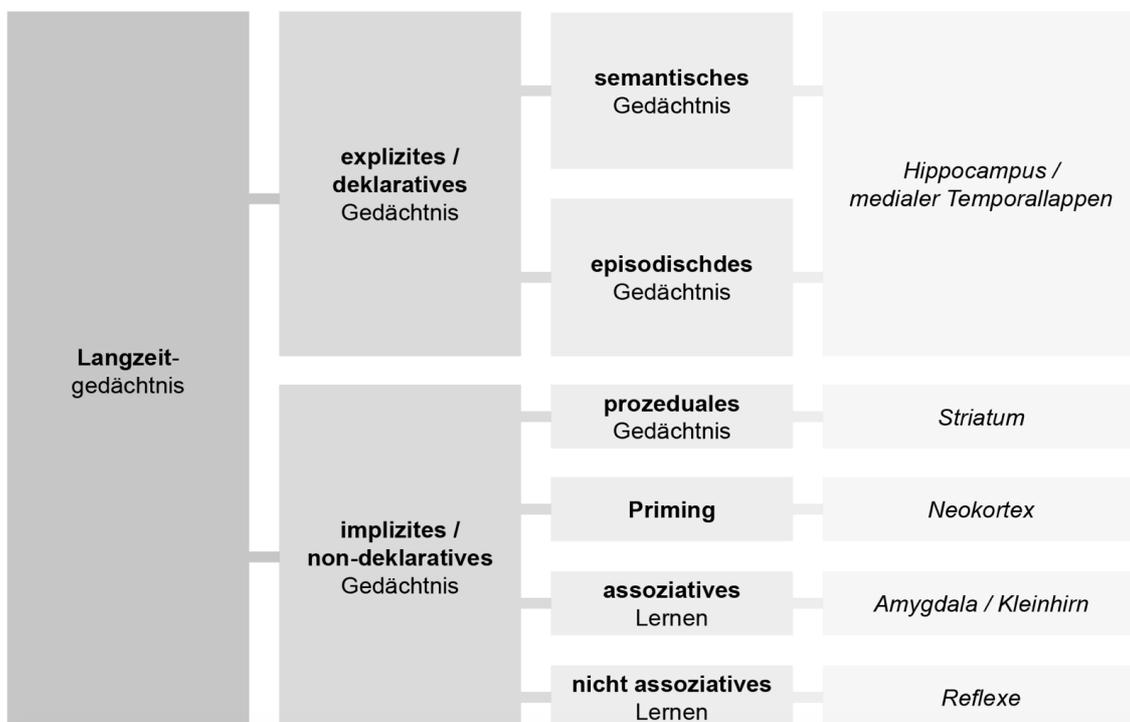


Abbildung 2: Taxonomie von Gedächtnissystemen nach Milner, B., Squire, L.R., Kandel, E.R. (1998)

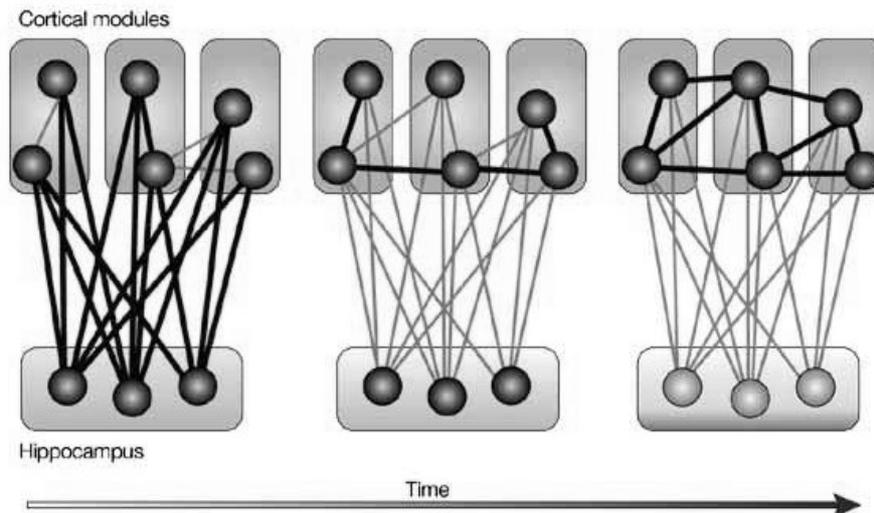
#### 1.2.4. Gedächtnisprozesse

Zusätzlich zur zeitlichen und inhaltlichen Aufteilung besteht die Betrachtung der Gedächtnisbildung in drei Phasen. Zunächst werden neu aufgenommene Informationen enkodiert, schließlich gefestigt (konsolidiert) und bei Bedarf wieder abgerufen (McGaugh, 2000). Diese Prozesse sind bei getrennter Betrachtung in ihrer Funktion besser zu verstehen. Zum Gelingen der jeweiligen Phase sind unterschiedliche Faktoren entscheidend. Beim Erwerb (Enkodierung) neuer Inhalte sind vor allem Aufmerksamkeit, Motivation und die Zahl der Wiederholungen wichtig ( Craik, 2002). Durch die Zuordnung zu bestehenden Gedächtnisspuren kann eine Bedeutungserkennung stattfinden. Ein entscheidender Faktor zur Filterung der aufgenommenen Informationen und Reize ist die Verarbeitungstiefe. Dabei werden Informationen nach Relevanz, Reizbeschaffenheit und Reizdauer unbewusst oder bewusst stärker oder schwächer enkodiert. Dabei steigt der kognitive Aufwand mit der Verarbeitungstiefe. Eine verbesserte Enkodierung führt in der Regel auch zu einer besseren Leistung im Abruf der gelernten Informationen (Parker et al., 2005).

Shimizu et al. konnten 2000 zeigen, dass der Konsolidierungsprozess in den Wochen nach der Enkodierung stattfindet. Dabei scheint die wiederholte Reaktivierung von NMDA-Rezeptoren (n-methyl-d-aspartat) in der CA1 Region des Hippocampus während der Konsolidierung neu gelernter Inhalte eine wichtige Rolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisspuren zu haben. (Shimizu et al., 2000, Shors et al., 2001). Gedächtnisinhalte in der Konsolidierungsphase sind anfällig für retroaktive Interferenz. So schwächen Lernaufgaben, die zeitlich mit der Konsolidierung der ursprünglichen Inhalte interferieren, den Konsolidierungsprozess ab. So ist die Abrufleistung schlechter, wenn der Konsolidierungsprozess durch eine zweite zu lernende Information ohne ausreichenden zeitlichen Abstand (in diesem Fall unter 5 Stunden) zu der ersten gelernten Information gestört wird (Shadmehr and Brashers-Krug, 1997).

Beim Abruf von deklarativem Wissen finden Transfers zwischen Hirnregionen statt. So spielt kurz nach Beendigung des Lernprozesses zunächst

hauptsächlich der Hippocampus die entscheidende Rolle. Je weiter der Konsolidierungsprozess jedoch läuft, desto unabhängiger wird der Abruf von hippocampalen Regionen, was durch den Transfer der Information in den Neocortex zu erklären ist (Squire and Zola-Morgan, 1991, Frankland and Bontempi, 2005). Dieser Informationstransfer in den Hippocampus ist am in Abbildung 3 schematisch dargestellt.



**Abbildung 3:** Modell für den Transfer von Informationen aus dem Hippocampus. Dieser fungiert zunächst als Aufnahmestelle und Vernetzungszentrale für neue Gedächtnisinhalte, in die kortikalen Regionen. Regelmäßige Aktivierung führt zu einer zunehmenden Stärkung der Gedächtnisspuren im Cortex, die sobald sie dort ausreichend stark konsolidiert sind im Hippocampus mehr und mehr verblassen (Frankland and Bontempi, 2005).

Als effektivster Zustand zur Systemkonsolidierung von neuen Gedächtnisinhalten wird der Schlaf angenommen. Das von Jan Born und Susanne Diekelmann im Jahr 2010 entwickelte Modell der aktiven Systemkonsolidierung ist dabei wie folgt zu verstehen (Diekelmann and Born, 2010). Neue Informationen werden zeitgleich in Kurzzeitspeicher und Langzeitspeicher aufgenommen. Anschließend werden die neuen Informationen repetitiv im Kurzzeitspeicher wiederholt, wodurch zeitgleich eine Wiederholung im Langzeitspeicher initiiert wird. Dadurch können neue Gedächtnisinhalte Schritt für Schritt verteilt und verarbeitet werden und somit relevante Informationen im Langzeitspeicher konsolidiert werden.

In diesem Prozess werden neue Erinnerungen zusammen mit bekannten Gedächtnisinhalten in Verbindung gebracht, die einem ähnlichen Kontext

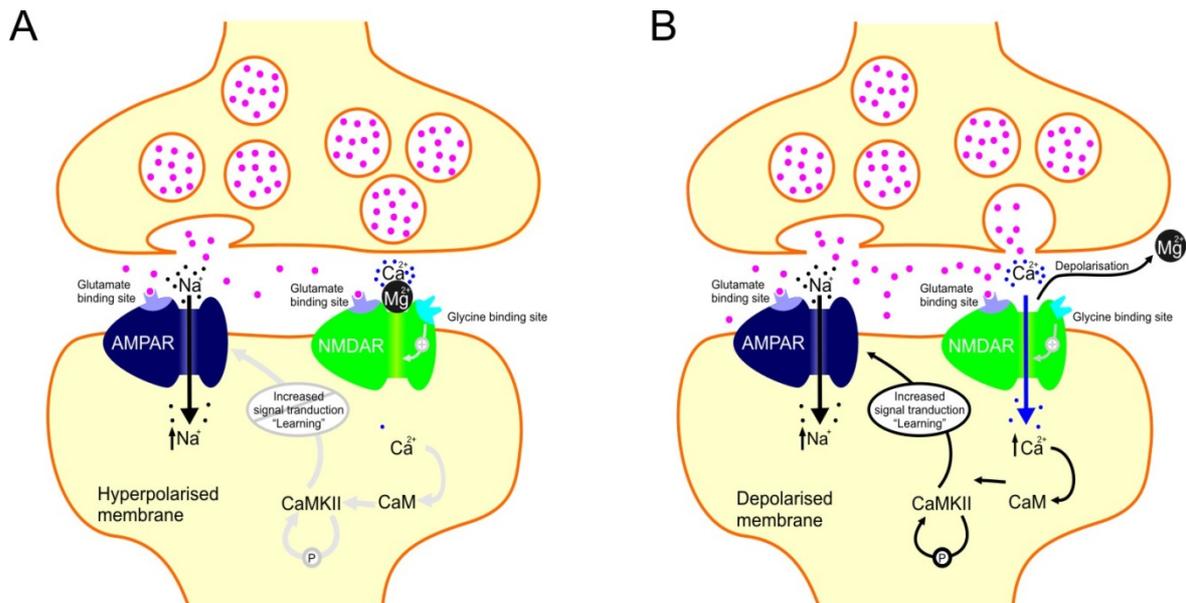
zugeordnet werden können. Somit agieren Kurz- und Langzeitgedächtnis als Partner, wobei der Kurzzeitspeicher kontinuierlich neue Erinnerungen in das bestehende Informationsnetzwerk des Langzeitgedächtnisses einpflegt. Somit erklärt sich durch die Kommunikation von zwei neuronalen Systemen mit dem Kurz- und Langzeitspeicher auch der Begriff der Systemkonsolidierung. Am ehesten lassen sich für deklarative Gedächtnisinhalte der Hippocampus dem Kurzzeitgedächtnis und die Hirnrinde (Neocortex) dem Langzeitspeicher zuordnen.

Geschützt vor dem konstanten Input von neuer Information, kann das Gehirn im Ruhezustand am besten den Langzeitspeicher organisieren. Der mit dem Schlaf einhergehende Bewusstseinsverlust sorgt somit durch die Vermeidung von störenden Interferenzen für eine geschützte Basis für die Systemkonsolidierung (Diekelmann and Born, 2010).

#### 1.2.4 Langzeitpotenzierung als Modell für Gedächtnisbildung

Schon im Jahr 1949 postulierte Donald O. Hebb, dass zwei Neurone, die zusammen feuern, über metabolische Prozesse ihre Verbindung stärken und somit die Grundlage des Lernens auf zellulärer Ebene schaffen (Hebb, 2005). Seine grundsätzliche Erkenntnis wurde mit der Weiterentwicklung des Modells der Langzeitpotenzierung bestätigt. Eine Schlüsselrolle nehmen die NMDA- und AMPA-Rezeptoren ein. Bei jeder Depolarisierung der Präsynapse wird der Neurotransmitter Glutamat freigesetzt. Dieses bindet an der synaptischen Endplatte am AMPA-Rezeptor. Dadurch erhöht sich die Offenwahrscheinlichkeit des AMPA-Rezeptors für Natrium. Mit dem Einstrom von Natrium wird wiederum ein Signal an der synaptischen Endplatte weitergeleitet, sie wird depolarisiert. Je stärker das exzitatorische postsynaptische Signal (ESPS) desto eher wird Magnesium am NMDA Rezeptor gelöst, welches ihn normal blockiert. Dadurch öffnet er sich für den Einstrom von Calcium in die Zelle. Durch erhöhte Konzentrationen von Calcium in der Zelle wird eine Calmodulin abhängige Kinase aktiviert. Diese phosphoryliert die AMPA Kanäle und erhöht somit ihre Öffnungswahrscheinlichkeit. Eine weitere Folge ist der verstärkte Einbau von

AMPA Kanälen in der synaptischen Endplatte. Neben den genannten kurzfristigen Folgen kommt es noch zusätzlich zur verstärkten Expression des Wachstumsfaktors BDNF („brain-derived neurotrophic factor“). Dieser bewirkt eine vermehrte Glutaminsynthese in der Präsynapse. (Kleckner and Dingledine, 1988, Mothet et al., 2000). Das System der Langzeitpotenzierung nach Malenka und Nicoll (1999) wird in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4:** Übersicht der zellulären Prozesse bei der Langzeitpotenzierung an zwei korrespondierenden Synapsen nach (Malenka and Nicoll, 1999)

Durch die beschriebenen Prozesse wird das postsynaptische exzitatorische Potential (EPSP) dauerhaft verstärkt. Diese Umbauprozesse befinden sich in einem ständigen Wandel. So sorgt die Plastizität des Gehirns über NMDA-abhängige Prozesse auch für eine Langzeitabschwächung der synaptischen Verbindungen (Malenka and Bear, 2004, Villarreal et al., 2002). LZP findet in verschiedensten Hirnregionen statt, ist aber vor allem im Bereich des Hippocampus im Rahmen der Gedächtnisforschung belegt (Bliss and Collingridge, 1993, Bliss and Collingridge, 2013)

## 1.2.5 Dopamin als Neurotransmitter

Der für diese Arbeit im Fokus stehende Transmitter Dopamin ist schon lange, unter anderem aufgrund seiner Rolle im Belohnungssystem, Gegenstand der Forschung. Die Dopaminrezeptoren lassen sich in 2 Hauptgruppen unterteilen. Unterschieden werden die D1-ähnliche Gruppe (D1/D5-Gruppe) und die D2-ähnliche Gruppe (D2/D3/D4) (Kebabian and Calne, 1979). Im Hippocampus findet sich eine besonders große Dichte postsynaptischer D1 und D2 Rezeptoren, deren Aktivierung einen bedeutenden Einfluss auf die Plastizität dieser Gehirnregion haben (Edelmann and Lessmann, 2013, Shohamy and Adcock, 2010). Insgesamt lassen sich mehrere dopaminerge Systeme unterscheiden. Diese finden sich in Mesencephalon, Diencephalon und Telencephalon. Im Mesencephalon, genauer im nigrostriatalen System hat Dopamin einen modulierenden Einfluss auf motorische Funktionen wie Bewegungsinitialisierung und Koordination im extrapyramidalen System. Bei Ausfall dieses Systems manifestiert sich die Parkinson Erkrankung (Lang and Lozano, 1998). Das ebenfalls im Mesencephalon gelegene mesolimbischen System setzt sich aus verschiedenen Arealen zusammen. So besteht ein Kommunikationsnetzwerk zwischen Substantia nigra rostralis und Area tegmentalis ventralis und Bulbus olfactorius und Amygdala. In Verbindung mit dem mesolimbischen System existiert eng verknüpft das mesocorticale System mit Projektionen zum frontalen Cortex und zum limbischen System. Hier werden Motivation und Emotion, aber auch kognitive Leistungen wie beim Lernen und der Gedächtnisbildung vermittelt (Mishkin and Appenzeller, 1987).

Bei modernerer Analyse des Hippocampus mit Hilfe von fMRT, konnte dessen Bedeutung beim Lernen von belohnten Inhalten bestätigt werden. Nach einem Retentionsintervall von 3 Wochen konnte bei den besser erinnerten, hoch belohnten Inhalten, eine stärkere Aktivierung des Hippocampus im fMRT festgestellt werden (Wittmann et al., 2005). Da erhöhte Motivation bei der Enkodierung, erreicht durch Belohnung, zu stärkerer Aktivierung des dopaminergen Systems, und daraus folgend zu einem verbesserten Erinnern führt, zeigt sich somit die enge Verbindung des dopaminergen Systems mit der

hippocampusabhängigen Gedächtnisbildung (Clos et al., 2019, Kempadoo et al., 2016, Knecht et al., 2004, Nyberg et al., 2016). Unterstützend für diese These erhöhte sich beim Lernen belohnter Inhalte die Synchronisierung von Neuronen des Nucleus Accumbens und den Neuronen des Hippocampus (Tabuchi et al., 2000).

Bei all diesen interregionalen Prozessen spielt Dopamin als Neurotransmitter mit seinen korrespondierenden Rezeptoren eine entscheidende, modulierende Rolle (Goto and Grace, 2005, Kempadoo et al., 2016, Kim et al., 2015, Pierce and Kumaresan, 2006).

Es konnte gezeigt werden, dass durch gezielte Belohnung die Ausschüttung von Dopamin aktiviert werden konnte. Es ergaben sich Hinweise auf die essentielle Rolle des Transmitters für die synaptische Plastizität und für diverse Lernsituationen (Schultz, 2013, Wise, 2004, Wise and Rompre, 1989, Schultz, 1998). So scheinen Belohnungen im Gegensatz zur Bestrafung sowohl das Lernen und den Abruf von deklarativen Inhalten, als auch von nicht-deklarativen Inhalten zu verbessern (Abe et al., 2011).

Der eingesetzte Dopaminantagonist Sulpirid blockiert selektiv die D2-ähnlichen Dopaminrezeptoren. Es wird für gewöhnlich als mittelstarkes Neuroleptikum in der Therapie von Schizophrenien und bei Depression eingesetzt (O'connor and Brown, 1982, Caley and Weber, 1995a).

## 1.3 Schlaf und Gedächtnis

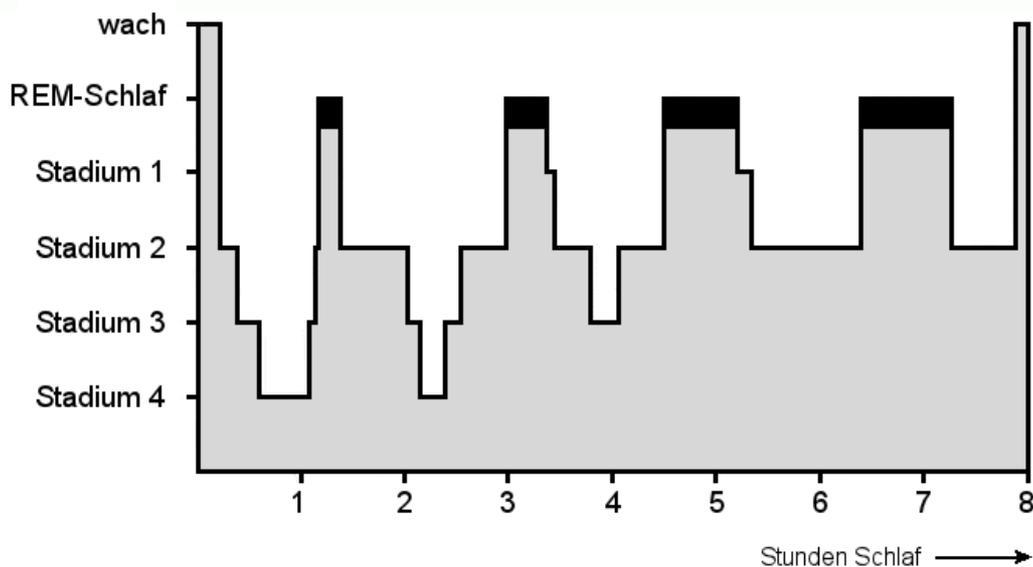
### 1.3.1. Schlafstadien

Der Nachtschlaf lässt sich durch die Aufzeichnung mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) in verschiedene Stadien aufteilen.

Diese zeichnen sich durch wiederkehrende Phasen unterschiedlich intensiver Hirnaktivität aus. Rechtschaffen und Kales postulierten in ihrer Arbeit von 1968 die immer noch gültige Aufteilung in fünf Schlafphasen (Rechtschaffen and Kales, 1968). Es werden Non-REM (Rapid Eye Movement) Schlaf und REM-

Schlaf unterschieden. Der Non-REM Schlaf lässt sich wiederum, je nach Schlaftiefe, in S1-S4 (Schlafphase 1 bis Schlafphase 4) unterteilen.

Am Anfang der Nacht steht kurz nach dem Einschlafen das Schlafstadium 1, welches einen Übergang zwischen Wachzustand und Schlaf darstellt und meist nur wenige Minuten andauert. Anschließend folgt das länger Andauernde Stadium 2. Bei optimaler Schlafarchitektur folgt nun die erste Phase des Tiefschlafs (Schlafstadium 3 + 4). Zumeist folgt dann nach ungefähr 40-100 Minuten der REM-Schlaf. Diese Folge von Schlafstadien wird nun zyklisch mit einer Dauer von 90-100 Minuten durchlaufen. Im Laufe der Nacht werden die Tiefschlafphasen immer kürzer und die REM-Schlaf Phasen länger (Carskadon and Dement, 2005). Eine beispielhafte Darstellung eines Hypnogramms über 8 Stunden Schlaf ist in Abbildung 5 zu finden.



**Abbildung 5:** Hypnogramm. Beispielhafte Aufteilung einer Nacht mit acht Stunden auf die verschiedenen Schlafphasen (wach, REM-Schlaf, Stadium 1, Stadium 2, Stadium 3 und Stadium 4). Wobei Stadium 3 und 4 die Tiefschlafphasen repräsentieren.

Zunächst folgt dem Schließen der Augen noch vor dem Eintreten in die erste Schlafphase der entspannte Wachzustand. In dieser Phase zeigt sich im EEG typischerweise ein Alpha-Rhythmus (8-13 Hz). Dabei zeigen sich im EOG noch typischerweise viele Bewegungen und noch eine relativ hohe muskuläre Grundspannung im EMG.

Etwa 5 % des Gesamtschlafs wird in **Phase 1** verbracht. Die Frequenz der im EEG gemessenen Wellen wird langsamer (2-7 Hz), es können langsame rollende Augenbewegungen in der Elektrookulographie (EOG) registriert werden. Zudem sinkt typischerweise die Aktivität im Elektromyogramm (EMG).

Das **Schlafstadium 2** nimmt mit für gewöhnlich ca. 50 %, den größten Teil des Schlafes ein. Die Wellenfrequenz verlangsamt sich noch weiter und es treten Schlafspindeln auf, die sich durch eine Frequenz von 12-14 Hz über einen Zeitraum von 0,5 bis 1,5 Sekunden auszeichnen. Durch ein frontales oder zentrales Amplitudenmaximum entsteht der optische Eindruck einer Spindel. Das zweite zu beobachtende Charakteristikum sind K-Komplexe. Sie zeigen zunächst steile negative Auslenkung, direkt gefolgt von einer positiven Spitze. Die Dauer beträgt für gewöhnlich eine Sekunde mit einer Frequenz von 0,8 bis 4 Herz.

Die **Schlafstadien 3+4** lassen sich beide dem Tiefschlaf zuordnen. Diese Schlafphase wird auch aufgrund der sehr langsamen Frequenz als Slow Wave Sleep (SWS) oder Delta-Schlaf bezeichnet. Ab einem Anteil von 20 % Delta Wellen (0,5 – 2 Hz) sprechen wir von Schlafstadium 3. Sobald die „Slow Waves“ (Frequenz von 0,5 – 2 Herz und Amplituden von mehr als 75  $\mu$ V) mehr als 50% einnehmen wird Stadium 4 „gescored“, die tiefste Phase des Nachtschlafs.

Die übrigen 20-30% Prozent der Zeit zeichnen sich durch **REM-Schlaf** aus. In dieser, auch als paradoxer Schlaf bezeichneter Phase, kommt es zur Schlaflähmung bei einer EEG Aktivität, die dem Wachzustand ähnelt. Typisch sind eine Mischung aus Thetawellen und Alphawellen mit einer Frequenz von 4-8 Hz. Dazu ist oft auch rege Beta Aktivität zu beobachten, die sonst typisch für den wachen Zustand ist. Namensgebend sind die schnellen, ruckartigen Augenbewegungen (rapid eye movement). Zudem steigen in dieser Phase sowohl Blutdruck als auch Puls merklich an (Rechtschaffen and Kales, 1968). Die zu diversen Schlafphasen sind nach dem Modell von Rechtschaffen und Kales in Abbildung 6 dargestellt.

	Wach	REM	S1	S2	S3	S4
<b>EEG</b>	$\alpha^*$	$\Theta$	$\Theta, \alpha < 50\%$	$\Theta$	$\delta$	$\delta$
Amplitude [ $\mu$ V]	20-50				>75	>75
Frequenz [Hz]	8-12	4-7	4-7, 8-12 bei $\alpha$	4-7	0,5-2	0,5-2
Besonderheiten		Sägezahnwellen		K-Komplex, Schlafspindeln		
<b>EOG</b>	Blickbewegungen	schnelle Bewegungen	Augenrollen	kaum messbar		
<b>EMG</b>	aktiv	kaum messbar	mit zunehmender Schlaftiefe abnehmend			

$\alpha$  = alpha-,  $\Theta$  = theta-,  $\delta$  = delta-Aktivität. \* = bei geschlossenen Augen. Sägezahnwellen = sägezahnförmige Wellen im  $\Theta$ -Bereich. K-Komplex = biphasische, initial negative Welle mit einer Frequenz von 0,5-2 Hz und einer Amplitude von 50-75  $\mu$ V. Schlafspindel = 12-14 Hz-Spindel mit erst zunehmender und dann abnehmender Amplitude.

**Abbildung 6:** Kriterien der Schlafarchitektur nach Rechtschaffen und Kales 1968

### 1.3.2 Neuromodulatoren und Schlaf

Die Einflüsse von Neuromodulatoren und Transmittern, sowohl auf die Schlafarchitektur als auch auf die Gedächtniskonsolidierung, sind ein zentraler Gegenstand der Forschung. So finden sich jeweils typische Konzentrationen von Botenstoffen in den unterschiedlichen Schlafstadien (Pace-Schott and Hobson, 2002). So lässt sich während der SWS-Phasen eine erhöhte Konzentration von Prolaktin, Wachstumshormonen und des Gonadotropins feststellen (Spiegel et al., 1994, Spratt et al., 1988). Im Gegensatz dazu erreichen die Konzentrationen von Acetylcholin und Cortisol während der ersten Schlafhälfte bei verstärkter Tiefschlafaktivität ihr Minimum (Weitzman et al., 1971, Marrosu et al., 1995). Die Noradrenalin und Serotoninlevel sind im SWS auf einem mittleren Niveau relativ stabil (Diekelmann and Born, 2010). Die Glutamatspiegel, die nach dem Übergang vom wachen Zustand in die SWS Phase zunächst abfallen zeigen eine steigende Konzentration während REM-Schlaf Phasen und damit vor allem in der 2. Hälfte des Nachtschlafs (Dash et al., 2009). Des Weiteren steigen im REM-Schlaf die Konzentrationen von Cortisol und Acetylcholin deutlich an, Noradrenalin und Serotonin hingegen erreichen hier ihr Minimum (Diekelmann and Born, 2010). Die Konzentrationsunterschiede bei der GABA ( $\gamma$ -

Aminobuttersäure) sind vor allem durch die Modulierende Wirkung auf den Schlaf zu erklären. So ist die Konzentration am Höchsten im Schlaf und im speziellen während der SWS Phase (Vanini et al., 2012).

Sowers et al. haben sich 1984 mit der Schwankung des Dopaminspiegels im Blutplasma in männlichen Probanden beschäftigt und kamen zu dem Ergebnis, dass dieser einem zirkadianen Rhythmus folgt und nachts einen Konzentrationspeak zeigt (Sowers and Vlachakis, 1984).

Die erläuterten Schwankungen bei den Neurotransmittern haben einen starken Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung, worauf im Folgenden Kapitel näher eingegangen werden soll.

### 1.3.3 Reaktivierung und Gedächtniskonsolidierung im Schlaf

#### *1.3.3.1 Gedächtniskonsolidierung und Schlaf*

Die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Schlaf und Gedächtnis beschäftigt Wissenschaftler schon seit vielen Jahrzehnten. Den ersten systematischen Ansatz in diesem Feld erbrachten im Jahre 1924 Jenkins und Dallenbach. Dabei teilten sie ihre Probanden einer Wach- und einer Schlafbedingung zu. In der Schlafbedingung lernte der Teilnehmer beliebige Silben vor einer Periode von 8 Stunden Nachtschlaf. In der Wachbedingung wurden die Worte morgens vor einer entsprechenden Wachphase gelernt. Anschließend wurden die Inhalte 8, 16 und 24 Stunden nach dem Lernen abgefragt. Die Schlafbedingung zeigte in der Abfrage bessere Resultate sowohl in der Abfrage nach 8 Stunden, als auch nach 24 Stunden (Jenkins and Dallenbach, 1924). Aufbauend auf dieser grundlegenden Erkenntnis um die Bedeutung des Schlafs bei der Gedächtnisbildung haben sich seitdem viele Forscher dieser Fragestellung gewidmet und wurden auch mit anderem Lerninhalt bestätigt (Van Ormer, 1932, Fowler et al., 1973, Plihal and Born, 1997, Idzikowski, 1984).

Mit der Arbeit von Plihal und Born im Jahr 1997 konnte ein großer Schritt gemacht werden. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen einzelnen Schlafphasen und den gelernten Inhalten. So untersuchten die beiden Forscher den Einfluss von REM-Schlaf und Tiefschlaf (SWS) auf das Erlernen von prozeduralen bzw. deklarativen Inhalten. Daraus leiteten sie die „Zwei-Prozess-Hypothese“ ab. Diese besagt, dass prozedurale Inhalte vor allem im REM-Schlaf konsolidiert werden und deklarative Inhalte im Wesentlichen während des Tiefschlafs. (Plihal and Born, 1997, Gais and Born, 2004, Marshall et al., 2006, Diekelmann et al., 2009).

In einer Arbeit von Gais und Born im Jahr 2004 konnte gezeigt werden, dass durch künstlich induzierte erhöhte cholinerge Aktivität, die Gedächtniskonsolidierung gestört wird. Hierzu setzten sie den Cholinesterasehemmer Physostigmin in der ersten Hälfte des Nachtschlafs ein. Daher wird angenommen, dass eine Reaktivierung von Gedächtnisinhalten im Hippocampus von einer niedrigen AcetylcholinKonzentration, wie sie auch im SWS vorkommt profitiert (Gais and Born, 2004). Ein zweiter Faktor, der im Tiefschlaf beobachtet werden kann sind die langsamen oszillierenden Wellen (< 1 Hz), die von einer Synchronisierung der Aktivität zwischen Neocortex und Hippocampus herrühren und somit die Reaktivierung von gelernten deklarativen Lerninhalten verbessern (Lestienne et al., 1997, Peigneux et al., 2006). Dies wurde auch in einer Arbeit von Marshall et al. im Jahr 2006 bestätigt. Indem sie mittels transkranieller Applikation von Oszillationen mit 0,75 Hz künstlich Slow Waves induzierten und anschließend eine Verbesserung der Erinnerung von deklarativen Inhalten beobachteten (Marshall et al., 2006).

Plihal und Born belegten 1999 die wichtige Rolle von REM Schlaf für die Konsolidierung prozeduraler Inhalte. Dazu mussten die Teilnehmer deklarative und prozedurale Inhalte lernen. Abgefragt wurde nach einem Retentionsintervall von 3 Stunden jeweils in der ersten Nachthälfte oder in der zweiten Nachthälfte. Es zeigte sich, dass jene Probanden, die in der zweiten Nachthälfte (mit höheren Anteilen von REM-Schlaf) ungestört schliefen, bessere Leistungen im Abruf der prozeduralen Inhalte zeigten. Umgekehrt waren jene Probanden, die die frühe

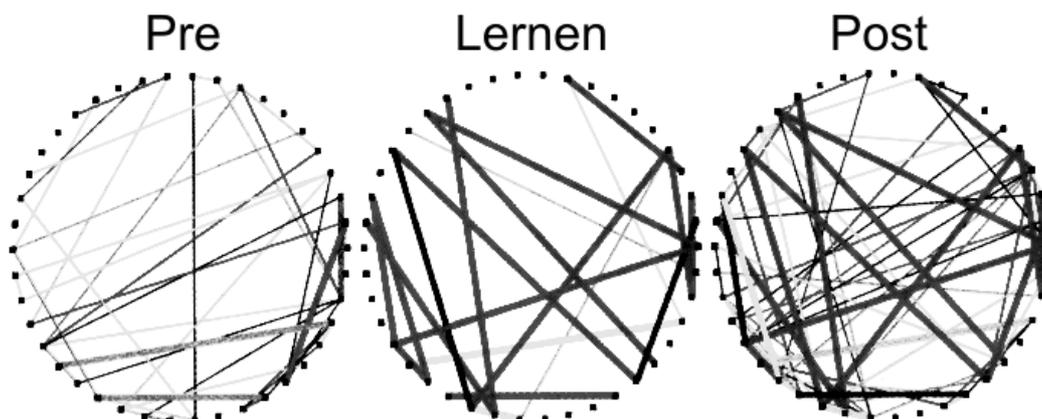
Nachthälfte (mit höherem Anteil an SWS) ungestört schlafen konnten, besser im Erinnern der deklarativen Gedächtnisinhalte (Plihal and Born, 1999, Tucker et al., 2006). Einige EEG-Charakteristika und Neurochemische Eigenschaften des REM-Schlafs konnten als bedeutsam für das Erlernen von prozeduralen Inhalten identifiziert werden. So ist die cholinerge Aktivität im Gehirn während des REM-Schlafs ähnlich hoch wie im wachen Zustand. Dies könnte über die Erhöhung der Expression von „Immediate Early Genes“ und einer erhöhten Ausprägung der Langzeitpotenzierung die Plastizität des Gehirns unterstützen und somit zu einer verbesserten Konsolidierung von gelernten Inhalten führen (Diekelmann and Born, 2010, Ribeiro et al., 2002).

Zudem ließen sich auch typische Muster im EEG identifizieren, die mit REM-Schlaf und verbessertem prozeduralem Lernen korrelieren. Dazu zählt eine hohe Ponto-genikulär-occipitale- (PGO) Aktivität und Theta Wellen (4-8 Hz) im EEG. So fand sich bei Ratten eine starke PGO-Aktivität für 3-4 Stunden im REM Schlaf, die mit einer verbesserten Leistung im „Active Avoidance Test“ einhergehen und assoziiert wurde mit Erhöhter Expression von „Immediate Early Genes“ im hinteren Hippocampus für 3 Stunden nach diesem Training (Datta, 2000, Ulloor and Datta, 2005). Die zu beobachtende Theta Aktivität während des REM-Schlafs wird in Verbindung gebracht mit hippocampalen Wiederholungsschleifen von Erinnerungen (Poe et al., 2000).

#### *1.3.3.2 Reaktivierungsprozesse im Schlaf*

Im wachen Gehirn erreichen uns Informationen unserer Umgebung und werden über den entorhinalen Cortex zum Hippocampus geleitet. Im Schlaf kehrt sich dieser Prozess um und es werden Informationen aus dem Neocortex wieder in Richtung Hippocampus zur Verarbeitung geleitet (Frankland and Bontempi, 2005). Dieser Neocortico-Hippocampale Transfer scheint in Verbindung mit den auftretenden Theta- bzw. Gamma Wellen im EEG zu stehen (Buzsaki, 1998). Im Tiermodell mit Ratten konnte gezeigt werden, dass sich die Muster (das feuern bestimmter Neuronennetzwerke), die während der Ausführung einer Aufgabe im

wachen Zustand beobachtet wurden, im Schlaf wiederholen. Dies lässt vermuten, dass die gelernten Inhalte im Schlaf durch die Reaktivierung konsolidiert werden (Nadasdy et al., 1999, Lee and Wilson, 2002, Siapas and Wilson, 1998). Eine gute Veranschaulichung der zugrundeliegenden Prozesse im Hippocampus bei Ratten zeigten Wilson et al. 1994 indem sie Neuronenverbindungen von sogenannten „place Cells“ im Hippocampus im Tiefschlaf vor dem Lernen, während dem Lernen und im Tiefschlaf danach aufzeigten. Dabei wurde deutlich, dass die Zellen, die während der gestellten Lernaufgabe gemeinsam feuerten, ebenfalls im Schlaf ein gemeinsam aktiv waren. Somit schienen sich diese Gedächtnisspuren im Schlaf zu verfestigen und konsolidieren (Wilson and McNaughton, 1994). In Abbildung 7 ist die Neuronenaktivität im Hippocampus der Ratte schematisch präsentiert.



**Abbildung 7:** Neuronenaktivität im Hippocampus einer Ratte. Im Tiefschlaf vor dem Lernvorgang (Pre) bzw. danach (Post) und während des Lernprozesses selbst (Lernen). Die Neurone („place cells“) sind durch die Punkte des Kreises repräsentiert und die Linien stehen für die Aktivität zwischen den jeweiligen Zellen. Je stärker die Linie, desto aktiver die Verbindung. (nach Wilson & McNaughton, 1994)

Louie K. und Wilson machten 2001 ähnliche Beobachtungen bei der Betrachtung der Informationsverarbeitung im REM-Schlaf (Louie and Wilson, 2001). Im Jahr 2000 konnte mit Hilfe einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein Hinweis auf die Bedeutung des REM-Schlafs bei der Verarbeitung neuer Inhalte im Menschen erbracht werden. So wurde den Versuchspersonen eine Reaktionsaufgabe gestellt, die sie vor dem Schlaf ausführen sollten und dabei registriert welche Hirnregionen besonders aktiv waren. In den

identifizierten Hirnarealen fand sich im Folgenden eine erhöhte Durchblutung im REM-Schlaf (Maquet et al., 2000).

### *1.3.3.3 „Active System Consolidation“*

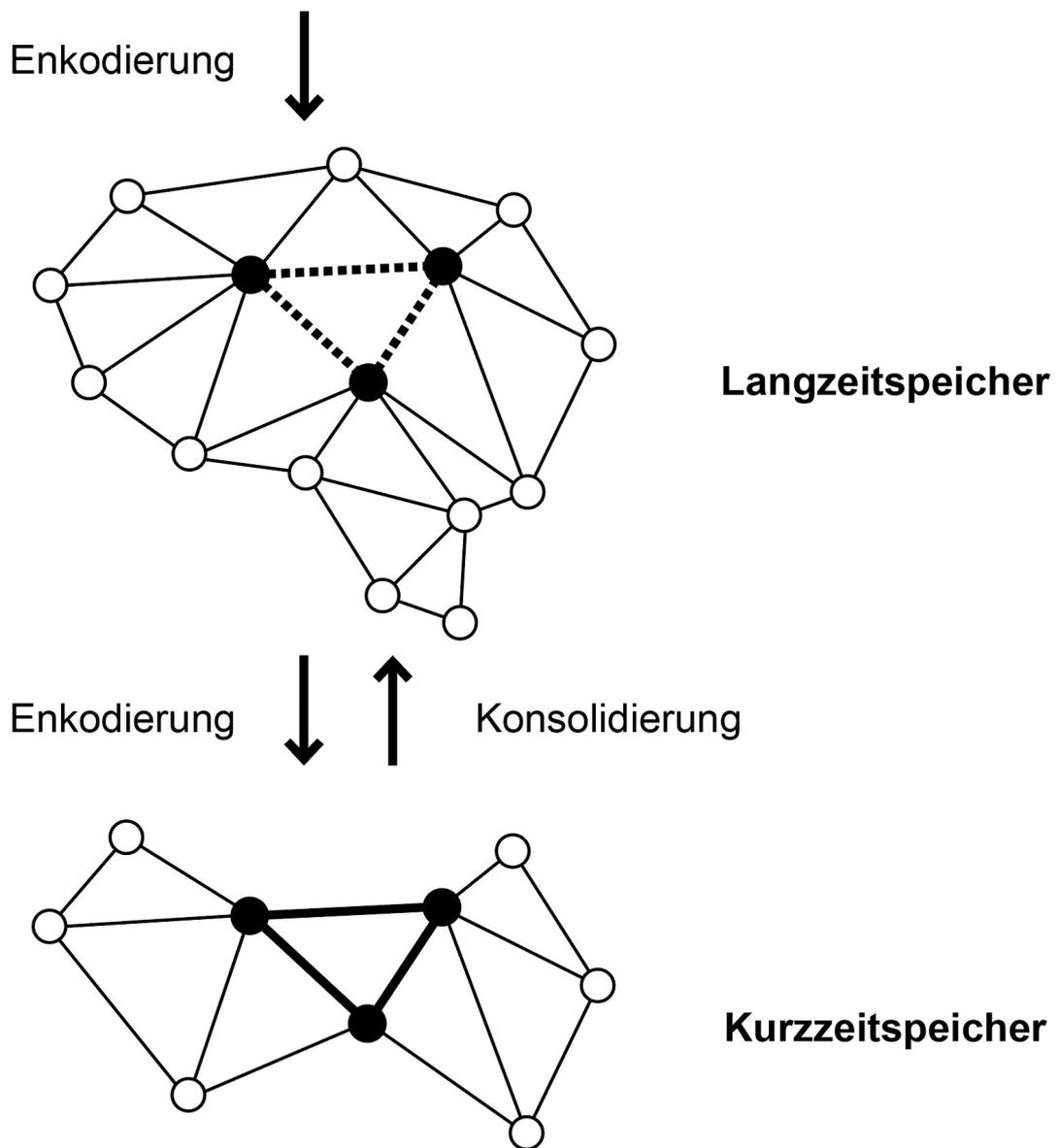
Die führende Theorie zur Konsolidierung von Gedächtnisinhalten im Schlaf ist die „Active-System-Consolidation“ (Born and Wilhelm, 2012). Ein grundlegendes Problem zur Erklärung der Systemkonsolidierung ist das Stabilitäts-Plastizität Dilemma. Dabei stellt sich die Frage, wie ein neuronales Netzwerk plastisch, also flexibel und dennoch stabil bleiben kann. Also, dass neue Inhalte gelernt werden können, ohne dass Alte dafür überschrieben werden. Mit der „zwei Prozess-Hypothese“ (Wie in Kapitel 1.3.3.1 erwähnt) wurde ein Modell entwickelt, das dieses Dilemma wie folgt auflöst (McClelland et al., 1995, Rasch and Born, 2007, Frankland and Bontempi, 2005). Demnach existiert ein Speicher für rasche Informationsaufnahme und der Möglichkeit zur vorübergehenden Speicherung von neuen Gedächtnisinhalten, also der Kurzzeitspeicher. Daneben steht der Langzeitspeicher, der langsamer lernt, aber Informationen lange speichern kann. Neu aufgenommene Informationen werden in beiden Speichersystemen parallel aufgenommen (enkodiert) (Buzsáki, 1989). In der Folge werden die Erinnerungsspuren immer wieder im Kurzzeitspeicher reaktiviert. Diese Prozesse stimulieren ebenfalls die Verfestigung der Inhalte im Langzeitspeicher. So fungiert der Kurzzeitspeicher durch Reaktivierung und Einordnung neuer Gedächtnisspuren in bekannte Muster als Lernpartner für das Langzeitgedächtnis. Im Schlaf, ohne zu enkodierenden neuen Input, arbeiten die beiden Gedächtnissysteme aktiv an der Konsolidierung gelernter Erinnerungen in den Langzeitspeicher (Diekelmann and Born, 2010).

Im wachen Gehirn werden neue Eindrücke zunächst parallel in Hippocampus und Neocortex enkodiert. Durch wiederholte Tiefschlafepisoden werden diese neuen Gedächtnisspuren immer wieder reaktiviert und verfestigen sich somit immer deutlicher im Neocortex (Rasch et al., 2007). Somit arbeiten Kurz- und Langzeitgedächtnis als zwei Systeme an der Etablierung neuer

Erinnerungen. Diese Prozesse werden als Aktive Systemkonsolidierung bezeichnet.

Die aktive Systemkonsolidierung ist untrennbar mit dem Schlaf verbunden. In Tiefschlafphasen nach dem Lernen werden die neu enkodierten Inhalte in Hippocampus und Neocortex reaktiviert und verknüpft (Girardeau et al., 2009). Dabei werden die Slow Waves im EEG als Korrelat für die Kommunikation zwischen Kortex und Hippocampus gesehen welche die dauerhafte Speicherung im Cortex ermöglicht (Marshall and Born, 2007, Sirota and Buzsáki, 2005).

Mit Hilfe von diversen, die Hirnaktivität abbildenden Verfahren (EEG, fMRT, PET) konnte gezeigt werden, dass Erinnerungen im Schlaf vor allem zwischen Hippocampus und präfrontalen Cortex übertragen werden (Gais et al., 2007, Takashima et al., 2006). Nicht alle Informationen scheinen mit der gleichen Gewichtung gespeichert zu werden. So konnten Robertson et al. 2004 zeigen, dass bewusst gelernte Bewegungsabläufe im Schlaf besser konsolidiert werden, als unbewusst gelernte Inhalte (Robertson et al., 2004). Somit scheint das Hippocampal-Präfrontale Netzwerk auch eine Rolle bei der Auswahl der zu speichernden Gedächtnisspuren zu spielen. Eine Darstellung der Prozesse bei der Systemkonsolidierung findet sich in Abbildung 8.



**Abbildung 8.** Modell der aktiven Systemkonsolidierung (Diekelmann and Born, 2010). Neue Informationen werden zunächst sowohl im Langzeitspeicher als auch im Kurzzeitspeicher aufgenommen. Anschließend werden die neuen Informationen wiederholt im Kurzzeitspeicher reaktiviert, was wiederum eine wiederholte Aktivierung im Langzeitspeicher fördert. Somit werden neue Gedächtnisinhalte mit diesen Reaktivierungsprozessen im Langzeitspeicher konsolidiert. Es kommt also zur aktiven Systemkonsolidierung zwischen zwei neuronalen Systemen.

#### *1.3.3.4 Belohnungslernen und Schlaf*

Der positive Einfluss von Belohnungen auf das Erinnern von gelernten Inhalten konnte bereits vielfach gezeigt werden. Adcock et al. führten im Jahr 2006 eine Humanstudie zum Thema Belohnungslernen und Schlaf durch. Dabei führte antizipierte hohe monetäre Belohnung beim Wiedererkennen vorher gelernter Szenen zu besseren Leistungen beim Abruf als erwartete niedrige monetäre Belohnung. Durch den Einsatz von fMRT konnten jene Hirnregionen identifiziert werden, die beim Enkodieren der hoch belohnten Informationen verstärkt aktiv waren. Dies waren die ATV-Region, der Hippocampus und der Nucleus accumbens (Adcock et al., 2006). Auch in Versuchen mit Ratten zeigten sich die genannten Regionen beim Belohnungslernen aktiviert (Lansink et al., 2009). Im Schlaf konnte eine enge Verzahnung zwischen Hippocampus und ventralem Striatum gefunden werden (Pennartz et al., 2004). Des Weiteren bestehen Hinweise, dass sich die Plastizität im Hippocampus unter dem Einfluss von Dopamin verbessert. So unterstützten dopaminerge Inputs aus dem Mesencephalon (Substantia nigra) die Langzeitpotenzierung im Hippocampus und verbesserten die Gedächtniskonsolidierung (Wittmann et al., 2005).

Eine ebenfalls diskutierte Theorie zur Rolle des Dopamins bei der Gedächtnisbildung besagt, dass neue Inhalte während der Enkodierung bei hoch antizipierter Belohnung mit dopaminergener Unterstützung markiert werden und anschließend während des Nachtschlafs verstärkt wiederholt werden. Somit hätte Dopamin keinen direkten Einfluss auf die präferentielle Konsolidierung belohnter Inhalte im Schlaf. Unterstützend für diese These kann eine Studie von McNamara et al. aus dem Jahr 2014 herangezogen werden. Mäusen wurde mit Hilfe von optogenetischer Stimulation im Hippocampus das Dopaminlevel erhöht, was zu einer verstärkten Wiederholung in dieser Phase gelernter Gedächtnisspuren in der folgenden Schlafphase führte (McNamara et al., 2014).

In Zusammenschau lassen sich starke Belege für eine eng verbundene Feedbackschleife zwischen Hippocampus, ATV und ventralem Striatum unter Beteiligung dopaminergener Neurone beim Belohnungslernen finden. (Valdés et al., 2015, Lisman and Grace, 2005, Goto and Grace, 2005, Kempadoo et al.,

2016). Zum genaueren Verständnis des dopaminergen Einflusses auf die Gedächtnisbildung wurde diese Studie durchgeführt.

## 1.4 Zielsetzung und Hypothesen

Bei der Kommunikation der vernetzten Neuronen, die für die Gedächtnisbildung verantwortlich sind spielen verschiedene Neuromodulatoren eine Rolle (Vanini et al., 2012, Dash et al., 2009, Marrosu et al., 1995, Sowers and Vlachakis, 1984). Die Rolle der dopaminergen Netzwerke bei der Gedächtnisbildung sollte in dieser Studie genauer untersucht werden. Die Vorgängerstudie von Feld, Besedovsky et al. im Jahr 2014, konnte mit Hilfe des Dopaminagonisten Pramipexol zeigen, dass Dopamin einen Einfluss auf die schlafabhängige Gedächtnisbildung hat. Die verbesserte Konsolidierung von hoch belohnten Inhalten über niedrig belohnten Inhalten wurde durch den Medikamenteneinsatz nivelliert (Feld et al., 2014). Einschränkend muss angemerkt werden, dass sich jedoch unter dem Einfluss von Pramipexol eine erheblich gestörte Schlafarchitektur zeigte, so dass dieser Störfaktor eine generelle Gesamtbeurteilung der Rolle des Dopamins erschwert. In der durchgeführten Studie setzen wir uns erneut mit der Fragestellung auseinander, um die Bedeutung des Dopamins bei der Gedächtniskonsolidierung weiter zu eruieren.

Das verwendete Medikament Sulpirid ist ein atypisches Neuroleptikum, dass über eine selektive, kompetitive D2 Hemmung wirkt (Caley and Weber, 1995b). Durch die Medikamentenwirkung erwarteten wir eine Beeinträchtigung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung. Die Hypothese zu den zu erwartenden Ergebnissen ist, dass die Blockade der D2 Dopaminrezeptoren während eines Retentionsintervalls mit Schlaf die stärkere Konsolidierung belohnter Inhalte verhindert (A1).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Dauer

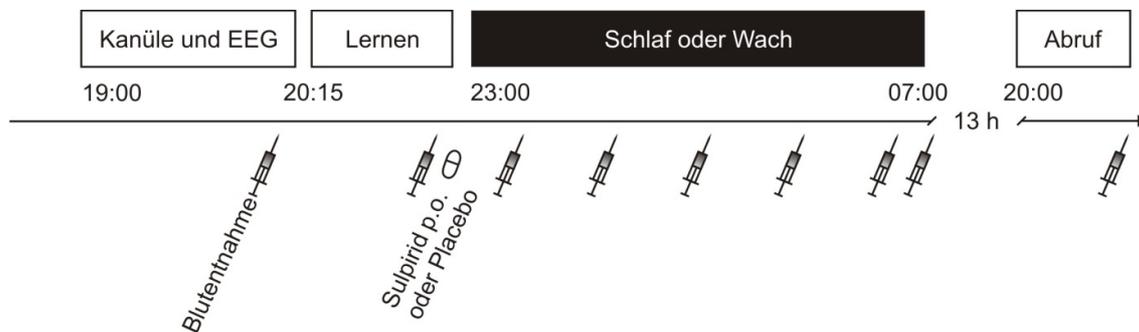
Die Studie folgte einem balancierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-Over Design. Dabei durchläuft der Proband beide Versuchsbedingungen nacheinander mit einem zeitlichen Retentionsintervall zwischen den einzelnen Sitzungen. Dieses mindestens 2-wöchige Intervall (auch „Wash-Out Phase“ genannt) dient dazu, eine verzögerte Wirkung der Behandlung auszuschließen und zum zweiten Experimentalzeitpunkt wieder von den gleichen Ausgangsparametern ausgehen zu können (Jones and Kenward, 2014). Die Reihenfolge der Versuchsbedingungen wurde über die Probanden hinweg ausbalanciert und unterschied sich lediglich in der Gabe des Placebos oder der Medikation. Dies geschah wie erwähnt doppelblind, also ohne das Wissen der Teilnehmer oder des Versuchsleiters. Die Teilnehmer unserer Studie verbrachten je zwei Versuchssitzungen mit Übernachtung und zwei Abrufabende (ca. 1,5 Stunden) im Schlaflabor. Davor war zunächst eine Eingewöhnungsnacht zu absolvieren. Dabei verbrachten die Probanden eine Nacht mit polysomnographischer Überwachung und Venenverweilkanüle im Schlaflabor zur Gewöhnung an die Bedingungen vor den Versuchsnächten. Die Probanden schliefen in der Versuchssitzung für 8 Stunden. In der Sulpirid-Bedingung bekamen die Probanden eine Dosis von 800 mg, p.o. Sulpirid vor dem Schlafen, in der anderen erhielten sie ein Placebo in der gleichen Darreichungsform. Während der Termine im Schlaflabor erfolgten wiederholte Blutentnahmen. Die Dauer der Teilnahme für jeden Probanden bewegte sich in der Regel zwischen 2 und 4 Wochen.

## 2.2 Studienpopulation

Für die Untersuchungen wurden 20 gesunde, junge Männer rekrutiert. Das Durchschnittsalter betrug 25.30 ( $SD = 3.47$ ). Drei von ihnen mussten im Nachhinein aufgrund von nicht suffizientem Nachtschlaf ausgeschlossen werden. Auf die Einbeziehung von Frauen wurde aufgrund der hormonellen Schwankungen während des weiblichen Zyklus und des Einflusses von Sulpirid auf die Prolaktinausschüttung verzichtet. Die Teilnehmer waren normalgewichtig (BMI durchschnittlich  $23.38 \text{ kg/m}^2$  ( $SD = 1.53$ )), der deutschen Sprache auf Muttersprachniveau mächtig und besaßen mindestens die Fachhochschulreife. Zudem konnten nur Nichtraucher eingeschlossen werden. Darüber hinaus stellte ein normaler, nicht durch Schichtarbeit oder Interkontinentalflüge gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus in den letzten 6 Wochen vor geplanter Studienteilnahme ein Kriterium dar. Des Weiteren mussten die Interessenten die medizinische Voruntersuchung ohne Normdeviation absolvieren. Dies beinhaltete zum Beispiel die Blutdruck- und Pulsmessung, sowie die Feststellung einiger Blutwerte um diverse organische Erkrankungen (z.B. durch Nieren- oder Lebererweiterungen) im Vorhinein erkennen und ausschließen zu können. Schließlich wurden bei der medizinischen Untersuchung auch die medikamentösen Gegenanzeigen abgefragt: Überempfindlichkeit gegen Sulpirid oder Benzaminderivate, akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel (Opiate)- oder Psychopharmaka-Vergiftung, Psychosen, Epilepsie, Hirnorganische Erkrankungen, Morbus Parkinson und auch eine bestehende Hyperprolaktinämie.

Die Probanden wurden mittels Rundmails über den Studentenverteiler und über Aushänge auf dem Universitätsgelände rekrutiert. Alle Probanden wurden über die Studie und das eingesetzte Medikament aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Die Ethikkommission der Universität Tübingen hat die Studie genehmigt.

## 2.3 Studienablauf



**Abbildung 9:** schematischer Ablauf eines Untersuchungstermins (Kanülen stehen für geplante Blutentnahmen)

Am Abend der jeweiligen Versuchsnacht sollten sich die Probanden um 19 Uhr im Schlaflabor der Medizinischen Klinik Tübingen einfinden. Nach dem Ausfüllen eines Probandenblatts zu Gesundheit, Stress und Schläfrigkeit wurde zunächst eine periphere Venenverweilkanüle (PVK) in dem Unterarm, meist der Ellenbeuge platziert. Danach folgte das Abendessen. Im Anschluss wurden EEG, EKG und EOG am Probanden angelegt. Eine Stunde nach Applikation der Kanüle folgte die erste Blutentnahme. Im Anschluss folgten die Lernaufgaben, wobei zuerst die Belohnungsaufgabe (Bilder lernen) und danach die deklarative Aufgabe (Wortpaare lernen) durchgeführt wurde. Im Folgenden mussten die Probanden die prozedurale Aufgabe absolvieren (Fingertapping). Nach weiteren Fragebögen zur Befindlichkeit folgte um 22:45 Uhr eine weitere Blutentnahme und kurz vor dem Zu Bett gehen, die Einnahme des Placebos oder Verums. Von 23 Uhr bis 7 Uhr morgens schliefen die Probanden mit polysomnografischer Überwachung (EEG, Augenbewegungen, Muskeltonus und EKG). Ab 0:30 Uhr wurden alle 1,5 Stunden weitere Blutentnahmen von jeweils 15.4 ml durchgeführt. Morgens wurde, 15 Minuten nach dem Wecken um 7:00 Uhr, ein weiteres Mal Blut entnommen. Daraufhin konnten die Probanden duschen und das Labor verlassen. Um ca. 20 Uhr kehrten die Probanden zurück. Zunächst folgte die Abfrage der Befindlichkeit, anschließend ein Vigilanztest und in der

Folge die Abrufsitzen der prozeduralen und deklarativen, sowie der Belohnungsaufgabe. Abschließend wurde nochmals Fragebögen zur Befindlichkeit ausgefüllt. Es folgte kurz vor Ende noch die Letzte und damit neunte Blutabnahme. Der Studienablauf ist schematisch in Abbildung 9 dargestellt und findet sich nochmals in detaillierter zeitlicher Abfolge in Tabelle 1.

*Tabelle 1: Übersicht des Studienablaufes mit genauer zeitlicher Taktung der jeweiligen Schritte*

<b>Uhrzeit</b>	<b>Ereignis</b>
07:00	Proband erwacht
19:00	Proband trifft im Schlaflabor ein und füllt ein Probandenblatt zu Gesundheit, Stress und Schläfrigkeit aus.
19:05	Venenverweilkanüle legen
19:15	Abendessen
19:30	EEG kleben
20:00	Essensfragebogen, Befindlichkeitsbogen, SSS und PANAS
20:10	Blutentnahme
20:15	Proband führt PVT durch.
20:30	Bilder lernen (Belohnungsaufgabe)
21:30	Wortpaare lernen (deklarative Aufgabe)
22:00	Fingertapping lernen (prozedurale Aufgabe)
22:30	Proband führt PVT durch.
22:40	Befindlichkeitsbogen, SSS und PANAS
22:45	Blutentnahme
22:50	Placebo oder Sulpirid wird oral eingenommen
23:00	Die Elektroden werden mit dem Verstärker verbunden. Licht aus und Blutentnahme.
ab 0:30	Blutentnahme alle 1,5 Stunden
07:00	Der Proband wird geweckt und Licht an. Die Elektroden werden entfernt.
07:15	Blutentnahme

07:20	SFAR, Befindlichkeitsbogen
07:30	Proband duscht und verbringt den Tag außerhalb des Labors
20:00	Proband kehrt zurück
20:05	Essensfragebogen, Befindlichkeitsbogen, SSS und PANAS
20:15	Proband führt PVT durch
20:20	Wortflüssigkeitstest
20:25	Fingertapping abrufen (prozedurale Aufgabe)
20:40	Wortpaare abrufen (deklarative Aufgabe)
21:00	Bilder abrufen (Belohnungsaufgabe)
21:30	Proband führt PVT durch.
21:35	SSS, PANAS, Nachbefragungsbogen
21:45	Blutabnahme
21:50	Proband gibt an, ob er glaubt, das Medikament oder ein Placebo erhalten zu haben.
21:55	Nach der zweiten Experimentalsitzung: Debriefing des Probanden

SSS – Stanford Sleepiness Scale

PANAS – Positive and Negative Affective Scale

SF A-R – Schlaffragebogen A

PVT – Psychomotor Vigilance Task

## 2.4 Eigenschaften von Sulpirid

Das 1972 auf dem deutschen Markt zugelassene atypische Neuroleptikum Sulpirid findet normalerweise Anwendung in der Behandlung von akuten und chronischen Schizophrenien im Erwachsenen- und Kindesalter. Seltener findet es auch Anwendung bei der Behandlung von Depressionen und Morbus Menière (Schwindel). Sulpirid blockiert vor allem D2-Rezeptoren, jedoch ebenso die D3- und D4-Rezeptoren der D2-ähnlichen Rezeptorengruppe. Das Medikament hat jedoch weder blockierende Wirkung auf die dopaminergen D1-Rezeptoren noch auf adrenerge, cholinerge, histaminerge und serotonerge-Rezeptoren. Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 35% relativ niedrig. Es unterliegt bei der Metabolisierung keinem bedeutenden „First Pass Effekt“ und wird auch nicht Proteingebunden transportiert. Die Eliminierung erfolgt hauptsächlich über die Nieren, weshalb deren einwandfreie Funktion in unserer Studie ein entscheidendes Kriterium darstellte (Caley and Weber, 1995a). Die in der Studie eingesetzte Einmaldosis von 800 mg findet in der chronischen Behandlung (400 – 800 mg) auch täglich Anwendung. Somit ist durch die einmalige Gabe das Risiko für Nebenwirkungen sehr gering. Die relativ hohe Dosierung wurde gewählt, um die nötigen postsynaptischen Effekte (65%ige Blockade) an den D2-Dopaminrezeptoren im Striatum zu erreichen (Takano et al., 2006). Dabei wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Apotheke des Universitätsklinikums Mainz übernahm die Herstellung der optisch gleichartigen Placebo- und Verumkapseln.

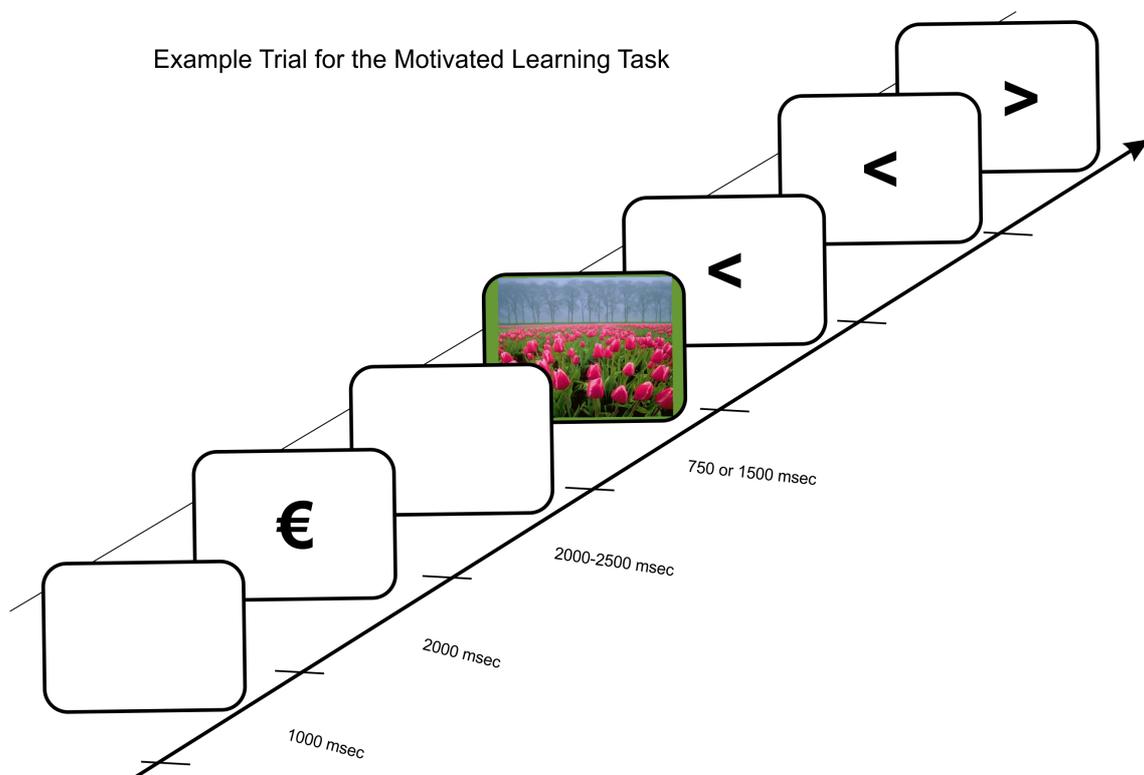
## 2.5 Gedächtnistests

### 2.5.1 Belohnungsaufgabe (MLT)

Die von uns angewandte zentrale Aufgabe mit Belohnungsteil, der „Motivated Learning Task“ (MLT), wurde 2014 von Feld und Besedowsky entwickelt und getestet (Feld et al., 2014). Angelehnt ist dieser Test an einen ähnlichen Ansatz aus dem Jahr 2006 (Adcock et al., 2006). Dem Versuchsteilnehmer werden pro Versuchssitzung 160 Bilder (Aufnahmen von Gebäuden, Landschaften und Inneneinrichtungen) gezeigt, die er sich so gut wie möglich einprägen soll. Davon jeweils 80 mit hoher und 80 Bilder mit niedriger Belohnung. Vor dem zu lernenden Bild wurde jeweils ein hoher (1 Euro) oder niedriger (2 Cent) Geldbetrag präsentiert. Die jeweils 80 Bilder mit hoher oder niedriger Belohnung unterschieden sich dabei zusätzlich in der Dauer der Darbietung. So wurden jeweils 40 Bilder für 750 ms und 40 Bilder für 1500 ms gezeigt. Beim Abruf direkt nach dem Einprägen wurde die Hälfte der Bilder mit der gleichen Anzahl neuer Bilder vermischt und dem Probanden präsentiert. Dieser musste sich bei jedem Bild entscheiden, ob er es bereits kennt, oder ob es sich um ein neues Bild handelt. Als Zusatzinformation sollten die Teilnehmer zudem angeben, wie hoch ihrer Meinung nach bei dem jeweiligen Bild die zu erreichende Belohnung sei und wie sicher sie sich sind. In der Abrufsession am folgenden Abend wurde die andere Hälfte der gelernten Bilder wieder zusammen mit derselben Anzahl neuer Bilder präsentiert. Der Ablauf gleicht dabei dem ersten Abruf nach dem Lernen. Am Ende der jeweiligen Abrufaufgabe, bekam der Proband den Betrag mitgeteilt, den er mit der Belohnungsaufgabe verdient hat. Hierbei hängt der verdiente Betrag jedoch nicht von der tatsächlichen Leistung in der Aufgabe ab, sondern suggeriert eine leicht überdurchschnittliche Leistung. Somit sollte die Motivation bei allen Probanden für den zweiten Untersuchungstermin aufrechterhalten werden und schlechte Lerner nicht benachteiligt werden. Es wurde eine grundsätzliche Aufwandsentschädigung von 100 Euro pro Probanden bezahlt. Darüber hinaus wurden zusätzlich 200 Euro für die Belohnungsaufgaben bezahlt. Hierbei war es wichtig für die Fragestellung der Studie, dass die Probanden

glaubten, mit den hoch belohnten Bildern mehr bzw. mit den niedrig belohnten Bildern weniger Geld zu verdienen, alle Teilnehmer denselben Geldbetrag erhielten.

Als Maß der Gedächtnisleistung der Teilnehmer verwendeten wir das Diskriminationsmaß  $d'$ . Es setzt sich zusammen aus den richtig erkannten alten Bildern (Hits) und den fälschlicherweise für alt gehaltenen, neuen Bildern (False Alarms). Ein beispielhafter Ablauf beim Lernen eines Bildes ist in Abbildung 10 dargestellt.



**Abbildung 10:** Ablauf eines Trials des „Motivated Learning Task“. Zunächst Information über Belohnung, anschließend folgt das zu lernende Bild. Danach musste die beschriebene Tastenfolge absolviert werden. Dazwischen befinden sich die beschriebenen Zeitabstände in Millisekunden.

### 2.5.2 Wortpaarlernen (Paired associate learning)

Bei dieser deklarativen Lernaufgabe wurde den Probanden eine Liste von insgesamt 40 inhaltlich assoziierten Wortpaaren präsentiert (z.B. Nässe – Gewitter). Diese Liste unterschied sich zwischen den beiden Experimentalnächten. Beim Lernen wurden den Probanden die Worte nacheinander für jeweils 4 Sekunden gezeigt. Zwischen jedem Wortpaar lag eine Pause von 1 Sekunde. Nachdem die Probanden die Wortpaare gelernt hat folgte der Abruf. Hier wurde den Versuchsteilnehmern nur das erste Wort präsentiert woraufhin er den dazugehörigen Begriff nennen sollte. Nachdem der Proband seine Antwort gegeben hat, wurde, egal ob richtig oder falsch, für 2 Sekunden die korrekte Lösung präsentiert. Ziel war es, mindestens 60 %, also 24 der Wortpaare korrekt assoziieren zu können. Die Abfolge wurde so oft wiederholt bis mindestens 60 % der angegebenen Lösungen korrekt sind. Am Abend des nächsten Tages wurde der zweite Abruf durchgeführt (einmalig). Dabei wurden die korrekten Lösungen jedoch nicht mehr gezeigt, nur die Abrufleistung wurde vermerkt. Durch den Quotienten der Leistung im unmittelbaren und späteren Abruf wird das Maß für die nächtliche Gedächtniskonsolidierung abgebildet.

### 2.5.3 Prozedurale Gedächtnisaufgabe (Fingertapping)

Zur Beurteilung der prozeduralen Gedächtnisleistung wurde der sogenannte Fingertapping-Test angewendet (Walker et al., 2003). Dabei wurde der Proband aufgefordert, mit seiner nicht dominanten Hand, durch repetitive Übung, eine von 2 fünfstelligen Zahlenfolgen zu lernen (4-1-3-2-4 oder 4-2-3-1-4). Ein Rechtshänder sollte die Finger 2 bis 5 der linken Hand auf den Zahlen 1 – 4 der Tastatur ablegen und die vorgegebene Zahlenkombination so schnell und fehlerlos wie möglich eintippen. Zum Lernen der Abfolge mussten die Teilnehmer 12 Wiederholungen absolvieren, während der sie jeweils 30 Sekunden Zeit hatten, so viele korrekte Wiederholungen der Sequenz einzutippen wie möglich. Anschließend folgte eine 30 sekündige Pause. Die Zahlenfolge war während des

Tests über sichtbar, um den Anteil des Arbeitsgedächtnisses möglichst gering zu halten. Am Abend des Abrufs musste der Proband dann in drei Wiederholungen à 30 Sekunden die Zielsequenz eingeben. Zur Kontrolle wurde ebenfalls noch eine neue Zahlenfolge der gleichen Art abgefragt. In der Auswertung wurden die Leistungen in Geschwindigkeit und Korrektheit der Eingaben bei den finalen Blöcken in der Lernphase mit den Leistungen beim Abruf verglichen und anschließend daraus das Maß der Gedächtniskonsolidierung ermittelt.

## 2.6 Kontrollvariablen

### 2.6.1 Befindlichkeitsfragebögen

Um bei den Tests etwaige Störfaktoren ausschließen zu können, haben wir diverse Kontrollvariablen erhoben. So setzten wir auch zwei Fragebögen zur Ermittlung der aktuellen Befindlichkeit ein. Zum einen kam die Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) zum Einsatz und zum anderen die „positive and negative affective scale“ (PANAS).

Mit der SSS werden Parameter erhoben um die persönliche Einschätzung zur eigenen Schläfrigkeit zu erfassen (Hoddes, 1971). So sollten die Probanden angeben welcher der sieben zur Auswahl stehenden Zustände ihrem eigenen am nächsten kommt (1. „Ich fühle mich aktiv, vital, aufmerksam und hellwach“, 2. „Ich funktioniere sehr gut, aber nicht mit Spitzenleistung; ich kann mich konzentrieren“, 3. „Ich bin wach, aber entspannt; ich kann reagieren, bin aber nicht voll aufmerksam“, 4. „Ich bin etwas müde, fühle mich schlapp“, 5. „Ich fühle mich müde und verlangsamt; habe keine Lust mehr wach zu bleiben“, 6. „Ich fühle mich schläfrig, benebelt; kämpfe mit dem Schlaf; würde mich lieber hinlegen“ und 7. „Ich kann nicht länger gegen den Schlaf ankämpfen, werde bald einschlafen; habe traumähnliche Gedanken“).

Mit dem Fragebogen zu positiver oder negativer Affektauslenkung (PANAS) haben wir versucht Störvariablen beim aktuellen Gemütszustand der Testpersonen festzustellen (Watson et al., 1988). Bei der Abfrage von 20 verschiedenen Items (Adjektive, die Gefühle beschreiben) konnte der Proband

zwischen 5 Abstufungen wählen (z.B. von 1 = „gar nicht“; 2 = „ein bisschen“; 3 = „einigermaßen“; 4 = „erheblich“ und 5 = „äußerst“). Zehn der zwanzig Adjektive beschreiben positive Affekte (z.B. ruhig oder stark) und zehn sind negativ belegt (z.B. verärgert oder verängstigt).

## 2.6.2 Psychomotor Vigilance Task (PVT)

Der PVT ist ein Test zur Erfassung der motorischen Reaktionszeit eines Individuums auf einen visuellen Stimulus (Lamond et al., 2005, Drummond et al., 2005). Bei dem Test erschien auf dem Bildschirm über einen Zeitraum von 5 Minuten und nach unterschiedlich langen Intervallen eine digitale Stoppuhr. Diese begann ab dem Erscheinen der Ziffern mit dem Hochzählen auf die Millisekunde genau. Der Proband musste, sobald er die Uhr sah die Leertaste betätigen, um die Uhr anzuhalten. Mit diesem einfachen Test lässt sich eine Aussage über Vigilanz und Wachheit der Testperson tätigen.

## 2.6.3 Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest wurde eingesetzt, um bei den Probanden den Abruf aus dem Langzeitgedächtnis zu überprüfen. (Aschenbrenner et al., 2000). So wurden die Teilnehmer zunächst aufgefordert, in einer Zeitspanne von zwei Minuten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben P bzw. M aufzuschreiben. Dabei musste es sich um Wörter handeln, die im deutschen Duden stehen, keine Eigennamen sind und sich nicht denselben Wortstamm teilen. Bei der zweiten Abfrage war es die Aufgabe, wieder im Zeitraum von 2 Minuten, so viele Hobbies, beziehungsweise Berufe aufzuschreiben wie möglich. Mit den Ergebnissen erhoffen wir Aufschlüsse über die allgemeine Problemlösefähigkeit der Versuchsteilnehmer zu gewinnen.

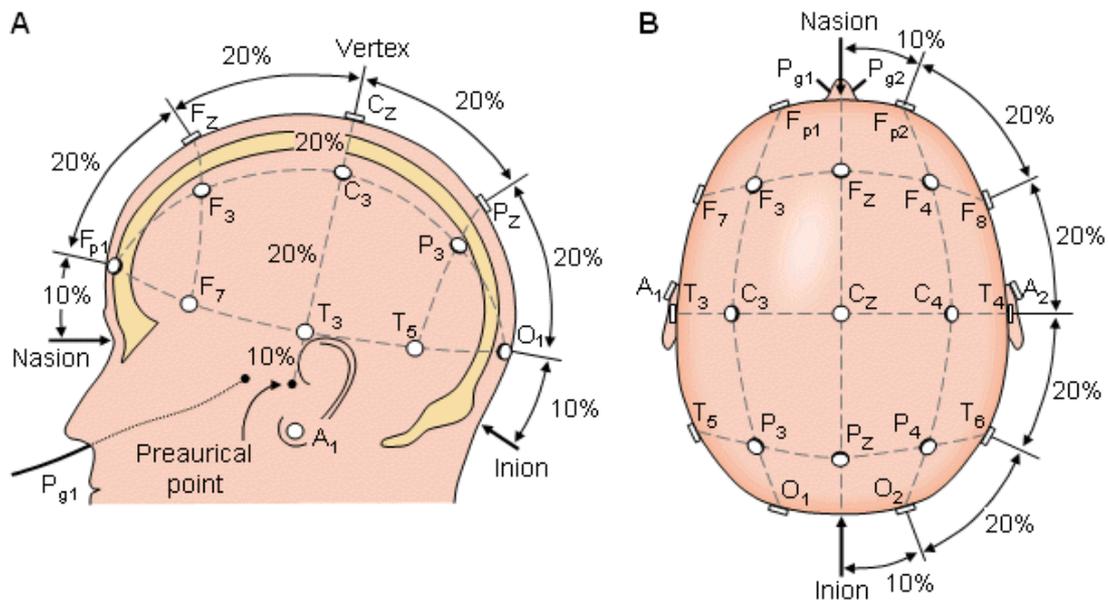
## 2.6.4 Blutanalysen

Den Probanden wurde über die Dauer des Experiments mehrfach Blut entnommen. Zunächst vor dem Lernen einmalig, anschließend nach dem Lernen und vor dem Schlaf. Dann folgten während des Nachtschlafs in Intervallen von jeweils 1,5 Stunden weitere Blutentnahmen. Die letzte Blutentnahme fand am Abruftag nach den Gedächtnistests statt. Somit wurden insgesamt 9 Blutentnahmen pro Experimentalsitzung durchgeführt. Insgesamt konnten 73 Blutentnahmen nicht durchgeführt werden, dies entspricht 20,28 % aller geplanten Blutentnahmen. Oftmals war eine angewinkelte Armposition im Schlaf der Grund. Um in der Datenanalyse die fehlenden Werte aufzufüllen wurden übliche Methoden gewählt. So wurden einzelne fehlende Blutentnahmen mit dem Durchschnittswert der beiden direkten Nachbarn ersetzt. Bei zwei oder mehr fehlenden Proben wurden die durchschnittlichen Resultate der restlichen Teilnehmer zu diesem Zeitpunkt berechnet und dafür eingesetzt. Die Blutproben der Teilnehmer wurden bis zur Analyse tiefgefroren gelagert. Die Serumkonzentration der Hormone Prolaktin und Cortisol wurden mit Hilfe des ADVIA Centaur XPT Immunoassay-Systems von Siemens Healthineers (Eschborn, Deutschland) durchgeführt. Zweck dieser Blutentnahmen war die Kontrolle des Stresshormons Cortisol, zum Ausschluss von erhöhtem Stress als Störfaktor, und des Hormons Prolaktin. Prolaktin ist mit Dopamin negativ rückgekoppelt, somit lässt sich über den Anstieg des Prolaktins die Wirkung des Medikaments Sulpirid über die selektive Dopaminblockade des D2 Rezeptors überprüfen (Advis et al., 1977, MacLeod and ROBYN, 1977).

## 2.6.5 Polysomnographie (Schlafdaten)

Für die Messungen der Polysomnographie wurde das „Brain Amp-Gerät“ (Firma Brain Products, Deutschland) verwendet. Aufgezeichnet wurden ein Elektroenzephalogramm (EEG), ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Elektromyogramm (EMG) und ein Elektrookulogramm (EOG). Hierbei wurden insgesamt 20 Elektroden verwendet. Zur Messung des EEG wurden 9 Elektroden

(F3, FZ, F4/C3, CZ, C4/P3, PZ, P4) auf der Kopfhaut geklebt, 2 Referenzelektroden auf das jeweils rechte und linke Mastoid und eine Ground-Elektrode oberhalb des Nasion (siehe schematisch Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Schematische Darstellung des internationalen 10-20-Systems der Elektrodenanordnung (Bildquelle: <http://www.bci2000.org/wiki/images/1/15/ElectrodePositions1020.PNG>)

Zur Detektion des Muskeltonus platzierten wir 2 Elektroden auf die untere periorale Muskulatur. 4 Elektroden wurden um die Augen platziert, über und unter dem linken Auge, sowie auf der linken bzw. rechten Schläfenpartie. Somit war es möglich, die Augenbewegungen in ihren Dimensionen zu erfassen. Ergänzend haben wir noch ein einfaches EKG mit Hilfe von zwei weiteren Elektroden und somit einer Ableitung aufgezeichnet. Aufbau und Auswertung basieren auf der Studie von Rechtschaffen und Kales im Jahr 1968 (Rechtschaffen and Kales, 1968).

Die Analyse der aufgezeichneten Schlafdaten wurde von zwei unabhängigen, erfahrenen Experten durchgeführt. Zusätzlich wurde bei Unterschieden zwischen den beiden ersten Analysten ein dritter Analyst hinzugezogen, um die Entscheidung zu treffen. Für jede Nacht wurde die Gesamtschlafzeit und die verbrachte Zeit in den jeweiligen Schlafphasen (wach, Schlafphase 1, 2, 3, 4 und REM-Schlaf) in Minuten aufgezeichnet.

## 2.6.6 Daten und statistische Analyse

Nach der abgeschlossenen Datenerhebung mussten die Ergebnisse von drei der 20 Probanden aus der Analyse ausgeschlossen werden. Zwei von ihnen, wegen unzureichendem Nachtschlaf und einer wegen sehr langer Zeit bis zum Eintritt des Nachtschlafs und auch folgend unzureichend tiefem Nachtschlaf. Somit gingen die Daten von 17 Studienteilnehmern in die abschließende Datenauswertung ein. Bei der Auswertung wurden Varianzanalysen, ANOVAs (Analysis of Variance) durchgeführt (SPSS Version 21.0.0 auf Windows). Dabei wurden die Bedingungen Medikation (Sulpirid oder Placebo), Dauer der Darbietung (Lang oder kurz) und Belohnung (Hoch oder niedrig) als Faktoren für wiederholte Messungen verwendet. Bei festgestellten signifikanten Interaktionen wurden weitere ANOVAs und Post-Hoc t-Tests durchgeführt. Wenn die ANOVA die Annahme der Homoskedasizität verletzt hat, wurde die „Greenhouse Geisser“-Korrektur angewandt.

# 3. Ergebnisse

## 3.1 Gedächtnistests

### 3.1.1 Belohnungsaufgabe (MLT)

Der MLT (Feld et al., 2014) als zentrale Aufgabe des experimentellen Designs diente der Untersuchung der Belohnungssensitivität bei Blockade des selektiven  $D_2$  Dopaminrezeptors. Als Maß der Gedächtnisleistung der Teilnehmer verwenden wir das Diskriminationsmaß  $d'$ . Das Sensitivitätsmaß  $D'$  setzt sich dabei zusammen aus den relativen Häufigkeiten der Treffer und der falschen Alarme. Mit diesen beiden Werten wird eine z-Transformation durchgeführt und

anschließend mit beiden z-Transformationen die Differenz berechnet ( $d' = z$  (Treffer/Hits) -  $z$  (falscher Alarm/false Alarms)).

Unmittelbarer Abruf:

Tabelle 2. Sensitivitätswert  $d'$  mit Standardfehler (SE) für Belohnungsaufgabe - Unmittelbarer Abruf

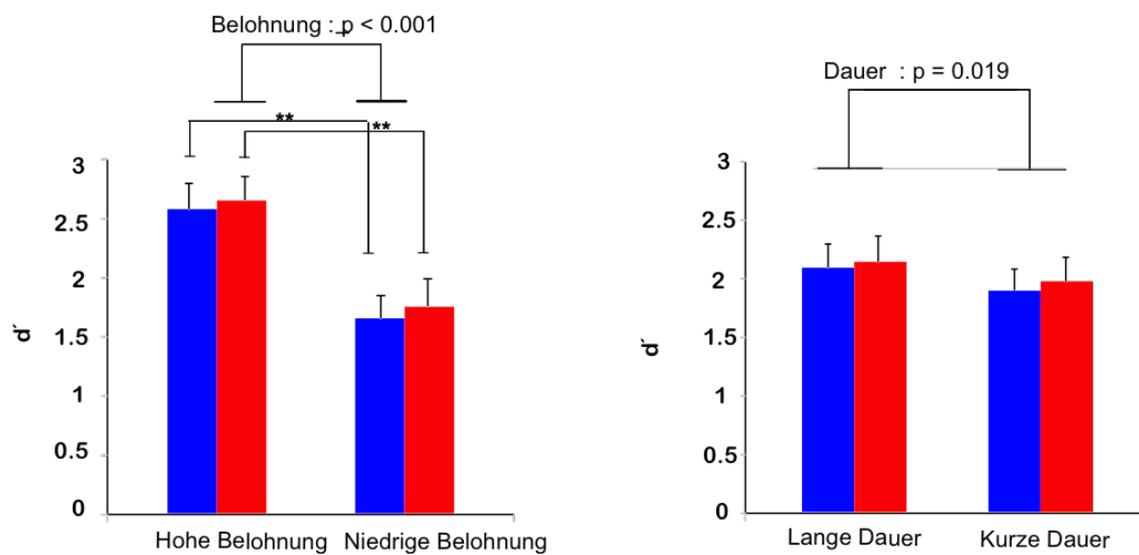
	Placebo	SE	Sulpirid	SE
<b>Hohe Belohnung</b>	2.579	0.218	2.653	0.203
<b>Niedrige Belohnung</b>	1.657	0.197	1.755	0.236
<b>Lange Dauer</b>	2.095	0.205	2.147	0.222
<b>Kurze Dauer</b>	1.900	0.182	1.981	0.208

Um den Einfluss von der Medikation (Sulpirid oder Placebo), Belohnung (2 Cent oder 1 Euro) und Dauer der Darbietung (750ms oder 1500ms) des Stimulus auf die Performance in der Gedächtnisaufgabe zu überprüfen, wurde eine dreifaktorielle ANOVA berechnet. Zugrunde liegen die Ergebnisse der Abfragen direkt im Anschluss an die Lernsession. Für den Einfluss des Medikaments ergab sich mit  $F_{(1,16)} = 0.461$ ,  $p = .551$  kein signifikanter Haupteffekt. Sulpirid hat somit im zeitnahen Abruf keinen signifikanten Einfluss auf die Performance, also das korrekte Erkennen von gelernten Bildern. Für die Belohnung ergab sich mit  $F_{(1,16)} = 25.029$ ,  $p \leq .001$  ein signifikanter Haupteffekt. Das bedeutet, dass hochbelohnte Inhalte im zeitnahen Abruf wie erwartet besser wiedererkannt wurden. Auch für die Dauer der Darbietung ergab sich mit  $F_{(1,16)} = 6.754$ ,  $p = .019$  ein signifikanter Haupteffekt. Das bedeutet, dass eine längere Darbietung des Stimulus zu einer verbesserten Wiedererkennungsleistung führt. Für die Interaktion zwischen Medikation und Belohnung ergab sich mit  $F_{(1,16)} = 0.073$ ,  $p = .790$  kein signifikantes Ergebnis. Der Einfluss der Belohnung ist also für die beiden unterschiedlichen Versuchsbedingungen (Sulpirid/Placebo) nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Interaktion zwischen Medikation und Dauer der Darbietung erwies sich mit  $F_{(1,16)} = 0.135$ ,  $p = .718$  als nicht signifikant. Der Einfluss der Dauer der Darbietung ist somit für die beiden Versuchsbedingungen nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Interaktion zwischen Belohnung und

Dauer ist mit  $F_{(1,16)} = 0.289$ ,  $p = .598$  nicht signifikant. Das bedeutet, dass der Einfluss der Belohnung für unterschiedliche Darbietungsdauer der Stimuli nicht signifikant unterschiedlich ist. Die fehlende Evidenz für den Einfluss der Variable Medikation auf die Performance war zu erwarten, da die Verabreichung der Medikation zum Testzeitpunkt noch nicht stattgefunden hat. Die soeben berichteten Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 12 dargestellt.

■ Placebo

■ Sulpirid



**Abbildung 12:** Performanceunterschiede (in Diskriminationsmaß  $d'$ ) beim zeitnahen Abruf zwischen hoher und niedriger Belohnung und langer und kurzer Darbietungsdauer in Verbindung mit den Experimentalbedinungen Placebo und Sulpirid.

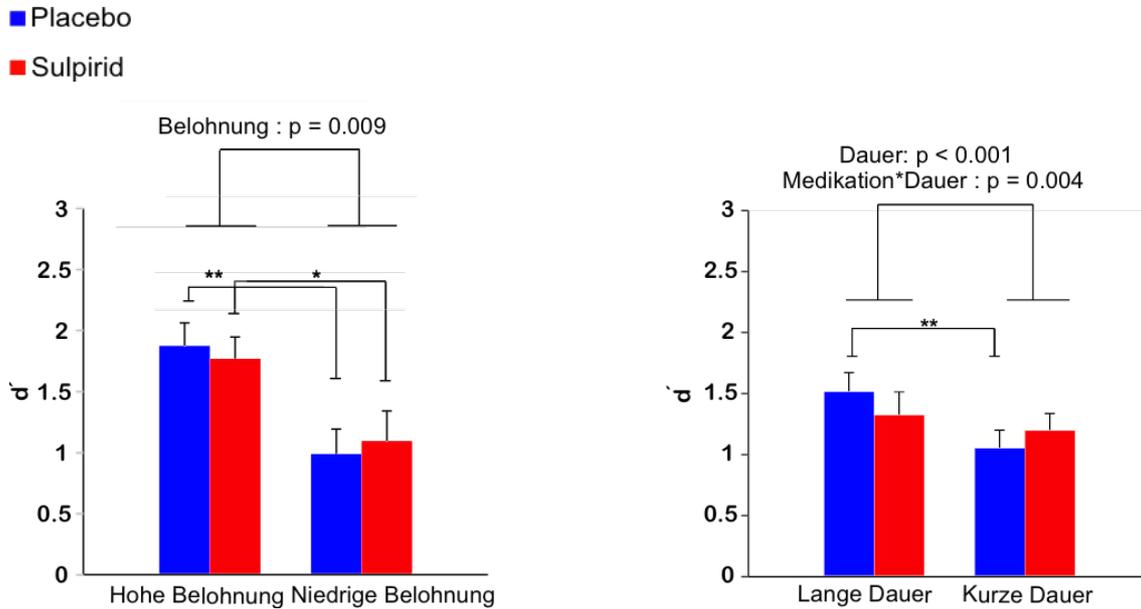
### Verzögerter Abruf:

Table 3. Sensitivitätswert  $d'$  mit Standardfehler (SE) für Belohnungsaufgabe - Verzögerter Abruf

	Placebo	SE	Sulpirid	SE
<b>Hohe Belohnung</b>	1.875	0.188	1.769	0.179
<b>Niedrige Belohnung</b>	0.988	0.205	1.095	0.247
<b>Lange Dauer</b>	1.517	0.155	1.326	0.188
<b>Kurze Dauer</b>	1.054	0.148	1.199	0.139

Zur Ermittlung des Einflusses von Medikation (Sulpirid oder Placebo), Belohnung (2 Cent oder 1 Euro) und Dauer der Darbietung (750ms oder 1500ms) im späteren Abruf, das heißt am Abend nach der Experimentalnacht, wurde ebenfalls eine dreifaktorielle ANOVA berechnet. Dabei zeigte für den Einfluss des Medikaments auf die Performance mit  $F_{(1,16)} = 0.019$ ,  $p = .892$  kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Verum- und Placebobedingung. Die Einnahme von Sulpirid hat somit keinen signifikanten Effekt auf die Performance in der Gedächtnisaufgabe im späteren Abruf. Bei der Betrachtung der Belohnung zeigt sich mit  $F_{(1,16)} = 8.943$ ,  $p = .009$  ein signifikanter Effekt. Damit wurde gezeigt, dass die Probanden auch beim späteren Abruf am folgenden Abend eine bessere Performance beim Wiedererkennen von Bildern zeigten, die an eine hohe Belohnung geknüpft waren. Auch der Faktor Dauer der Darbietung zeigt einen signifikanten Haupteffekt mit  $F_{(1,16)} = 20.536$ ,  $p < .001$ . Durch die längere Darbietungsdauer erfolgt also, im Vergleich mit der kurzen Darbietungsdauer, auch beim späteren Abruf eine bessere Leistung. In der betrachteten Beziehung zwischen Medikation und Belohnung ergab sich mit  $F_{(1,16)} = 0.589$ ,  $p = .454$  kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Sulpirid- und Placebobedingung. Somit lässt sich feststellen, dass die Medikation in Bezug auf die in Aussicht stehende Belohnung keinen signifikanten Einfluss auf die Leistung in der gestellten Aufgabe hatte. Für die Interaktion zwischen Medikation und Dauer der Darbietung fand sich mit  $F_{(1,16)} = 11.065$ ,  $p = .004$  ein signifikanter Effekt. Bei der Untersuchung der Verbindung zwischen Belohnung und Dauer der Darbietung

wurde mit  $F_{(1,16)} = 0.001$ ,  $p = .982$  kein signifikanter Effekt gefunden. Die soeben berichteten Ergebnisse sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt.



**Abbildung 13:** Performanceunterschiede (in Diskriminationsmaß  $d'$ ) beim späteren Abruf zwischen hoher und niedriger Belohnung und langer und kurzer Darbietungsdauer in Verbindung mit den Experimentalbedingungen Placebo und Sulpirid

### 3.1.2 Wortpaarlernen (Paired associate learning)

*Tabelle 4. Leistung im Wortpaarlernen zu den Zeitpunkten Lernen und Abruf als Mittelwerte mit Standardfehler für Versuchs- und Kontrollbedingung*

	Placebo	SE	Sulpirid	SE
<b>Lernen</b>	29.588	0.955	31.471	0.879
<b>Abruf</b>	28.059	1.591	29.471	1.216

Die Testung des Wortpaarlernens (PAL) wurde verwendet, um Unterschiede im deklarativen Lernen zwischen den beiden Versuchsbedingungen Placebo und

Sulpirid zu überprüfen. Hier zeigte sich kein Effekt von Sulpirid auf die Leistung im Abruf ( $t_{(1,16)}=0.35, p = 0.729$ ). Der durchgeführte t-Test zum Vergleich der beiden Zeitpunkte „Lernen“ und „Abruf“ ergab für die Sulpirid Bedingung ein signifikantes Ergebnis ( $t_{(16)}= 2.56, p = .021$ ). Die Probanden erinnerten signifikant weniger Wortpaare in der Abrufbedingung im Gegensatz zu Lernbedingung. Zudem lässt sich ein Trend erkennen, wobei zum Zeitpunkt „Lernen“ mehr Wortpaare in der Sulpirid-Bedingung im Gegensatz zur Placebo-Bedingung korrekt erkannt wurden ( $t_{(16)}= -2.10, p = 0.052$ ). Es fand sich kein Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen bei der Anzahl der Versuche die nötige Mindestanzahl an Wortpaaren korrekt zu lernen ( $t_{(16)}= -1.38, p = 0.188$ ). Damit scheint die selektive D<sub>2</sub>-Dopaminblockade keinen Einfluss auf das deklarative Lernen von Wortpaaren zu haben.

### 3.1.3 Prozedurale Gedächtnisaufgabe (Fingertapping)

*Tabelle 5. Korrekte Sequenzen und Fehlerraten als Mittelwerte mit Standardfehler (SE) im „Fingertapping“-Test für Versuchs- und Kontrollbedingung*

<b>Korrekte Sequenzen</b>	Placebo	SE	Sulpirid	SE
<b>Lernen</b>	22.627	1.403	21.010	1.508
<b>Abruf</b>	26.000	1.706	23.412	1.718
<b>Fehlerraten</b>	Placebo	SE	Sulpirid	SE
<b>Lernen</b>	0.069	0.017	0.128	0.029
<b>Abruf</b>	0.086	0.016	0.071	0.014

Zur Überprüfung der prozeduralen Gedächtnisleistung wurde der sog. „Fingertapping“-Test (Walker et al., 2003) zu zwei Zeitpunkten, jeweils in der Versuchsnacht und am Abrufabend, durchgeführt. Dabei wurden die korrekten Sequenzen sowie die Fehlerrate erhoben. Die durchgeführte ANOVA für die Variable „korrekte Sequenzen“ ergab für den Faktor Medikation, mit den

Ausprägungen Sulpirid oder Placebo-Bedingung, mit  $F_{(1,16)} = 3.797$ ,  $p = .069$  keinen signifikanten Haupteffekt. Für den Zeitpunkt der Testung, mit den Ausprägungen „Versuchsnacht“ und „Abrufnacht“, ergab sich mit  $F_{(1,16)} = 35.665$ ,  $p > .01$  ein signifikanter Haupteffekt. Die Interaktion zwischen Medikation und Testzeitpunkt ergab mit  $F_{(1,16)} = .698$ ,  $p = .416$  kein signifikantes Ergebnis. Der Haupteffekt des Testzeitpunkts bedeutet, dass die Versuchspersonen, unabhängig von der Versuchsbedingung, eine Leistungssteigerung von ersten zum zweiten Testzeitpunkt zeigten, was aufgrund der Lerneffekte in der Gedächtnisaufgabe auch erwartet wurde. Weiterhin wurden t-Tests durchgeführt, um den Effekt des Medikamentes weiter zu untersuchen. Mit  $t_{(16)} = 1.953$ ,  $p = .069$  kann ein Trend für die unterschiedliche Leistung bei Betrachtung der Anzahl korrekt durchgeführter Sequenzen in der Abrufnacht berichtet werden. Zudem fanden sich in der Analyse der Fehlerraten während der durchgeführten Testung ein Trend zum Zeitpunkt „Lernen“ mit  $t_{(16)} = -1.810$ ,  $p = .089$ , sowie bei der Betrachtung des absoluten Unterschiedes bei der Fehlerrate mit  $t_{(16)} = 2.031$ ,  $p = .059$  in vergleichender Betrachtung zwischen der Sulpirid- und der Placebobedingung. Das Abschneiden in der prozeduralen Lernaufgabe scheint aufgrund des fehlenden Haupteffekts der Medikation sowie der fehlenden Interaktion weitestgehend unabhängig von der Versuchsbedingung und somit von der selektiven Blockade der Dopamin-Rezeptoren zu sein.

## 3.2 Kontrollvariablen

### 3.2.1 Befindlichkeitsfragebögen

Zur Erfassung des positiven sowie negativen Affekts wurde der Positive and Negative Affective Scale (PANAS; (Watson et al., 1988) durchgeführt und zur Analyse der resultierende Mittelwert über je alle Personen der Kontroll- sowie der Experimentalbedingung zu den Zeitpunkten „vor dem lernen“, „nach dem lernen“, „vor dem Abruf“ sowie „nach dem Abruf“ gebildet. Die berechneten t-Tests ergaben dabei lediglich für den positiven Affekt nach dem Abruf ( $t_{(16)} = 2.255$ ,  $p = .039$ ) sowie dem negativen Affekt nach dem Lernen ( $t_{(16)} = 2.063$ ,  $p = .056$ ) einen

signifikanten Gruppenunterschied. Das bedeutet, dass die Probanden in der Placebobedingung im Vergleich zur Experimentalbedingung vor dem Abruf der gelernten Inhalte positiver gestimmt sind, sowie, dass Probanden in der Placebobedingung im Vergleich zur Experimentalbedingung nach dem Lernen der Inhalte negativer gestimmt sind.

Zur Erfassung der Schläfrigkeit während des Experiments wurde die Stanford Sleepiness Scale (SSS; (Hoddes, 1971)) verwendet. Zur Analyse wurde der resultierende Mittelwert über je alle Personen der Placebo- sowie der Sulpiridbedingung zu den Zeitpunkten „vor dem Lernen“, „nach dem Lernen“, sowie „vor dem Abruf“ und „nach dem Abruf“ gebildet. Im berechneten t-Test ergab sich zum Zeitpunkt „nach dem Lernen“ ein signifikanter Gruppenunterschied  $t_{(16)} = -2.748$ ,  $p = 0.014$ . Dies bedeutet, dass die Personen in der Sulpiridbedingung nach dem Lernen der Inhalte von höherer Schläfrigkeit berichtet als die Personen der Kontrollbedingung. Ebenfalls ließ sich ein Trend zum Zeitpunkt „vor dem Abruf“ mit  $t_{(16)} = -1.807$ ,  $p = 0.09$  erkennen.

Die Mittelwerte mit Standardfehler in der jeweiligen zeitlichen Bedingung und für Placebo- und Sulpirid-Bedingung für die Schläfrigkeit (SSS) und zum positiven wie negativen Affekt (PANAS) sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6. Kontrollvariablen PANAS und SSS mit Standardfehler; gerechnet mit Mittelwerten in Versuchs- und Kontrollbedingung

	<b>Placebo</b>	<i>SE</i>	<b>Sulpirid</b>	<i>SE</i>
<b>SSS</b>				
<b>Vor Lernen</b>	2.94	(.160)	2.94	(.264)
<b>Nach Lernen</b>	3.71	(0.27)	4.47	(.259)
<b>Vor Abruf</b>	2.29	(.223)	3.00	(.321)
<b>Nach Abruf</b>	2.71	(.187)	3.00	(.332)
<b>Positiver Affekt (PANAS)</b>				
<b>Vor Lernen</b>	2.424	(0.094)	2.482	(0.127)
<b>Nach Lernen</b>	1.912	(0.148)	1.771	(0.134)
<b>Vor Abruf</b>	2.576	(0.160)	2.176	(0.151)
<b>Nach Abruf</b>	2.324	(0.117)	2.153	(0.137)
<b>Negativer Affekt (PANAS)</b>				
<b>Vor Lernen</b>	1.082	(0.032)	1.059	(0.036)
<b>Nach Lernen</b>	1.035	(0.015)	1.006	(0.006)
<b>Vor Abruf</b>	1.018	(0.010)	1.012	(0.008)
<b>Nach Abruf</b>	1.024	(0.025)	1.012	(0.008)

### 3.2.2 Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)

Tabelle 7. Leistung im „PVT“ zu den Zeitpunkten Lernen und Abruf als Mittelwerte mit Standardfehler für Versuchs- und Kontrollbedingung

	Placebo	SE	Sulpirid	SE
<b>Vor dem Lernen</b>	3.517	0.087	3.551	0.073
<b>Nach dem Lernen</b>	3.431	0.091	3.436	0.084
<b>Vor dem Abruf</b>	3.499	0.099	3.484	0.073
<b>Nach dem Abruf</b>	3.508	0.097	3.307	0.076

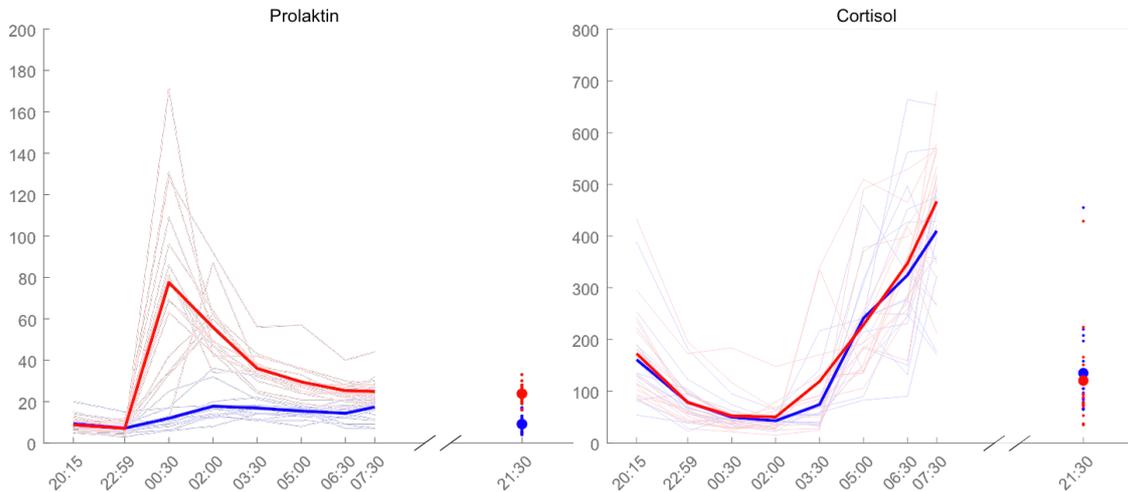
Zur Erfassung der psychomotorischen Vigilanz wurde der „Psychomotor Vigilance Task“ (PVT) durchgeführt. Zur Analyse der Gruppenunterschiede wurde die mittlere Reaktionszeit zum jeweiligen Zeitpunkt in der Sulpirid oder der Kontroll Bedingung verwendet. Lediglich für den Zeitpunkt „nach dem Abruf“ ergab sich mit  $t_{(16)} = 2.988$ ,  $p = .009$  ein signifikanter Gruppenunterschied. Dies bedeutet, dass die Probanden in der Sulpirid-Bedingung nach dem Abruf im PVT-Test schneller reagiert haben als die Probanden der Kontrollgruppe.

### 3.2.3 Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000) wurde eingesetzt um bei den Teilnehmern die Fähigkeit zur kreativen Problemlösung zu testen. Der berechnete t-Test, ergab weder für den Anfangsbuchstaben  $t_{(16)} = -.169$ ,  $p = .868$  noch für die Kategorie  $t_{(16)} = -.046$ ,  $p = .964$  einen signifikanten Gruppenunterschied. Dies bedeutet, dass eine selektive D2-Dopaminblockade keinen Einfluss auf die Fähigkeit zum Abruf des Langzeitgedächtnisses zu haben scheint.

### 3.2.4 Blutanalyse

- Placebo
- Sulpirid



**Abbildung 14:** Cortisol- und Prolaktinkonzentration im Blut zu verschiedenen Zeitpunkten, verglichen zwischen Placebo- und Sulpiridbedingung (y-Achse: Konzentration des jeweiligen Hormons in µg/l Blut. X-Achse: Zeitachse)

#### Prolaktin:

Die Prolaktinkonzentration im Blut der Probanden dient als Indikator für die Medikamentenwirkung. In t-Tests wurde die Konzentration im Blut für jeden der 9 Blutentnahmezeitpunkte zwischen Kontroll- und Experimentalbedingung verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Wie erwartet ergaben sich lediglich für T1 und T2 keine signifikanten Unterschiede, da die Verabreichung des Medikaments 1,5 Stunden vor T3 (Zeitpunkt 3) stattfand. Die signifikanten Bedingungsunterschiede in der Prolaktinkonzentration für alle Messzeitpunkte ab der Einnahme von Sulpirid sprechen für einen hinreichenden Medikamentenspiegel im Blut während des experimentellen Ablaufs. In Abbildung 14 ist die Blutkonzentration in Sulpirid- und Placebobedingung graphisch dargestellt.

Tabelle 8. Beidseitige T-Tests mit Messwiederholung für den Unterschied zwischen der Prolaktinkonzentration in Placebo- und Experimentalbedingung zu den Messzeitpunkten T1-T9.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
t(df = 16)	.570	.167	-7.029	-11.339	-16.460	-11.264	-8.267	-4.815	-12.289
p	.577	.870	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### Cortisol:

Über die Cortisolkonzentration als Stressindikator sollte ungewöhnlicher Stress als Störfaktor ausgeschlossen werden. In t-Tests wurde die Konzentration im Blut für jeden der 9 Blutentnahmezeitpunkte zwischen Kontroll- und Experimentalbedingung verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Zudem findet sich in Abbildung 14 eine graphische Darstellung der Blutkonzentration von Cortisol für die Sulpirid- und Placebobedingung. Für keinen der untersuchten Testzeitpunkte ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen. Stress als Störvariable im experimentellen Design kann damit ausgeschlossen werden.

Tabelle 9. T-Tests zu jedem Testzeitpunkt für den Unterschied zwischen der Cortisolkonzentration in Placebo- und Experimentalbedingung zu den Messzeitpunkten T1-T9.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
t(df = 16)	-.423	.039	-.286	-1.006	-1.868	.419	-.623	-	1.571
								1.207	
p	.678	.969	.778	.329	.080	.681	.542	.245	.136

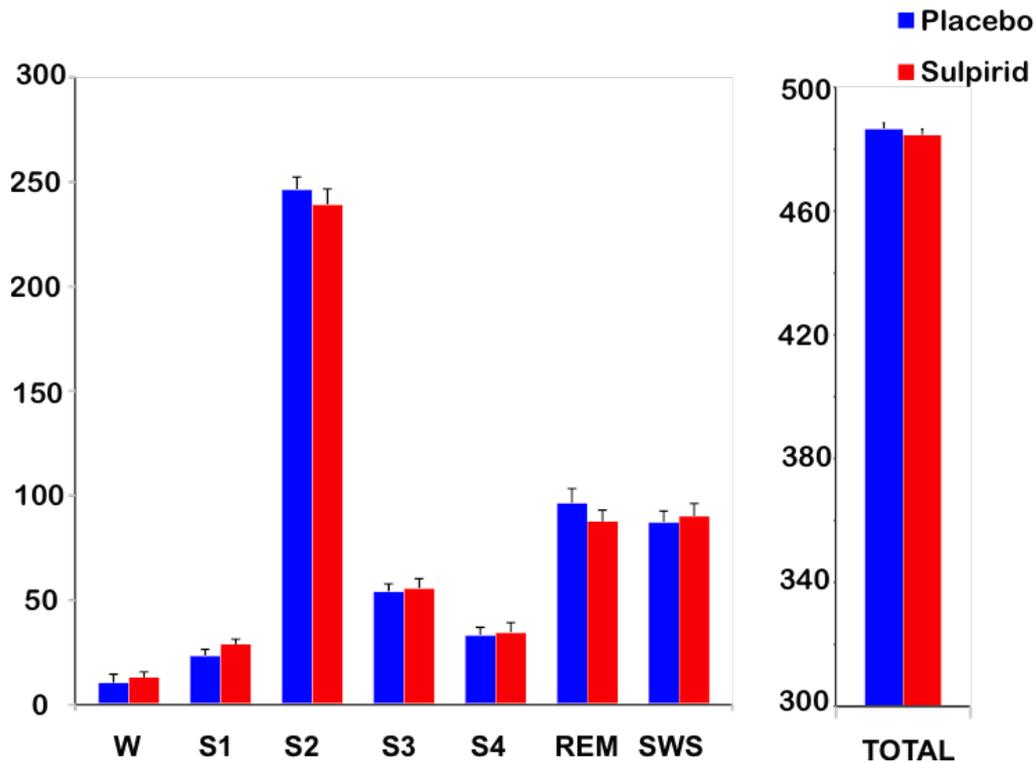
### 3.2.5 Polysomnographie (Schlafdaten)

#### 3.2.5.1 Deskriptive Darstellung der Schlafdaten

Tabelle 10. Mittlere Zeit in Minuten mit zugehörigem Standardfehler der Schlafphasen über alle Probanden ( $n = 17$ ), sowie  $p$ -Werte zum errechneten  $t$ -Test Vergleich zwischen Placebo- und Sulpirid-Bedingung.

Schlafphasen (min.)	Placebo	SE	Sulpirid	SE	$p$
<b>Wach</b>	10.382	(4.157)	12.941	(2.734)	.546
<b>S1</b>	23.412	(2.953)	28.824	(2.497)	.199
<b>S2</b>	246.412	(5.992)	239.206	(7.472)	.419
<b>S3</b>	54.029	(3.763)	55.647	(4.682)	.751
<b>S4</b>	33.206	(3.719)	34.471	(4.801)	.721
<b>REM</b>	96.412	(6.916)	87.529	(5.479)	.325
<b>Total</b>	466.500	(4.762)	461.353	(4.806)	.377

Die Mittelwerte der Zeit in Minuten aller 17 Probanden, die in der jeweiligen Schlafphase S1, S2, S3 und S4 (Non REM-Schlaf) oder im REM-Schlaf in der Experimental- bzw. Placebo-Bedingung verbracht wurden sind in Tabelle 11 aufgelistet. Die Dauer der einzelnen Schlafphasen in Minuten in Gegenüberstellung zwischen Sulpirid- und Placebobedingung sind in Abbildung 15 graphisch dargestellt. Die errechneten  $t$ -Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Sulpirid Bedingung.



**Abbildung 15** Dauer der Schlafphasen in Minuten in Placebo- und Sulpirid-Bedingung mit Box-Plot (y-Achse: Zeit in Minuten. X-Achse: Anteil an bestimmten Schlafphasen.)

### 3.2.5.2 Korrelationsanalyse zwischen Schlafphasen und Motivated Learning Task

#### Analyse über beide Versuchsbedingungen:

In den Korrelationsanalysen mithilfe der beidseitigen Pearson-Korrelation über beide Versuchsgruppen hinweg zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung bei hochbelohnten Inhalten und der Dauer der Schlafphase 4 ( $r = .499$ ;  $p = .041$ ). Das bedeutet, dass bessere Leistungen bei hochbelohnten Inhalten erzielt wurden, je länger die Schlafphase 4 des Probanden andauerte. Außerdem zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung bei niedrig belohnten Inhalten und der Dauer des REM-Schlafs ( $r = .592$ ;  $p = .012$ ). Das bedeutet, dass bessere Leistungen bei niedrig belohnten Inhalten erzielt wurden, je länger die REM-Schlafphase des Probanden andauerte. Zudem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung bei kurz gezeigten Inhalten und der der Dauer der REM-

Schlafphase ( $r = .542$ ;  $p = .025$ ) sowie der gesamten Schlafdauer ( $r = .597$ ;  $p = .011$ ). Das bedeutet, dass bessere Leistungen bei kurz gezeigten Inhalten erzielt wurden, je länger die REM-Schlafphase beziehungsweise die Gesamtschlafdauer des Probanden andauerte.

#### Placebo-Bedingung:

In den Korrelationsanalysen mithilfe der beidseitigen Pearson-Korrelation in der Placebo-Bedingung zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung bei hochbelohnten Inhalten und der Dauer der Schlafphase 4 ( $r = .582$ ;  $p = .014$ ). Das bedeutet, dass bessere Leistungen bei hochbelohnten Inhalten erzielt wurden, je länger die Schlafphase 4 des Probanden in der Placebo-Bedingung andauerte. Zudem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung bei niedrig belohnten Inhalten und der Dauer der Schlafphase 4 gezeigt werden ( $r = -.541$ ;  $p = 0.25$ ). Somit war die Performance bei niedrig belohnten Bildern umso besser, je weniger Zeit in der Schlafphase 4 verbracht wurde. Des Weiteren zeigt sich eine Korrelation zwischen langer Darbietungsdauer der Inhalte und absoluter Schlafdauer ( $r = .529$ ;  $p = .029$ ). Das bedeutet, dass die Studienteilnehmer in der Placebo-Bedingung bessere Leistungen bei langer Darbietungsdauer und längerer Schlafdauer lieferten.

#### Sulpirid-Bedingung:

In den Korrelationsanalysen mithilfe der beidseitigen Pearson-Korrelation in der Sulpirid-Bedingung zeigt sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung bei kurz dargebotenen Inhalten und der totalen Schlafdauer ( $r = .500$ ;  $p = .041$ ). Hier waren die Leistungen umso besser, je länger die Probanden schliefen.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung und Hypothese

Die durchgeführte Studie beschäftigte sich mit der Fragestellung, welchen Einfluss dopaminerge Prozesse auf die Gedächtniskonsolidierung von hoch- und niedrig-belohnten Inhalten während des Nachtschlafs haben. Hierzu wurde eine Medikamentenstudie im Labor durchgeführt, in welcher durch die Gabe des selektiven D2-Inhibitors Sulpirid, der Einfluss von Dopamin während des nächtlichen Retentionsintervalls aufgehoben werden sollte.

Die diesbezüglich aufgestellte Hypothese war, dass die präferentielle Konsolidierung von hoch belohnten Inhalten im Vergleich zu niedrig belohnten Inhalten, die in der Placebo-Bedingung erwartet wurde, in der Sulpirid-Bedingung durch die Blockade der D2-artigen Dopaminrezeptoren reduziert oder gänzlich aufgehoben wird.

### 4.2 Ergebnisse

Nach der Analyse der erhobenen Daten zeigte sich, dass wie im Vorfeld erwartet, das Wiedererkennen von hoch belohnten Bildern, nach einem Retentionsintervall mit Schlaf, sowohl in der Placebo- als auch in der Sulpiridbedingung verbessert war. Da sich dieses Ergebnis mit unserer Erwartung deckt, können wir daraus schließen, dass unser Testaufbau korrekt funktioniert und vergleichbare Ergebnisse liefert wie in den Studien, die unseren Testaufbau ebenfalls eingesetzt haben (Adcock et al., 2006, Feld et al., 2014).

Es konnte in Verbindung mit der Einnahme von Sulpirid zur selektiven Dopaminrezeptorblockade nicht der erwartete Effekt auf die Leistung beim Wiedererkennen der belohnungsassoziierten Bilder gefunden werden. Jedoch ließ sich ein Effekt von Sulpirid auf die Speicherung von länger und kürzer präsentierten, also oberflächlichen oder tiefen eingepprägten Bildern feststellen. Während in der Placebogruppe ein Wiedererkennungsvorteil für länger

dargebotene Bilder gefunden wurde, wurde dieser Effekt durch die Gabe von Sulpirid reduziert.

Außerdem konnten bei vom Versuchsaufbau weitestgehend ungestörter Schlafarchitektur in der polysomnographischen Überwachung eine Korrelation zwischen Schlafphasen und der Leistung beim Wiedererkennen hoch und niedrig belohnter Inhalte gefunden werden. So zeigte sich, dass die im Tiefschlaf („Slow wave Sleep“) verbrachte Zeit positiv korrelierte mit dem korrekten Wiedererkennen von hoch belohnten Bildern. Umgekehrt lässt sich ebenfalls eine Korrelation zwischen der im REM-Schlaf verbrachten Zeit und der Leistung beim Wiedererkennen von niedrig belohnten Inhalten erkennen.

## 4.3 Gedächtnistests

### 4.3.1 Belohnungsaufgabe (MLT)

Durch die Blockade der selektiven D2-artigen Dopaminrezeptoren in der durchgeführten Studie während des Retentionsintervalls von 24 Stunden war es uns über das angewandte experimentelle Design nicht möglich die präferentielle Konsolidierung der höher belohnten Inhalte signifikant zu beeinflussen. Sowohl in der Placebo-Bedingung als auch in der Sulpirid-Bedingung wurden die hoch-belohnten Inhalte während der Abrufphase besser erkannt als ihre niedrig belohnten Äquivalente. Dieser Effekt trat ebenfalls direkt bei der ersten Abfrage, ohne Retentionsintervall, nach dem Lernen auf. Somit scheint der Effekt der Belohnung, mit bevorzugtem Lernen der hoch belohnten Bilder, schon direkt nach der Enkodierung der neuen Informationen messbar zu sein (Miendlarzewska et al., 2016). Die dopaminergen Netzwerke mit besonderer Beteiligung von ventralem Striatum, ventralem tegmentalem Areal und Hippocampus scheinen also auch ohne Retentionsintervall mit Schlaf schon beim Lernen der Bilder eine wichtige Rolle zu spielen. So werden über die in Aussicht stehende Belohnung Informationen als mehr oder weniger relevant eingeordnet

und in der Abfrage entsprechend besser wiedererkannt (Wolosin et al., 2012, Murayama and Kuhbandner, 2011).

Die Erkenntnisse über den Zeitpunkt des Einflusses dopaminergere Strukturen auf Belohnungsassoziiertes Lernen werden in der aktuellen Forschung kontrovers diskutiert. So finden sich ebenfalls einige Studien, die den Einfluss von Dopamin und seinen neuronalen Korrelaten erst nach einem jeweils festgelegten Retentionsintervall sehen (Feld et al., 2014, Wittmann et al., 2005, Patil et al., 2017, Adcock et al., 2006). Hier lässt sich sicher auch über die jeweilige Länge des angesetzten Retentionsintervalls diskutieren, es gibt keine einheitliche Aussage über den Einfluss von Dopamin auf die Gedächtnisbildung nach verschiedenen langen Retentionsintervallen im Vergleich. Dies könnte in zukünftigen Studien näher beleuchtet werden. In Studien mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass durch die optogenetische Stimulation von dopaminergen Neuronen im Mittelhirn, also eine künstliche Aktivierung des Belohnungssystems, eine verstärkte Verarbeitung/Wiederholung der neu aufgenommenen Informationen im Hippocampus während des Nachtschlafes induzierte (McNamara et al., 2014). Somit ergeben sich Hinweise, dass der durch angekündigte Belohnung erzielte und messbare Effekt nicht durch Konsolidierungsprozesse im Schlaf angestoßen wird, sondern vielmehr über eine Markierung relevanter Gedächtnisspuren schon während der Enkodierung unter dem Einfluss von Dopamin erreicht wird. Daher vermuten wir, dass solche Informationen, die als relevant eingestuft wurden im Schlaf intensiver und auch öfter wiederholt werden. Es existieren starke Belege, dass diese Verarbeitung über Wiederholung bestimmter Inhalte im Schlaf zur Systemkonsolidierung führt (Born and Wilhelm, 2012, Diekelmann and Born, 2010, Dudai et al., 2015, Ji and Wilson, 2007).

Messbares Korrelat sind die verstärkten „Replays“ im Hippocampus während des Tiefschlafes (SWS), die sich über langsame Oscillationen im EEG abbilden lassen (Marshall et al., 2006, Wilckens et al., 2018, Staresina et al., 2015). Die rege Kommunikation im Nachtschlaf zwischen Großhirnrinde und Hippocampus und VTA die im Sinne einer Feedbackschleife funktioniert trägt

wohl entscheidend zur Systemkonsolidierung bei (Diekelmann and Born, 2010, Lisman and Grace, 2005).

Wobei die Erkenntnisse einer Studie von Gomperts et al aus dem Jahr 2015 darauf hindeuten könnten, dass die Belohnungszentren (Hippocampus und ATV) vor allem während des Lernens aktiv waren und in der darauffolgenden Schlafphase mit Tiefschlaf keine erhöhte Aktivität mehr zeigten (Gomperts et al., 2015). Es stellt sich auch in Anbetracht der Ergebnisse beim direkten Abruf die Frage, ob und in welchem Ausmaß Schlaf für die Prozesse der Systemkonsolidierung eine Voraussetzung darstellt oder lediglich der Optimierung jener Prozesse dient, die auch ohne Nachtschlaf ablaufen würden. Hier ließen sich in der weiteren Forschung durch eine Kontrollgruppe ohne Nachtschlaf weitere Erkenntnisse gewinnen.

Nun zeigen unsere Daten jedoch, dass die Inhibition D2-artiger dopaminerger Neurone keinen Einfluss auf die schlafabhängigen Konsolidierungsprozesse zu haben scheint. Hier muss jedoch auch erwähnt werden, dass durch die selektive Blockade von D2-artigen Dopaminrezeptoren durch Sulpirid ein Einfluss von D1-artigen Dopaminrezeptoren bei der Gedächtniskonsolidierung nicht ausgeschlossen werden kann. So konnte in einer Studie aus dem Jahr 2011 in einem Experiment mit Mäusen gezeigt werden, dass durch die Gabe des D1-Dopaminrezeptoragonisten „SKF 38393“, direkt nach dem Lernen, die Konsolidierung des Objekterkennungsgedächtnis optimiert werden konnte (de Lima et al., 2011). Dies könnte dafürsprechen, dass sich ein bedeutenderer Einfluss der D1-artigen Dopaminrezeptoren auf die Konsolidierungsprozesse während des Nachtschlafs nicht ausschließen lässt (Nyberg et al., 2016).

Interessant wäre es ebenfalls, durch die Gabe von L-DOPA, einer Vorstufe von Dopamin die in der Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt wird, eine generelle Aktivierung des dopaminergen Systems zu induzieren. Ein ähnlicher Versuchsaufbau mit Placebokontrolle wäre wahrscheinlich geeignet, um weitere Erkenntnisse auf dem Feld des Belohnungslernens zu gewinnen, die noch über bereits bestehende Hinweise zum Einfluss des L-DOPA auf Gedächtnisbildungsprozesse hinausgehen (Knecht et al., 2004).

Ein weiterer Einflussfaktor für die Leistung im eingesetzten „Motivated Learning Task“ ist die Dauer der Präsentation der einzelnen Bilder. In der Placebo-Bedingung zeigte sich sowohl im direkten Abruf als auch im verspäteten Abruf, dass die länger präsentierten Bilder besser wiedererkannt wurden. Für die Sulpirid-Bedingung verminderte sich dieser Erkennungsvorteil beim verspäteten Abruf signifikant. Es besteht also die Möglichkeit, dass Dopamin abgesehen von der Rolle im Belohnungslernen noch andere Einflüsse ausübt. Zusammen mit der zum Abrufzeitpunkt noch erhöhten Konzentration des Hormons Prolaktin, ergeben sich Hinweise darauf, dass Sulpirid auch bei der Abfrage nach Retentionsintervall noch einen gewissen Wirkspiegel im Blut hatte. Hier könnte sich der Einfluss von Dopamin auf die Wachheit bzw. Vigilanz auf die Testergebnisse ausgewirkt haben (Nicholson and Pascoe, 1990).

In einer Studie von Takeuchi aus dem Jahr 2016 fanden sich zudem weitere Hinweise auf den Einfluss von Dopamin, abseits des klassischen Belohnungslernens. Dabei ging es um Ausschüttung von Dopamin beim Lernen und der Begegnung mit neuen, unbekanntem Inhalten. Durch eine Blockade der dopaminergen D1 und D5 Rezeptoren wurde der zuvor beobachtete positive Effekt auf die verbesserte Gedächtnisbildung verhindert (Takeuchi et al., 2016, Li et al., 2003)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Dopamin seinen Einfluss beim Belohnungslernen vor allem im Prozess der Enkodierung zu entfalten scheint. Eine D2-Dopaminrezeptorinhibition im Schlaf scheint die präferentielle Wiederholung und damit Konsolidierung nicht entscheidend zu beeinflussen. Es lässt sich die Vermutung aufstellen, dass relevante Inhalte während des Lernens mit Dopamin als belohnungsrelevantem Neurotransmitter markiert werden und anschließend im Schlaf durch den Prozess der aktiven Systemkonsolidierung präferentiell in den Langzeitspeicher übertragen werden (Born and Wilhelm, 2012).

## 4.4 Kontrollvariablen

Der zur Überprüfung des Einflusses einer Blockade des D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptors auf das deklarative Lernen eingesetzte „Paired Associate Learning“-Test ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Verum- und Placebo-Bedingung. Somit scheint die Verwendung von Sulpirid keinen Einfluss auf die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten gehabt zu haben.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse in der Testung des prozeduralen Lernens mit Hilfe des „Fingertapping“ Tests fiel ein Trend bei der Veränderung der Fehlerraten zwischen „Lernen“ und „Abruf“ auf. Hier zeigte sich eine etwas stärkere Reduzierung der Fehlerrate unter dem Einfluss von Sulpirid. Realistisch betrachtet gehen wir dennoch davon aus, dass diese Trends nicht ausreichen um von einer wirklichen Störung der prozeduralen Lernprozesse durch eine selektive Inhibition der D<sub>2</sub>-artigen Dopaminrezeptoren auszugehen. Somit scheint der Einfluss dopaminergischer Netzwerke keinen signifikanten Einfluss auf den motorischen Cortex mit Beteiligung von Cortex, Striatum, substantia nigra und Kleinhirn zu haben (Grafton et al., 1992). Der Einfluss von Belohnung und Bestrafung auf das prozedurale Lernen bleibt ein Thema für weitere Forschung (Wächter et al., 2009).

Bei Auswertung der Fragebögen zur Befindlichkeit fiel auf, dass die Probanden in der Placebobedingung vor dem Abruf der gelernten Inhalte in besserer Stimmung waren als in der Sulpiridbedingung. In Anbetracht der beim Abruf noch immer erhöhten Prolaktinkonzentrationen muss noch mit einer Wirkung des verabreichten Medikaments ausgegangen werden (Fitzgerald and Dinan, 2008). Mit dem bekannten Einfluss von Dopamin auf die allgemeine Stimmungslage, sowie Motivation und Wachheit lässt sich das beobachtete Ergebnis im PANAS Fragebogen erklären (Nieoullon and Coquerel, 2003, Salgado-Pineda et al., 2005). Ebenfalls ein interessanter Aspekt bei der Untersuchung des Einflusses von Dopamin auf die Prozesse der Gedächtnisbildung wäre über die weitere Untersuchung von Motivation und Persönlichkeitsstruktur der einzelnen Probanden. Somit könnten die Einflüsse

dopaminerger Netzwerke in Abhängigkeit vom interpersonellen endogenen Dopaminlevel geprüft werden (Krebs et al., 2009, Zald et al., 2008)

Bei der Probandenbefragung zur subjektiven Schläfrigkeit konnte eine erhöhte Schläfrigkeit in der Sulpiridbedingung zum Zeitpunkt nach dem Lernen festgestellt werden. Da zu diesem Zeitpunkt jedoch noch keine Medikamentenwirkung zu erwarten war, muss diese Abweichung als zufällig gewertet werden. Auffallend war ein Trend zu erhöhter Müdigkeit in der Sulpiridbedingung vor dem Abruf. Hier könnte ebenfalls noch eine Medikamentenwirkung bestehen und einen Effekt auf die Wachheit der Probanden ausüben (Wisor et al., 2001). Durch die Dopaminrezeptorinhibition könnte sich die Müdigkeit der Probanden erklären lassen (Qu et al., 2010).

Bei Gesamtschau der Kontrollvariablen gehen wir dennoch davon aus, dass die Medikamentengabe keinen entscheidenden Effekt auf Stimmung und Müdigkeit hatte.

Zur Überprüfung der Medikamentenwirkung und zum Ausschluss von erhöhtem Stress als Störfaktor wurden Blutentnahmen durchgeführt. Wie erwartet zeigte sich in der Sulpirid-Bedingung eine Erhöhung des Hormons Prolaktins nach Einnahme der Medikation. Dies lässt sich durch den Feedbackmechanismus erklären, über den die Blockade der D2-Dopaminrezeptoren zu einer Erhöhung des Prolaktinspiegels im Blut führt (Fitzgerald and Dinan, 2008). Bei der Betrachtung der Cortisolkonzentration im Blut ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. So scheint die Verabreichung von Sulpirid nicht zu einer erhöhten Stressbelastung während der Experimentalsitzungen geführt zu haben (Wolf et al., 2001).

#### 4.4.1 Polysomnographie (Schlafdaten)

Bei der Auswertung der polysomnographischen Daten fanden sich diverse signifikante Korrelationen zwischen den Ergebnissen im MLT und der Verteilung bestimmter Schlafphasen. Über beide Versuchsbedingungen hinweg korreliert die Zeit, die Probanden in Schlafstadium 4 (SWS) verbrachten positiv mit der korrekten Wiedererkennung von hoch belohnten Bildern. Schlafphase 4 ist definiert als die Schlafphase mit dem höchsten Anteil an langsamen Oszillationen im EEG. Außerdem zeigte sich, dass ein erhöhter Anteil an REM-Schlaf positiv mit der richtigen Erkennung von niedrig belohnten Inhalten korreliert. Des Weiteren fiel in der Korrelationsanalyse auf, dass die Leistungen beim Wiedererkennen kurz gezeigter Bilder umso besser waren, je länger die REM-Schlafphasen beziehungsweise die Gesamtschlafdauer war.

Da der Einsatz von Sulpirid die Schlafarchitektur nicht signifikant beeinflusste, konnten zudem Aussagen zu Verbindungen einzelner Schlafphasen und der Konsolidierung hoch oder niedrig belohnter Bilder gemacht werden. Die Störung der Schlafarchitektur war in einer der Vorgängerstudie noch deutlich polysomnographisch messbar gewesen (Feld et al., 2014).

Die Betrachtung über beide Bedingungen und der Placebo-Bedingung im Speziellen ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zeit, die in Schlafphase 4 verbracht wurde und der Leistung beim Erkennen hochbelohnter Bilder. So bestätigt sich in der durchgeführten Studie die zentrale Bedeutung von SWS für die Konsolidierung relevanter Gedächtnisspuren im Nachtschlaf (Klinzing et al., 2018, Rasch et al., 2007, Cox et al., 2012). In einer Arbeit von Marshall, Helgadottir und Born aus dem Jahr 2006 induzierte man via transkranieller Stimulation SWS und fand heraus, dass diese Episoden die Erhaltung Hippocampus-abhängiger Gedächtnisinhalte verbessern (Marshall et al., 2006). Der positive Einfluss von Schlaf im Gegensatz zu einer Wachphase nach dem Lernen konnte sowohl für deklarative, als auch für prozedurale Lernprozesse gezeigt werden (Stickgold, 2005). Die Reaktivierung von Gedächtnisinhalten während SWS-Phasen spielt bekanntermaßen eine wichtige Rolle bei der Systemkonsolidierung. Dabei werden besonders jene Inhalte

verstärkt erinnert, die für zukünftige Pläne als relevant erachtet werden (Born and Wilhelm, 2012, Wilhelm et al., 2011). Bei genauerer Betrachtung der Prozesse im SWS fiel besonders die Kombination dreier charakteristischen Schlafsignaturen auf, die da wären: niedrig frequente Oszillationen („slow Oscillations“ - SOs), Schlafspindeln und niedrig amplitudige Wellen (sog. „ripples“). So wird angenommen, dass unter dem Einfluss von neocortikalen SOs, thalamokortikale Spindeln mit verstärkten „ripples“ im Hippocampus den Informationstransfer zwischen Neokortex und Hippocampus im EEG abbilden (Staresina et al., 2015).

Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse bestätigen somit die These, dass SWS entscheidend ist, um relevante Gedächtnisspuren zu verfestigen und irrelevante zu vergessen (Oudiette et al., 2013, Poe, 2017).

Es zeigte sich außerdem, dass die Erinnerung von niedrig belohnten Inhalten negativ mit der in Schlafphase 4 verbrachten Zeit korrelieren. Dies weist nochmals darauf hin, dass im speziellen solche Inhalte in Tiefschlafphasen konsolidiert werden, die als wichtig erachtet werden und solche, die für irrelevant erachtet werden nicht diese Bedeutung bei der Reaktivierung in SWS-Phasen haben (Wilhelm et al., 2011). Dies lässt sich ebenfalls durch mehrere Studien unterstützen (Marshall et al., 2006, Wilckens et al., 2018) Die Verbindung von einem erhöhten Anteil an REM-Schlaf an der Gesamtschlafdauer und der verbesserten Leistung bei niedrig belohnten Inhalten gibt Hinweise darauf, dass solche Gedächtnisspuren im REM-Schlaf reaktiviert und verstärkt konsolidiert werden.

Die positive Korrelation zwischen der Leistung bei der Wiedererkennung von Bildern mit der Gesamtschlafdauer in der Sulpirid-Bedingung könnte für die generelle Bedeutung des ausreichend langen, gesunden Nachtschlafs bei der Gedächtnisbildung sprechen, hat jedoch eingeschränkte Aussagekraft, da die Gesamtschlafdauer bei den Teilnehmern sich nicht bedeutend unterschied und mit im Durchschnitt bei 466 Minuten nahe an den vorgesehenen 480 Minuten (8 Stunden) Nachtschlaf lagen. Die Probanden mit stärker abweichender Schlafzeit wurden im Nachhinein ohnehin von der Ergebnisanalyse ausgeschlossen.

## 4.5 Limitationen und Ausblick

Nach Gesamtschau der erhobenen Daten müssen noch einige Limitationen diskutiert werden. Zunächst lässt sich ein Einfluss von Prolaktin noch in der Phase des Abrufs nicht gänzlich ausschließen, da die Spiegel des Hormons gegenüber dem Ausgangslevel zu diesem Zeitpunkt immer noch erhöht waren. Somit schien das Medikament noch nicht gänzlich aus dem System eliminiert worden sein. Dies könnte möglicherweise eine Erklärung für die gehobene Stimmung und die verminderte Reaktionszeit sein. Jedoch haben wir die Zeit zwischen Lernen und Abruf mit 24 Stunden schon stark verzögert. Eventuell könnte eine niedrigere Dosierung der Medikation gewählt werden.

Die Wahl des Medikaments Sulpirid als selektiver Blocker der D2 – artigen Dopaminrezeptoren lässt keinen Schluss auf den Einfluss der D1 – artigen Dopaminrezeptoren auf die präferentielle Gedächtniskonsolidierung zu. Da in mehreren Arbeiten gezeigt werden konnte, dass beide Rezeptorgruppen einen Einfluss auf hippocampusabhängiges Lernen und im speziellen bei Belohnungsaufgaben hat (Beninger and Miller, 1998, Hopf et al., 2003, Manahan-Vaughan and Kulla, 2003). Ein interessanter Ansatz, um die agonistischen Eigenschaften von Pramipexol zu erreichen, ohne eine Störung der Schlafarchitektur in Kauf zu nehmen, wäre mittels der Dopamin-Vorstufe Levodopa, welche im medizinischen Alltag zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt wird (Floel et al., 2008, Feld et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse bezüglich der Rolle des Dopamins bei der Gedächtnisbildung unsere Hypothese nicht stützen. Somit lassen die Daten Zweifel an der Theorie zu, dass während des Nachtschlafs die Konsolidierung hoch belohnter Inhalte über Feedback - Verbindungen zwischen Hippocampus und dopaminergen Belohnungszentren verbessert werden. Eher scheint es wahrscheinlich, dass relevante oder hoch belohnte Gedächtnisinhalte schon während des Enkodierungsprozesses dopaminabhängig markiert werden. Diese Verbindung löst dann im Schlaf die präferentielle Wiederholung aus und stärkt die Konsolidierung und verbesserte Erinnerung dieser Inhalte.

## 4.7 Zusammenfassung

Der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtnisbildung konnte bereits in einer Vielzahl von Studien gezeigt werden. Von der Menge an täglich aufgenommenen Informationen werden relevante Inhalte besser erinnert und irrelevante Informationen vergessen. Bei diesen Prozessen spielt der Neurotransmitter Dopamin eine zentrale Rolle. Um den Einfluss von Dopamin auf die präferentielle Gedächtniskonsolidierung von belohnten und unbelohnten Inhalten im Schlaf zu überprüfen wurde die vorliegende Studie durchgeführt.

Es wurde der selektive Dopaminrezeptorantagonist Sulpirid eingesetzt, um den Einfluss von Dopamin bei der Gedächtnisbildung im Schlaf zu blockieren. Die aufgestellte Hypothese war, dass der Einsatz von Sulpirid die präferentielle Konsolidierung von hoch belohnten Inhalten im Vergleich zu den niedrig belohnten Inhalten verhindert.

In der durchgeführten Studie wurde ein doppelblinder, Placebo-kontrollierter Ansatz mit cross-over-Design gewählt. 17 gesunde, junge Männer absolvierten zunächst eine Belohnungslernaufgabe (MLT) und bekamen anschließend den selektiven D2-Rezeptorantagonisten Sulpirid oder ein Placebo verabreicht.

In der gestellten Aufgabe sollten die Probanden jeweils 80 hoch belohnte und 80 niedrig belohnte Bilder lernen. Beide Sets unterschieden sich außerdem hinsichtlich der Dauer der Präsentation (40 kurz präsentiert und 40 lang präsentiert). Hintergrund dieser Versuchsanordnung war, den Einfluss der erwarteten Belohnung, sowie die Bedeutung der Enkodierungstiefe auf die Gedächtnisbildung zu erfassen. Nach einer Phase von 8 Stunden Nachtschlaf, und einem Retentionsintervall von insgesamt 24 Stunden kehrten die Teilnehmer ins Schlaflabor zurück und führten die Abrufaufgaben durch. Um den Einfluss der Medikation auf das deklarative und prozedurale Gedächtnis zu erfassen wurden entsprechende Lernaufgaben absolviert. Außerdem erfassten wir Schläfrigkeit, Vigilanz und Stimmung.

Wie erwartet zeigte sich, dass hoch belohnte Bilder beim Abruf in der Placebo-Bedingung besser wiedererkannt wurden als niedrig belohnte Bilder.

Dieser Unterschied war ebenfalls im direkten Abruf nach dem Lernen bereits messbar. Es konnte jedoch kein Beleg für den Einfluss der Medikation auf die Leistung in der Belohnungsaufgabe erbracht werden. Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass Dopamin bei der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung eine weniger entscheidende Rolle spielt als bislang angenommen. Wir vermuten, dass neu aufgenommene Informationen schon während der Enkodierung unter dem Einfluss von Dopamin markiert und anschließend im Schlaf bevorzugt konsolidiert werden.

## 5. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Institut Universitätsklinikum Tübingen – Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie unter Betreuung von Herrn Prof. Jan Born durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Gordon Feld und Prof. Jan Born.

Sämtliche Versuche wurden von mir mit Unterstützung von Marjan Alizadeh Asfestani durchgeführt.

Ich habe mich in die verschiedenen Aspekte der Datenauswertung eingearbeitet und die Auswertung und Interpretation der Daten unter Anleitung von Prof. Jan Born und Frau Marjan Alizadeh Asfestani durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 6. Literaturverzeichnis

- ABE, M., SCHAMBRA, H., WASSERMANN, E. M., LUCKENBAUGH, D., SCHWEIGHOFER, N. & COHEN, L. G. 2011. Reward improves long-term retention of a motor memory through induction of offline memory gains. *Curr Biol*, 21, 557-62.
- ADCOCK, R. A., THANGAVEL, A., WHITFIELD-GABRIELI, S., KNUTSON, B. & GABRIELI, J. D. 2006. Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron*, 50, 507-17.
- ADVIS, J. P., HALL, T. R., HODSON, C. A., MUELLER, G. P. & MEITES, J. 1977. Temporal relationship and role of dopamine in "short-loop" feedback of prolactin. *Proc Soc Exp Biol Med*, 155, 567-70.
- ASCHENBRENNER, S., TUCHA, O. & LANGE, K. W. 2000. *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*, Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- BADDELEY, A. D. 2001. Is working memory still working? *Am Psychol*, 56, 851-64.
- BENINGER, R. J. & MILLER, R. 1998. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 22, 335-345.
- BENNION, K. A., MICKLEY STEINMETZ, K. R., KENSINGER, E. A. & PAYNE, J. D. 2013. Sleep and cortisol interact to support memory consolidation. *Cerebral Cortex*, 25, 646-657.
- BINDER, J. R. & DESAI, R. H. 2011. The neurobiology of semantic memory. *Trends in cognitive sciences*, 15, 527-536.
- BLISS, T. V. & COLLINGRIDGE, G. L. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31.
- BLISS, T. V. & COLLINGRIDGE, G. L. 2013. Expression of NMDA receptor-dependent LTP in the hippocampus: bridging the divide. *Mol Brain*, 6, 5.
- BORN, J. & WILHELM, I. 2012. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*, 76, 192-203.
- BUZSAKI, G. 1998. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res*, 7 Suppl 1, 17-23.
- BUZSÁKI, G. 1989. Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, 31, 551-570.
- CALEY, C. F. & WEBER, S. S. 1995a. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Annals of Pharmacotherapy*, 29, 152-160.
- CALEY, C. F. & WEBER, S. S. 1995b. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Ann Pharmacother*, 29, 152-60.
- CARSKADON, M. A. & DEMENT, W. C. 2005. Normal human sleep: an overview. *Principles and practice of sleep medicine*, 4, 13-23.
- CLOS, M., BUNZECK, N. & SOMMER, T. 2019. Dopamine is a double-edged sword: dopaminergic modulation enhances memory retrieval performance but impairs metacognition. *Neuropsychopharmacology*, 44, 555-563.

- COX, R., HOFMAN, W. F. & TALAMINI, L. M. 2012. Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific. *Learning & Memory*, 19, 264-267.
- CRAIK, F. I. 2002. Levels of processing: past, present. and future? *Memory*, 10, 305-18.
- DASH, M. B., DOUGLAS, C. L., VYAZOVSKIY, V. V., CIRELLI, C. & TONONI, G. 2009. Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states. *J Neurosci*, 29, 620-9.
- DATTA, S. 2000. Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, 20, 8607-8613.
- DE LIMA, M. N. M., PRESTI-TORRES, J., DORNELLES, A., SCALCO, F. S., ROESLER, R., GARCIA, V. A. & SCHRÖDER, N. 2011. Modulatory influence of dopamine receptors on consolidation of object recognition memory. *Neurobiology of learning and memory*, 95, 305-310.
- DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2010. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11, 114-26.
- DIEKELMANN, S., WILHELM, I. & BORN, J. 2009. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*, 13, 309-21.
- DRUMMOND, S. P., BISCHOFF-GRETHER, A., DINGES, D. F., AYALON, L., MEDNICK, S. C. & MELOY, M. 2005. The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep*, 28, 1059-1068.
- DUDAI, Y., KARNI, A. & BORN, J. 2015. The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, 88, 20-32.
- EDELMANN, E. & LESSMANN, V. 2013. Dopamine regulates intrinsic excitability thereby gating successful induction of spike timing-dependent plasticity in CA1 of the hippocampus. *Front Neurosci*, 7, 25.
- FELD, G. B., BESEDOVSKY, L., KAIDA, K., MUNTE, T. F. & BORN, J. 2014. Dopamine D2-like receptor activation wipes out preferential consolidation of high over low reward memories during human sleep. *J Cogn Neurosci*, 26, 2310-20.
- FITZGERALD, P. & DINAN, T. G. 2008. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *Journal of Psychopharmacology*, 22, 12-19.
- FLOEL, A., GARRAUX, G., XU, B., BREITENSTEIN, C., KNECHT, S., HERSCOVITCH, P. & COHEN, L. 2008. Levodopa increases memory encoding and dopamine release in the striatum in the elderly. *Neurobiology of aging*, 29, 267-279.
- FOWLER, M. J., SULLIVAN, M. J. & EKSTRAND, B. R. 1973. Sleep and memory. *Science*, 179, 302-4.
- FRANKLAND, P. W. & BONTEMPI, B. 2005. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*, 6, 119-30.
- GAIS, S., ALBOUY, G., BOLY, M., DANG-VU, T. T., DARSAUD, A., DESSEILLES, M., RAUCHS, G., SCHABUS, M., STERPENICH, V. & VANDEWALLE, G. 2007. Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, 18778-18783.

- GAIS, S. & BORN, J. 2004. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 2140-4.
- GIARD, M., LAVIKAHEN, J., REINIKAINEN, K., PERRIN, F., BERTRAND, O., PERNIER, J. & NÄÄTÄNEN, R. 1995. Separate representation of stimulus frequency, intensity, and duration in auditory sensory memory: an event-related potential and dipole-model analysis. *Journal of cognitive neuroscience*, 7, 133-143.
- GIRARDEAU, G., BENCHENANE, K., WIENER, S. I., BUZSÁKI, G. & ZUGARO, M. B. 2009. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature neuroscience*, 12, 1222.
- GOMPERTS, S. N., KLOOSTERMAN, F. & WILSON, M. A. 2015. VTA neurons coordinate with the hippocampal reactivation of spatial experience. *Elife*, 4, e05360.
- GOTO, Y. & GRACE, A. A. 2005. Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization. *Neuron*, 47, 255-266.
- GRAFTON, S. T., MAZZIOTTA, J. C., PRESTY, S., FRISTON, K. J., FRACKOWIAK, R. & PHELPS, M. E. 1992. Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *Journal of Neuroscience*, 12, 2542-2548.
- GROVES, P. M. & THOMPSON, R. F. 1970. Habituation: a dual-process theory. *Psychological review*, 77, 419.
- HASSELMO, M. E. 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current opinion in neurobiology*, 16, 710-715.
- HEBB, D. O. 2005. *The organization of behavior: A neuropsychological theory*, Psychology Press.
- HODDES, E. 1971. The history and use of the Stanford Sleepiness Scale. *Psychophysiology*, 9, 150.
- HOPF, F. W., CASCINI, M. G., GORDON, A. S., DIAMOND, I. & BONCI, A. 2003. Cooperative activation of dopamine D1 and D2 receptors increases spike firing of nucleus accumbens neurons via G-protein  $\beta\gamma$  subunits. *Journal of Neuroscience*, 23, 5079-5087.
- IDZIKOWSKI, C. 1984. Sleep and memory. *Br J Psychol*, 75 ( Pt 4), 439-49.
- JENKINS, J. G. & DALLENBACH, K. M. 1924. Obliviscence during sleep and waking. *The American Journal of Psychology*, 35, 605-612.
- JI, D. & WILSON, M. A. 2007. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*, 10, 100-7.
- JONES, B. & KENWARD, M. G. 2014. *Design and analysis of cross-over trials*, Chapman and Hall/CRC.
- KEBABIAN, J. W. & CALNE, D. B. 1979. Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277, 93-96.
- KEMPADOO, K. A., MOSHAROV, E. V., CHOI, S. J., SULZER, D. & KANDEL, E. R. 2016. Dopamine release from the locus coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, 14835-14840.

- KIM, H. F., GHAZIZADEH, A. & HIKOSAKA, O. 2015. Dopamine Neurons Encoding Long-Term Memory of Object Value for Habitual Behavior. *Cell*, 163, 1165-1175.
- KLECKNER, N. W. & DINGLEDINE, R. 1988. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science*, 241, 835-7.
- KLINZING, J. G., KUGLER, S., SOEKADAR, S. R., RASCH, B., BORN, J. & DIEKELMANN, S. 2018. Odor cueing during slow-wave sleep benefits memory independently of low cholinergic tone. *Psychopharmacology*, 235, 291-299.
- KNECHT, S., BREITENSTEIN, C., BUSHUVEN, S., WAILKE, S., KAMPING, S., FLÖEL, A., ZWITSERLOOD, P. & RINGELSTEIN, E. B. 2004. Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Annals of neurology*, 56, 20-26.
- KREBS, R. M., SCHOTT, B. H. & DÜZEL, E. 2009. Personality traits are differentially associated with patterns of reward and novelty processing in the human substantia nigra/ventral tegmental area. *Biological psychiatry*, 65, 103-110.
- LAMMEL, S., LIM, B. K. & MALENKA, R. C. 2014. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, 76, 351-359.
- LAMOND, N., DAWSON, D. & ROACH, G. D. 2005. Fatigue assessment in the field: validation of a hand-held electronic psychomotor vigilance task. *Aviation, space, and environmental medicine*, 76, 486-489.
- LANG, A. E. & LOZANO, A. M. 1998. Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 339, 1130-1143.
- LANSINK, C. S., GOLTSTEIN, P. M., LANKELMA, J. V., JOOSTEN, R. N., MCNAUGHTON, B. L. & PENNARTZ, C. M. 2008. Preferential reactivation of motivationally relevant information in the ventral striatum. *J Neurosci*, 28, 6372-82.
- LANSINK, C. S., GOLTSTEIN, P. M., LANKELMA, J. V., MCNAUGHTON, B. L. & PENNARTZ, C. M. 2009. Hippocampus leads ventral striatum in replay of place-reward information. *PLoS Biol*, 7, e1000173.
- LEE, A. K. & WILSON, M. A. 2002. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 36, 1183-94.
- LESTIENNE, R., HERVE-MINVIELLE, A., ROBINSON, D., BRIOIS, L. & SARA, S. J. 1997. Slow oscillations as a probe of the dynamics of the locus coeruleus-frontal cortex interaction in anesthetized rats. *J Physiol Paris*, 91, 273-84.
- LI, S., CULLEN, W. K., ANWYL, R. & ROWAN, M. J. 2003. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nature neuroscience*, 6, 526.
- LISMAN, J. E. & GRACE, A. A. 2005. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46, 703-13.
- LOUIE, K. & WILSON, M. A. 2001. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 29, 145-56.

- MACLEOD, R. & ROBYN, C. 1977. Mechanism of increased prolactin secretion by sulpiride. *Journal of Endocrinology*, 72, 273-277.
- MALENKA, R. C. & BEAR, M. F. 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44, 5-21.
- MALENKA, R. C. & NICOLL, R. A. 1999. Long-term potentiation--a decade of progress? *Science*, 285, 1870-4.
- MANAHAN-VAUGHAN, D. & KULLA, A. 2003. Regulation of depotentiation and long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats by dopamine D2-like receptors. *Cereb Cortex*, 13, 123-35.
- MAQUET, P., LAUREYS, S., PEIGNEUX, P., FUCHS, S., PETIAU, C., PHILLIPS, C., AERTS, J., DEL FIORE, G., DEGUELDRE, C., MEULEMANS, T., LUXEN, A., FRANCK, G., VAN DER LINDEN, M., SMITH, C. & CLEEREMANS, A. 2000. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, 3, 831-6.
- MARROSU, F., PORTAS, C., MASCIA, M. S., CASU, M. A., FA, M., GIAGHEDDU, M., IMPERATO, A. & GESSA, G. L. 1995. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res*, 671, 329-32.
- MARSHALL, L. & BORN, J. 2007. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in cognitive sciences*, 11, 442-450.
- MARSHALL, L., HELGADOTTIR, H., MOLLE, M. & BORN, J. 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-3.
- MCCLELLAND, J. L., MCNAUGHTON, B. L. & O'REILLY, R. C. 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, 102, 419-57.
- MCGAUGH, J. L. 2000. Memory--a century of consolidation. *Science*, 287, 248-51.
- MCNAMARA, C. G., TEJERO-CANTERO, Á., TROUCHE, S., CAMPO-URRIZA, N. & DUPRET, D. 2014. Dopaminergic neurons promote hippocampal reactivation and spatial memory persistence. *Nature neuroscience*, 17, 1658.
- MIENDLARZEWSKA, E. A., BAVELIER, D. & SCHWARTZ, S. 2016. Influence of reward motivation on human declarative memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 61, 156-176.
- MISHKIN, M. & APPENZELLER, T. 1987. The anatomy of memory. *Scientific American*, 256, 80-89.
- MOTHET, J. P., PARENT, A. T., WOLOSKER, H., BRADY, R. O., JR., LINDEN, D. J., FERRIS, C. D., ROGAWSKI, M. A. & SNYDER, S. H. 2000. D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 4926-31.
- MURAYAMA, K. & KUHBANDNER, C. 2011. Money enhances memory consolidation--But only for boring material. *Cognition*, 119, 120-124.
- NADASY, Z., HIRASE, H., CZURKO, A., CSICSVARI, J. & BUZSAKI, G. 1999. Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci*, 19, 9497-507.

- NADEL, L., HUPBACH, A., GOMEZ, R. & NEWMAN-SMITH, K. 2012. Memory formation, consolidation and transformation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 1640-1645.
- NICHOLSON, A. & PASCOE, P. A. 1990. Dopaminergic transmission and the sleep-wakefulness continuum in man. *Neuropharmacology*, 29, 411-417.
- NIEOULLON, A. & COQUEREL, A. 2003. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Current Opinion in Neurology*, 16, S3-S9.
- NYBERG, L., KARALIJA, N., SALAMI, A., ANDERSSON, M., WAHLIN, A., KABOOVAND, N., KOHNCKE, Y., AXELSSON, J., RIECKMANN, A., PAPPENBERG, G., GARRETT, D. D., RIKLUND, K., LOVDEN, M., LINDENBERGER, U. & BACKMAN, L. 2016. Dopamine D2 receptor availability is linked to hippocampal-caudate functional connectivity and episodic memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, 7918-23.
- O'CONNOR, S. & BROWN, R. 1982. The pharmacology of sulpiride—a dopamine receptor antagonist. *General Pharmacology: The Vascular System*, 13, 185-193.
- O'NEILL, J., PLEYDELL-BOUVERIE, B., DUPRET, D. & CSICSVARI, J. 2010. Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends Neurosci*, 33, 220-9.
- OUDIETTE, D., ANTONY, J. W., CREERY, J. D. & PALLER, K. A. 2013. The role of memory reactivation during wakefulness and sleep in determining which memories endure. *J Neurosci*, 33, 6672-8.
- PACE-SCHOTT, E. F. & HOBSON, J. A. 2002. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*, 3, 591-605.
- PARKER, A., BUSSEY, T. J. & WILDING, E. L. 2005. *The cognitive neuroscience of memory: encoding and retrieval*, Psychology Press.
- PATIL, A., MURTY, V. P., DUNSMOOR, J. E., PHELPS, E. A. & DAVACHI, L. 2017. Reward retroactively enhances memory consolidation for related items. *Learning & memory*, 24, 65-69.
- PEIGNEUX, P., ORBAN, P., BALTEAU, E., DEGUELDRE, C., LUXEN, A., LAUREYS, S. & MAQUET, P. 2006. Offline persistence of memory-related cerebral activity during active wakefulness. *PLoS Biol*, 4, e100.
- PENNARTZ, C. M., LEE, E., VERHEUL, J., LIPA, P., BARNES, C. A. & MCNAUGHTON, B. L. 2004. The ventral striatum in off-line processing: ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples. *J Neurosci*, 24, 6446-56.
- PIEFKE, M. & MARKOWITSCH, H. J. 2010. Neuroanatomische und neurofunktionelle Grundlagen von Gedächtnis. *Gedächtnis und Erinnerung*. Springer.
- PIERCE, R. C. & KUMARESAN, V. 2006. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 30, 215-238.
- PLIHAL, W. & BORN, J. 1997. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9, 534-47.
- PLIHAL, W. & BORN, J. 1999. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, 36, 571-82.

- POE, G. R. 2017. Sleep is for forgetting. *Journal of Neuroscience*, 37, 464-473.
- POE, G. R., NITZ, D. A., MCNAUGHTON, B. L. & BARNES, C. A. 2000. Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain research*, 855, 176-180.
- QU, W.-M., XU, X.-H., YAN, M.-M., WANG, Y.-Q., URADE, Y. & HUANG, Z.-L. 2010. Essential role of dopamine D2 receptor in the maintenance of wakefulness, but not in homeostatic regulation of sleep, in mice. *Journal of Neuroscience*, 30, 4382-4389.
- RASCH, B. & BORN, J. 2007. Maintaining memories by reactivation. *Curr Opin Neurobiol*, 17, 698-703.
- RASCH, B. & BORN, J. 2013. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93, 681-766.
- RASCH, B., BUCHEL, C., GAIS, S. & BORN, J. 2007. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315, 1426-9.
- REBER, P. J. & SQUIRE, L. R. 1994. Parallel brain systems for learning with and without awareness. *Learn Mem*, 1, 217-29.
- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring systems for sleep stages of human subjects.
- REMPEL-CLOWER, N. L., ZOLA, S. M., SQUIRE, L. R. & AMARAL, D. G. 1996. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci*, 16, 5233-55.
- RIBEIRO, S., MELLO, C. V., VELHO, T., GARDNER, T. J., JARVIS, E. D. & PAVLIDES, C. 2002. Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. *Journal of neuroscience*, 22, 10914-10923.
- ROBERTSON, E. M., PASCUAL-LEONE, A. & PRESS, D. Z. 2004. Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current Biology*, 14, 208-212.
- SALGADO-PINEDA, P., DELAVEAU, P., BLIN, O. & NIEOULLON, A. 2005. Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clinical neuropharmacology*, 28, 228-237.
- SAWANGJIT, A., OYANEDEL, C. N., NIETHARD, N., SALAZAR, C., BORN, J. & INOSTROZA, M. 2018. The hippocampus is crucial for forming non-hippocampal long-term memory during sleep. *Nature*, 564, 109-113.
- SCHULTZ, W. 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of neurophysiology*, 80, 1-27.
- SCHULTZ, W. 2013. Updating dopamine reward signals. *Curr Opin Neurobiol*, 23, 229-38.
- SCOVILLE, W. B. & MILNER, B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20, 11-21.
- SHADMEHR, R. & BRASHERS-KRUG, T. 1997. Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci*, 17, 409-19.
- SHIMIZU, E., TANG, Y. P., RAMPON, C. & TSIEN, J. Z. 2000. NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*, 290, 1170-4.

- SHOHAMY, D. & ADCOCK, R. A. 2010. Dopamine and adaptive memory. *Trends in cognitive sciences*, 14, 464-472.
- SHORS, T. J., MIESEGAES, G., BEYLIN, A., ZHAO, M., RYDEL, T. & GOULD, E. 2001. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410, 372-6.
- SIAPAS, A. G. & WILSON, M. A. 1998. Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, 21, 1123-8.
- SIROTA, A. & BUZSÁKI, G. 2005. Interaction between neocortical and hippocampal networks via slow oscillations. *Thalamus & related systems*, 3, 245-259.
- SMITH, C. 2001. Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev*, 5, 491-506.
- SOWERS, J. R. & VLACHAKIS, N. 1984. Circadian variation in plasma dopamine levels in man. *J Endocrinol Invest*, 7, 341-5.
- SPENCE, K. W. 1956. *Behavior theory and conditioning*, yale university Press New Haven.
- SPIEGEL, K., FOLLENIUS, M., SIMON, C., SAINI, J., EHRHART, J. & BRANDENBERGER, G. 1994. Prolactin secretion and sleep. *Sleep*, 17, 20-7.
- SPRATT, D. I., O'DEA, L. S., SCHOENFELD, D., BUTLER, J., RAO, P. N. & CROWLEY, W. F., JR. 1988. Neuroendocrine-gonadal axis in men: frequent sampling of LH, FSH, and testosterone. *Am J Physiol*, 254, E658-66.
- SQUIRE, L. R. 2004. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82, 171-177.
- SQUIRE, L. R. & ZOLA, S. M. 1996. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 13515-22.
- SQUIRE, L. R. & ZOLA-MORGAN, S. 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380-6.
- STARESINA, B. P., BERGMANN, T. O., BONNEFOND, M., VAN DER MEIJ, R., JENSEN, O., DEUKER, L., ELGER, C. E., AXMACHER, N. & FELL, J. 2015. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nature neuroscience*, 18, 1679.
- STICKGOLD, R. 2005. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437, 1272-8.
- TABER, K. H., BLACK, D. N., PORRINO, L. J. & HURLEY, R. A. 2012. Neuroanatomy of dopamine: reward and addiction. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 24, 1-4.
- TABUCHI, E., MULDER, A. & WIENER, S. 2000. Position and behavioral modulation of synchronization of hippocampal and accumbens neuronal discharges in freely moving rats. *Hippocampus*, 10, 717-728.
- TAKANO, A., SUHARA, T., YASUNO, F., SUZUKI, K., TAKAHASHI, H., MORIMOTO, T., LEE, Y. J., KUSUHARA, H., SUGIYAMA, Y. & OKUBO, Y. 2006. The antipsychotic sultopride is overdosed--a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9, 539-45.

- TAKASHIMA, A., PETERSSON, K. M., RUTTERS, F., TENDOLKAR, I., JENSEN, O., ZWARTS, M., MCNAUGHTON, B. & FERNANDEZ, G. 2006. Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 756-761.
- TAKEUCHI, T., DUSZKIEWICZ, A. J., SONNEBORN, A., SPOONER, P. A., YAMASAKI, M., WATANABE, M., SMITH, C. C., FERNÁNDEZ, G., DEISSEROTH, K. & GREENE, R. W. 2016. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature*, 537, 357.
- TUCKER, M. A., HIROTA, Y., WAMSLEY, E. J., LAU, H., CHAKLADER, A. & FISHBEIN, W. 2006. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of learning and memory*, 86, 241-247.
- TULVING, E. 1972. Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1, 381-403.
- TULVING, E. & SCHACTER, D. L. 1990. Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-306.
- ULLOOR, J. & DATTA, S. 2005. Spatio-temporal activation of cyclic AMP response element-binding protein, activity-regulated cytoskeletal-associated protein and brain-derived nerve growth factor: a mechanism for pontine-wave generator activation-dependent two-way active-avoidance memory processing in the rat. *Journal of neurochemistry*, 95, 418-428.
- VALDÉS, J. L., MCNAUGHTON, B. L. & FELLOUS, J.-M. 2015. Offline reactivation of experience-dependent neuronal firing patterns in the rat ventral tegmental area. *Journal of neurophysiology*, 114, 1183-1195.
- VAN ORMER, E. B. 1932. Retention after intervals of sleep and waking. *Archives of Psychology*.
- VANINI, G., LYDIC, R. & BAGHDOYAN, H. A. 2012. GABA-to-ACh ratio in basal forebrain and cerebral cortex varies significantly during sleep. *Sleep*, 35, 1325-34.
- VILLARREAL, D. M., DO, V., HADDAD, E. & DERRICK, B. E. 2002. NMDA receptor antagonists sustain LTP and spatial memory: active processes mediate LTP decay. *Nat Neurosci*, 5, 48-52.
- WÄCHTER, T., LUNGU, O. V., LIU, T., WILLINGHAM, D. T. & ASHE, J. 2009. Differential effect of reward and punishment on procedural learning. *Journal of Neuroscience*, 29, 436-443.
- WALKER, M. P., BRAKEFIELD, T., HOBSON, J. A. & STICKGOLD, R. 2003. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425, 616-620.
- WATSON, D., CLARK, L. A. & TELLEGEN, A. 1988. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 54, 1063.
- WEITZMAN, E. D., FUKUSHIMA, D., NOGEIRE, C., ROFFWARG, H., GALLAGHER, T. F. & HELLMAN, L. 1971. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 33, 14-22.

- WILCKENS, K. A., FERRARELLI, F., WALKER, M. P. & BUYSSE, D. J. 2018. Slow-Wave Activity Enhancement to Improve Cognition. *Trends Neurosci*, 41, 470-482.
- WILHELM, I., DIEKELMANN, S., MOLZOW, I., AYOUB, A., MOLLE, M. & BORN, J. 2011. Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *J Neurosci*, 31, 1563-9.
- WILLINGHAM, D. B., NISSEN, M. J. & BULLEMER, P. 1989. On the development of procedural knowledge. *Journal of experimental psychology: learning, memory, and cognition*, 15, 1047.
- WILSON, M. A. & MCNAUGHTON, B. L. 1994. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676-9.
- WINOCUR, G. & MOSCOVITCH, M. 2011. Memory transformation and systems consolidation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 766-780.
- WISE, R. A. 2004. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 5, 483-94.
- WISE, R. A. & ROMPRE, P. P. 1989. Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol*, 40, 191-225.
- WISOR, J. P., NISHINO, S., SORA, I., UHL, G. H., MIGNOT, E. & EDGAR, D. M. 2001. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *Journal of Neuroscience*, 21, 1787-1794.
- WITTMANN, B. C., SCHOTT, B. H., GUDERIAN, S., FREY, J. U., HEINZE, H.-J. & DÜZEL, E. 2005. Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron*, 45, 459-467.
- WOLF, O. T., SCHOMMER, N. C., HELLHAMMER, D. H., MCEWEN, B. S. & KIRSCHBAUM, C. 2001. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 711-720.
- WOLOSIN, S. M., ZEITHAMOVA, D. & PRESTON, A. R. 2012. Reward modulation of hippocampal subfield activation during successful associative encoding and retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24, 1532-1547.
- ZALD, D. H., COWAN, R. L., RICCARDI, P., BALDWIN, R. M., ANSARI, M. S., LI, R., SHELBY, E. S., SMITH, C. E., MCHUGO, M. & KESSLER, R. M. 2008. Midbrain dopamine receptor availability is inversely associated with novelty-seeking traits in humans. *Journal of Neuroscience*, 28, 14372-14378.
- ZOLA-MORGAN, S. & SQUIRE, L. R. 1990. The neuropsychology of memory. Parallel findings in humans and nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci*, 608, 434-50; discussion 450-6.

# 7. Anhang

## 7.1 Fragebögen

### **Eingangsfragebogen**

Wie alt sind Sie?

Wie viel wiegen Sie?

Wie groß sind Sie

Was ist Ihr höchster Bildungsabschluss?

Was ist Ihr Beruf?

Fühlen Sie sich heute gesund?

Haben Sie heute Medikamente oder Drogen zu sich genommen?

Haben Sie in den letzten 6 Wochen nachts gearbeitet?

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

Hatten Sie heute besonderen Stress? Wenn ja, wann?

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 gehen Sie normalerweise abends schlafen?

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 wieviel?

Besonderheiten:

### **Eingangsfragebogen Abrufsitzung**

Fühlen Sie sich heute gesund?

Haben Sie heute Medikamente oder Drogen zu sich genommen?

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

Hatten Sie heute besonderen Stress? Wenn ja, wann?

Haben Sie heute tagsüber geschlafen?

Wenn ja, wann und wieviel?

Besonderheiten:

## Nachbefragungsbögen

### 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 14 Tage 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:

Bilder 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:

Bilder:

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:

Sequenz mit den Fingern tippen:

Bilder:

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:

Bilder:

**Fragebogen zur Schlafqualität:**

## Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)

Datum: \_\_\_\_\_

Ankunft: \_\_\_\_\_ Uhr

Licht aus: \_\_\_\_\_ Uhr

eingeschlafen: \_\_\_\_\_ Uhr

Licht an/aufgewacht: \_\_\_\_\_ Uhr

### **Anleitung:**

Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, wie Sie in der letzten Nacht geschlafen haben. Kreuzen Sie bitte die Antworten an, die für Sie am ehesten zutreffen. Gehen Sie bei der Beantwortung der Fragen zügig voran und lassen Sie keine Frage aus. Bitte sofort nach dem Aufwachen morgens ausfüllen!

### **1.) Konnten Sie, nachdem Sie sich schlafen gelegt hatten, gleich einschlafen?**

Ja.	
Nein, erst nach 10 min.	
Nein, erst nach 20 min.	
Nein, erst nach 40 min.	
Nein, erst nach 1 Stunde.	
Nein, erst nach mehr als 1 Stunde.	
Ich konnte überhaupt nicht schlafen.	

#### 1.a) Falls Nein, welches waren die Gründe?

Persönliche / berufliche Probleme	
Geräusche im Zimmer oder von draußen	
Beschäftigung mit Tagesereignissen	
Ungewohnte Schlafumgebung	
Sonstige:	

### **2.) In der Einschlafphase hat man hin und wieder plötzlich deutliche Bildeindrücke. War dies gestern Abend bei Ihnen so?**

Nein	Bin nicht sicher	Ja, sehr deutlich

### **3.) Hatten Sie während der Einschlafphase Muskelzuckungen in den Armen oder Beinen?**

Nein	Leicht	Stark

### **4.) Sind Sie gestern nach dem Einschlafen nachts wieder aufgewacht?**

Nein	1x	2x	3x	>3x

4.a) Falls Ja, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)

Persönliche / berufliche Probleme	
Geräusche im Zimmer oder von draußen	
Ich musste zur Toilette	
Ich hatte schlecht geträumt	
Sonstige:	

4.b) Falls Ja, wie lange waren Sie ungefähr wach? (Schätzen Sie bitte.)

1. Aufwachen	Dauer (min):	
2. Aufwachen	Dauer (min):	
3. Aufwachen	Dauer (min):	
4. Aufwachen	Dauer (min):	

**5.) Können Sie sich erinnern, ob Sie heute Nacht geträumt haben?**

Nein, ich kann mich nicht erinnern geträumt zu haben	
Ja, ich habe geträumt, kann mich aber nicht mehr an den Trauminhalt erinnern.	
Ja, ich habe geträumt und kann mich an den Trauminhalt erinnern.	

5a.) Falls ja, welche Gefühle hatten Sie während des Träumens (Mehrfachnennungen möglich)

Angenehm	Neutral	Unangenehm

5b) Falls ja, was war (grob) der Inhalt der Träume

**6.) Haben Sie in der letzten Nacht geschwitzt?**

Nein	Leicht	Stark

### Haben Sie heute Morgen Kopfschmerzen?

Nein	Leicht	Stark

### 7.) War der gestrige Tag für Sie anstrengend?

Nein	Ein wenig	Sehr

#### Anleitung:

Auf dieser Seite finden Sie einige Wörter, mit denen Sie beschreiben können, wie Sie sich gestern Abend fühlten, wie Sie heute Nacht geschlafen haben und wie Sie sich heute Morgen fühlen. Kreuzen Sie hinter jedem Wort an, in welchem Ausmaß es für Sie zutrifft. Bitte antworten Sie zügig und lassen Sie keine Zeile aus!

### 9.) Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) gleichmäßig					
b) tief					
c) gut					
d) entspannt					
e) ungestört					
f) ruhig					
g) ausgiebig					

### 10.) Wie fühlten Sie sich gestern vor dem Schlafengehen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) sorglos					
b) erschöpft					
c) schlafbedürftig					
d) überfordert					
e) ausgeglichen					
f) ruhig					
g) müde					
h) entspannt					

**11.) Wie fühlen Sie sich heute Morgen?**

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) Ausgeglichen					
b) Dösig					
c) Tatkräftig					
d) munter					
e) frisch					
f) ausgeschlafen					
g) entspannt					

## 8. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Jan Born für das in mich gesetzte Vertrauen bei der Vergabe des Dissertationsthemas und die kontinuierliche Unterstützung während des gesamten Zeitraums der Erstellung meiner Promotionsschrift.

Anschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Betreuern Dr. Gordon Feld und Frau Marjan Alizadeh Asfestani bedanken, ohne deren Hilfe ich diese Arbeit nicht hätte vollenden können.

Zudem möchte ich mich bei Misael Garcia für die Zusammenarbeit beim gemeinsamen Start des Projektes bedanken.

Ebenfalls gilt mein Dank Dr. Johannes Beckmann, dessen unermüdlicher Einsatz im Schlaflabor von unschätzbarem Wert war und dessen Freundschaft meine Studienzeit bereichert hat. Auch danken möchte ich Herrn Joachim Ingenschay für weitere schlaflose Nächte im Schlaflabor.

Mein besonderer Dank gilt Jochen Schaible für seine wertvollen Beiträge.

Große Dankbarkeit empfinde ich gegenüber meiner Familie, die mich großartig unterstützt hat.

Zum Abschluss gilt mein Dank dir, Nina Geiger. Dafür mich in den Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet zu haben. Ohne deine wertvolle Hilfe wäre es nicht möglich gewesen diese Dissertation fertig zu stellen.

## 9. Lebenslauf

### Valentin Brechtmann

Von 04/2012  
- 11/2018

#### **Studium**

Universität Tübingen

Studium der Humanmedizin

1. Staatsexamen 03/2014, Note 2
2. Staatsexamen 4.-6./04/2017, Note 2
3. Staatsexamen 7/11/2018, Note 2

Seit 10/2012

#### **Promotion**

„Effekte des selektiven Dopaminrezeptorantagonisten Sulpirid auf die Konsolidierung von belohnten und unbelohnten Inhalten“

Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Tübingen

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jan Born

Betreuer: Dr. Gordon Feld

07-10/2018

PJ Orthopädie Diakonie Klinikum, Stuttgart

05-07/2018

PJ Chirurgie Diakonie Klinikum, Stuttgart

03-05/2018

PJ Chirurgie Teaching Hospital Karapitya, Sri Lanka

11/17- 03/18

PJ Innere Medizin Diakonie Klinikum, Stuttgart

09/2016

Famulatur „Huê Central Hospital“ Orthopädie, Vietnam

03/2016

Famulatur Intensivstation Rigshospitalet, Kopenhagen

09/2015 Tage)	Famulatur Orthopädie BG-Unfallklinik, Tübingen (14
03/2015	Famulatur Orthopädie Uniklinikum, Freiburg (16 Tage)
10/2014	Famulatur Allgemeinärztliche Praxis Dr. Orth, Neunkirchen
Seit 04/2019	Assistenzarzt in der Medius Klinik Nürtingen im Fach Orthopädie und Unfallchirurgie
	<b>Sprachkenntnisse</b>
	Muttersprache: Deutsch
	Englisch (C1)
	Französisch (B2)
	<b>Praktika und Nebenerwerbstätigkeiten</b>
10/2013 – 02/2014	Tutor am anatomischen Institut Tübingen
	<b>Schulbildung</b>
2001-2010	Georgii-Gymnasium Esslingen am Neckar Abitur 2010, Note 1,6