

Aus dem  
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Effekte des mGluR5-Antagonisten Fenobam auf die  
schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung**

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

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

**vorgelegt von**

**Stahlhut, geb. Stuke, Viola Felicitas Irmgard**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Kagan

Tag der Disputation: 05.10.2021

Diese Arbeit widme ich meinen lieben Eltern Iris und Dietmar Stuke,  
die mich stets ermutigt haben, die Arbeit fertigzustellen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	4
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	5
1.1	Einführung.....	5
1.2	Gedächtnis.....	8
1.2.1	Grundlagen und Grundbegriffe.....	8
1.2.1.1	Deklaratives und nichtdeklaratives Gedächtnis.....	8
1.2.1.2	Physiologische Grundlagen.....	9
1.2.2	Gedächtnisbildung (Enkodierung, Konsolidierung, Abruf).....	10
1.2.2.1	Grundlagen.....	10
1.2.2.2	Die synaptische und die systemische Gedächtniskonsolidierung..	11
1.2.2.3	Die Rolle des Hippocampus in der Gedächtniskonsolidierung.....	12
1.2.3	Glutamatrezeptoren als Schlüssel der Gedächtniskonsolidierung....	14
1.2.3.1	Ionotrope und metabotrope Glutamatrezeptoren.....	14
1.2.3.2	Die mGlu5-Rezeptoren als Untereinheit der metabotropen Glutamatrezeptoren.....	14
1.2.3.3	Glutamatrezeptoren und die hippocampale Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression.....	15
1.2.4	Für die vorliegende Studie maßgebliche Vorgängerstudien.....	18
1.3	Schlaf.....	20
1.3.1	Hauptfunktionen des Schlafes.....	20
1.3.2	Die Methodik zur Erforschung des Schlafes.....	22
1.3.3	Die einzelnen Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968).....	22
1.3.4	Schlaf im Verlauf der Nacht: das Schlafprofil.....	24
1.4	Schlaf und Gedächtniskonsolidierung.....	25
1.4.1	Grundlegende Beobachtungen und bisherige Annahmen der Forschung.....	25
1.4.2	Für die vorliegende Studie relevanter Forschungsstand bezüglich Mechanismen der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung.....	26
1.4.2.1	Das Modell der Aktiven Systemkonsolidierung.....	26
1.4.2.2	Der Hippocampus und Schlafspindeln im SWS.....	28
1.4.2.3	Die Synaptische Homöostase-Hypothese.....	28
1.4.2.4	Die Bedeutung von SWS und REM-Schlaf für die Gedächtniskonsolidierung.....	29
<b>2.</b>	<b>Fragestellung</b> .....	31

<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	33
3.1	Versuchsteilnehmer.....	33
3.2	Versuchsablauf.....	34
3.3	Gedächtnistests.....	38
3.3.1	Wortpaar-Lernen (PAL = Paired Associates Learning Task).....	38
3.3.2	Fingersequenztapping.....	39
3.4	Kontrolltestungen.....	40
3.4.1	Nummernlernen.....	40
3.4.2	Bilderlernen.....	41
3.4.3	Wortflüssigkeitstest (WFT).....	42
3.4.4	Psychomotorischer Vigilanztest (PVT).....	42
3.5	Kontrollfragen.....	43
3.6	Die verabreichte Substanz.....	45
3.7	Polysomnographische Schlafaufzeichnung.....	46
3.8	Statistische Auswertung.....	49
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	50
4.1	Vorbemerkung.....	50
4.2	Gedächtnisdaten.....	50
4.2.1	Wortpaare.....	50
4.2.2	Fingersequenztapping.....	51
4.3	Kontrolltestungen.....	53
4.4	Kontrollfragen.....	58
4.5	Schlaf.....	67
4.6	Zusammenfassung.....	71
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	73
5.1	Einordnung der Ergebnisse.....	73
5.2	Ausschluss von vermeidbaren Limitationen und möglichen Fehlerquellen.....	77
5.3	Mögliche Gründe für den Null-Effekt und Ausblick.....	83
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	92
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	94
	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	109
	<b>Danksagung</b> .....	110

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionat
AMPA-R	AMPA-Rezeptoren
CA1, CA2, CA3	Regionen des Hippocampus proprius (von Cornu Ammonis, wird unterteilt in die CA1- bis CA4-Regionen)
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
EWL-K	Eigenschaftswörterliste K
FFT	Fast-Fourier-Transform = schnelle Fourier-Transformation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GluR	Glutamatrezeptoren
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HEOG	horizontale Augenbewegungen (im EEG)
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
mGlu	metabotropes Glutamat
mGluR5	metabotrope Glutamatrezeptoren der Untereinheit 5
mGluR	metabotrope Glutamatrezeptoren
MRT	Magnetresonanztomografie
NAM	negativer allosterischer Modulator
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMDAR	NMDA-Rezeptoren
PAL	Paired Associates Learning Task (Paarassoziationslernen = Wortpaar-Lernen)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
REM	Rapid Eye Movement
S1, S2, S3, S4	Stadien des Non-REM-Schlafes, S3 und S4 entsprechen dem SWS
SF-A/R	Schlaffragebogen A Revidierte Fassung
SFB	Sonderforschungsbereich
SSS	Stanford-Schläfrigkeitsskala
SWS	Slow Wave Sleep
VAS	Visuelle Analogskala
VEOG	vertikale Augenbewegungen (im EEG)
WFT	Wortflüssigkeitstest
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Der Schlaf und seine Bedeutung beschäftigen die Menschen seit frühester Zeit. Der griechische Mythos kannte den Gott des Schlafes *Hypnos* noch als den Bruder von *Thanatos*, den Gott des Todes. Spätere Beschäftigungen mit dem Schlaf – zum Beispiel im Mittelalter durch Hildegard von Bingen – führten zu zunehmend positiven Beschreibungen des Schlafes, zuerst mit Blick auf die körperlichen Rückwirkungen, später auch in Zusammenhang mit Hirnleistungen. Erst spät erkannte man schließlich den Schlaf als essenziell für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten als Teil der Langzeitgedächtnisbildung.

Das menschliche Gehirn besteht aus etwa  $10^{11}$  Nervenzellen und dementsprechend deutlich mehr Synapsen – neuronalen Verknüpfungen – nämlich um die  $10^{14}$ . Ende des 19. Jahrhunderts fand man heraus, dass sich Neuronen bei Erwachsenen nicht mehr teilen. Das lässt schlussfolgern, dass das Lernen und Abspeichern von Erinnerungen und das Ausbilden eines Langzeitgedächtnisses nicht auf einem Wachstum von Neuronen beruht, sondern auf deren zusätzlichen und verstärkten Verzweigungen (Squire, Kandel 1999, S.18).

Mitte des 20. Jahrhunderts stellte man fest, dass Neuronen chemische Botenstoffe – Neurotransmitter – nutzen, um über den synaptischen Spalt zu kommunizieren, wodurch synaptische Potentiale aufgebaut werden und es zu einer neuronalen, synaptischen Übertragung kommt. Ein solcher stimulierender, auf Rezeptoren wirkender Neurotransmitter ist Glutamat (Curtis et al. 1960; Crawford, Curtis 1964). Die synaptische Transmission im Zentralen Nervensystem (ZNS) wird fast zur Hälfte allein von Glutamatrezeptoren (GluR) gesteuert (Hollmann, Heinemann 1994). Glutamaterge Neurotransmission findet man in fast allen Vorgängen im Gehirn (Moghaddam 2004). Auch bei der Gedächtnisbildung werden GluR benötigt (Schröder et al. 2000).

Und hier setzt die Thematik der vorliegenden Studie an. Das Ziel meiner Untersuchungen war es, die spezifische Rolle der GluR, die an schlafabhängigen, gedächtnisverbessernden Prozessen beteiligt sind, herauszuarbeiten. Die Studie entstand im Rahmen des Sonderforschungsbereiches (SFB) 654 zum Thema *Plastizität und Schlaf* mit der weitgefassten Hypothese ‚Schlaf bildet Gedächtnis‘, wobei die im Schlaf

stattfindende Gedächtnisbildung als aktiver Prozess verstanden wird. Eines der Ziele des SFB 654 ist die Darstellung und Charakterisierung der – teils neurobehaviouralen – Mechanismen, die der Gedächtnisbildung zugrunde liegen. Der Schlaf hat eine elementare Bedeutung für die Langzeitgedächtnisbildung, wobei die genaue Rolle des Schlafes zu Beginn des SFB 654 noch unklar war. Die Datensammlung für die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie fand am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Eberhard Karls Universität Tübingen statt. Im Speziellen geht es um die metabotropen Glutamatrezeptoren der Untereinheit 5 (mGluR5) – vom Neurotransmitter Glutamat aktivierte Rezeptoren – und ihre Funktion in der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf. Die mGluR5 spielen eine relevante Rolle in der Regulierung neuronaler Funktionen (Porter et al. 2005), wozu auch Prozesse der Gedächtnisbildung gehören (Simonyi et al. 2005; Jacob et al. 2009).

Mithilfe von Agonisten – Wirkstoffe, die am Rezeptor ähnlich wirken wie der eigentliche Wirkstoff oder Neurotransmitter, also eine ähnliche Reaktion auslösen und eine entsprechende Wirkung somit imitieren können – konnte in diversen Studien den mGluR5 bereits eine maßgebliche Funktion in der Gedächtnisbildung zugeschrieben werden. So wurde gezeigt, dass die Aktivierung von mGluR5 hippocampusabhängige Gedächtnisleistungen verbessern kann (Balschun et al. 2006; Ayala et al. 2009; Fowler et al. 2013). Die bisherige Datenlage legt nahe, dass die Prozesse der Gedächtnisbildung, an denen mGluR5 beteiligt sind, mehrheitlich im Schlaf stattfinden.

Eine Blockade der mGluR5-Rezeptoren führt im Bereich des Hippocampus – in dem die mGluR5 hauptsächlich sitzen (Shigemoto et al. 1993; Romano et al. 1995) – zu veränderten EEG (Elektroenzephalogramm)-Wellen. Dies lässt annehmen, dass mGluR5-Antagonisten – Gegenspieler, die die mGluR5 blockieren können – eine Beeinträchtigung von gedächtnisbildenden Prozessen herbeiführen. Die vorliegende Studie soll die tragende Rolle der mGluR5 hinsichtlich im Schlaf stattfindender Gedächtnisbildung ergründen. Sie schließt mittels eines Umkehrschlusses an die bisherige Studienlage an, indem sie voraussetzt, dass durch eine gezielte mGluR5-Blockade deren Funktionen ausfallen und die Gedächtniskonsolidierung so in üblichem Maße nicht stattfinden kann. Getestet wurde dies am Wortpaarlernen, ein explizit das hippocampusabhängige, deklarative Gedächtnis prüfender Test.

Für die gezielte mGluR5-Blockade wurde der Wirkstoff Fenobam verwendet, der aufgrund seiner Eigenschaft einer selektiven Blockade von mGluR5 geeignet ist, die medizinischen Grundvoraussetzungen für den beschriebenen Umkehrschluss zu schaffen. Jacob et al. (2009) konnten bereits den Nachweis erbringen, dass die Applizierung des mGluR5-Antagonisten Fenobam zu einer Beeinträchtigung von Lernprozessen führt, ohne allerdings genau auf die betroffenen Gedächtnissysteme einzugehen.

Fenobam ist ein Imidazol-Derivat, seine chemische Struktur ist in Abb. 1 dargestellt. In den späten 1970ern und frühen 1980ern wurde Fenobam für den Einsatz als angstlösendes Schlafmittel erforscht (Pecknold et al. 1982). Die molekulare Zielstruktur der Substanz war noch unbekannt. Später wurde festgestellt, dass Fenobam ein wirksamer und selektiver Antagonist der mGluR5 ist (Porter et al. 2005), und die mGluR5 eine recht hohe Anziehungskraft auf Fenobam haben (Jacob et al. 2009). Sie sind es, die Fenobam als molekulare Zielstruktur dienen, während die Substanz mit den meisten anderen metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) keine interagierende Wirkung zeigt (Porter et al. 2005).

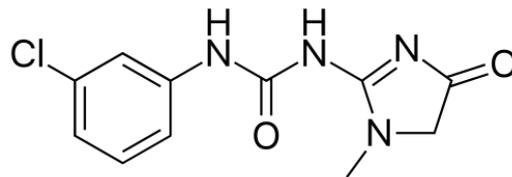


Abb. 1: Chemische Formel des nicht-kompetitiven mGluR5-Antagonisten Fenobam (aus <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fenobam.svg>, eingesehen am 17.02.2021).

Fenobam wirkt als Rezeptorblocker einem selektiv negativen allosterischen Modulator (NAM) entsprechend (Porter et al. 2005). NAM sind Substanzen, die an einer beliebigen Bindungsstelle eines Rezeptors binden und dessen Wirkung dadurch negativ beeinflussen oder sogar ausschalten. Die NAM können dabei eine stärkere Wirkung zeigen als herkömmliche Agonisten oder Antagonisten (May et al. 2007). Für die Untersuchungsmethodik mittels effektiv blockierten mGluR5 erscheint Fenobam daher besonders geeignet.

Die hier vorgestellte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie erfolgte an gesunden Probanden. Sie führten einige nicht-invasive Testungen vor allem zum *deklarativen* (Wortpaarlernen) wie auch *prozeduralen Gedächtnis* (motorische Testung mittels Fingersequenz-tapping) durch, bevor und auch nachdem ihnen Fenobam

oder ein Placebo verabreicht wurde. Der Schlaf der Probanden wurde mittels EEG-Aufzeichnungen überwacht und ausgewertet.

Zur Herleitung der vorliegenden Studie, ihrer Fragestellung und ihres Versuchsaufbaus werden nun zunächst die wesentlichen Grundlagen von ‚Gedächtnis‘ und ‚Schlaf‘ erläutert.

## 1.2 Gedächtnis

### 1.2.1 Grundlagen und Grundbegriffe

#### 1.2.1.1 Deklaratives und nichtdeklaratives Gedächtnis

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurde zwischen verschiedenen Gedächtnissystemen unterschieden, und zwar zunächst zwischen dem Kurzzeitgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis. Eine genauere Unterteilung des Langzeitgedächtnisses wiederum (aufgeführt in Abb. 2) kam Mitte der 70er Jahre erstmals unter den Begriffen des *deklarativen, expliziten Gedächtnisses* und des *nichtdeklarativen, impliziten*, oft auch gesamthaft *prozedural* genannten *Gedächtnisses* auf (Squire 1987, S.143; Squire, Zola 1996; Baddeley 1999; Mesulam 2000).

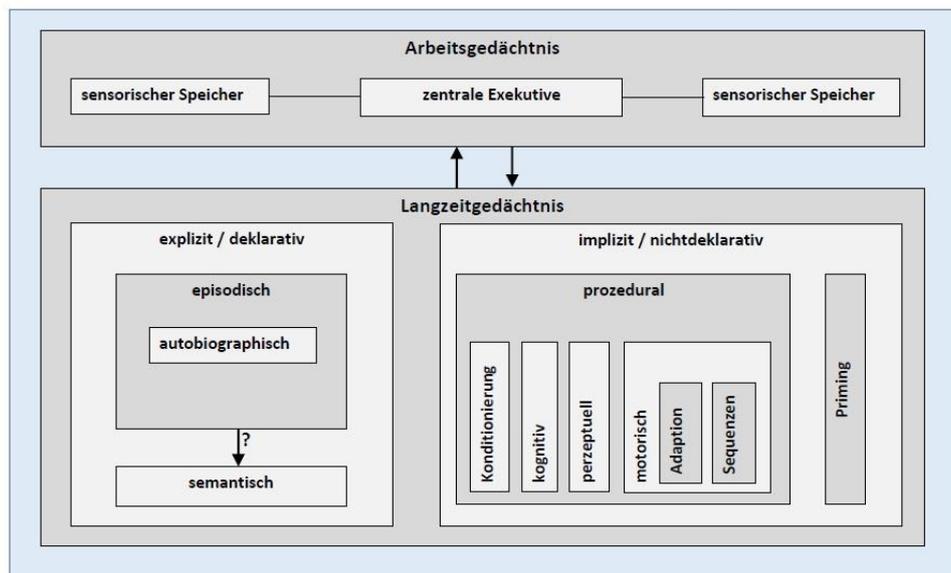


Abb. 2: Die Formen des Langzeitgedächtnisses (nach Konrad, Dresler 2007, S.126), primär unterteilt in das deklarative und das nichtdeklarative Gedächtnis mit den jeweils weiteren Unterteilungen. Das Arbeitsgedächtnis greift auf abgerufene Informationen aus dem Langzeitgedächtnis zurück.

Das explizite Gedächtnis bedeutet ein bewusstes Erinnern (Squire 1987, S.152)

und bewusstes Abrufen von Fakten und Erinnerungen aus der Vergangenheit und wird daher auch bewusstes Gedächtnis genannt (Squire, Kandel 1999, S.77). Das implizite Gedächtnis funktioniert hingegen reflexartig, automatisch und unbewusst und enthält Fertigkeiten (Squire, Kandel 1999, S.16,171; Budson, Price 2005). Während das deklarative Gedächtnis explizites Lernen bedingt, kann das nichtdeklarative Gedächtnis beides, das explizite und das implizite Lernen beinhalten (Diekelmann et al. 2009).

Die Systeme des Langzeitgedächtnisses lassen sich noch weiter unterteilen. So definierten Tulving und Donaldson (1972) für das deklarative Gedächtnis die Untergruppen *episodisches Gedächtnis*, das persönliche Erfahrungen und spezifische Ereignisse sowie bestimmte Orte und Zeiten enthält, und *semantisches Gedächtnis*, welches schlichte, neue Fakten als sogenanntes Tatsachengedächtnis beinhaltet (Squire 1987, S.169; Born, Fehm 1998; siehe Abb. 2). Das episodische Gedächtnis speichert auch die in der vorliegenden Studie zu lernenden Wortpaare (Kopelmann, Kapur 2001) und geht nach systemischer Konsolidierung – siehe Kapitel 1.2.2.2 – in das semantische Gedächtnis über.

Auch das nichtdeklarative Gedächtnis wird noch unterteilt (siehe Abb. 2), unter anderem in die Untergruppen *prozedurales Gedächtnis* und *Priming* (Mesulam 2000). Laut Grote (2001) verbessert sich beim Priming die Verarbeitung eines Reizes, wenn davor schon ein ähnlicher Reiz verarbeitet wurde. Das prozedurale Gedächtnis beinhaltet Fertigkeiten und Gewohnheiten sowie das wiederholte Ausüben motorischer Fähigkeiten (Born, Fehm 1998) wie das Fingersequenztapping der vorliegenden Studie.

### **1.2.1.2 Physiologische Grundlagen**

Das deklarative und das nichtdeklarative Gedächtnis unterscheiden sich auf zellulärer sowie biologisch-organisatorischer Ebene, ausgehend von der Art der Informationen, die abgespeichert und wieder abgerufen werden. Sie unterscheiden sich außerdem vom Aufbau der neuronalen Systeme, die für die Gedächtnisbildung benötigt werden (Squire 1987, S.162).

Beim nichtdeklarativen Gedächtnis läuft die Gedächtnisspeicherung über Veränderungen an den Neuronen ab, sie werden unmittelbar modifiziert (Squire, Kandel 1999, S.129). Es handelt sich dabei um lokale, tiefgreifende strukturelle Veränderungen zur Ausbildung eines Langzeitgedächtnisses (Bailey, Chen 1983).

Demgegenüber bedarf das deklarative Gedächtnis noch eines weiteren Weges, nämlich über Strukturen des medialen Temporallappens wie den Hippocampus (Squire, Kandel 1999, S.129), der wiederum das Koordinationszentrum des deklarativen Gedächtnisses bildet. Für das Abspeichern deklarativer Gedächtnisinhalte gibt es demnach kein einzelnes Gedächtniszentrum, sondern die beteiligten Hirnstrukturen verstreuen sich als Verbände im Gehirn bzw. in unterschiedlichen Hirnregionen (Squire, Kandel 1999, S.79). Entsprechend kann das deklarative Gedächtnis Assoziationen und Verknüpfungen zwischen zwei unterschiedlichen Strukturen bilden (Squire, Kandel 1999, S.108), sodass es zur Gedächtnisbildung kommt. Während deklarative Gedächtnisinhalte vom Hippocampus abhängig sind und initial auch in diesem gespeichert werden, sind es nichtdeklarative nicht (Born, Fehm 1998). Insbesondere ist der Hippocampus verantwortlich für Fakten, Daten und Namen im deklarativen Gedächtnis (Squire, Zola-Morgan 1991; Gerrig 2015, S.276). Explizites Lernen löst im Hippocampus eine im EEG messbare Aktivität aus (Strange et al. 2005; Greene 2007).

Gedächtnisleistung ist abhängig von konstanter struktureller, sprich zellulärer Modifikation beteiligter Neuronen sowie biochemischer Anpassungen, was es den Neuronen ermöglicht, untereinander zu kommunizieren (Squire 1987, S.7). Diese komplexen Vorgänge werden unter dem Begriff der neuronalen oder auch synaptischen Plastizität (siehe Kapitel 1.2.3.3) zusammengefasst. Sie ermöglicht eine stets angepasste Kommunikation zwischen den Synapsen durch Umbau neuronaler Strukturen je nach gegenwärtiger Funktion. Durch die Erkenntnis, dass synaptische Veränderungen eine tragende Rolle in der Gedächtnisleistung spielen, wurde die Gedächtnisforschung einen großen Schritt vorangetrieben (Squire 1987, S.8).

## **1.2.2 Gedächtnisbildung (Enkodierung, Konsolidierung, Abruf)**

### **1.2.2.1 Grundlagen**

Müller und Pilzecker führten schon 1900 den Begriff der Gedächtniskonsolidierung als Teil der Gedächtnisbildung ein. Die in dieser Studie verwendeten Stadien der Gedächtnisbildung definierten dann Mesulam (2000) und Parkin (2001) und sprachen von den drei Gedächtnisstufen *Enkodierung* (Verarbeitung), *Konsolidierung* (Speicherung) und *Abruf* (Wiedergabe).

Die Enkodierung, die zu Beginn eines Lernprozesses steht, wird wie neuronale Veränderungen im Gehirn von Wiederholungen des Erlernten beeinflusst, aber auch von der Bedeutung, die die Information für den Lernenden hat, und durch das Einfließen bereits vorhandener Erfahrungen (Squire, Kandel 1999, S.77). Bei der Enkodierung werden also Informationen für die Gedächtnisspeicherung vorbereitet. Bei der Konsolidierung transformieren dann die Erinnerungen von einem labilen in einen stabileren Zustand (Hernandez, Abel 2011). Hier übernimmt der Hippocampus als Teil des medialen Temporallappens die Aufgabe, zusammenhängende Erinnerungen aus den verschiedenen kognitiven und sensorischen Repräsentationen im Gehirn zu bilden. Er ist in der Lage, diese gesamten Ereignisse zu verknüpfen und bei einem entsprechenden Abrufreiz zu reaktivieren (Wagner et al. 2004; Bergmann 2007, S.141). Der Abruf bezeichnet eine genaue und effektive Wiedergabe von Erlerntem. Die einfachere Vorstufe dieses Vorgangs wird als Wiedererkennen („Recognition“, Tulving 1985; Diekelmann 2013) bezeichnet. Beim Vorgang des Abrufes können die Verknüpfungen von Gedächtnisinhalten unter Umständen ins Wanken gebracht werden, weshalb häufig eine Rekonsolidierung nötig ist (Nader et al. 2000; Riccio et al. 2006; Walker, Stickgold 2006).

Da in der vorliegenden Studie von den Prozessen der Gedächtnisbildung vor allem die Gedächtniskonsolidierung von Interesse ist, wird diese im Folgenden unter physiologischen Gesichtspunkten detaillierter erläutert.

#### **1.2.2.2 Die synaptische und die systemische Gedächtniskonsolidierung**

Bei der Gedächtniskonsolidierung spricht man von einer synaptischen, auch lokalen oder zellulären Konsolidierung und einer Systemkonsolidierung. Die synaptische Ebene der Gedächtniskonsolidierung umfasst einzelne Neuronen. Hier werden zur Festigung der Lerninhalte neue Synapsen gebildet und bereits existierende umstrukturiert (Johansen et al. 2011; Finnie, Nader 2012; Jarome, Helmstetter 2013). Verantwortlich für die synaptische Konsolidierung ist die späte Phase der Langzeitpotenzierung (Ravassard et al. 2015), siehe Kapitel 1.2.3.3.

Die systemische Gedächtniskonsolidierung betrifft unterschiedliche Bereiche des Gedächtnisses, wobei sie beim deklarativen Gedächtnis relevanter als beim nichtdeklarativen ist (Frankland, Bontempi 2005). Neuronale Wiederholung führt über die Systemkonsolidierung zur Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte

(Diekelmann, Born 2010; Rasch, Born 2013). Dabei werden die neuen Informationen stabilisiert und über Langzeitgedächtnissysteme reorganisiert (Diekelmann, Born 2010; Inostroza, Born 2013; Rasch, Born 2013).

### **1.2.2.3 Die Rolle des Hippocampus in der Gedächtniskonsolidierung**

Bei der systemischen Gedächtniskonsolidierung kommt es zu einer Umverteilung zwischen verschiedenen neuronalen Systemen. Es sind dabei Hirnregionen betroffen, die für das Gedächtnis und dessen späteren Abruf zuständig sind (Frankland, Bontempi 2005). Die Strukturen des medialen Temporallappens – allen voran der Hippocampus – spielen schon in der Umwandlung von Kurzzeit- in Langzeiterinnerungen eine entscheidende Rolle (Squire 1987, S.143; Squire, Kandel 1999, S.92), sind an der Bildung des Kurzzeitgedächtnisses aber nicht beteiligt. Sie kommen vor allem zum Zuge, wenn es um die Konsolidierung (Bildung und Festigung) des Langzeitgedächtnisses geht (siehe Abb. 3; Squire 1987, S.204), denn im Hippocampus werden neue Gedächtnisinhalte teilweise reorganisiert (Siegel 2001; Born et al. 2006; Payne, Kensinger 2010).

Dabei ist der Speicher des Hippocampus nicht unendlich (Willshaw, Buckingham 1990), weshalb Squire und Kandel (1999, S.120) vom Hippocampus als einen temporären Speicher enkodierter Gedächtnisinhalte hin zur Gedächtniskonsolidierung im Langzeitgedächtnis sprechen (auch: Willshaw, Buckingham 1990; Squire, Zola-Morgan 1991; Alvarez, Squire 1994; Feld, Diekelmann 2015), wie in Abb. 3 schematisiert wird. Der Hippocampus schützt schwache und veränderbare neue Erinnerungen. Dabei werden die neu erworbenen Gedächtnisinhalte reaktiviert und durch vorübergehende Destabilisierung der in den temporären Speichern abgelegten Erinnerungen in Langzeitspeichern umverteilt (Diekelmann, Born 2007; Rasch, Born 2007; Born, Wilhelm 2012). Der Hippocampus ruft kortikale Aktivitätsmuster wieder hervor, die während der Lernphasen schon gegenwärtig waren (Tanaka et al. 2014). Diese Schritte werden durch Schlaf begünstigt (Takashima et al. 2006; Gais et al. 2007; Mitra et al. 2016).



Abb. 3: Enkodierung und Gedächtniskonsolidierung im Langzeitgedächtnis unter Einsatz des Hippocampus als temporärer Speicher und des Neokortex als Dauerspeicher.

Als zeitlich begrenzter Speicher transferiert der Hippocampus neue Informationen in den Neokortex (Diekelmann, Born 2010; Inostroza, Born 2013; Rasch, Born 2013), der als Dauerspeicher des Langzeitgedächtnisses mit größerem Fassungsvermögen als dem des medialen Temporallappens fungiert (Alvarez, Squire 1994; Squire, Kandel 1999, S.115). Neue Gedächtnisinhalte werden somit vom Hippocampus zunehmend gelöst und mit bestehenden Erinnerungen im Neokortex durch ein Wachstum sowie Verschaltungen der neuronalen Verknüpfungen (Bailey, Kandel 1993; Hu et al. 1993; Squire, Kandel 1999, S.114) verbunden, die kortiko-kortikalen Verbindungen folglich gestärkt (McClelland et al. 1995; Frankland, Bontempi 2005). Diese Verbindungen werden im Laufe der Gedächtniskonsolidierung immer stärker und konstanter (Takashima et al. 2006). Takashima et al. (2006) fanden einen Zusammenhang zwischen einer nachlassenden hippocampalen Aktivität und einer Zunahme der kortikalen Aktivität, genauer einer Aktivität des ventralen medialen präfrontalen Kortex. Diese Zusammenarbeit zwischen dem medialen Temporallappen und dem Neokortex macht die Gedächtniskonsolidierung aus (Alvarez, Squire 1994; Squire, Kandel 1999, S.115). Danach verliert der Hippocampus für die weitere Gedächtnisbildung und -stabilisierung an Bedeutung (Squire, Zola-Morgan 1991; Squire 1992; Squire, Kandel 1999, S.111,113; Frankland, Bontempi 2005). Die neokortikalen Synapsen verändern sich nun bei Aktivierung durch weitere Stimuli nur langsam und schwächen auch nur langsam wieder ab (Alvarez, Squire 1994), das Langzeitgedächtnis ist gefestigt (Alvarez, Squire 1994; Abel, Kandel 1998; Born, Wilhelm 2012).

## **1.2.3 Glutamatrezeptoren als Schlüssel der Gedächtniskonsolidierung**

### **1.2.3.1 Ionotrope und metabotrope Glutamatrezeptoren**

Die GluR an den Synapsen unterteilt man in ionotrope und metabotrope Glutamatrezeptoren (Nakanishi S. 1992; Hollmann, Heinemann 1994; Nakanishi S. 1994). Die ionotropen Rezeptoren weisen eine schnelle und kurz anhaltende Wirkung auf. Man unterteilt sie in AMPA- ( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionat), NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) und klassisch Kainat-Rezeptoren (neuerdings stellt man deren rein ionotrope Klassifizierung infrage, Lerma, Marques 2013). Sie sind an Glutamat-gesteuerte Ionenkanäle gekoppelt (Hollmann, Heinemann 1994; Nakanishi S., Masu 1994) oder wirken bei Aktivierung als Ionenkanäle (Anwyl 1994), bei denen es transmittergesteuert zu einer Konformationsänderung kommt.

Die metabotropen Glutamatrezeptoren sind an G-Proteine (Guanosintriphosphatbindende Proteine) gekoppelt und weisen aufgrund einer weiteren Signalkaskade mit Enzymaktivierung und Konzentrationsänderung von Second Messengern, also Botenstoffen, eine längere Wirkdauer auf (Sladeczek et al. 1985; Nicoletti et al. 1986; Sugiyama et al. 1987; Pin, Duvoisin 1995). Die Wirkung auf diese metabolischen Vorgänge gab den mGluR ihren Namen. Sie aktivieren auch postsynaptisch biochemische intrazelluläre Schaltkreise (Anwyl 1994). Sobald Glutamat an die Rezeptoren bindet, läuft die Kommunikation zwischen den Zellen fort (Colquhoun et al. 1992; Meyerson et al. 2014).

Die mGluR wie auch AMPA-Rezeptoren (AMPA) und NMDA-Rezeptoren (NMDAR) bedingen durch ihre Aktivierung die Langzeitplastizität (Kirkwood et al. 1993; Zamanillo et al. 1999) sowie die schlafabhängige Gedächtnisbildung (Gais et al. 2008). Der besondere Fokus dieser Studie liegt auf den mGluR5 und ihrer Bedeutung für die Plastizität und die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung.

### **1.2.3.2 Die mGlu5-Rezeptoren als Untereinheit der metabotropen Glutamatrezeptoren**

Von den mGluR kennt man acht Untereinheiten – mGluR1 bis mGluR8 –, die man aufgrund ihrer Funktionsweise bezüglich Agonisten-Selektivität und der Signaltransduktion in drei Gruppen unterteilt (Nakanishi S. 1994; Pin, Duvoisin 1995; Schoepp et al. 1999; Conn 2003; Moghaddam 2004). Die mGluR der ersten Gruppe – mit

den Untereinheiten mGluR1 und mGluR5 – sind hauptsächlich postsynaptisch lokalisiert (Mitrano, Smith 2007; Mitrano et al. 2008). Die Rezeptoren der zweiten (mGluR2, mGluR3) und dritten Gruppe (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) sind hauptsächlich präsynaptisch lokalisiert (Knöpfel et al. 1995; Pin, Duvoisin 1995; Riedel et al. 1996; Conn, Pin 1997; Saugstad et al. 1997; Schoepp et al. 1999).

Die einzelnen Untereinheiten sind in verschiedenen Hirnregionen lokalisiert: mGluR2 und mGluR3 vorwiegend im cerebralen Kortex und limbischen System (Phillips et al. 2000; Tamaru et al. 2001), mGluR6 fast ausschließlich in der Retina (Vardi et al. 2000). Obwohl sich beide Rezeptoren aus der ersten Gruppe der mGluR – mGluR1 und mGluR5 – sehr ähnlich sind, nehmen sie verschiedene Rollen im Nervensystem ein, was man an ihren Expressionsmustern im Gehirn erkennt. Die mGluR5 findet man hauptsächlich in den hippocampalen CA1-Pyramidenzellen (Shigemoto et al. 1993; Romano et al. 1995; Blümcke et al. 1996). Daneben findet man die mGluR5 auch in der CA3-Region des Hippocampus sowie in Hirnregionen, die an emotionalen Prozessen beteiligt sind, z.B. dem präfrontalen Kortex, der Amygdala, dem Striatum und den Basalganglien (Shigemoto et al. 1993; Romano et al. 1995).

Gewisse mGluR wirken direkt, andere indirekt auf die Funktion der NMDAR (Moghaddam 2004). So steuern mGluR2 und mGluR3 durch ihre Aktivierung die präsynaptische Freisetzung von Glutamat (Battaglia et al. 1997; Cartmell, Schoepp 2000; Moghaddam 2004) aus den Synapsen an den CA1-Pyramidenzellen (Malenka, Nicoll 1999). Die mGluR5 hingegen können direkt modulierend auf den postsynaptischen NMDA-Kanal wirken und diesen beeinflussen, indem sie dessen Wirkung verstärken (Awad et al. 2000; Pisani et al. 2001; Moghaddam 2004; Cleva, Olive 2011; Sepulveda-Orengo et al. 2013).

### **1.2.3.3 Glutamatrezeptoren und die hippocampale Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression**

Crick und Mitchison (1995) haben beschrieben, dass für die Bildung des Langzeitgedächtnisses als Reaktion auf diverse Reize eine strukturelle Anpassung einzelner Neuronen und noch vielmehr von Synapsen notwendig ist. Schwache Synapsen werden gestärkt und nicht-benötigte Synapsen abgeschwächt (Middei et al. 2014). Man spricht hier von synaptischer Plastizität als der Eigenschaft von Synapsen, sich in

Abhängigkeit ihrer Nutzung zu verändern (Crick, Mitchison 1995; Walker, Stickgold 2006). Man hat beobachtet, dass Neuronen auf Erfahrungen und Erlebnisse mit strukturellen Veränderungen wie der Ausbildung neuer Oligodendrozyten reagieren (Squire 1987, S.18; Long, Corfas 2014). Um eine Stabilisierung dieser Veränderungen zu erreichen, erfolgt eine Zunahme prä- und postsynaptischer Strukturen, z.B. dendritischer Dornfortsätze (Meyer et al. 2014).

Formen der hippocampalen synaptischen Plastizität sind sowohl die hippocampale Langzeitpotenzierung (LTP) als auch die Langzeitdepression (LTD) von synaptischen Verknüpfungen (Bliss, Collingridge 1993; Kirkwood et al. 1996; Prince, Abel 2013). Die LTP wird durch Übung eines Lerninhaltes aktiviert und dadurch die synaptische Plastizität verbessert (Patten et al. 2013). Ein für die Gedächtnisbildung ebenfalls wichtiges Phänomen ist die LTD als Gegenpol zur LTP. Gewisse Gedächtnisinhalte werden durch LTP hervorgerufen, während sie durch LTD inaktiviert werden (Nabavi et al. 2014). Man kann also sagen, die LTP und auch die LTD entsprechen auf zellulärer Ebene dem Lernen und Gedächtnis (Bliss, Collingridge 1993; Kandel 2001; Morris et al. 2003; Malenka, Bear 2004). Dabei entspricht die Initialisierung von LTP dem Lernen, während deren Aufrechterhaltung mit der Konsolidierung gleichzusetzen ist.

Damit es zu einer synaptischen Plastizität kommt, also zur Anpassung der Synapsen durch Potenzierung oder Depression, müssen NMDA-Glutamatrezeptoren der jeweiligen Synapsen durch freigesetztes Glutamat aktiviert worden sein (Malenka, Nicoll 1993; Bear, Malenka 1994; Malenka, Nicoll 1999; Hunt, Castillo 2012; Lüscher, Malenka 2012). Daraufhin kann die LTP oder LTD beginnen, teils auch nur von vereinzelt Synapsen, ohne dass benachbarte Synapsen eine postsynaptische LTP oder LTD erleben (Matsuzaki et al. 2004; Harvey, Svoboda 2007). So sorgt NMDAR-abhängige synaptische Plastizität für ein dichteres Netzwerk z.B. in der hippocampalen CA3-Region (Nakazawa et al. 2002).

Malenka und Nicoll gingen bereits 1993 davon aus, dass es durch Aktivierung von mGluR während der LTP zu einer gesteigerten Funktion der NMDAR kommt. Aktivierte mGluR wirken ähnlich modulierend auf Neuronen wie die Neurotransmitter Dopamin oder Serotonin (Conn, Pin 1997; Schoepp 2001). Serotonin wiederum hat einen Einfluss auf die postsynaptische Glutamatfreisetzung (Squire, Kandel 1999, S.145,150).

Welche Rolle die Aktivierung von GluR bei der LTP spielt, zeigt Abb. 4. Veränderungen an den GluR, wie eine zunehmende Dichte oder Bindung der Neurotransmitter, wirken bei der synaptischen Plastizität mit (Tocco et al. 1991). Man hat festgestellt, dass die ausgeschüttete Transmittermenge mit der Abspeicherung von Gedächtnisinhalten in Zusammenhang steht (Squire, Kandel 1999, S.46). Es ist nach bisheriger Studienlage anzunehmen, dass die NMDA-abhängige Form der LTP auf hippocampaler synaptischer Ebene an der Bildung des deklarativen Gedächtnisses beteiligt ist (Malenka, Nicoll 1993; Bear, Malenka 1994; Malenka, Nicoll 1999). Dabei entscheidet das Ausmaß des durch NMDAR-Aktivierung ausgelösten postsynaptischen Calciumeinstroms über die daraus resultierende synaptische Plastizität (Malenka, Nicoll 1999; Harney et al. 2006) und die Festigung der LTP (Malenka, Nicoll 1993), siehe Abb. 4. Auch die NMDA-gesteuerte LTD resultiert wie die LTP aus einem intrazellulären Calciumanstieg (Harney et al. 2006). Dabei kommt es auf die Konzentration an freiem Calcium an, ob es zu einer LTP oder LTD kommt (Malenka, Nicoll 1999; Harney et al. 2006).

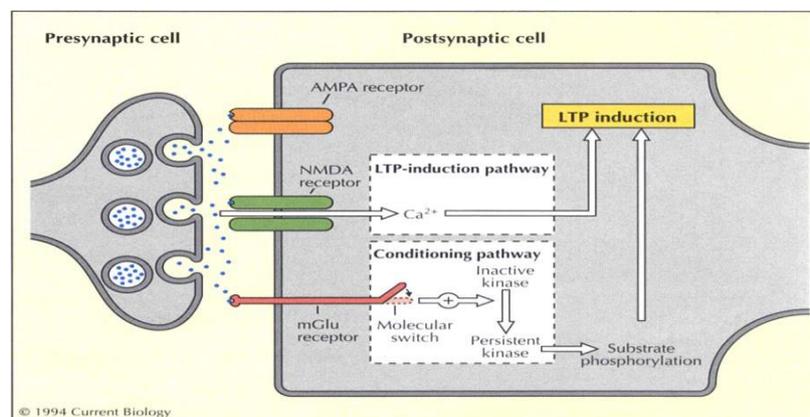


Abb. 4: Glutamat wird präsynaptisch ausgeschüttet und bindet an die postsynaptischen Glutamatrezeptoren. Dies führt zur NMDA- und mGlu-Aktivierung, was wiederum zu LTP führt. Über das Binden an die NMDAR wird Calcium freigesetzt und so ein intrazellulärer Calciumanstieg ausgelöst, über die aktivierten mGluR wird eine Proteinkinase stimuliert, die über Phosphorylierung eine LTP auslöst (aus Anwyl 1994).

Die entscheidende Rolle im Hervorrufen und Aufrechterhalten der LTP kommt neben AMPA- und NMDA- (Huganir, Nicoll 2013) den metabotropen Glutamatrezeptoren zu (Anwyl 1994; Hunt, Castillo 2012). Vor allem sind mGluR5 an der LTP im Hippocampus beteiligt (Ayala et al. 2009; Xu et al. 2014). Die Aktivierung

von mGluR5 durch Modulatoren kann im Hippocampus die synaptische Plastizität verstärken, indem sie eine LTP oder LTD einfacher herbeiführt (Ayala et al. 2009).

Die LTP führt zur Stärkung oder Bahnung synaptischer Verbindungen bei wiederholter gleichzeitiger Aktivität zweier Nervenzellen (Squire, Kandel 1999, S.122). Es kommt also – aktivitätsabhängig und selektiv – zu einer Intensivierung der synaptischen Übertragung (Malenka, Nicoll 1993; Konrad, Dresler 2007, S.127). Die LTP im Hippocampus sorgt dafür, dass der Hippocampus Ereignisse – bis dahin ohne Bezug zueinander – rasch miteinander verknüpft (Squire, Zola-Morgan 1991). Frankland und Bontempi (2005) sprechen von einem Zeitfenster von etwa einer Woche, in der zur ungestörten Gedächtniskonsolidierung eine normale hippocampale Aktivität gewährleistet sein sollte, was die tragende Rolle des Hippocampus bei der Gedächtniskonsolidierung aufzeigt.

Dass es bei Hippocampus-Läsionen zu einer Amnesie, also einem deutlichen Gedächtnisverlust kommen kann (Scoville, Milner 1957; Squire, Zola-Morgan 1991; Squire, Zola 1996), lässt sich dadurch nachvollziehen. Betroffen ist dann der mittelfristige Speicher des Langzeitgedächtnisses, der für die Enkodierung der im Wachzustand aufgenommenen neuen Informationen zuständig ist (Scoville, Milner 1957; Hasselmo 1999). Der Langzeitspeicher, der für die im Tiefschlaf ablaufende Reaktivierung alter Erinnerungen hinleitend zur Konsolidierung zuständig ist, ist von Hippocampus-Läsionen hingegen nicht betroffen (Hasselmo 1999).

Auch an der LTD wirken mGluR5 mit (Ayala et al. 2009), wodurch die synaptische Übertragung – anders als bei der LTP – vermindert wird. Diese Vorgänge sind von Bedeutung, da durch sie unwichtige Gedächtnisinhalte während des Schlafes gelöscht werden (Tononi, Cirelli 2014; Feld, Born 2017).

#### **1.2.4 Für die vorliegende Studie maßgebliche Vorgängerstudien**

Man hat beobachten können, dass es während Lernprozessen zu Veränderungen an den Untereinheiten der GluR im Hippocampus kommt (Bernabeu et al. 1997). Wenn nun direkt nach einem Lernprozess die an den hippocampalen Synapsen agierenden NMDAR blockiert werden, kommt es zu einer Unterdrückung der Gedächtnisbildung (Frankland, Bontempi 2005). In anderen Untersuchungen führte die Gabe von mGluR-Antagonisten zu einer Blockade der LTP und leitete umgekehrt die Gabe von Agonisten

eine LTP ein (Malenka, Nicoll 1993; Anwyl 1994; Malenka, Nicoll 1999). Man hat außerdem beobachtet, dass selektive mGluR5-Antagonisten die NMDA-induzierte, z.B. für die Weitergabe von Informationen wichtige Membran-Depolarisierung blockieren (Pisani et al. 1997; Attucci et al. 2001). Darüber hinaus bewirken mGluR5-Antagonisten eine Wirkungsverstärkung von NMDAR-Antagonisten (Homayoun et al. 2004).

Auch bedingt die alleinige aktivierende Wirkung von AMPAR und NMDAR vermutlich nicht die Reaktivierung des hippocampalen Gedächtnisses während des Schlafes (Feld et al. 2013). Allerdings stört die Blockade von AMPAR und NMDAR bereits die Enkodierung neuer Informationen (Day et al. 2003; Bast et al. 2005) und somit den Lernprozess und die Gedächtnisbildung (Sethna, Wang 2014). In Studien an Ratten konnte man zeigen, dass die Gabe von NMDAR-Antagonisten die Ausführung und Wiedergabe von Gelerntem beeinträchtigt, und zwar wenn die Antagonisten gleich im Anschluss einer Lernphase in den Hippocampus (Izquierdo et al. 1992; Roesler et al. 1998) oder drei Stunden später in den parietalen Kortex verabreicht werden (Izquierdo et al. 1997). Die Blockade von NMDAR im präfrontalen Kortex führt zu einer deutlichen Beeinträchtigung, die Aufmerksamkeit auf andere Lerninhalte zu lenken (Jo, Choi 2014). Ebenso kommt es zu einer Beeinträchtigung der Wiedergabe = Retrieval von zuvor Gelerntem, wenn im Anschluss an eine Lernphase ein mGluR-Antagonist (Bianchin et al. 1994) oder drei Stunden später ein AMPAR-Antagonist in den Hippocampus verabreicht wird (Jerusalinsky et al. 1992). Es kommt ebenfalls zu einer Beeinträchtigung, wenn man einen AMPAR-Antagonisten bereits vor einer Lernphase verabreicht (Izquierdo et al. 1997).

Entsprechend der entscheidenden Rolle des Schlafes für die Gedächtniskonsolidierung (siehe Kapitel 1.4) untersuchten Feld et al. (2013) im Rahmen einer Schlafstudie an Probanden die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung unter medikamentöser Blockierung von AMPAR und NMDAR. Eine Beeinträchtigung der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte konnten Feld et al. (2013) allerdings nicht zeigen. Eine Aktivierung der NMDAR durch Gabe eines Coagonisten sorgte in ihrer Studie aber für eine bessere Leistungsfähigkeit von hippocampalem Lernen von Wortpaaren, also des deklarativen Gedächtnisses (Gais et al. 2007; Feld et al. 2013). Die Konsolidierung der nichtdeklarativen, nicht zwingend hippocampusabhängigen Fertigkeiten, gezeigt am Beispiel des Fingertappings, wurde hingegen nicht verbessert

(Feld et al. 2013). Das lässt vermuten, dass die hippocampale deklarative Gedächtnisbildung nicht allein auf der glutamatergen Langzeitpotenzierung beruht (Feld et al. 2013), die durch Aktivierung von NMDAR hervorgerufen wird.

Hier setzt meine vorliegende Studie an. Sie knüpft an der 2013 von Feld et al. veröffentlichten Studie über NMDAR und AMPAR an und untersucht stattdessen die Rolle, die GluR und insbesondere mGluR5 in der synaptischen Plastizität und in den Vorgängen der schlafabhängigen deklarativen Gedächtniskonsolidierung spielen. Die Gabe von Glutamat oder mGluR-Agonisten wirkt förderlich auf die Aufrechterhaltung der Gedächtnisleistung (Bianchin et al. 1994), was im Umkehrschluss – durch Gabe des Antagonisten Fenobam – die Grundlage für meine Fragestellung legt.

Die vorliegende Studie dient nach Möglichkeit außerdem einer Ergänzung zu den Untersuchungen von Vinueza Veloz et al. (2012). Im Rahmen von Tierstudien zum Fragilen X-Syndrom – dies geht unter anderem mit einer Lernbeeinträchtigung einher (Hagerman 2008) – konnten sie durch Fenobam-Gabe eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten erreichen, denselben Effekt bei nichterkrankten Versuchstieren allerdings nicht aufzeigen.

## **1.3. Schlaf**

### **1.3.1 Hauptfunktionen des Schlafes**

Etwa ein Drittel seines Lebens verbringt der Mensch im Schlaf. Er tritt dabei in einen veränderten Bewusstseinszustand ein und antwortet kaum auf äußere Reize (Siegel 2005). Der Schlaf gilt als „erzwungene Ruhe“ (Borbély 2004, S.72). Auf körperlicher Ebene ist der Schlaf unter anderem dafür da, Energie zu sparen und zu erhalten (Horne 1988, S.5; Berger, Phillips 1995). Dies geschieht durch herbeigeführte Inaktivität sowie durch eine reduzierte Körpertemperatur und einen reduzierten Metabolismus (Berger, Phillips 1995). Schlafmangel hingegen kostet Energie (Jung et al. 2011). Nur intensive Reize mit einem hohen Informationsgehalt können zu einem Wecken des Schlafenden führen, was man Arousal nennt (Koella 1988, S.67). Es findet also – je nach Wichtigkeit für den Organismus – eine Selektivität der Reize statt (Feld et al. 2010).

Im 19. Jahrhundert begann das Zeitalter der empirischen Naturwissenschaft und mit ihm die Erklärungsversuche für den Schlaf auf rein chemischer und physiologischer Ebene (Borbély 1984, S.26). Man hat heutzutage über den Nutzen des Schlafes eine recht

klare Meinung. Inoué et al. (1995) sprechen von einer neuronalen Erholung und Wiederherstellung auf zellulärer Ebene, die im Schlaf stattfindet. Wichtige Funktionen des Schlafes finden sich vor allem in der Homöostase wieder, also einem physiologischen Gleichgewicht zwischen Thermoregulation, Energiesparen, einem intakten Immunsystem und der Gewebereparatur (Everson 1995).

Neben der Regeneration des Körpers dient der Schlaf auch der Erholung und Wiederherstellung des Gehirns (Benington, Heller 1995; Drucker-Colín 1995). Mit Entdeckung des REM-Schlafes (Rapid Eye Movement) konnte man zeigen, dass auch im Schlaf das Gehirn sehr aktiv ist (Dement, Kleitman 1957). Besonders der REM-Schlaf ermöglicht als wachähnlicher Zustand eine fortführende Stimulation des Gehirns, ohne dabei wach sein zu müssen (Horne 1988, S.3).

Weitere Forschungen zeigten, dass der Metabolismus des Gehirns im Non-REM-Schlaf abnimmt und im Slow-Wave-Sleep (SWS) – Schlafphasen 3 und 4 als Teil des Non-REM-Schlafes (siehe Kapitel 1.3.3) – sein Minimum erreicht, dort also der Energieverbrauch des Gehirns am geringsten ist (Maquet 1995). Nach körperlicher Aktivität ist der SWS-Anteil besonders erhöht, da es vor allem im SWS zu einer (lebens)notwendigen Abkühlung des Gehirns kommt (McGinty, Szymusiak 1990). Horne (1988, S.174) kam zu dem Schluss, dass insbesondere die Delta-Wellen, die sich im EEG ablesen lassen und die in der ersten Nachthälfte vorherrschen, die Erholungsphase des Gehirns repräsentieren und dass in dieser Zeit Reparaturmechanismen des Gehirns stattfinden. Während des REM-Schlafs verhält es sich genau umgekehrt und somit ähnlich zum Wachzustand; der Energieverbrauch zeigt sich hier erhöht (Maquet 1995).

Weitere Aktivitäten im Wachzustand – ob körperlicher Natur wie schwere Arbeit oder Sport, oder geistiger Natur wie intensives Lernen – haben einen Einfluss auf den darauffolgenden Schlaf. Drucker-Colín (1995) vermutete, dass die Dauer der jeweiligen REM-Schlafphase von den Aktivitäten im vorhergegangenen Wachzustand bestimmt wird. Weitere Forschungen konnten zeigen, dass es je nach sensorischen Reizen, die im Wachzustand gegeben werden (Krueger et al. 1995; Hobson 2005), vor allem im REM-Schlaf (Cao et al. 2020) zu einer neuronalen Umstrukturierung und Reorganisation kommt.

Neben dem homöostatisch geregelten Energiesparen wird so durch den Schlaf auch das Lernen selbst ermöglicht (Hobson 2005). Schlaf ist essentiell für eine ungestörte

Gedächtniskonsolidierung (Rasch et al. 2007; Rasch, Born 2007; Prince, Abel 2013), wobei sich einzelne Schlafstadien und -Charakteristika (siehe Kapitel 1.3.3) mit unterschiedlich starker Ausprägung hinsichtlich einer begünstigenden Wirkung auf eine erfolgreiche Konsolidierung, z.B. deklarativer Lerninhalte (Dudai 2004; Dudai et al. 2015; siehe auch Kapitel 1.4.2), zuordnen lassen.

### **1.3.2 Die Methodik zur Erforschung des Schlafes**

Nathaniel Kleitman gilt als Begründer der modernen Schlafforschung und trieb diese in den 1920ern und 1930ern voran. Er gehörte zu den Schlafforschern, die 1953 den REM-Schlaf entdeckten, als es galt, die plötzlich auftretenden, schnellen Augenbewegungen eines Schlafenden zu erklären. Diese hatte man bisher nur aus dem Wachzustand gekannt. Mit Entdeckung des REM-Schlafes hat man die Schlafstadien neu klassifiziert (Borbély 2004, S.4). Seitdem wird der Schlaf zunächst in REM-Schlaf und Non-REM-Schlaf unterteilt.

Die Einteilung, mit der man heute die Schlafstadien benennt, kam erst mit den technischen Untersuchungsmethoden aus der Elektrophysiologie auf und ließ sich im Rahmen der Polysomnographie mittels spezifischer Aktivitäten im EEG, EMG (Elektromyogramm) und EOG (Elektrookulogramm) definieren (Koella 1988, S.17).

Das Ableiten von Hirnstromkurven, also Elektroenzephalogrammen, ist knapp hundert Jahre alt, entwickelt in den 1920ern vom Arzt Hans Berger. Es handelt sich dabei um vom Gehirn ausgehende Potentialschwankungen (Koella 1988, S.14). Am oberflächlich, nicht-invasiv abgeleiteten EEG, welches vor allem die Hirnrinde repräsentiert, werden Wellenfrequenzen zwischen 0,5 und 35 bis 50 Hz (Hertz) abgeleitet (Horne 1988, S.8; Koella 1988, S.15). Die Schlafstadien lassen sich im EEG aufgrund der im Folgenden aufgeführten Charakteristika sehr gut bestimmen.

### **1.3.3 Die einzelnen Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968)**

Rechtschaffen und Kales haben 1968 ein einheitliches, standardisiertes Manual zur Erfassung und Auswertung eines Schlaf-EEGs herausgebracht. Im EEG ist erkennbar, dass mit Zunahme der Schlaftiefe die Amplitude der EEG-Wellen steigt, während die Frequenz sinkt (Abb. 5).



### Non-REM Stadium 3 (S3 bzw. SWS)

Das EEG weist nun neben langsamer Theta-Aktivität zu 20-50% Delta-Wellen auf, d.h. langsame hohe Wellen mit einer Frequenz von 0,5-2 Hz und einer Amplitude von 75-150 $\mu$ V. Sie kennzeichnen den SWS, man spricht hier von Tiefschlaf.

### Non-REM Stadium 4 (S4 bzw. SWS)

Es finden sich über 50% Delta-Wellen im EEG. Dieses Stadium wird ebenfalls als Tiefschlaf bezeichnet, es ist das tiefste Schlafstadium. Die Tiefschlafphasen von je etwa halbstündiger Dauer findet man fast ausschließlich in der ersten Nachthälfte.

### REM

Das niederamplitude, gemischte EEG ist dem des Non-REM Stadium 1 oder auch dem Wachstadium ähnlich. Dennoch schläft man in diesem Stadium sehr tief. Daher spricht man auch von paradoxem Schlaf im Gegensatz zum orthodoxen Schlaf der übrigen Schlafphasen (Jouvet 1965; Horne 1988; Koella 1988, S.31). Charakteristisch ist das EOG mit typischen synchronen, raschen Augenbewegungen <500ms (Rapid Eye Movements = REM). Möglich ist auch das Auftreten von Sägezahnwellen im EEG.

Das REM-Schlafstadium hält etwa 20 Minuten an (Aserinsky, Kleitman 1953) und wird meist vom Non-REM Stadium 2 abgelöst. Laut Koella (1988, S.39) verbringt der junge Erwachsene etwa 25% seines nächtlichen Schlafes im REM-Schlaf. Insgesamt findet man in einem Nachtschlaf vier bis fünf REM-Phasen, die im Laufe der Nacht an Dauer zunehmen – gegensätzlich zum Tiefschlaf.

### **1.3.4 Schlaf im Verlauf der Nacht: das Schlafprofil**

Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf wechseln sich während eines Nachtschlafes immer wieder ab. Insgesamt dauert ein Non-REM-/REM-Schlaf-Zyklus etwa 90 Minuten (Rechtschaffen, Kales 1968; Borbély 1984, S.43; Koella 1988, S.33-34; Born, Fehm 1998; Dresler 2007, S.180). Die Länge der vier bis fünf Schlafzyklen ist während einer Nacht also in etwa gleich, lediglich der jeweilige Anteil der Schlafstadien ist, wie auch im Hypnogramm (Abb. 5) zu erkennen ist, verschieden (Dresler 2007, S.180). So wird die erste Nachthälfte von SWS dominiert, während sich in der zweiten Nachthälfte gehäuft REM-Schlaf findet.

Im EEG erkennt man eine Abnahme der Delta-Aktivität in den aufeinanderfolgenden Non-REM-Schlafphasen. Dies geht mit einer Reduktion der Schlafintensität einher (Borbély 2004, S.14f.), die Schlafiefe verringert sich zum Morgen hin (Abb. 5).

Die genannte Abfolge der einzelnen Schlafphasen innerhalb einer Nacht zeigt sich nicht allein im Oberflächen-EEG. Bereits Mitte der 1980er fand man durch Ableiten sowohl eines menschlichen Oberflächen-EEGs als auch eines Tiefen-EEGs Hinweise auf eine Asynchronie der einzelnen Hirnregionen (Niedermeyer et al. 1986; Maquet 1995). In tiefen fronto-orbitalen und thalamischen Hirnstrukturen konnte Spindelaktivität – typisch für Non-REM Stadium 2 (und auch SWS, siehe Kapitel 1.4.2.2) – beobachtet werden, während das Oberflächen-EEG ein Non-REM Stadium 1 oder Wachstadium anzeigte (Niedermeyer et al. 1986). Schlaf in den verschiedenen Hirnregionen sowie Spindelaktivität als schlafspezifisches Merkmal haben im Zusammenhang mit der deklarativen Gedächtniskonsolidierung eine entscheidende Relevanz.

## **1.4. Schlaf und Gedächtniskonsolidierung**

### **1.4.1 Grundlegende Beobachtungen und bisherige Annahmen der Forschung**

Schlafforscher interessiert schon lange, ob sich der Schlaf günstig auf Lern- und Gedächtnisleistungen auswirkt. Und tatsächlich konnte grundsätzlich gezeigt werden, dass Schlaf die Konsolidierung von neu erlernten Gedächtnisinhalten begünstigt bzw. verbessert (Born et al. 2006; Walker, Stickgold 2006; Diekelmann et al. 2009; Diekelmann, Born 2010). Die Wiedergabe = Retrieval der Gedächtnisinhalte fällt besser aus, wenn auf das Lernen und das Formen eines Gedächtnisses unmittelbar Schlaf folgt, als im Vergleich zum fortdauernden Wachzustand (Cipolli 1995). Schon früh hat man gesehen, dass beim Lernen messbare Reaktionen und Muster sich auch im Tiefschlaf weiter beobachten lassen, ohne dass es währenddessen bei Probanden zum (kurzzeitigen) Erwachen kommt (Williams et al. 1966). Die verbesserte Wiedergabe wird also durch im Schlaf ablaufende Konsolidierungsprozesse begünstigt.

Ursprünglich hatte man eine verminderte Interferenz, also beeinflussende Überlagerung, während des Schlafes zur Erklärung dieses Phänomens vermutet (Mednick et al. 2011), weil eine neue Informationszufuhr während des Schlafes ausbleibt bzw. ein erhöhter Widerstand gegen Interferenzen vorliegt (Ellenbogen et al. 2006). Das gilt vor

allem für das deklarative Lernen, während das prozedurale Lernen weniger anfällig für diesen Effekt erscheint (Diekelmann et al. 2009). Dadurch sei aufgrund verminderter oder fehlender Enkodierung neuer Gedächtnisinhalte die Konsolidierung im Schlaf begünstigt (Mednick et al. 2011). Mittlerweile sucht man jedoch die Erklärung für die verbesserte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte durch Schlaf im Modell der *Aktiven Systemkonsolidierung*, das im Folgenden erläutert wird.

## **1.4.2 Für die vorliegende Studie relevanter Forschungsstand bezüglich Mechanismen der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung**

### **1.4.2.1 Das Modell der Aktiven Systemkonsolidierung**

Rasch kam 2007 in maßgeblichen Studien auf das Ergebnis, dass der Schlaf sogar aktiv zur Gedächtniskonsolidierung beiträgt. Schlaf führt zur Reaktivierung von Erinnerungen sowie zur Reorganisation und Neuformierung von neuen Lerninhalten zusammen mit bereits bestehenden Langzeitgedächtnisinhalten (Rasch, Born 2007). Dies bedingt insbesondere im SWS die Konsolidierung hippocampusabhängiger deklarativer Gedächtnisinhalte, was Rasch et al. 2007 mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) zeigen konnten. Piosczyk et al. (2013) schlossen sich der These der im Schlaf stattfindenden aktiven Gedächtniskonsolidierung an. Nach Lerneinheiten beobachteten sie ein vermehrtes Auftreten von Schlafspindeln im Non-REM-Schlaf. Diese schlafspezifische Hirnaktivität setzten sie ebenso wie auch schon Gais und Born (2004a), Walker (2005), Walker und Stickgold (2006) sowie Holz et al. (2012) in Zusammenhang mit einer aktiven Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte. Somit sahen sie die Ursache der verbesserten Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte nicht in der Verminderung oder Vermeidung von Interferenzen im Schlaf begründet (Piosczyk et al. 2013). Sie bestätigten damit auch Beobachtungen von Stickgold (2005), Diekelmann und Born (2010) sowie Lewis und Durrant (2011). Auch die Ergebnisse von Inostroza und Born (2013) sowie Rasch und Born (2013) führten zu dem Ergebnis der aktiven, schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung.

Eine verbesserte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte wird mit dem Modell der *Aktiven Systemkonsolidierung* erklärt, das den Zusammenhang von SWS und Hippocampus in den Blick nimmt. Dieses Modell wurde im Rahmen von

Tierexperimenten bereits in den 1990ern entwickelt (Wilson, McNaughton 1994) und gewann auch in Studien mit Probanden zu hippocampusabhängigen deklarativen Gedächtnisinhalten – anders als zu hippocampusunabhängigen nichtdeklarativen Gedächtnisinhalten – immer mehr an Bedeutung (Rasch et al. 2007; Mitra et al. 2016).

Die Aktive Systemkonsolidierung findet im SWS statt (Takashima et al. 2006), während man die synaptische Konsolidierung – siehe Kapitel 1.2.2.2 – hauptsächlich im REM-Schlaf findet (Diekelmann, Born 2010; Inostroza, Born 2013; Rasch, Born 2013), sie kann daneben aber auch im Wachzustand stattfinden (Diekelmann, Born 2007; Born, Wilhelm 2012). In der Wachphase werden Erinnerungen enkodiert und gelangen über das Langzeitgedächtnis in den temporären Speicher. Im Rahmen der aktiven Systemkonsolidierung kommt es im SWS zu wiederholten Reaktivierungen der sich neu im temporären Speicher befindlichen und zunehmend in den Langzeitspeicher transferierten Gedächtnisinhalte (Diekelmann, Born 2010). So erfolgt eine Übertragung von Erinnerungen in den Neokortex, die dort sicherer vor Störungen und Überlagerungen mit älteren Erinnerungen als im Hippocampus sind (Kuhl et al. 2010; Born, Wilhelm 2012).

Die ins Langzeitgedächtnis transferierten Erinnerungen werden vor allem im Schlaf durch die synaptische Konsolidierung weiter stabilisiert, im REM-Schlaf kommt es im Sinne der synaptischen Konsolidierung zu einer Reorganisation der sich im Kortex befindlichen Gedächtnisinhalte (Diekelmann, Born 2010). Zur Optimierung der Gedächtniskonsolidierung haben der REM-Schlaf und der SWS somit komplementäre Funktionen. SWS führt zu strukturellen Veränderungen kortikaler Neuronen, die im anschließenden REM-Schlaf gefestigt werden (Ribeiro et al. 2004).

Neue Erinnerungen werden somit nicht passiv abgespeichert, sondern mit dem vorbestehenden Langzeitgedächtnis aktiv vernetzt (Walker et al. 2003a; Diekelmann, Born 2010). Der Schlaf sorgt für einen Ausbau neuer synaptischer Vernetzungen, welche für die Bildung des Langzeitgedächtnisses nötig sind. Er induziert und fördert also Veränderungen in neuronalen Verbindungen nach einer jeweiligen Lernphase, wie Yang et al. (2014) nachweisen konnten. Dadurch ermöglicht der Schlaf die Bildung des Langzeitgedächtnisses, indem zum einen Konsolidierung und Neues Lernen erleichtert werden (Feld, Diekelmann 2015) und zum anderen die Rekonsolidierung alter

Erinnerungen mit der Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte hin zu einem kontinuierlichen Lernen kombiniert werden (González et al. 2020).

#### **1.4.2.2 Der Hippocampus und Schlafspindeln im SWS**

Der soeben beschriebene Vorgang der Konsolidierung lässt sich an der Spindelaktivität zeigen, die sich vor allem im Non-REM Stadium 2 (siehe Kapitel 1.3.3) findet, aber auch im SWS vorkommt (Siapas, Wilson 1998; Diekelmann, Born 2010; Niethard et al. 2018). Der Hippocampus sorgt speziell im SWS dafür, dass Informationen in den Neokortex weitertransferiert werden, während dies im REM-Schlaf nicht geschieht (Born, Fehm 1998; Born, Wilhelm 2012).

Schlafspindeln haben ihren Ursprung im Thalamus. Spindelaktivität dient als Indikator für die Leistungsfähigkeit bei Denkaufgaben (Lafortune et al. 2014). Sie hat offenbar die Aufgabe, externe Sinnesreize schlafbewahrend zu verarbeiten (De Gennaro, Ferrara 2003). Die Spindelaktivität fördert die hippocampo-neokortikale Kommunikation und die synaptische Plastizität (Siapas, Wilson 1998; Sejnowski, Destexhe 2000; Steriade 2001; Clemens et al. 2007). Dies wiederum ist Voraussetzung für die Gedächtnisleistung (Rihm et al. 2014) und insbesondere die schlafabhängige deklarative Gedächtniskonsolidierung (Girardeau, Zugaro 2011).

Auch andere Studien konnten zeigen, dass eine Spindelabfolge während des Nachtschlafes mit Prozessen der Gedächtniskonsolidierung korreliert (Gais et al. 2002; Marshall et al. 2006; Mölle et al. 2009; Wilhelm et al. 2011a; Gruber et al. 2015). Dabei ist die schnelle Spindelaktivität (um 14 Hz) mehr noch als die langsame (bis 12 Hz) in Zusammenhang mit hippocampaler Aktivität wie auch mit Kortexaktivität zu setzen (Schabus et al. 2007; Wylie et al. 2008; Andrade et al. 2011; Gruber et al. 2015). Es ist also der SWS, der durch die hier vorkommende Spindelaktivität die Ausbildung hippocampo-neokortikaler Netzwerke als Teilprozess der Gedächtniskonsolidierung verstärkt.

#### **1.4.2.3 Die Synaptische Homöostase-Hypothese**

Damit die Aktive Systemkonsolidierung wie auch die synaptische Konsolidierung mit dem jeweiligen Ausbau neuronaler Netzwerke überhaupt erfolgen kann, ist die parallele Reduktion bisheriger synaptischer Verknüpfungen notwendig, man spricht von

einem physiologischen Gleichgewicht der Synapsen, einer Homöostase. Die synaptische Plastizität, also die Fähigkeit zur situativ abhängigen Stärkung wie zur Schwächung der neuronalen Verknüpfungen, wird durch dieses Gleichgewicht bedingt und reguliert.

Die in den letzten Jahren zunehmend besser belegte Hypothese von Tononi und Cirelli (2003; 2006; 2014) zur synaptischen Homöostase geht außerdem davon aus, dass der Schlaf für die Homöostase zwischen den Synapsen verantwortlich ist. Das Gehirn benötigt also den Schlaf für eine bessere Leistungsfähigkeit mittels der funktionierenden Plastizität. Insbesondere der Tiefschlaf, also SWS, dient laut Tononi und Cirelli (2014) dazu, eine Selektion der synaptischen Verschaltungen vorzunehmen, das heißt durch Rückbildung wenig benötigter Verbindungen mehr Energie für Neues Lernen freizuhalten. Nervenzellen oder einzelne Hirnareale werden so im Aufbau und in ihrer Funktion abhängig von ihrer Verwendung optimiert.

Auffallend ist nun dabei, dass neue Lerninhalte offenbar von den Reduktionsvorgängen der synaptischen Homöostase im SWS verschont bleiben (Born, Feld 2012; Tononi, Cirelli 2014).

#### **1.4.2.4 Die Bedeutung von SWS und REM-Schlaf für die Gedächtniskonsolidierung**

Nicht der Schlaf per se ist also verantwortlich für das Funktionieren der zuletzt erläuterten Vorgänge. Es sind vielmehr Schwerpunkte in einzelnen Schlafphasen erkennbar.

Es konnte bislang mehrfach beobachtet werden, dass im Anschluss an intensive Lernphasen gefolgt von Nachtschlaf der REM-Schlaf (Gais et al. 2002; Prince, Abel 2013) ebenso wie der SWS (Gais et al. 2002) zunehmen. Auch kommt es zu einer Zunahme (Gais et al. 2002) und Modifizierung der Spindeldichte (Cherdiou et al. 2013). Mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) konnte unter anderem gezeigt werden, dass Hirnaktivität, die in Trainings- und Lernvorgängen zu sehen war, sich während des REM-Schlafes ebenso wieder ereignete. Derartige Aktivität im REM-Schlaf fehlte aber, wenn zuvor am Tag keine Lernphase stattgefunden hat (Maquet et al. 2000).

Untersucht wurde auch ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Schlafstadien und den unterschiedlichen Bereichen des Gedächtnisses. So hatte eine Studie von Plihal und Born (1997) ergeben, dass die Gedächtnisleistung deklarativer Inhalte (hier durch Lernen von Wortpaaren) insbesondere durch den SWS verbessert

wurde bzw. die Probanden besser abschnitten als im Vergleich zum alleinigen REM-Schlaf oder Phasen des Wachzustandes. Auch Gais und Born (2004a), Rasch et al. (2009b) und Wei et al. (2018) waren zu diesem Ergebnis gekommen. Im Test zum prozeduralen Gedächtnis (am Beispiel des Fingertappings) erzielten die Probanden in diesen Studien umgekehrt ein besseres Ergebnis nach reinem REM-Schlaf als nach SWS. Gemäß dieser Studienlage ist der REM-Schlaf für das nichtdeklarative, prozedurale und der Non-REM-Schlaf für das deklarative Gedächtnis von ausschlaggebender Bedeutung.

Doch konnten zunächst Schredl et al. (2001), Wagner et al. (2001; 2002) und dann Diekelmann und Born (2010) zeigen, dass REM-Schlaf auch an der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses beteiligt ist. Daneben ist umgekehrt der Einfluss von Non-REM-Schlaf auch auf die Bildung des prozeduralen Gedächtnisses nachweisbar (Walker et al. 2002; Walker et al. 2003b), dieser also ebenfalls nicht rein dem deklarativen Gedächtnis zuzuordnen.

Mit Stand der vorliegenden Studie lassen sich also Tendenzen festlegen hinsichtlich der führenden Rolle des SWS in Bezug auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung und die leitende Bedeutung des REM-Schlafs für das prozedurale Gedächtnis, ohne dass jedoch die einzelnen Schlafstadien pauschal in ihrem Einfluss nur auf die jeweilige Gedächtniskonsolidierung voneinander getrennt werden können. Für eine in vollem Umfang ablaufende Gedächtniskonsolidierung ist der ungestörte Ablauf der Schlafzyklen des gesamten Schlafprofils mit SWS-Phasen jeweils gefolgt von REM-Phasen unabdingbar (Diekelmann, Born 2010; Wei et al. 2018).

## 2. Fragestellung

Wie in der Einleitung dargelegt wurde, zeigen vorangegangene Studien einen Beitrag der Glutamatrezeptoren AMPA und NMDA zur schlafabhängigen Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte. Allerdings ist die entsprechende Rolle der metabotropen Glutamatrezeptoren bislang nicht hinlänglich untersucht worden. Deshalb ist das Ziel der vorliegenden Studie, die Wirkung der selektiven Blockade der mGluR5 durch die Gabe von Fenobam auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung zu charakterisieren. Dabei werden folgende Hypothesen überprüft:

Hypothese 1: *Nach Gabe von Fenobam vor dem Schlaf zeigt sich – im Vergleich zum Placebo – eine verschlechterte Gedächtnisleistung in der Retention von deklarativen Gedächtnisinhalten, die vor dem Schlafen gelernt wurden.*

In der vorliegenden Studie soll die Bedeutung der mGluR5 für die deklarative Gedächtniskonsolidierung im Schlaf überprüft werden. Hierzu werden die Rezeptoren selektiv mithilfe von Fenobam blockiert, sodass sie keine Signalwirkung mehr ausüben können. Zur Untersuchung der vermuteten Wirkung lernen die Probanden am Abend Wortpaarlisten, deren Retention am Vormittag aufgrund der selektiven Blockade von mGluR5 verschlechtert sein sollte.

Hypothese 2: *Die Gabe von Fenobam vor dem Schlaf beeinflusst die schlafabhängige prozedurale Gedächtnisbildung nicht.*

Hier soll die differentielle Rolle des Neurotransmitters Glutamat und seiner Wirkung an mGluR5 in der schlafabhängigen Konsolidierung von deklarativen, also hippocampusabhängigen, im Vergleich zu hippocampusunabhängigen Gedächtnisinhalten, wie es die nichtdeklarativen sind, beleuchtet werden. Letztere sollten von der Gabe von Fenobam im Gegensatz zu ersteren unbeeinflusst bleiben.

Sekundärhypothese: *Fenobam nivelliert die Verbesserung der Lernleistung nach Schlaf im Vergleich zu Wachheit.*

Hier wird die von Tononi und Cirelli (2003; 2006; 2014) im Kapitel 1.4.2.3 erläuterte Hypothese zur synaptischen Homöostase nochmals aufgegriffen, nach der

Schlaf die synaptische Plastizität reguliert und aufrechterhält und somit die Fähigkeit, neue Inhalte zu lernen, beeinflusst. Wenn das den Schlaf über wirkende Fenobam mit der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung auch die synaptische Homöostase stört, muss die spätere Lernleistung nach dem Schlaf beeinträchtigt sein.

Um diese Hypothesen zu überprüfen, verwendete ich einen hippocampusabhängigen, deklarativen Gedächtnistest (Wortpaarlernen), einen hippocampusunabhängigen prozeduralen, motorischen Gedächtnistest (Fingersequenztapping) sowie weitere Tests für die Kontrollvariablen. Die Probanden lernten am Abend Wortpaare und Fingersequenzen und legten sich nach Einnahme des selektiven mGluR5-Blockers Fenobam (Porter et al. 2005, siehe Kapitel 1.1: Einführung) schlafen. Am nächsten Tag erfolgten der Abruf des abends Gelernten sowie die Untersuchung der Fähigkeit zum Erlernen neuer Inhalte.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Versuchsteilnehmer**

An der Studie haben 20 männliche Probanden teilgenommen, wobei drei Probanden nach Analyse des Schlafes nachträglich ausgeschlossen wurden, wie im Kapitel 4.1 „Vorbemerkung“ zum Ergebnisteil genauer erläutert wird. Weibliche Versuchsteilnehmer wurden aufgrund der erschwerten Vergleichbarkeit nicht zugelassen (zyklusabhängige Hormonschwankungen, aber auch Unterschiede in der Aufgabenbewältigung wie bessere verbale oder feinmotorische Fähigkeiten, aber schlechtere räumliche, visuelle Fähigkeiten im Vergleich zu männlichen Probanden). Die Beschränkung auf männliche Probanden ist bei Medikamentenstudien institutsüblich. Die Probanden waren normalgewichtig (BMI 18-25 kg/m<sup>2</sup>), gesund und zwischen 18 und 30 Jahre alt. Weitere Voraussetzungen waren die deutsche Muttersprache (die Testinhalte waren alle auf Deutsch), mindestens Fachhochschulreife (ebenfalls aufgrund der Vergleichbarkeit) und zum Zeitpunkt der Studie keine Schichtarbeit, um von einer regelmäßigen Schlafstruktur ausgehen zu können. Die Probanden waren alle Nichtraucher, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine mögliche Reaktion auf Nikotin auszuschließen.

Mit den an der Studie Interessierten wurde am Telefon ein Probandenscreening durchgeführt. Somit ließen sich die genannten Voraussetzungen nochmals erfragen und genauer abklären. Außerdem wurde eine mögliche frühere Teilnahme an Schlafstudien erfragt, denn eine vorherige Bearbeitung ähnlicher Tests wie in der vorliegenden Studie war ein Ausschlusskriterium. Aus den gleichen Gründen wie bei der Schichtarbeit war eine weniger als sechs Wochen zurückliegende Reise innerhalb verschiedener Zeitzonen (Zeitverschiebung von mehr als 6 Stunden) ein weiteres Ausschlusskriterium.

Rekrutiert wurden die Versuchsteilnehmer über Aushänge in Uni- und Klinikgebäuden, Emails über den studentischen Verteiler, welche dieselben Informationen enthielten, und privat im Freundeskreis. Daher handelte es sich bei einer Mehrzahl der Teilnehmer um Studenten der Universität Tübingen.

Für die Teilnahme erhielten die Probanden eine feste Aufwandsentschädigung, eine leistungsabhängige Vergütung gab es nicht. Da eine Belohnung die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung beeinflussen kann (Fischer, Born 2009; Oudiette et al. 2013;

Stamm et al. 2014), sollte diese zusätzliche Beeinflussung als möglicher Bias vermieden werden. Eine Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte von den Probanden zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden (mit anteiliger Auszahlung der vereinbarten Aufwandsentschädigung). Vor der Teilnahme wurde das schriftliche Einverständnis aller Probanden eingeholt. Ihre Daten wurden in pseudonymisierter Form abgespeichert.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen ohne Einwände begutachtet (Projekt-Nummer 147/2012BO1, Bescheid vom 04.02.2013).

### **3.2 Versuchsablauf**

Sprach nach dem Probandenscreening nichts gegen eine Teilnahme, wurden die Probanden zu einer Probenacht eingeladen. Während dieser lernten die Probanden die Bedingungen in einem Schlaflabor kennen sowie das Gefühl, während der gesamten Nacht an EEG-Ableitungen angeben zu sein. Die EEG-Ableitungen dienen der polysomnographischen Schlafaufzeichnung, die in Kapitel 3.7 detailliert erläutert wird. Die Probanden schliefen alle mit Ohrstöpseln, und der Raum wurde verdunkelt, um Störeinflüsse von außen zu vermeiden, zudem wurde mithilfe einer Klimaanlage der Raum auf eine Temperatur von ca. 22°C eingestellt (außer es wurde vom Probanden anders gewünscht). Alle Versuchsnächte dieser Studie fanden im Schlaflabor der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen statt.

Am Morgen nach der Probenacht erhielten die Probanden detaillierte Informationen zur Studie, zum Ablauf und zum Datenschutz und unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Sie wurden darüber informiert, dass sie während ihrer Teilnahme versichert seien und erhielten eine Kopie als Bestätigung. Sie füllten einen Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A/R) aus und bekamen ein Schreiben mit, wie sie sich bis zum letzten Tag der Studienteilnahme zu verhalten hätten. So sollten sie am Tag der jeweiligen Experimentnacht morgens vor 8 Uhr aufstehen, keinen Mittagsschlaf halten und keinen Alkohol sowie nach dem Mittag keine koffeinhaltigen Getränke zu sich nehmen. Allgemein war auf einen regelmäßigen Schlafrhythmus mit ähnlich vielen Stunden Schlaf pro Nacht und auf eine Vermeidung von Stress zu achten.

Darüber hinaus wurden die Probanden von mir medizinisch körperlich untersucht, ich führte eine Anamnese auf eventuelle Krankheiten oder andere Ausschlusskriterien durch und nahm ihnen Blut ab zur Bestimmung routinemäßiger Laborparameter wie ein kleines Blutbild, Blutgerinnung, Elektrolyte sowie Leber- und Nierenwerte. Ein Studienarzt zeichnete den Einschluss jedes Probanden formal gegen. Unklarheiten bei der Voruntersuchung oder eventuelle Vorkommnisse während der Experimentalnächte konnten jederzeit dem Studienarzt vorgetragen und mit ihm besprochen werden. Auch der Studienleiter war jederzeit zu erreichen, die Kontaktdaten wurden den Probanden mit den Informationsunterlagen mitgegeben.

Im Anschluss an die Probenacht fanden jeweils zwei Experimentalnächte statt, zwischen denen ein zeitlicher Abstand von mindestens zwei und maximal acht Wochen lag. Dies ergibt bei 20 Probanden 20 Probe- und 40 Experimentalnächte. Die Studie wurde placebokontrolliert und im within-subject-Design durchgeführt, das heißt jeder Proband absolvierte nacheinander alle Tests und Aufgaben und durchlief dieselben Bedingungen wie die anderen Probanden auch. In einer Nacht wurde dem jeweiligen Probanden der mGluR5-Antagonist Fenobam verabreicht, in der anderen ein Placebo. Die Studie verlief doppelblind, das heißt nur dem Studienleiter und dem Studienarzt war bekannt, in welcher der beiden Nächte der Proband die Substanz Fenobam erhielt.

Zur Experimentalnacht traf der jeweilige Proband um 20 Uhr im Schlaflabor der Universitätsklinik Tübingen ein. Als erstes wurde ihm eine kapilläre Blutprobe zur Bestimmung des Blutglukosewertes abgenommen. Dies diente der Sicherheit der Probanden als auch der Sicherstellung ihrer medizinisch uneingeschränkten Leistungsfähigkeit. Anschließend wurden dem Probanden entsprechend der in Kapitel 3.7 beschriebenen Vorgehensweise die EEG-Elektroden angeklebt und deren Leitfähigkeit getestet (Widerstand  $< 5 \text{ k}\Omega$ ).

Nach Ankleben der EEG-Elektroden gab es gegen 20:35 Uhr den ersten Fragebogen (*Probandenblatt*). Es folgte um 20:40 Uhr das Erlernen von 120 Wortpaaren. Diese wurden unmittelbar im Anschluss einmal abgefragt. Um den Probanden vor dem nächsten Test eine entspannende Pause zu geben sowie zu verhindern, dass sie sich weiter gedanklich an den Wortpaaren festhalten und diese weiterlernen, folgte um 21:20 Uhr ein einfaches PC-Spiel namens Snood (kriert von Dave Dobson, <http://www.snoodworld.com/games/index.php?game=snood> vom 16.07.2015), welches

die Probanden zehn Minuten lang spielten. Es handelt sich dabei um ein Puzzle-Spiel, welches man mit der Computermaus am Computer spielt.

Nach dem Spiel folgte um 21:30 Uhr das Fingersequenztapping sowie ein psychomotorischer Vigilanztest (PVT) zur Objektivierung der Schläfrigkeit und des Leistungsvermögens. Um 21:50 Uhr wurde eine zweite Reihe von Fragebögen ausgefüllt, namentlich die Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS), der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF), der institutseigene Befindlichkeitsfragebogen sowie die Eigenschaftswörterliste in Kurzform (EWL-K). Die Fragebögen werden ebenso wie die Tests in den Folgekapiteln detailliert erläutert. Nach Bearbeitung der Fragebögen und der Aufforderung, sich das eben Gelernte nicht aktiv ins Bewusstsein zu rufen, nahmen die Probanden um 22 Uhr die Substanz Fenobam bzw. Placebo ein. War es noch keine 22 Uhr, wurde abgewartet, bevor – für alle Probanden und in jeder Experimentalnacht gleich – um 22 Uhr die Substanz verabreicht wurde. Im Anschluss schauten sich die Probanden eine Reihe Tierdokumentationen („Säugetiere“, „Vögel“ oder Folgen der Serie „Planet Erde“) nach einer ausgewählten Liste in einer vorgeschriebenen Reihenfolge an, je Folge ca. 45 Minuten andauernd. Zur Vergleichbarkeit war es den Probanden nicht erlaubt, eigene Filme anzuschauen. Die Filme wurden aufgrund ihrer zu vernachlässigenden affektverändernden Wirkung gewählt. Es sollte sich dabei um etwas emotional nicht Aufwühlendes handeln, etwas worüber die Probanden nicht viel nachdachten. Nach ca. 1,5 Folgen Tierdokumentationen (etwa eine Stunde) bereiteten sich die Probanden auf das Schlafen vor. Anschließend wurde der jeweilige Proband über die zuvor angebrachten EEG-Elektroden mit dem Aufnahmegerät – ein Viel-Kanal-Verstärker, also eine Stecktafel mit Buchsen – verbunden, das wiederum mit einem Aufzeichnungsprogramm an meinem Computer verbunden war. Die Signalübertragung wurde überprüft, das Aufzeichnungsprogramm für die polysomnographische Schlafaufzeichnung gestartet und um 23 Uhr das Licht gelöscht. Die Probanden wurden zuvor informiert, dass man sie zu ihrer eigenen Sicherheit über eine Infrarotkamera beobachten kann, jedoch keine Aufzeichnungen gemacht werden.

In der Nacht überwachte ich die Probanden und ihren Schlaf über die Infrarotkamera, eine EKG-Ableitung und die EEG-Ableitungen, die sich als elektrische Signale über Kurven auf dem Computer zeigten. Um 6:45 Uhr, also nach ca. sieben Stunden Schlaf wurde der jeweilige Proband von mir geweckt. Dabei wurde darauf

geachtet, dass er sich in der Schlafphase S1 oder S2 befand und er nicht aus dem Tiefschlaf oder REM-Schlaf geweckt wurde. Die Wartezeit hierzu betrug maximal 30 Minuten. Die EEG-Elektroden wurden den Probanden entfernt, es folgte der dritte Zeitpunkt für das Ausfüllen von Fragebögen, erneut SSS, MDBF, institutseigener Befindlichkeitsfragebogen, EWL-K sowie ergänzend nur an dieser Stelle der Schlafragebogen A Revidierte Fassung (SF-A/R), bewusst fünf Minuten nachdem sie von mir geweckt wurden, also gleich nach dem Aufwachen. Die Probanden durften anschließend duschen gehen bzw. sich die Haare waschen und bekamen ein standardisiertes Frühstück. Es beinhaltete zwei Scheiben Brot mit Butter sowie Wurst und/oder Käse (Veganer nahmen nicht an der Studie teil), eine Tomate und nach Wunsch Früchtetee. Es wurden ihnen dann die am Abend zuvor begonnenen Filme weitergezeigt, solange bis zwölf Stunden nach Verabreichung der Substanz vergangen waren. Die zwölf Stunden nach Einnahme entsprechen der doppelten Halbwertszeit von Fenobam (Berry-Kravis et al. 2009). So konnte eine eventuelle direkte Restwirkung von Fenobam möglichst ausgeschlossen werden.

Um 10 Uhr – zwölf Stunden nach Einnahme des Fenobams bzw. Placebos – begannen die Gedächtnistests als Testung der nächtlichen Konsolidierung. Der erste Test war der verzögerte (im Vergleich zum sofortigen) Abruf der am Vorabend gelernten 120 Wortpaare. Um 10:30 Uhr folgte das vom Abend bekannte Fingertapping, bei dem zuerst der verzögerte Abruf des am Abend Gelernten, und anschließend eine Kontrolltestung mit neu Erlerntem stattfand.

Ebenfalls zur Kontrolle der Gedächtnistests dienten neue Tests nach der jeweiligen Experimentalnacht. Sie deckten nicht die Gedächtniskonsolidierung ab, sondern Neues Lernen sowie die allgemeine Abruffähigkeit. Es handelte sich um das Lernen und das gleich darauffolgende Abrufen von Zahlen (Nummernlernen) um 10:50 Uhr, von dargebotenen Bildern (Bilderlernen) um 11:00 Uhr und den Regensburger Wortflüssigkeitstest um 11:30 Uhr. Letztgenannter ist ein geschützter, standardisierter Test, der die Abrufleistung unabhängig von der Konsolidierung prüfen soll.

Nach einem autobiographischen Interview – dessen Ergebnisse nicht in die vorliegende Studie einfließen – folgten ein weiterer PVT und ein abschließender Fragebögenblock um 11:50 Uhr. Dabei kamen in derselben Reihenfolge alle Fragebögen des Vorabends zum Einsatz (SSS, MDBF, Befindlichkeitsfragebogen, EWL-K), erweitert

um einen Nachbefragungsbogen. Mit der Probandenbefragung zum Gesamtbefinden wurde die größtmögliche Vergleichbarkeit gewährleistet.

Die beiden Experimentalnächte liefen nach demselben, oben genannten Schema ab, mit zuvor festgelegten und sich nicht wiederholenden Lernaufgaben sowie Filmen. Das vorgefertigte Schema ermöglichte die Bearbeitung verschiedener Versionen der einzelnen Tests, sodass die Probanden nichts wiederholt lernten, die Vergleichbarkeit unter den Probanden aber gewährleistet war. Einen *Nachbefragungsbogen 2* (siehe Kapitel 3.5: Kontrollfragen) erhielten die Probanden zusätzlich nur nach der zweiten Experimentalnacht als Abschlussfragebogen. Nach der zweiten Blutentnahme – kapillär sowie venös – verließen die Probanden um 13 Uhr das Schlaflabor.

### **3.3 Gedächtnistests**

#### **3.3.1 Wortpaarlernen (PAL = Paired Associates Learning Task)**

Dieser Gedächtnistest war Hauptbestandteil der Studie und umfasste sechs Listen mit jeweils 40 Wortpaaren aus Signal- und Zielwort gemischter semantischer Verknüpfungen, die der Proband zu lernen hatte – drei Listen (entspricht 120 Wortpaaren) pro Experimentalnacht. Um eventuelle konfundierende Listeneffekte zu vermeiden, wurde die Reihenfolge der Wortpaarlisten unter allen Probanden ausbalanciert. Der Test lässt ein Prüfen des deklarativen (expliziten) Gedächtnisses zu (siehe Kapitel 1.2.1.1 der Einleitung). Er wurde 1894 erstmals von Mary W. Calkins als Gedächtnisaufgabe eingesetzt und hier in abgewandelter Form verwendet. Vor dem Präsentieren der Wortpaare wurde der Proband schriftlich darüber informiert, dass ein Test folgen würde, in dem es darum gehe, sich möglichst viel zu merken und eine gute Leistung zu erzielen. Er wurde gebeten, sein Bestes zu geben. Außerdem wurde ihm der Versuchsablauf mitgeteilt: Es findet ein sofortiger Abruf nach dem Lernen statt, gefolgt von einem verzögerten Abruf am nächsten Vormittag. Der genaue Ablauf stellte sich wie folgt dar:

Lernen: Auf dem Computerbildschirm (19 Zoll, Marke Hanns G, Computer-Marke HP Compaq Elite 8100) wurden dem Probanden im Programm E-Prime nacheinander dreimal 40 Wortpaare präsentiert, jeweils für 4 Sekunden mit 1 Sekunde Pause (Interstimulusintervall). Beim ersten Wort der Wortpaare handelte es sich um das Signalwort, das dazugehörige zweite Wort war das Zielwort, das später beim Abruf vom Probanden genannt werden sollte.

Sofortiger Abruf am Abend: Beim anschließenden Abruf wurden dem Probanden nacheinander die Signalwörter gezeigt und er musste das jeweils dazu passende Wort nennen können. Das zum Signalwort zugehörige Zielwort hat der Proband mir laut und deutlich gesagt (ich befand mich nur zur Zeit des Abrufes im selben Raum). Der Proband war darüber informiert worden, dass das erste Wort, welches er nennt, gilt, und dass es sich bei den Zielwörtern immer um Substantive handelt. Konnte er sich nicht erinnern, sollte er „weiter“ sagen. Die Beantwortungszeit des Wortpaarlernens wurde in meiner vorliegenden Studie auf maximal eine Minute festgelegt, um gleiche Bedingungen zu schaffen. Unabhängig von der Antwort des Probanden wurde ihm durch mich das jeweilige Signalwort am Bildschirm mit dem entsprechend korrekten Zielwort für 2 Sekunden einblendet. Erst dann wurde durch mich das nächste Signalwort angezeigt.

Verzögerter Abruf: Beim verzögerten Abruf am nächsten Vormittag galten dieselben Instruktionen: Dem Probanden wurden die Signalwörter nacheinander präsentiert, woraufhin er mir laut und deutlich das jeweils dazugehörige Zielwort nennen sollte. Es galt das erste Wort, welches er nannte, und es handelte sich immer um ein Substantiv. Sollte er sich nicht mehr erinnern können, wurde er gebeten „weiter“ zu sagen, woraufhin ich das nächste Signalwort einblendete. Dies erfolgte in einer anderen Reihenfolge als beim Lernen und beim ersten, sofortigen Abruf. Dieses Mal erhielt der Proband kein Feedback durch Einblenden des tatsächlichen korrekten Zielwortes, da der Proband nun nicht mehr die Aufgabe hatte, dieses Wortpaar zu lernen.

### **3.3.2 Fingersequenztapping**

Dieser motorische Test ermöglicht das Prüfen des prozeduralen (impliziten; siehe Kapitel 1.2.1.1 der Einleitung), nicht zwingend hippocampusabhängigen Gedächtnisses. Der Proband bekam die Aufgabe, eine vorgegebene Zahlenfolge bestehend aus den Zahlen 1 bis 4 mit den Fingern der nicht-dominanten Hand am Computer einzugeben (bei den meisten der Probanden die linke Hand). Während des Versuches durften nur diese vier Finger verwendet werden, die auf den entsprechenden Tasten zu ruhen hatten. Pro Durchgang hatte der Proband 30 Sekunden Zeit, die präsentierte Zahlenkombination (entweder 4-2-3-1-4 oder 4-1-3-2-4) so schnell und so oft wie möglich korrekt einzutippen. Es gab zwölf Durchgänge á 30 Sekunden – mit jeweils kurzer Pause von 20 Sekunden – in denen immer wieder dieselbe Zahlenfolge abgefragt wurde. Der Proband

wurde darüber informiert, dass es in diesem Test um Schnelligkeit und Genauigkeit geht und falsche Sequenzen als Fehler zählen. Er erhielt kein sofortiges Feedback, jedoch eine Angabe zu seiner Geschwindigkeit und seiner Fehlerrate auf dem Bildschirm präsentiert.

In beiden Experimentalnächten wurde die Zahlenkombination am Abend gelernt, wofür insgesamt eine Bearbeitungszeit von 14 Minuten eingeplant war. Es gab am darauffolgenden Vormittag einen verzögerten Abruf der gelernten Zahlenfolge von 5 Minuten und eine direkte Kontrolle im Anschluss mit der jeweils anderen Zahlenkombination (entweder 4-2-3-1-4 oder 4-1-3-2-4), für die nochmals 15 Minuten vorgesehen waren.

### **3.4 Kontrolltestungen**

Die Kontrolltestungen am Morgen wurden am Computer (Nummernlernen, Bilderlernen, Psychomotorischer Vigilanztest) durchgeführt. Anders als die Gedächtnistests dienten sie nicht der Überprüfung der nächtlichen Gedächtniskonsolidierung. Vielmehr wurde hiermit das Neue Lernen getestet, die allgemeine Abruffähigkeit, die Aufmerksamkeit und Reaktionsfähigkeit sowie das allgemeine Befinden und die Wachheit.

#### **3.4.1 Nummernlernen**

Bei diesem Gedächtnistest des Lernens und Wiedergebens von Nummern wurden keine Inhalte abgefragt, die am Vorabend gelernt worden waren, sondern es wurde am jeweiligen Vormittag nach der Experimentalnacht neu gelernt. Direkt im Anschluss fand der Abruf statt. Dieser Gedächtnistest erlaubt eine Aussage über die Enkodierungsfähigkeit des Probanden. Der Test wurde in angepasster Form gemäss Feld et al. (2013) verwendet. Der Ablauf des Tests stellte sich wie folgt dar:

Nummern Lernen: Dem Probanden wurden mittig auf dem Computerbildschirm nacheinander Zahlen präsentiert, immer dreistellig mit einer Stimulusdauer von zwei Sekunden und einer Interstimulusdauer von 500 Millisekunden. Die Zahlen sollte sich der Proband so gut wie möglich einprägen. Nach dem Einblenden der insgesamt viermal 16 Zahlen gab es jeweils eine Minute Pause.

Nummern Abrufen: Der Proband erhielt von mir ein DIN A4-Blatt Papier, auf dem er alle Zahlen aufschreiben sollte, an die er sich erinnern konnte. Wenn er mit der Aufgabe

fertig war – meist nach etwa zwei Minuten – gab er ein Zeichen. Wiedererkennungstest: Anschließend wurden ihm auf dem Computerbildschirm mittig erneut Zahlen präsentiert, diesmal in einem Interstimulusintervall von 400 Millisekunden. Das Blatt Papier mit den aufgeschriebenen Zahlen wurde zuvor eingesammelt. Der Proband sollte entscheiden, ob die Zahlen jeweils im Lerndurchgang dabei waren, also „alt“ waren – dann drückte er die Taste „q“, oder ob ihm die Zahlen „neu“ eingeblendet wurden. Dann drückte er die Taste „p“.

### **3.4.2 Bilderlernen**

Auch dieser Gedächtnistest diente wie das Lernen von Nummern der Kontrolle. Es wurden keine am Vorabend gelernten Inhalte abgerufen, sondern neue gelernt und sogleich abgefragt. Der Testablauf stellte sich wie folgt dar:

**Bilder Lernen:** In diesem Fall wurden dem Probanden am Computerbildschirm schnell nacheinander 120 Fotos (1,5 Sekunden pro Bild) präsentiert. Auf allen Fotos waren Landschaften mit Häusern oder Wohnräume zu sehen. Die Aufgabe des Probanden war es, sich die Fotos so gut wie möglich einzuprägen. Er wurde darauf aufmerksam gemacht, dass es wichtig sei, dass er so gut wie möglich lerne und sich die Bilder einpräge. Er wurde darüber informiert (ebenfalls schriftlich über den Computerbildschirm), dass später geprüft werde, wie gut er sich erinnern könne. Das Präsentieren der Bilder dauerte 10 Minuten.

**Bilder Abrufen:** Der direkt im Anschluss folgende Abruf der gelernten Fotos dauerte insgesamt 20 Minuten. Dem Probanden wurde über den Computerbildschirm mitgeteilt, dass überprüft werde, wie gut ihm das Einprägen der Bilder gelinge. Dazu wurden ihm diesmal 240 Fotos (die 120 gelernten sowie 120 neue Fotos) gezeigt. Zu jedem Foto sollte er die folgenden zwei Fragen beantworten:

1. Kam dieses Bild in der Lernphase vor?

Als Antwortmöglichkeiten gab es: 1 (Erinnern), 2 (Kennen), 3 (Neu).

2. Wie sicher bist du?

Als Antwortmöglichkeiten sollte der Proband auf einer Skala von 1 (äußerst sicher) bis 5 (äußerst unsicher) wählen.

### **3.4.3 Wortflüssigkeitstest (WFT)**

Ebenfalls zur Kontrolle diente der Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al. 2000), der in seiner ersten Fassung bereits 1962 eingesetzt wurde (Thurstone, Thurstone 1962). Er ermöglicht Aussagen über das divergente Denken (Querdenken, offenes und kreatives Denken mit dem Aufsuchen vieler Lösungsstrategien) und ermöglicht ganz allgemein Aussagen zur Abruffähigkeit und zur Problemlösefähigkeit. In der vorliegenden Studie ging es vor allem um die allgemeine Abruffähigkeit von Langzeitgedächtnisinhalten, die bereits stark konsolidiert wurden. Der Regensburger Wortflüssigkeitstest ist standardisiert und geschützt. Die Bearbeitungszeit von zwei Minuten ist normiert, es bestehen umfangreiche Erfahrungen zu diesem Test und seiner Aussagekraft. In dieser Form ist er seit 2001 in Anwendung.

Der Wortflüssigkeitstest wurde pro Experimentnacht in zwei Varianten ausgeführt; unter dem Begriff „Buchstabe“ (formallexikalische Flüssigkeit) und „Kategorie“ (semantisch-kategorielle Flüssigkeit). Während beider Tests saß ich jeweils mit im Raum und stoppte die Zeit. Der genaue Testablauf stellte sich folgendermaßen dar:

**Buchstabe:** Der Proband bekam ein DIN A4-Blatt Papier und sollte innerhalb von zwei Minuten zu einem genannten Anfangsbuchstaben (z.B. „P“ oder „M“) so viele Wörter aufschreiben, wie ihm in den Sinn kamen. Dabei galt folgendes zu beachten: Die jeweiligen Wörter sollten in einer deutschen Zeitung oder einem deutschen Buch zu finden sein. Wörter und auch Wortstämme durften nur einmal genannt werden (z.B. galten Palasttor, Palasthof, Palastdame als ein Wort). Zudem durften keine Eigennamen aufgeschrieben werden.

**Kategorie:** Der Proband erhielt die Aufgabe, zu einer genannten Kategorie (z.B. „Hobby“ oder „Beruf“) innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter aufzuschreiben, wie ihm dazu einfielen. Dabei durfte kein Wort doppelt genannt werden.

### **3.4.4 Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)**

Für diesen Test der Reaktionsfähigkeit – es handelt sich dabei um einen computerbasierten Aufmerksamkeitstest zur Erfassung der Vigilanz (Dinges, Powell 1985; institutsintern erstellt von Prof. Dr. Steffen Gais) – erhielt der Proband die Instruktion nicht wie sonst schriftlich am Computerbildschirm, sondern sie wurde ihm von mir mündlich vorgetragen. Es wurde dem Probanden eine hellaufleuchtende, digitale

Stoppuhr in der Mitte des dunklen Computerbildschirms präsentiert, die jeweils begann sehr schnell hochzuzählen. Der Proband hatte die Aufgabe, so schnell wie möglich die Leertaste auf der Computertastatur zu drücken, sobald er die gestartete Uhr auf dem Bildschirm sah (diese erschien in unterschiedlichen Intervallen). Die gestoppte Zeit blieb dann als Zahl kurz stehen und entsprach der Reaktionszeit des Probanden. Es wurde eine 5-minütige Version des Tests verwendet. Der Test erlaubt eine Aussage zur objektiven Schläfrigkeit und zum Leistungsvermögen. Man prüft die Aufmerksamkeit auf optische Reize. Unter Schlafmangel erhöht sich das Auftreten von Flüchtigkeits- oder sogar Auslassfehlern.

### **3.5 Kontrollfragen**

Pro Experimentalnacht gab es vier Zeitpunkte, an denen der Proband Fragebögen ausfüllte. Diese wurden alle in Papierform und hinter verschlossener Tür bearbeitet.

#### *Probandenblatt*

Hier musste sich der Proband zum Verhalten am Versuchstag äußern: Wann hat er zuletzt Koffein zu sich genommen, wie lang hat er geschlafen, wann ist er am Morgen aufgestanden und hat er sich den Tag über nochmals schlafen gelegt? Ein Nichtbefolgen der zur Probenacht ausgehändigten Verhaltensinformationen hätte die Fortführung des Experiments verhindert.

#### *Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS)*

Dieser kurze, standardisierte Fragebogen mit Selbsteinschätzungsskala (Hoddes et al. 1972) dient der Erhebung des Grades der momentanen Schläfrigkeit oder Wachheit. Der aktuelle Zustand der Tagesschläfrigkeit wurde durch eine vom Probanden durchgeführte Bewertung positiv oder negativ formulierter Aussagen subjektiv erfasst. Anhand der Likert-Skala mit den Zahlen 1-7 drückte sich der Proband in Form einer gleichmäßig abgestuften Zustimmung oder Ablehnung aus.

#### *MDBF-Kurzform A*

Es handelt sich um einen standardisierten Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (hier in der verwendeten Kurzform A), der seit 1997 angewandt wird. Damit lässt sich die momentane psychische Befindlichkeit erfassen (Steyer et al. 1997). Der Proband wurde nach seinem momentanen Zustand mithilfe einer

Liste von zwölf Adjektiven befragt, die er durch einen Punktwert von 1 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) bewerten sollte. Die Bearbeitungsdauer beträgt bei der Kurzform 3 bis 6 Minuten.

#### *Befindlichkeitsfragebogen*

Der vom Institut entworfene Fragebogen umfasst elf körperliche Empfindungen, die der Proband dahingehend bewerten sollte, ob er sie aktuell „ganz wenig oder gar nicht“ bis hin zu „äußerst“ (fünf Abstufungen) fühle. Bei den Empfindungen handelt es sich unter anderem um Übelkeit, Schwindel, Schläfrigkeit und Gereiztheit. Sie entsprechen den häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen von Fenobam.

#### *EWL-K*

Die Eigenschaftswörterliste (EWL; hier wurde die Kurzform EWL-K verwendet) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren und umfasst 123 Adjektive zur quantitativen Erfassung der gegenwärtigen Stimmung und Befindlichkeit. Die 123 Adjektive lassen sich 15 verschiedenen Dimensionen zuordnen, und der Proband sollte mittels einer zweistufigen Antwortskala entscheiden, ob sie auf seine aktuelle Befindlichkeit zutrafen oder nicht. So ließ sich die gegenwärtige Stimmung und Befindlichkeit unter Fenobam-Einfluss und unter Placebo vergleichen. Die Verwendung von Eigenschaftswörtern bietet dabei den Vorteil einer größeren Differenziertheit gegenüber anderen Beschreibungs- und Mitteilungsformen. Die Bearbeitungsdauer beträgt bei der Kurzform etwa 10 Minuten. Das Verfahren mithilfe der Eigenschaftswörterliste findet seit 1978 Anwendung (Janke, Debus 1978). Sie stammt vom Hogrefe Verlag für Psychologie und kann in der Testzentrale Göttingen (Testzentrale@hogrefe.de) bestellt werden. Eine Demoversion ist nicht erhältlich.

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

Dieser Fragebogen in der revidierten Fassung (Görtelmeyer 2011) hatte die Aufgabe, den Probanden beschreiben zu lassen, wie er in der Versuchsnacht geschlafen hat. Er kam sowohl in der Probenacht als auch in den Experimentalnächten zum Einsatz. Dabei wurde auch nach Träumen und Traumgehalten gefragt. Der Grund besteht hierin, dass Fenobam auch Halluzinationen oder andere Sinneseindrücke als Nebenwirkung hervorrufen kann (Friedmann et al. 1980). Der Fragebogen umfasst 25 Fragen und erfasst das selbst wahrgenommene Schlaferleben und Schlafverhalten. Die Bearbeitungsdauer umfasst ca. 5 Minuten.

### Nachbefragungsbogen 1

Dieser vom Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie verfasste Fragebogen beinhaltet fünf Fragen. Der Proband sollte darin sagen, ob er glaubte, in der Nacht die Substanz Fenobam erhalten zu haben, wie er sich beim Lernen und Wiedergeben der Gedächtnistests gefühlt hatte, und ob er sich an die ihm aufgetragenen Verhaltensregeln an den Tagen vor der Versuchsnacht gehalten hatte.

### Nachbefragungsbogen 2

Der Proband sollte mit diesem Fragebogen – ebenfalls vom Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie angefertigt – beide Experimentalnächte reflektieren und sich über eine möglicherweise angewandte Strategie bei den einzelnen Gedächtnistests äußern.

## **3.6 Die verabreichte Substanz**

Die Durchführung der vorliegenden Studie erfolgte doppelblind. Ausnahme waren der Studienleiter und der Studienarzt, die in den jeweiligen Experimentalnächten nicht anwesend, aber jederzeit erreichbar waren. Der Proband erhielt eine perorale Einmaldosis von 365mg in einer Kapsel, die er gleich nach Aushändigung schluckte. Die Dosierung entstammt den entsprechenden Studien, als Fenobam als Medikament auf den Markt kommen sollte, und zwar als optimale Dosierung für einen ca. 75kg schweren Mann (Itil et al. 1978; Friedmann et al. 1980). Eine geringere Dosis hat in anderen Studien keine Wirkung erzielt (Jacob et al. 2009). Eine Dosis von 30mg/kg führte in Tierexperimenten zu einer Blockade der Gedächtnisbildung, wobei eine höhere Dosierung keine signifikant höhere Wirkung zeigte (Jacob et al. 2009). Es traten lediglich mehr Nebenwirkungen auf. Daher wurde die hier verwendete Dosierung – im Hinblick auf eine zuvor nachgewiesene ausreichende Wirksamkeit unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Sicherheit der Probanden mit möglichst geringen Nebenwirkungen – mittels Errechnen der Humanäquivalenzdosis verwendet. Als Richtlinie zur Berechnung einer Humanäquivalenzdosis von Studien-Medikamenten – ausgehend von Tierstudien – wird die von Reagan-Shaw et al. (2008) zur Verfügung gestellte Formel verwendet:

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{Animal dose (mg/kg)} \text{ multiplied by } \frac{\text{Animal } Km}{\text{Human } Km}$$

Die Einmaldosis von 365mg bewegt sich im mittleren Dosisbereich der klinischen

Studien zu Fenobam von Friedmann et al. (1980).

Die Substanz kann wie jedes andere Medikament – und davon ist das Placebo nicht ausgeschlossen – zu jeder Zeit eine allergische Reaktion beim Probanden auslösen. Daneben kann Fenobam medikamentenspezifische Nebenwirkungen aufweisen. Wenn bisher Nebenwirkungen beschrieben wurden, dann fast ausschließlich in den ersten zwei Stunden nach Einnahme. Das deckt sich mit der Pharmakokinetik von Fenobam (Berry-Kravis et al. 2009).

Die identisch aussehenden Kapseln der Substanz Fenobam und des Placebos wurden von der Abteilung für Pharmazeutische Entwicklung und Produktion des Slotervaart Krankenhaus in Amsterdam (Niederlande) hergestellt und geliefert.

### **3.7 Polysomnographische Schlafaufzeichnung**

Die polysomnographische Messung während des Schlafens dient in dieser Studie als physiologischer Kontrollparameter. Es lassen sich Rückschlüsse auf den Verlauf der Nacht, die Schlafstadien und daraus auf die Schlaftiefe und -qualität ziehen. Die verschiedenen nächtlichen Prozesse der Gedächtnisbildung finden jeweils in den einzelnen Schlafstadien statt. Daher ist es wichtig, durch eine Analyse des Schlafes zu überprüfen, ob der Proband die jeweiligen Schlafstadien ausreichend lang durchlaufen hat und die Schlafqualität gut genug war. Insbesondere weil Schlafstörungen und ein damit verbundenes unruhiges Schlafbild als Nebenwirkung von Fenobam auftreten können (Itil et al. 1978; Friedmann et al. 1980; Pecknold et al. 1982), ist die Analyse des Schlafes essentiell und überprüft, ob die Studienbedingungen erfüllt werden.

Zur Aufzeichnung der polysomnographischen Werte wurde das „BrainAmp“-Gerät der Firma Brain Products GmbH in Deutschland (Gilching) verwendet, ein Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung, welches schon vielfach in verschiedenen Studien zur Erfassung von Schlafverhalten, Schlafquantität und -qualität Einsatz fand. Die Anwendung ist frei von gesundheitlichen Risiken. Insgesamt wurden den Probanden am Kopf und im Gesicht 18 Elektroden geklebt, zwei weitere zur EKG-Ableitung am Oberkörper (EEG nach dem internationalen 10/20-System, außerdem EOG, EMG, EKG). Dazu wurden alle Stellen, an die die Elektroden angebracht werden sollten, mit einer Peeling-Paste und anschließendem Hautdesinfektionsmittel gereinigt und entfettet, um die Impedanz zu verringern. Die Elektroden wurden mithilfe eines Elektrodengels

angebracht und zusätzlich mit Leukosilk (Rollenpflaster) befestigt, damit sie die gesamte Nacht hielten.

Um die korrekten Ableitungspunkte am Kopf zu ermitteln, wurde zuerst die Mitte des Kopfes festgelegt. Dazu verband ich mit einem Maßband das Nasion (Nasenzwischenraum) mit dem Inion (Knochenhöcker des Os occipitale; Ansatz der Nackenmuskeln) und markierte die Mitte mit einem Stift auf der Kopfhaut. Ebenfalls suchte ich den Mittelpunkt zwischen den beiden präaurikulären Punkten (vor den Ohren, Kiefergelenk tastbar) mit dem Maßband und markierte ihn ebenfalls mit einem Stift. Anschließend wurden mittels einer Kopfhaube – ich orientierte mich dabei am zuvor ermittelten Mittelpunkt (Cz) – die richtigen Ableitungspunkte am Kopf aufgesucht, mit einem Stift auf der Kopfhaut markiert und wie oben beschrieben gereinigt. Die einzelnen Positionen (insgesamt neun, siehe Abb. 6) hatten dabei denselben Abstand zueinander. So lag C3 20% links von Cz und C4 20% rechts von Cz. Neben den neun Positionen am Kopf (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4) gab es eine Elektrode mittig auf der Stirn (Ground; eine sogenannte Erdungselektrode) und zwei jeweils am Mastoid (hinter den Ohren, Referenz), die alle drei für die Messung der Haut-Elektroden-Impedanz und die Aufzeichnung insgesamt die entscheidenden sind.

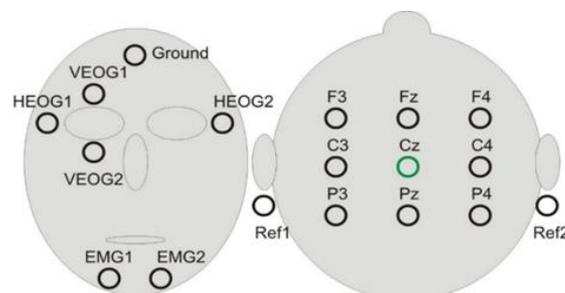


Abb. 6: Elektrodenplatzierung für Sulpirid.

Neben der EEG-Ableitung wurden ein EOG und ein EMG abgeleitet. Das EOG zeigt Augenbewegungen auf – unter anderem ein wichtiger Indikator für REM-Schlaf. Die Elektroden befanden sich dafür jeweils am äußeren Auge (also links vom linken und rechts vom rechten Auge) und über sowie unter dem rechten Auge. Insgesamt wurden also für das EOG vier Elektroden verwendet, um sowohl vertikale als auch horizontale Augenbewegungen ableiten zu können. Das EMG zeichnet Muskeltätigkeit auf. In dieser Studie wurden zwei Elektroden submental (am Unterkiefer, unter den Mundwinkeln) befestigt. So gab es zum Beispiel bei Zähneknirschen vermehrte Ausschläge bei der Aufzeichnung.

Als sich der Proband schlafen legte, wurden die an ihm befestigten Elektroden an eine Anschlussdose (junction box) angeschlossen, die über einen Verstärker mit dem Computer am Vision Recorder verbunden war. So konnte ich sowohl die Impedanz überprüfen als auch das Funktionieren der Übertragung. Dazu wurde der Proband gebeten, bestimmte Blickrichtungsbewegungen durchzuführen (oben – unten entspricht vertikalen Bewegungen = VEOG, links – rechts im Wechsel entspricht horizontalen Bewegungen = HEOG) und mit den Zähnen zu knirschen (EMG). Die Impedanz musste dabei gering sein, um möglichst rauschfreie Ableitungen zu gewährleisten. So sollten die EEG-Ableitungen nicht mehr als 5 k $\Omega$  betragen, die Referenz zur sogenannten Erdung (Ground) nicht über 2 k $\Omega$  (siehe Tabelle 1). Die EEG-, EOG-, EMG- sowie EKG-Ableitungen wurden auf dem Computer über den Vision Recorder aufgezeichnet und den Vision Analyser angezeigt und abgespeichert. Sie liefen bis zum nächsten Morgen, als der Proband von mir geweckt und von den Elektroden wieder befreit wurde.

Tabelle 1: Auflistung der Elektroden zur Testung der Leitfähigkeit.

EEG Kanal	Steckplatz	Impedanz
F3	1	< 5 k $\Omega$
F4	2	< 5 k $\Omega$
Fz	3	< 5 k $\Omega$
C3	4	< 5 k $\Omega$
C4	5	< 5 k $\Omega$
Cz	6	< 5 k $\Omega$
P3	7	< 5 k $\Omega$
P4	8	< 5 k $\Omega$
Pz	9	< 5 k $\Omega$
HEOG1	10	< 10 k $\Omega$
HEOG2	11	< 10 k $\Omega$
VEOG1	12	< 10 k $\Omega$
VEOG2	13	< 10 k $\Omega$
EMG1	14	< 10 k $\Omega$
EMG2	15	< 10 k $\Omega$
Ref1	Ref links	< 2 k $\Omega$
Ref2	Ref rechts	< 2 k $\Omega$
Ground	GND	< 2 k $\Omega$

**Markierungstasten:**

- 1 – Augen rechts/links**
- 2 – Augen oben/unten**
- 3 – Zähne knirschen**
- 4 – Licht aus**
- 5 – Licht an**
- 6 – Blutabnahme**

Zur statistischen Analyse des Schlafes der Probanden wurden die Rohdaten der EEGs (inklusive EOGs und EMGs) durch das Programm Brain Vision konvertiert. Diese EEG-Daten wurden von mir unter Hinzuzug des Studienleiters später mit dem Programm SchlafAus v1.3.0.1 (erstellt von Prof. Dr. Steffen Gais) ausgewertet und kodiert. Das heißt

jede Epoche wurde einem bestimmten Schlafstadium zugeordnet. Dazu wurde ich zuvor genauestens in das Programm sowie die Technik eingearbeitet, vorgegangen wurde dabei nach dem Handbuch nach Rechtschaffen und Kales von 1968.

### **3.8 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences Statistics (IBM Corp. SPSS Statistics, 21. Version) durchgeführt. Die Hauptdatenanalyse erfolgte durch ANOVA, einer Varianzanalyse mit Messwiederholung. Grundlage war der Ablauf der sich genau wiederholenden Experimentalnächte, jeweils unter Einfluss der Faktoren Zeitpunkt (Lernen und Abruf) und Substanz (Fenobam und Placebo). Das heißt, dass jeder der Probanden jeweils eine Experimentalnacht mit der Substanz Fenobam und eine weitere mit dem Placebo durchlaufen musste, um eine Analyse der primären abhängigen Variable *Leistungsfähigkeit in der Wiedergabe der Wortpaarlisten* vornehmen zu können. Zusätzlich wurde jeweils der Zeitpunkt des Lernens und des Abrufes analysiert und unter allen Versuchsteilnehmern ausbalanciert. Darüber hinaus wurden Post-hoc-Vergleiche (unter Hinzunahme der Schlafstadien) und andere Mittelwertsvergleiche durch t-Tests durchgeführt. Die Analyse der Kontrolltestungen mitsamt dem Errechnen der Mittelwerte und Zeitpunkte erfolgte ebenfalls mittels ANOVA und t-Tests. Das Signifikanzniveau für alle durchgeführten Tests wurde auf  $p \leq 0.05$  festgelegt.

Die Schlafdaten wurden mittels schneller Fourier-Transformation (FFT = Fast-Fourier-Transform) weiter ausgewertet. Hierfür wurden alle 30-Sekunden-Epochen mit Bewegungsartefakten ausgeschlossen und jede Epoche in drei 10-Sekunden-Epochen unterteilt. Die individuellen Epochen mit einer Länge von 2048 Datenpunkten wurden mittels FFT und einem Hanning-Fenster in die Frequenzdomäne überführt. Für die weitere Analyse wurden die Epochen pro interessierender Schlafphase gemittelt und mit einem 5-Punkt gleitenden Mittelwert geglättet. Für die verschiedenen Frequenzbänder wurde die mittlere Signalstärke berechnet.

Bei der hier vorliegenden explorativen Studie mit einem Datensatz von  $N = 17$  (nach Ausschluss von drei Probanden) und statistisch ausreichender Studiengröße sowie robusten Kontrolltests wurde die Normalverteilung der Daten als gegeben betrachtet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Vorbemerkung

Die erhobenen EEG-Daten ergaben bei den Probanden 9, 12 und 20 teils EEG-Fehler, teils aufgrund von zu langen Wachphasen ein ungenügendes Erreichen aller Schlafstadien in angemessener Dauer oder Tiefe, weshalb sie aus der späteren Analyse ausgeschlossen wurden. Daraus ergibt sich ein Datensatz von  $N = 17$ , sodass die auf den folgenden Seiten dargestellten und erläuterten Ergebnisse als aussagekräftig gewertet wurden.

Die folgenden Grafiken und Abbildungen stellen den Vergleich der Substanz Fenobam zum Placebo dar. Dabei repräsentieren die Fehlerbalken jeweils den Standardfehler.

### 4.2 Gedächtnisdaten

#### 4.2.1 Wortpaare

Analysiert und berechnet wurde die primäre abhängige Variable *Leistungsfähigkeit in der Wiedergabe der Wortpaarlisten*, das heißt die Retention und somit das Maß zur Überprüfung erfolgreicher Gedächtniskonsolidierung, anhand des unabhängigen Faktors *Substanz* (Fenobam vs. Placebo) sowie unter Einfluss des Faktors *Zeitpunkt* (Lernen vs. Abruf). Dabei ergab sich mit dem Faktor Substanz ein nicht-signifikantes Ergebnis, sowohl zum Zeitpunkt des Lernens ( $p = 0.78$ ) als auch des Abrufes ( $p = 0.92$ , linke Grafik der Abb. 7), zudem im Gesamtvergleich ( $p = 0.61$  bzw.  $p = 0.4$ , mittlere und rechte Grafik der Abb. 7). In der linken Grafik der Abb. 7 kann man sehen, dass die Probanden zum Zeitpunkt des Abrufes (verzögerter Abruf) mehr korrekte Wortpaare wiedergegeben haben als zum Zeitpunkt des Lernens (sofortiger Abruf), unabhängig von der Substanz. In der mittleren Grafik der Abb. 7 ist die Differenz zwischen der erreichten Zahl korrekt wiedergegebener Wortpaare zum Zeitpunkt des Lernens und derjenigen zum Zeitpunkt des Abrufes dargestellt ( $F[1,16] = 0.27, p = 0.61$ ). In der rechten Grafik sieht man das prozentuale Niveau korrekt wiedergegebener Wortpaare beim Abruf, wobei der erreichte Standard nach dem Lernen 100% entspricht. Unter Fenobam-Einfluss wurden 20.9 oder 153.6% Wortpaare korrekt wiedergegeben,

unter Placebo-Einfluss 22.1 oder 164.1%, was keinen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen ergab. Das heißt die Substanz beeinflusste nicht die Anzahl korrekt wiedergegebener Wortpaare beim Lernen.

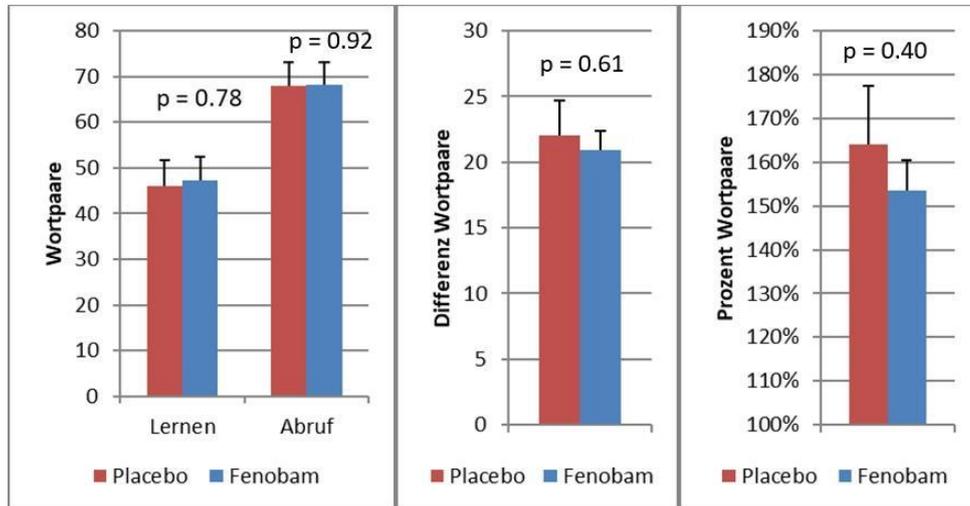


Abb. 7: Konsolidierungsdaten zum Wortpaarlernen. Es wurden mehr Wortpaare zum Zeitpunkt des Abrufes als zum Zeitpunkt des Lernens korrekt wiedergegeben, ohne signifikanten Effekt des Faktors Substanz (linke Grafik). Die mittlere Grafik zeigt die Differenz der korrekt wiedergegebenen Wortpaare unter Fenobam (20.9) und unter Placebo (22.1) in absoluten Zahlen, in der rechten Grafik in Prozent (Fenobam 153.6, Placebo 164.1).

#### 4.2.2 Fingersequenztapping

Im Test des prozeduralen Gedächtnisses wurde die primäre abhängige Variable *Leistungsfähigkeit in der Wiedergabe der Zahlenkombinationen* berechnet und analysiert, unter dem Einfluss der unabhängigen Faktoren Substanz (Fenobam vs. Placebo) und Zeitpunkt (Lernen vs. Abruf). Es wurden Post-hoc-Tests für die Mittelwerte der Lernleistung durchgeführt. Die statistischen Kennwerte und die deskriptive Statistik sind den folgenden Graphen und Abbildungen 8 und 9 zu entnehmen, sowohl für den Zeitpunkt der Konsolidierung bzw. des verzögerten Abrufes als auch für den Zeitpunkt der Kontrollvariable Neues Lernen.

Auch hier ergab sich beim Faktor Substanz ein nicht-signifikantes Ergebnis, sowohl zum Zeitpunkt des Lernens, also des sofortigen Abrufes ( $p = 0.94$ , linke Grafik der Abb. 8), als auch bei der Konsolidierung, getestet am verzögerten Abruf ( $p = 0.55$ , linke Grafik der Abb. 8) sowie beim Neuen Lernen am Vormittag nach der Experimentalnacht ( $p \geq 0.13$ , rechte Grafik der Abb. 9). Wie schon beim Wortpaarlernen schnitten die Probanden zum Zeitpunkt des verzögerten Abrufes besser ab als während

des Zeitpunktes des Lernens (linke Grafik der Abb. 8). Sie zeigten eine höhere Anzahl an korrekt wiedergegebenen Zahlenkombinationen auf, ungeachtet des Faktors Substanz. Der Aufbau der Grafiken entspricht demjenigen der Wortpaardaten. Das heißt in der mittleren Grafik der Abb. 8 ist die Differenz zwischen der erreichten Anzahl korrekt wiedergegebener Zahlenkombinationen zum Zeitpunkt des Lernens und derjenigen zum Zeitpunkt des Abrufes dargestellt ( $F[1,16] = 0.77, p = 0.39$ ). In der rechten Grafik sieht man das relative, prozentuale Niveau korrekt wiedergegebener Zahlenkombinationen beim Abruf, wobei das Ergebnis beim Zeitpunkt des Lernens 100% darstellt. Unter Fenobam-Einfluss wurden 2.7 oder 112.5% Sequenzen korrekt wiedergegeben, unter Placebo-Einfluss 3.1 oder 114.8%, was keinen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen ergibt ( $p = 0.39$  bzw.  $p = 0.44$ ). Das heißt die Substanz hatte keinen Einfluss auf die Schnelligkeit und die Genauigkeit der jeweils wiederzugebenden Zahlenkombination.

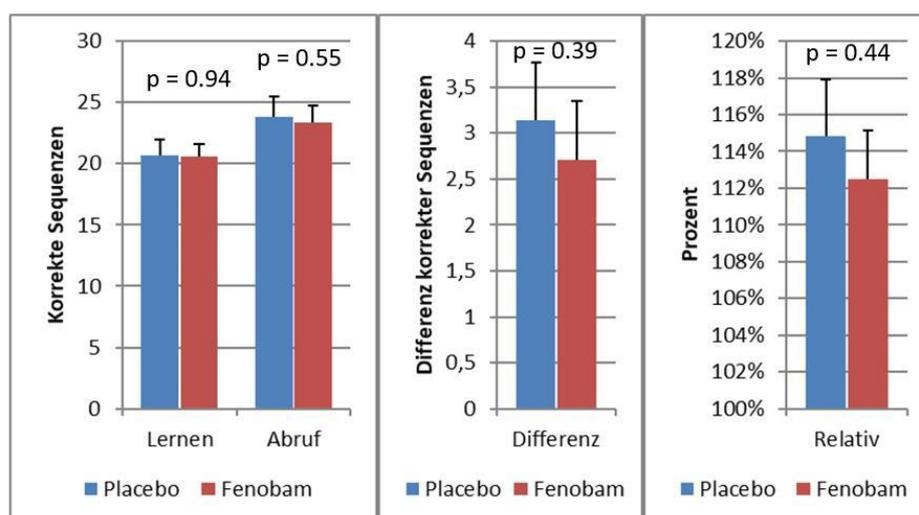


Abb. 8: Konsolidierungsdaten zum Fingertapping. Zum Zeitpunkt des Abrufes (Konsolidierung; verzögerter Abruf) wurden mehr Zahlenkombinationen korrekt wiedergegeben als zum Zeitpunkt des Lernens (sofortiger Abruf), unabhängig von der Substanz (linke Grafik). Bezüglich des Faktors Substanz zeigt sich eine nicht-signifikante Differenz in korrekt wiedergegebenen Sequenzen von absolut 3.1 (Placebo) vs. 2.7 (Fenobam, mittlere Grafik). Das entspricht einem relativen Unterschied in Prozent von 114.8 (Placebo) zu 112.5 (Fenobam, rechte Grafik).

Auch im Verlauf des Neuen Lernens am Vormittag nach der Experimentalnacht zeigte sich eine schnell zunehmende Anzahl an korrekt wiedergegebenen Zahlenkombinationen (linke Grafik der Abb. 9, Darstellung in einer Lernverlaufskurve), die sich anschließend auf einem Niveau zwischen 18-20 korrekten Kombinationen einpendelte, jedoch ohne signifikante Differenz im Faktor Substanz (Fenobam vs.

Placebo), auch wenn im 3. Block kurz eine signifikante Differenz zugunsten des Placebos aufscheint. In der Gesamtschau auf Block 1-3 (rechte Grafik der Abb. 9, Darstellung in Blöcken) fällt dieses kurzzeitige Phänomen bereits nicht mehr ins Gewicht. Das heißt in den zwölf neu gelernten Blöcken hatte Fenobam im Vergleich zum Placebo keinen Effekt auf die Lernleistung (Block 1-3:  $p = 0.13$ ; Block 4-6:  $p = 0.21$ ; Block 7-9:  $p = 0.34$ ; Block 10-12:  $p = 0.72$ ).

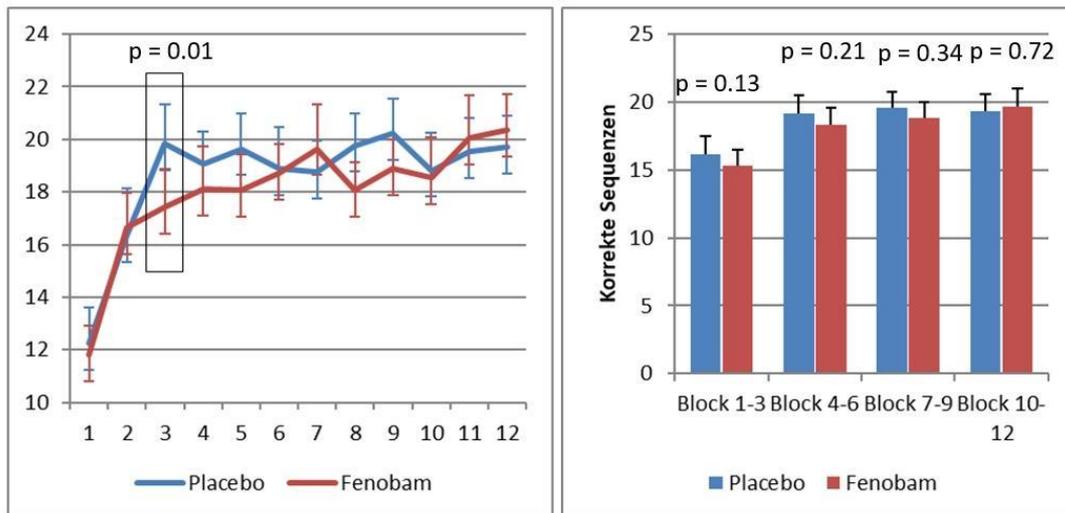


Abb. 9: Daten zum Fingertapping – Neues Lernen. Nach rasant angestiegener Anzahl an korrekt wiedergegebenen Zahlenkombinationen pendelten sich diese auf einem Niveau zwischen 18-20 ein (linke Grafik). Rechte Grafik: Korrekte Sequenzen Block 1-3: 15.3 (Fenobam) vs. 16.1 (Placebo), korrekte Sequenzen Block 4-6: 18.3 (Fenobam) vs. 19.2 (Placebo), korrekte Sequenzen Block 7-9: 18.9 (Fenobam) vs. 19.6 (Placebo), korrekte Sequenzen Block 10-12: 19.6 (Fenobam) vs. 19.4 (Placebo).

### 4.3 Kontrolltestungen

Die Kontrolltestungen *Nummernlernen*, *Bilderlernen* und *Wortflüssigkeitstest* (WFT) dienten der Überprüfung und Analyse der *Leistungsfähigkeit im Neuen Lernen* sowie der *allgemeinen Abruffähigkeit von Langzeitgedächtnisinhalten*. Sie zeigten keinen Effekt von Fenobam im Vergleich zum Placebo, weder auf das Neue Lernen noch auf die allgemeine Abruffähigkeit. Anders als angenommen ergab sich keine signifikant niedrigere Anzahl an erinnerten Zahlen ( $p \geq 0.095$ , Abb. 10 und 11) oder Bildern ( $p \geq 0.64$ , Abb. 12 und 13) unter dem Einfluss von Fenobam im Vergleich zu den Experimentalnächten mit Gabe des Placebos. Das heißt unter Fenobam wurden nicht weniger richtige Zahlen oder Bilder wiedererkannt und zugeordnet als unter Placebo.

Die linke Grafik der Abb. 10 zeigt die richtig wiedergegebenen Zahlen im direkten Abruf nach der Fenobam-Nacht vs. nach der Placebo-Nacht ( $p = 0.19$ ) sowie die falsch genannten Zahlen nach Fenobam im Vergleich zum Placebo ( $p = 0.25$ ), jeweils in absoluten Zahlen. In der rechten Grafik der Abb. 10 sind die relativen Treffer in Prozent angegeben ( $p = 0.095$ ). In der linken Grafik der Abb. 11 sieht man zum Zeitpunkt der Wiedererkennung, also als der Proband entscheiden sollte, ob die Zahlen im vorherigen Lernvorgang präsentiert wurden oder nicht, die richtig erinnerten Zahlen unter Einfluss der Substanz und angegeben in Wahrscheinlichkeit ( $p = 0.94$ ). Einzig beim Nennen von Zahlen, die sie fälschlicherweise als wiedererkannt angaben, machten die Probanden im Test des Nummernlernens unter Placebo-Bedingungen signifikant weniger Fehler durch entsprechend falsches Tippen (False Alarms, linke Grafik der Abb. 11) als unter Fenobam ( $t = -2.14$ ,  $p = 0.048$ ). Mittels D-Prime konnte aber keine Signifikanz dargestellt werden ( $p = 0.19$ , rechte Grafik der Abb. 11). Es gab darüber hinaus im Test des Nummernlernens also weder zum Zeitpunkt des direkten Abrufes (Abb. 10) noch zum Zeitpunkt der Wiedererkennung (Abb. 11) signifikante Unterschiede zwischen den Substanzen.

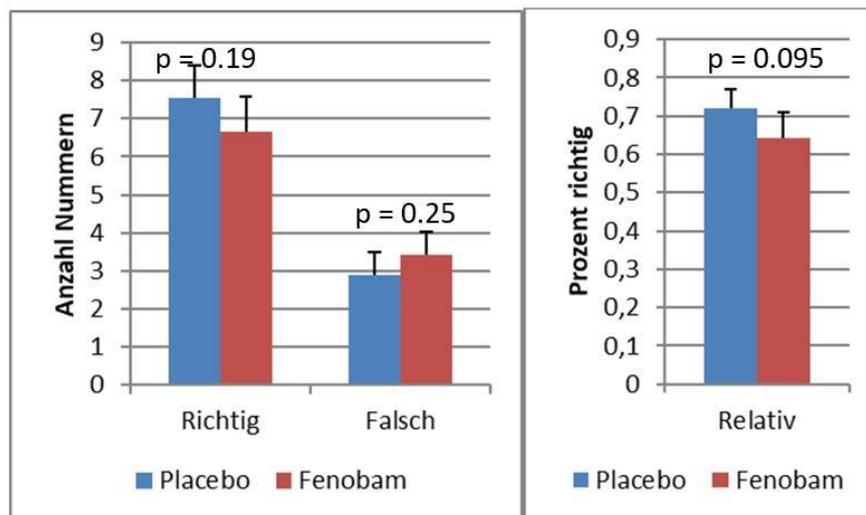


Abb. 10: Daten zum Nummernlernen – Direkter Abruf. Es wurden unter Fenobam-Bedingungen nicht signifikant mehr oder weniger richtige (Fenobam: 6.7, Placebo: 7.5) oder falsche Zahlen erinnert als unter Placebo, weder absolut (linke Grafik) noch prozentual (rechte Grafik).

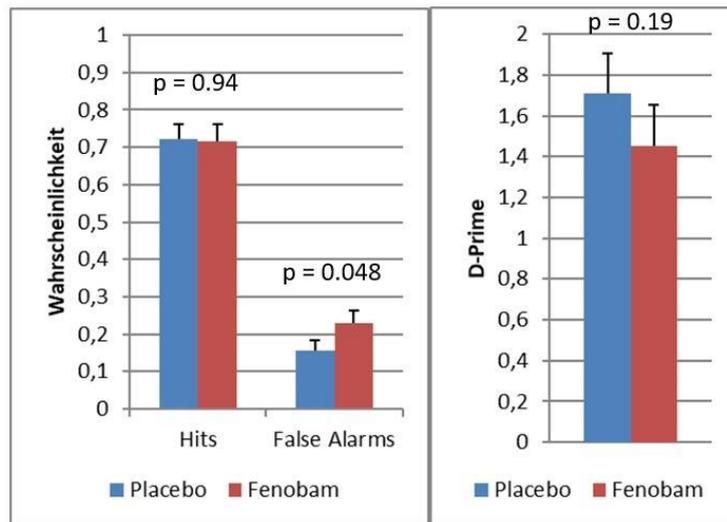


Abb. 11: Daten zum Nummernlernen – Wiedererkennung. Unter Fenobam wurde sich an gleich viele richtige Zahlen erinnert wie unter Placebo (Hits; Fenobam: 0.72, Placebo: 0.72), jedoch signifikant mehr falsch getippte Zahlen (Zahlen, die fälschlicherweise als wiedererkannt genannt wurden; False Alarms) mit Fenobam: 0.23 im Vergleich zum Placebo: 0.15 (linke Grafik). Auch die Messgröße für die Trefferempfindlichkeit (D-Prime, rechte Grafik) ist nicht-signifikant zwischen Fenobam und Placebo.

Auch die Abbildungen 12 und 13 stellen mit den Daten des Neuen Lernens mittels Test des Bilderlernens dar, dass sich unter Einfluss der Substanz Fenobam verglichen mit dem Placebo kein Effekt ergab. Beim direkten Abruf (Abb. 12, angegeben in Wahrscheinlichkeit) zeigte sich weder unter den richtig wiedergegebenen (Hits,  $p = 0.93$ , linke Grafik) noch unter den fälschlicherweise genannten Bildern (False Alarms,  $p = 0.64$ , linke Grafik) ein signifikanter Unterschied zwischen Fenobam und Placebo nach jeweils erfolgter Experimentalnacht. Auch mittels D-Prime ( $p = 0.64$ , rechte Grafik der Abb. 12) konnte kein signifikanter Unterschied in der Trefferempfindlichkeit dargestellt werden. In der Befragung, ob sich an ein Bild erinnert oder dieses sogar wiedererkannt wurde (Abb. 13, auch hier in Wahrscheinlichkeit angegeben), gab es unter Einfluss der Substanzen (Fenobam vs. Placebo) weder im Bereich der richtig wiedergegebenen Bilder (Hits, linke Grafik;  $p = 0.88$  beim Erinnern,  $p = 0.9$  beim Kennen) noch der fälschlicherweise genannten Bilder (False Alarms, rechte Grafik;  $p = 0.68$  beim Erinnern,  $p = 0.71$  beim Kennen) einen signifikanten Unterschied.

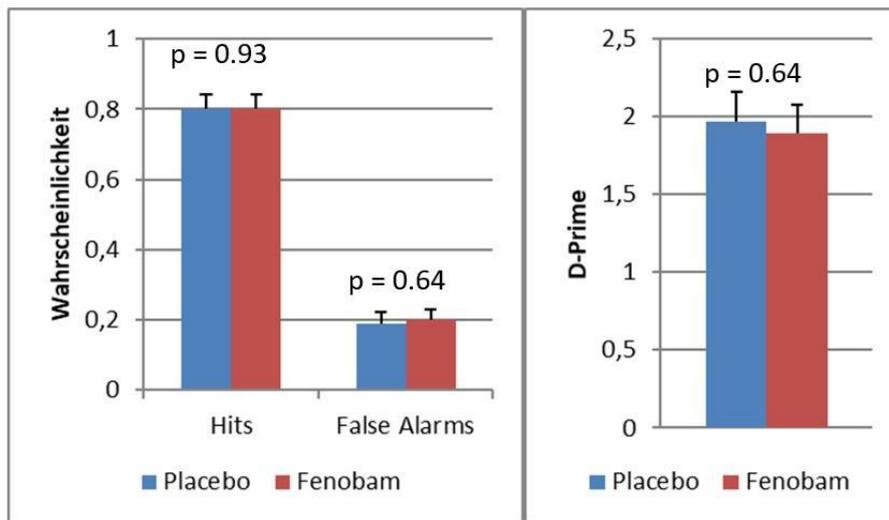


Abb. 12: Daten zum Bilderlernen – Direkter Abruf. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen bezüglich der richtig wiedergegebenen (Hits, linke Grafik; Fenobam: 0.8, Placebo: 0.8) sowie der fälschlicherweise genannten Bilder (False Alarms, linke Grafik; Fenobam: 0.2, Placebo: 0.19). Auch die Messgröße für die Trefferempfindlichkeit (D-Prime, rechte Grafik) ist nicht-signifikant zwischen Fenobam und Placebo.

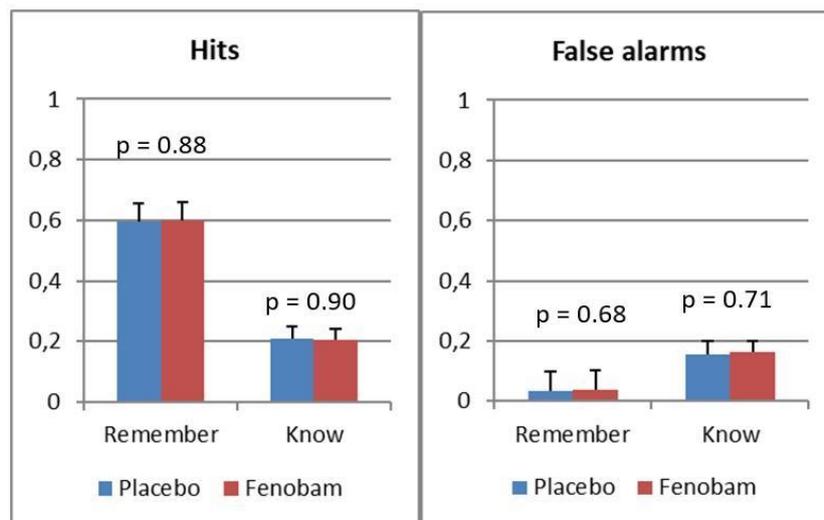


Abb. 13: Daten zum Bilderlernen – Erinnern (Remember) und Kennen (Know). Bei den differenzierteren Antworten der Probanden, ob sie sich an ein Bild erinnern oder es sogar kennen, gab es keinen signifikanten Einfluss der Substanz Fenobam im Vergleich zum Placebo, weder bei den richtig genannten Bildern (linke Grafik) noch bei den fälschlicherweise als bekannt genannten Bildern (rechte Grafik).

Auch die Vergleichsdaten des WFT (Abb. 14, dargestellt ist die Anzahl der angegebenen Begriffe jeweils unter dem Einfluss der Substanz und in der jeweiligen Variante „Buchstabe“, „Kategorie“ sowie gesamt) wiesen keinen Einfluss von der Substanz (Fenobam vs. Placebo) auf die allgemeine Abruffähigkeit von

Langzeitgedächtnisinhalten auf ( $p \geq 0.18$ ). Sowohl in der Variante „Buchstabe“ ( $p = 0.6$ ) als auch in der Variante „Kategorie“ ( $p = 0.18$ ) als auch gesamt ( $p = 0.2$ ) gab es bezüglich der Abruffähigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen Fenobam und Placebo, es wurden jeweils gleich viele Begriffe wiedergegeben.

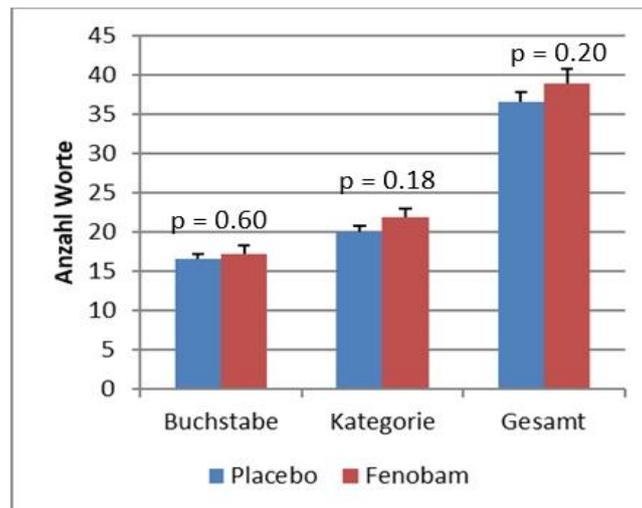


Abb. 14: Daten zum WFT ( $n = 17$ ). Bei der Anzahl der genannten Worte gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen, weder in der Variante „Buchstabe“ (Fenobam: 17.2, Placebo: 16.5) noch in der Variante „Kategorie“ (Fenobam: 21.8, Placebo: 20.0) noch gesamt (Fenobam: 39.0, Placebo: 36.5).

Die Daten zur Reaktionsgeschwindigkeit, gemessen am *Psychomotorischen Vigilanztest* (PVT) als weitere Kontrollinstanz, zeigen keine signifikanten Unterschiede unter den Substanzen Fenobam und Placebo (Abb. 15), weder zum Zeitpunkt des Lernens ( $p = 0.17$ ) noch zum Zeitpunkt des Abrufes ( $p = 0.88$ ). Somit konnte keine Beeinflussung der Aufmerksamkeit und Reaktionsfähigkeit durch die Substanz Fenobam im Vergleich zum Placebo nachgewiesen werden.

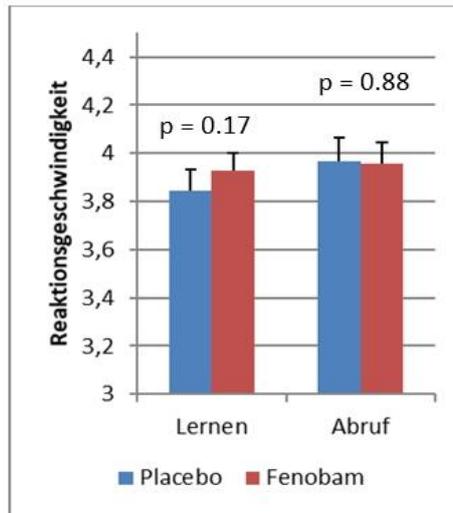


Abb. 15: Daten zum PVT (n = 17). Weder zum Zeitpunkt des Lernens ( $p = 0.17$ ) noch des Abrufes ( $p = 0.88$ ) gibt es einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen den Substanzen Fenobam und Placebo.

#### 4.4 Kontrollfragen

Zur Kontrolle und Einordnung der Gedächtnistests wurden Fragebögen mit Angaben zur *Befindlichkeit* analysiert. Zum Zeitpunkt des morgendlichen Aufwachens zeigten die Vergleichsdaten in den Fragebögen anders als am vorherigen Abend oder am Vormittag einen signifikanten Unterschied nach Fenobam-Einfluss im Vergleich zum Placebo-Einfluss an.

Gemäß der subjektiven Angaben in der *Stanford Sleepiness Scale* (SSS, Abb. 16) fühlten sich die Probanden nach der Fenobam-Nacht schläfriger als nach der Placebo-Nacht (Aufwachen:  $t = -2.34$ ,  $p = 0.033$ ). Zum Zeitpunkt des abendlichen Lernens ( $p = 0.68$ ) oder des späteren Abrufes am Vormittag ( $p = 0.36$ ) ergaben sich hier keine Unterschiede.

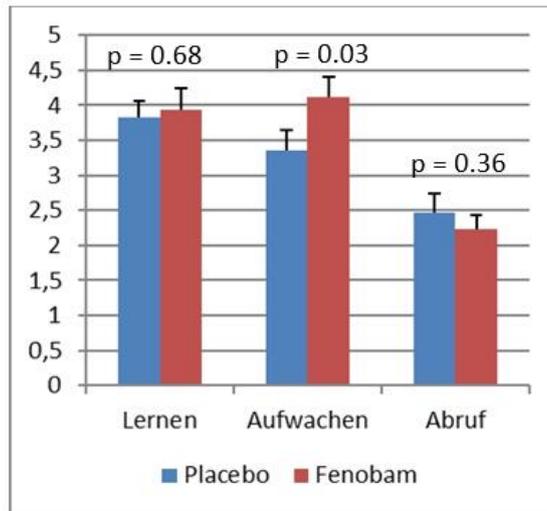


Abb. 16: Daten zur SSS (n = 17). Zum Zeitpunkt des Aufwachens gaben signifikant mehr Probanden eine erhöhte Schläfrigkeit nach einer Fenobam-Nacht als nach einer Placebo-Nacht an. Zum Zeitpunkt des abendlichen Lernens oder des Abrufes am Vormittag zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte der *Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen* (MDBF, Abb. 17-19). Zum Zeitpunkt des Aufwachens fühlten sich nach einer Placebo-Nacht mehr Probanden in einer guten Stimmung als nach einer Fenobam-Nacht (gute Stimmung:  $t = 4.908$ ,  $p \leq 0.001$ ; Abb. 17). Die Probanden fühlten sich nach Einfluss von Placebo zudem weniger müde als nach Fenobam-Einfluss (Müdigkeit:  $t = 2.09$ ,  $p \leq 0.053$ ; Abb. 18). Zum Zeitpunkt des abendlichen Lernens (positive Stimmung  $p = 0.38$ , Abb. 17 und Müdigkeit  $p = 0.85$ , Abb. 18) und auch zum Zeitpunkt des Abrufes am Vormittag (positive Stimmung  $p = 0.43$ , Abb. 17 und Müdigkeit  $p = 0.91$ , Abb. 18) zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen.

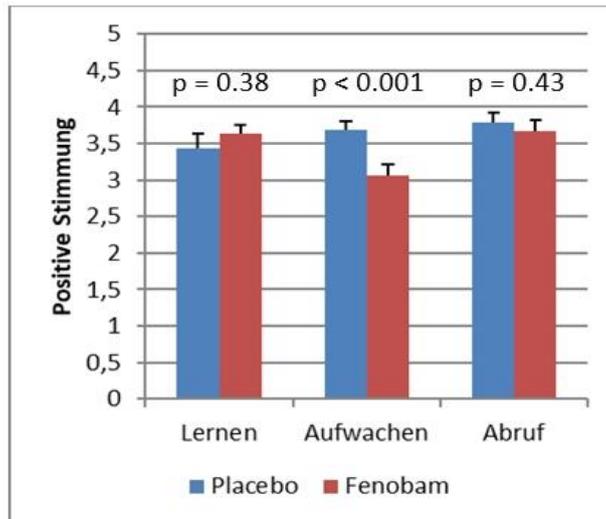


Abb. 17: Daten aus dem MDBF zur Frage nach guter vs. schlechter Stimmung (hoch = gute Stimmung). Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen gibt es nur zum Zeitpunkt des Aufwachens ( $p < 0.001$ ).

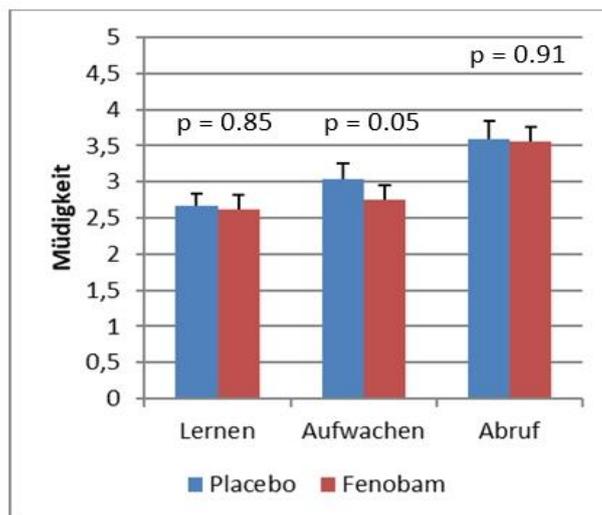


Abb. 18: Daten aus dem MDBF zur Frage nach Wachheit vs. Müdigkeit (hoch = wach). Bezüglich vermehrter Müdigkeit nach der Fenobam-Nacht im Vergleich zur erfolgten Placebo-Nacht gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Substanzen nur zum Zeitpunkt des Aufwachens ( $p = 0.05$ ).

Bezüglich der Frage nach Ruhe oder Unruhe zeigen die Daten des *MDBF* zu keiner Zeit einen Unterschied zwischen Fenobam und Placebo (Abb. 19). Die Probanden gaben weder zum Zeitpunkt des abendlichen Lernens ( $p = 0.34$ ), des morgendlichen Aufwachens ( $p = 0.12$ ) noch zum späteren Abruf am Vormittag ( $p = 0.83$ ) an, mehr oder weniger Unruhe unter Fenobam-Bedingungen im Vergleich zum Placebo empfunden zu haben.

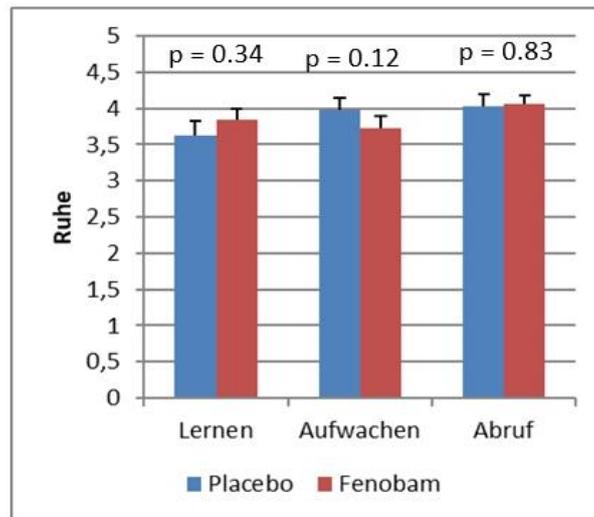


Abb. 19: Daten aus dem MDBF zur Frage nach Ruhe vs. Unruhe (hoch = ruhig). Die Daten ergeben zu keinem Zeitpunkt (Lernen, Aufwachen oder Abruf) einen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen bezüglich subjektiv wahrgenommener Unruhe.

Die *Eigenschaftswörterliste* (EWL-K) diente der quantitativen Erfassung der gegenwärtigen Stimmung und Befindlichkeit der Probanden. Abgefragt wurden mittels Fragebögen die Eigenschaften aktiv, desaktiv, müde, benommen, extrovertiert, introvertiert, selbstsicher, gut gestimmt, erregt, empfindlich, ärgerlich, ängstlich, depressiv und verträumt (Abb. 20-22). Die *EWL-K* lieferte wie die *SSS* oder Teile des *MDBF* einige signifikante Ergebnisse zum Zeitpunkt des Aufwachens (Abb. 21). Die Probanden beschrieben sich hier unter Fenobam-Bedingungen im Vergleich zum Placebo desaktiver ( $p < 0.05$ ), müder ( $p < 0.05$ ), weniger selbstsicher ( $p < 0.05$ ), weniger gut gestimmt ( $p < 0.05$ ), erregter ( $p < 0.05$ ), ängstlicher ( $p < 0.05$ ) und depressiver ( $p < 0.05$ ). Hingegen wurden keine signifikanten Ergebnisse zum Zeitpunkt des Lernens (Abb. 20) oder zum Zeitpunkt des Abrufes (Abb. 22) erzielt. Dort zeigte die Substanz Fenobam im Vergleich zum Placebo also keinen Einfluss auf das Befinden.

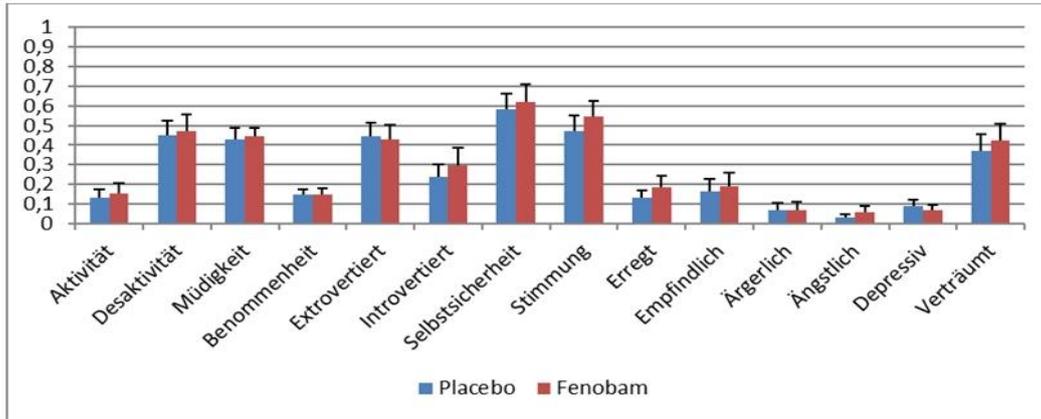


Abb. 20: Daten aus der EWL-K zum Zeitpunkt des Lernens. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fenobam und Placebo in den Empfindungen der vorgegebenen Eigenschaften.

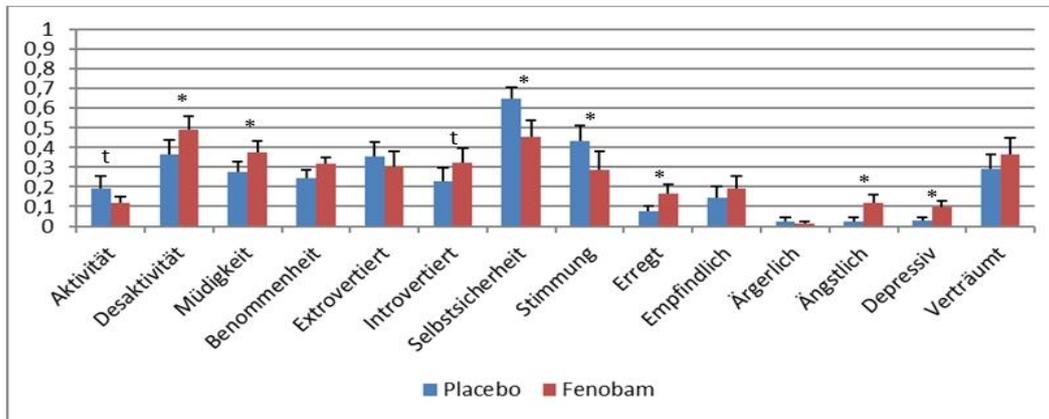


Abb. 21: Daten aus der EWL-K zum Zeitpunkt des Aufwachens (\*  $p < 0,05$ ,  $t p < 0,1$ ). Die Eigenschaften desaktiv (mehr unter Fenobam), müde (mehr unter Fenobam), selbstsicher (mehr unter Placebo), gutgestimmt (mehr unter Placebo), erregt (mehr unter Fenobam), ängstlich (mehr unter Fenobam) und depressiv (mehr unter Fenobam) ergeben einen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen, bei den Begrifflichkeiten aktiv (tendenziell mehr unter Placebo) und introvertiert (tendenziell mehr unter Fenobam) zeigen sich knapp nicht-signifikante Unterschiede.

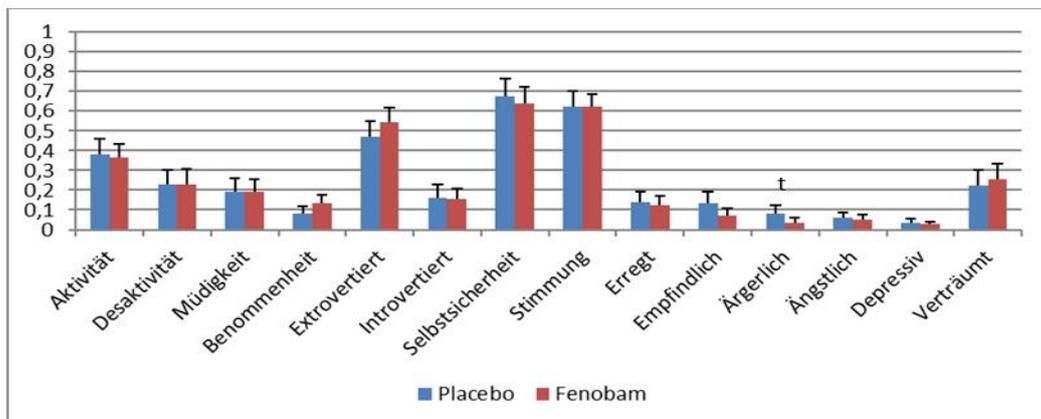


Abb. 22: Daten aus der EWL-K zum Zeitpunkt des Abrufes. Die Daten der vorgegebenen Eigenschaften weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen Fenobam und Placebo zum Zeitpunkt des Abrufes auf. Die Befindlichkeit ärgerlich ( $t p < 0,1$ , tendenziell mehr unter Placebo) zeigt einen knapp nicht-signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen.

Mit dem *Schlaffragebogen A/R* (SF-A/R) sollte das Schlaferleben erfasst sowie mögliche Träume aufgeführt werden. Von den Probanden wurde die Schlafqualität (Abb. 23) nach einer Placebo-Nacht im Vergleich zur Fenobam-Nacht subjektiv besser empfunden ( $p = 0.05$ ). Bei der Frage nach dem Gefühl (Abb. 23) gab es weder am Abend ( $p = 0.67$ ) noch am Morgen ( $p = 0.07$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen den Substanzen. Die Angaben der Probanden wurden auf einer Skala von 0-4 vorgenommen. Die Probanden hatten in der Placebo-Nacht also ein besseres Schlaferleben wahrgenommen als in der Fenobam-Nacht. Auf das Gefühl zum Zeitpunkt des Einschlafens und zum Zeitpunkt des Aufwachens hatte die Substanz keinen Einfluss.

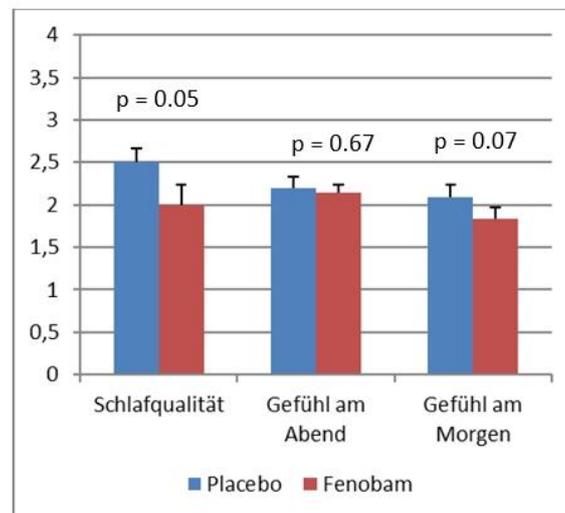


Abb. 23: Daten aus dem SF-A/R ( $n = 17$ ). Die Probanden gaben auf einer Skala von 0-4 nach der Placebo-Nacht eine besser eingeschätzte Schlafqualität an als nach der Fenobam-Nacht. Beim Gefühl zeigen sich keine signifikanten Unterschiede unter Fenobam- vs. Placebo-Bedingungen.

Bei den Träumen gibt es im *SF-A/R* in Bezug auf die Qualität der erlebten Träume (positiv, negativ oder neutral bzw. kein Traum) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen Fenobam und Placebo ( $p = 0.15$ ). Die Abb. 24 stellt die Anzahl der Träume in den Fenobam- und Placebo-Nächten dar (entspricht bei einer Probandenzahl von 17 insgesamt 34 Nächten), unterteilt in die Qualitäten positiv (Fenobam 2 Träume, Placebo 6 Träume), negativ (Fenobam 8 Träume, Placebo 3 Träume) und neutral bzw. kein Traum (Fenobam 7 Nennungen, Placebo 8 Nennungen). Die Daten scheinen einen Unterschied in der Anzahl der erlebten Träume in der Fenobam- im

Vergleich zur Placebo-Nacht nahezulegen, allerdings wurden insgesamt nur wenige erinnerte Träume angegeben und somit aufgrund einer geringen Zahl kein signifikantes Ergebnis im Vergleich der beiden Substanzen erbracht.

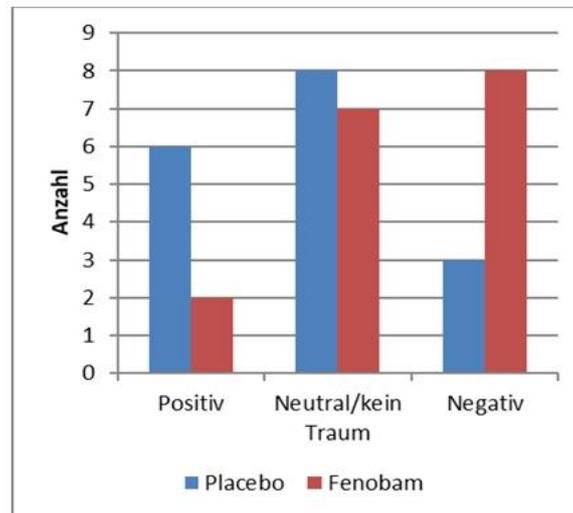


Abb. 24: Daten aus dem SF-A/R zu den Träumen. Die Anzahl der positiv oder negativ erlebten Träume in der Fenobam- vs. der Placebo-Nacht ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Im *Nachbefragungsbogen 1* (Abb. 25) wurden die Probanden danach gefragt, in welcher Experimentalnacht sie ihres Empfindens nach die Substanz Fenobam erhielten. Die Abb. 25 zeigt dabei – angegeben in Prozent –, wie häufig die Antwort „ja“ auf die Frage nach dem vermeintlich erhaltenen Wirkstoff Fenobam folgte, hier mit der gleichzeitigen Angabe der tatsächlichen Einnahme (also Fenobam oder Placebo). Es kam kein signifikantes Ergebnis zustande (McNemars:  $p = 0.15$ ; Fischer's exact test:  $p = 0.28$ ), was bedeutet, dass die Probanden nicht sagen konnten, ob sie in der jeweiligen Experimentalnacht den Wirkstoff Fenobam oder Placebo erhielten.

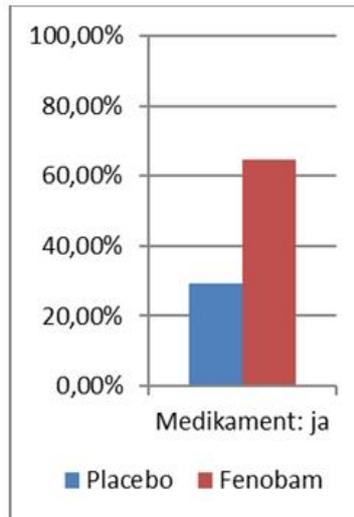


Abb. 25: Daten aus dem Nachbefragungsbogen 1. Die statistische Auswertung ergibt ein nicht-signifikantes Ergebnis bezüglich des vermeintlich richtigen Abschätzens der Probanden, ob sie die Substanz Fenobam oder Placebo erhalten haben.

Mögliche *Nebenwirkungen* wurden bereits im Methodenteil sowie auch allgemein zum Wirkstoff Fenobam beschrieben (vor allem veränderte Sinneseindrücke und Gereiztheit, eine entsprechende, medizinischem Fachpersonal zugängliche Liste lag dem Studienleiter wie auch dem Studienarzt vor) und sollten, falls vorhanden, bei den teilnehmenden Probanden detektiert werden (Abb. 26). Nach möglichen Nebenwirkungen wurde als Kontroll-Ausgangspunkt bereits am Abend vor Abgabe der Substanz gefragt (Lernen;  $p = 0.72$ ), anschließend direkt nach dem morgendlichen Erwachen (Aufwachen;  $p = 0.17$ ) sowie im Laufe des Vormittages (Abruf;  $p = 0.13$ ). Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Fenobam und Placebo bezüglich des Vorkommens an Nebenwirkungen, die dem Wirkstoff Fenobam zuzuordnen sind ( $p \geq 0.13$ ). Nebenwirkungen waren also nach der Fenobam-Nacht nicht häufiger als nach der Placebo-Nacht.

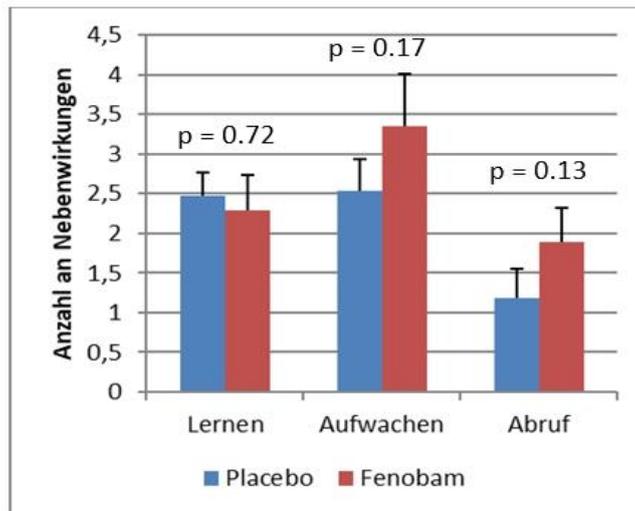


Abb. 26: Nebenwirkungen (n = 17). Unter Fenobam-Bedingungen traten zu keinem Zeitpunkt (Lernen, Aufwachen, Abruf) signifikant mehr Nebenwirkungen als unter Placebo-Bedingungen auf.

Die zur Sicherheit der Probanden und zur Feststellung der Aufmerksamkeit des jeweiligen Probanden bestimmten *Blutzuckerwerte* zeigen wie zu erwarten war keinen Unterschied zwischen Fenobam und Placebo (Abb. 27). Die jeweiligen Werte lagen zu jeder Zeit mit 80-100 mg/dl im physiologischen Bereich, sowohl zu Fenobam- als auch zu Placebo-Bedingungen und sowohl am Abend (Lernen, p = 0.25) als auch am Vormittag (Abruf, p = 0.98). Zur Zeit des abendlichen Lernens lag ein physiologisch gering höherer Wert als zur Zeit des späteren Abrufes am Vormittag vor, unabhängig von der Substanz.

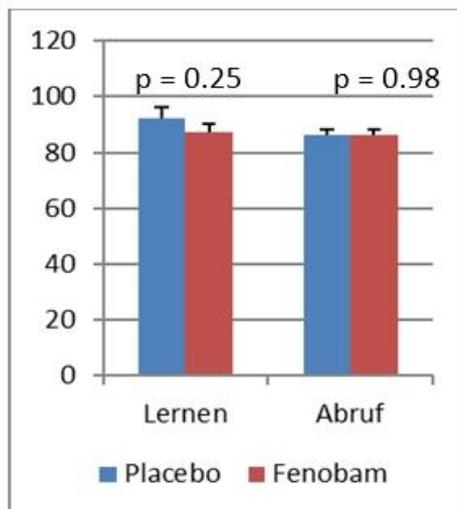


Abb. 27: Blutglukosewerte (n = 17) in der Einheit mg/dl, zu Beginn (Lernen) und ganz am Ende (Abruf) der jeweiligen Experimentalnacht. Die Werte lagen zu jeder Zeit im physiologischen Bereich.

## 4.5 Schlaf

Der Schlaf der Probanden während der Experimentalnächte wurde mittels polysomnographischer Aufzeichnungen erfasst und im Anschluss an die Datensammlung ausgewertet und kodiert. Die einzelnen Schlafstadien wurden unter dem Einfluss des Faktors Substanz (Fenobam vs. Placebo) analysiert (Abb. 28). Unter den einbezogenen 17 Probanden zeigte sich keine Beeinflussung der Wachphase durch die Substanz Fenobam (mit  $p < 0.1$  kein signifikanter Unterschied). Das heißt unter Placebo-Einfluss wiesen die Probanden dieselbe Anzahl und Dauer an Wachphasen auf wie unter Fenobam-Einfluss. Hingegen zeigt sich, dass die Probanden unter dem Einfluss von Fenobam signifikant mehr Minuten im Schlafstadium S1 verbrachten ( $p < 0.01$ ). Demgegenüber verbrachten die Probanden unter Fenobam-Einfluss signifikant weniger Minuten im Schlafstadium S2 ( $p < 0.05$ ), in S3 ( $p < 0.01$ ) und auch signifikant weniger Minuten im REM-Schlaf ( $p < 0.01$ ). Die Daten des Schlafstadiums S4 wiesen wiederum keine Beeinflussung durch die Substanz auf. Auch wurde die totale Schlafzeit nicht beeinflusst.

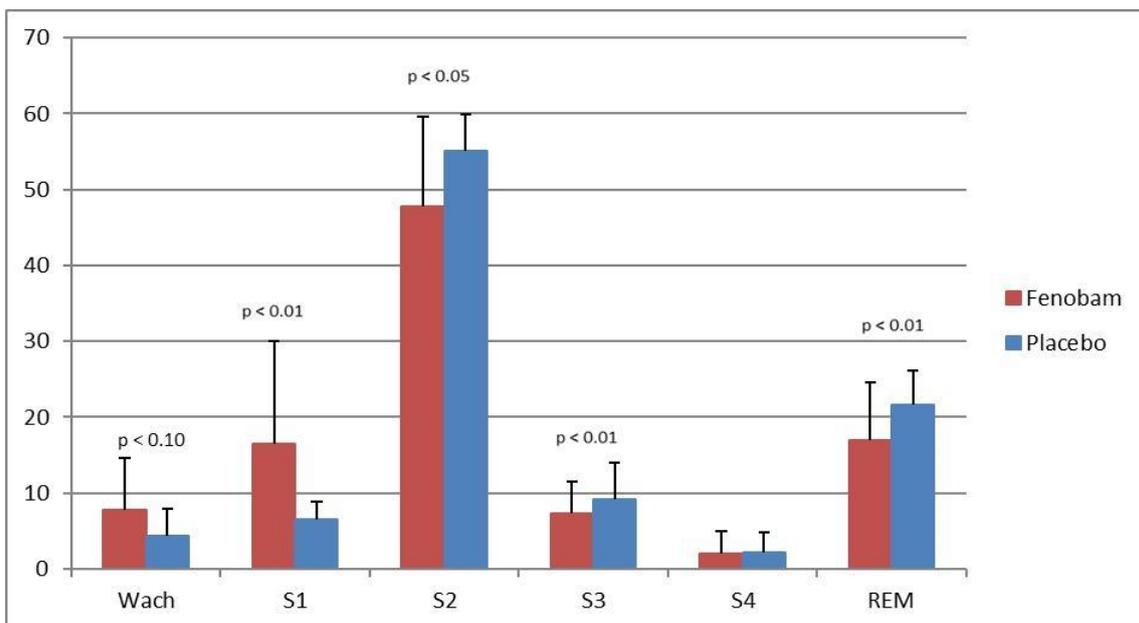


Abb. 28: Schlafdaten – Schlafstadien, mit totaler Schlafzeit in Prozent (y-Achse) und den Mittelwerten der in den einzelnen Schlafstadien verbrachten absoluten Zeit unter Einfluss von Fenobam vs. Placebo. Es zeigen sich signifikante Unterschiede in den Schlafstadien S1 (höherer Anteil unter Fenobam-Einfluss), S2 (geringerer Anteil unter Fenobam-Einfluss), S3 (geringerer Anteil unter Fenobam-Einfluss) und REM (geringerer Anteil unter Fenobam-Einfluss im Vergleich zu Placebo).

Die Abbildungen 29-34 gehen näher auf die schlafspezifischen Merkmale ein (siehe Kapitel 1.3.3 der Einleitung zur Beschreibung der einzelnen Schlafstadien) und geben diese entsprechend dem jeweiligen Vorkommen in der vorliegenden Studie wieder.

Während des REM-Schlafes haben sich unter Fenobam-Einfluss im Vergleich zum Placebo unterdrückte Theta- (4-8 Hz) und Beta-Wellen (>13 Hz) zugunsten von vermehrten Alpha-Wellen (8-13 Hz) gezeigt. In den Abbildungen 29 und 30 werden diese unter Fenobam-Einfluss signifikant gehäuft vorkommenden Alpha-Wellen wie auch gehäuft vorkommenden hohen Delta-Wellen (2-4 Hz) dargestellt. Die beiden folgenden Abbildungen stellen auch den verminderten Anteil an Theta-Aktivität (4-8 Hz) und Beta-Wellen (>13 Hz) unter Fenobam-Einfluss dar.

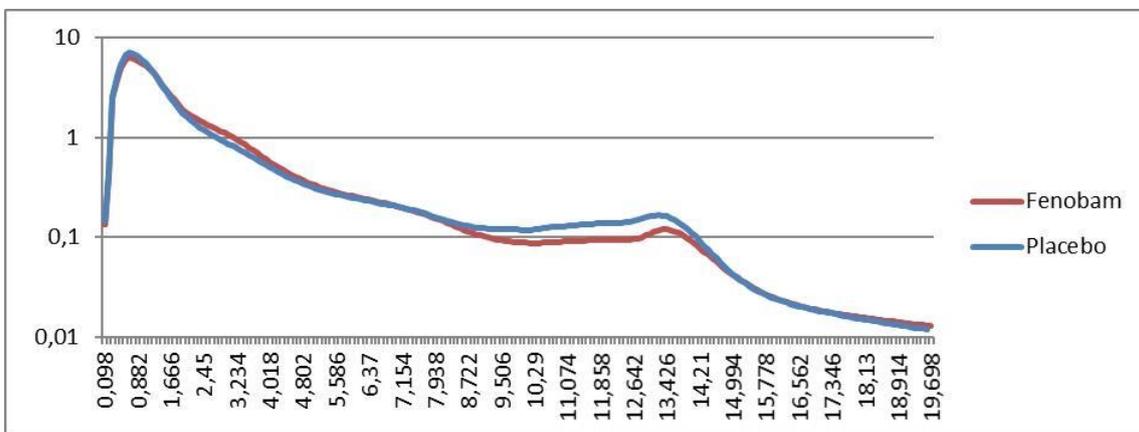


Abb. 29: Schlafdaten (exemplarisch an der Fz-Ableitung) in der schnellen Fourier-Transformation (FFT). Hier sind die Frequenzen (in Hz, x-Achse) gegen die Power abgebildet.

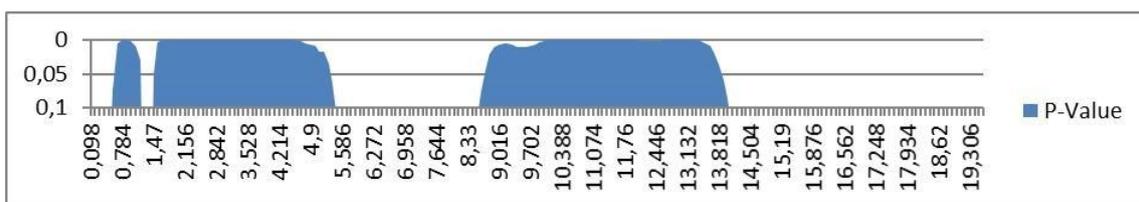


Abb. 30: Schlafdaten (exemplarisch an der Fz-Ableitung) in der schnellen Fourier-Transformation (FFT). Hier sind die Frequenzen (in Hz, x-Achse) gegen die P-Werte abgebildet. Es zeigt sich eine signifikante Häufung der hohen Delta-Wellen (2-4 Hz) und der Alpha-Wellen (8-13 Hz).

Die langsamen Oszillationen (Delta-Wellen in einer Frequenz von 0,5-2 Hz) waren unter Fenobam-Einfluss in signifikantem Ausmaß unterdrückt ( $p < 0.05$ ; Abb. 31). Gleichzeitig zeigte sich während des Non-REM-Schlafes unter Fenobam wie auch schon oben in allen EEG-Ableitungen eine unphysiologische, signifikante Häufung hoher Delta-Wellen (bei einer Frequenz von 2-4 Hz; Abb. 32).

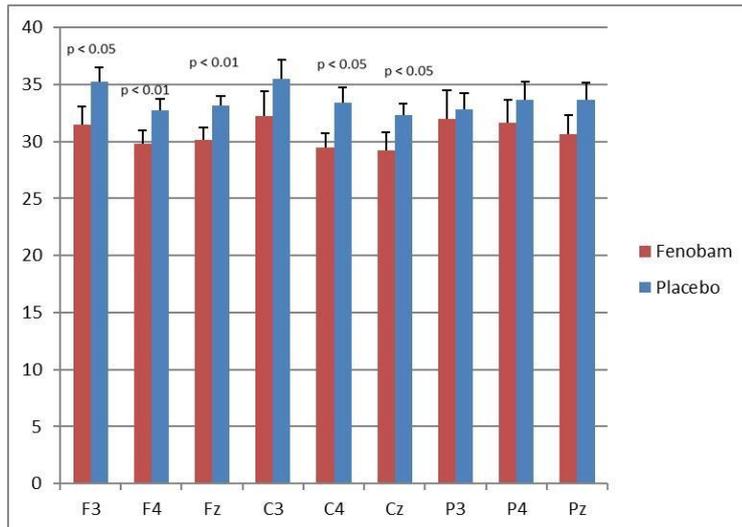


Abb. 31: Non-REM-Schlafdaten – langsame Oszillationen (0.5-1 Hz). Sie kamen unter Fenobam verglichen mit Placebo weniger häufig vor, wie hier an allen EEG-Ableitungen zu sehen ist.

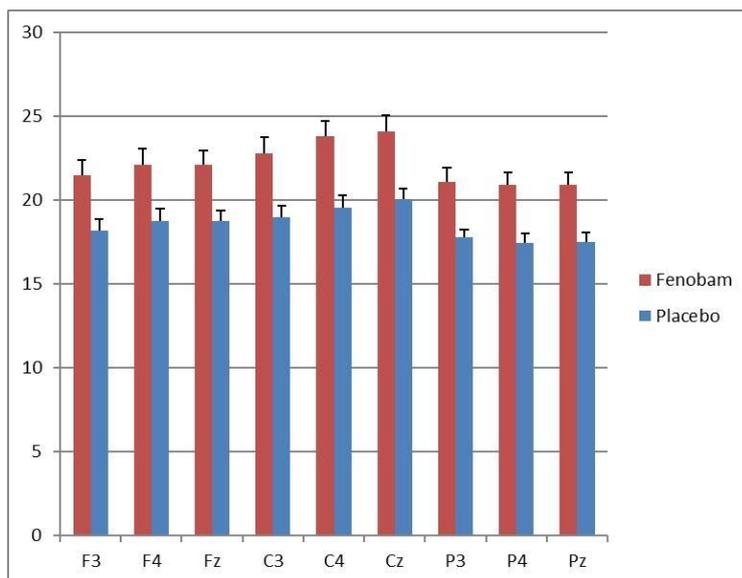


Abb. 32: Non-REM-Schlafdaten – hohe Delta-Wellen (2-4 Hz). Unter Fenobam-Einfluss traten hohe Delta-Wellen im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger auf.

Entsprechend dem signifikant verminderten Anteil an Non-REM Stadium 2 (Abb. 28) in den Fenobam-Nächten im Vergleich zu den Placebo-Experimentalnächten zeigte sich unter Einfluss von Fenobam in allen EEG-Ableitungen auch signifikant weniger Spindelaktivität. Dies gilt sowohl für langsame Spindeln (9-12 Hz, Abb. 33) als auch für die schnellen Spindeln (12-16 Hz, Abb. 34).

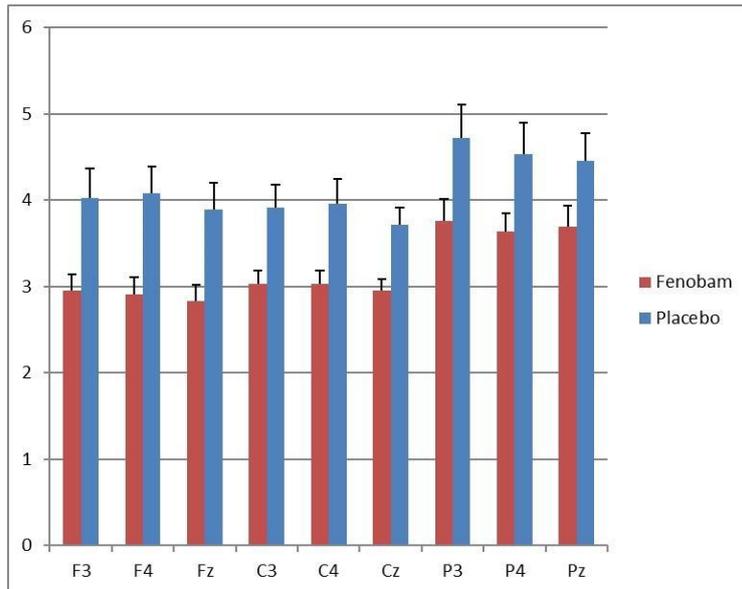


Abb. 33: Non-REM-Schlafdaten – langsame Spindeln (9-12 Hz). Unter Fenobam-Einfluss waren die langsamen Spindeln im Vergleich zu Placebo signifikant weniger, wie hier an allen EEG-Ableitungen zu sehen ist.

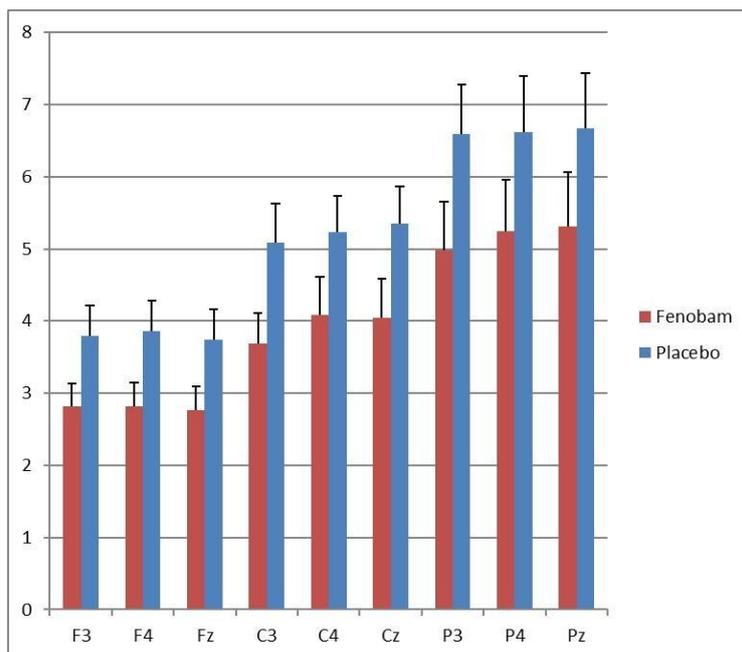


Abb. 34: Non-REM-Schlafdaten – schnelle Spindeln (12-16 Hz). Auch die Aktivität der schnellen Spindeln war unter Fenobam im Vergleich zu Placebo signifikant geringer.

## 4.6 Zusammenfassung

Insgesamt lässt sich sagen, dass sich in den Gedächtnisdaten zu den Wortpaaren (deklarativ) und zum Fingersequenz tapping (nichtdeklarativ, prozedural) keine signifikanten Unterschiede in der Leistungsfähigkeit unter Einfluss von Fenobam im Vergleich zum Placebo zeigen (alle Ergebnisse der Gedächtnistests  $p > 0.13$ ).

Auch die Kontrolltestungen ergeben zwischen den Substanzen Fenobam und Placebo keine signifikanten Unterschiede in der Leistungsfähigkeit im Neuen Lernen (Nummernlernen,  $p \geq 0.095$ ; Bilderlernen,  $p \geq 0.64$ ), der allgemeinen Abruffähigkeit von Langzeitgedächtnisinhalten (WFT,  $p \geq 0.18$ ) und der Aufmerksamkeit und Reaktionsfähigkeit (PVT,  $p \geq 0.17$ ).

Die Kontrollfragen (in Form von Fragebögen) weisen insgesamt gesehen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Substanzen auf, von einer geringeren Schlafqualität ( $p = 0.05$  im SF-A/R) und einer erhöhten Schläfrigkeit ( $p = 0.03$  in der SSS sowie  $p = 0.05$  im MDBF) sowie den genannten Unterschieden in den Eigenschaften (siehe Daten zur EWL-K) unter Fenobam-Bedingungen verglichen mit dem Placebo und jeweils nur zum Zeitpunkt des Aufwachens abgesehen.

Die Schlafdaten ergaben eine große Beeinflussung der Schlafarchitektur durch die Gabe von Fenobam verglichen mit Placebo. Die Gesamt-Schlafdauer (total sleep time) wurde dabei nicht beeinflusst. Es gab einen Unterschied in den einzelnen Schlafstadien mit vermindertem S2-, S3- und REM-Schlaf zugunsten von S1 unter Fenobam. Das Schlafstadium S4 blieb von der Fenobam-Wirkung im Vergleich zum Placebo unbeeinflusst. Unter Fenobam-Einfluss verglichen mit Placebo zeigten sich außerdem ein verminderter Anteil an Theta-Aktivität (4-8 Hz) und Beta-Wellen (>13 Hz) – charakteristisch für den REM-Schlaf und Non-REM Stadium 2 – sowie gehäuft vorkommende Alpha-Wellen – diese findet man für gewöhnlich im Rahmen eines entspannten Wachzustandes – wie auch hohe Delta-Wellen. Delta-Wellen werden als charakteristisch für den Tiefschlaf, also das Non-REM Stadium 3 (und 4) beschrieben, sind in der hier auftretenden hohen Frequenz von 2-4 Hz aber unphysiologisch – bei sonst 0,5-2 Hz, langsamen Oszillationen entsprechend, die unter Fenobam-Einfluss wiederum unterdrückt waren. Passend zu den Daten der totalen Schlafzeit mit den einzelnen, zumeist in ihrem Anteil durch Fenobam beeinflussten Schlafstadien mit unter anderem signifikant vermindertem Anteil an Non-REM Stadium 2 in den Fenobam-Nächten im

Vergleich zu den Placebo-Experimentalnächten zeigte sich unter Einfluss von Fenobam signifikant weniger Spindelaktivität, welche vor allem im Schlafstadium S2 zu finden ist. Dies gilt sowohl für langsame Spindeln (9-12 Hz) als auch für die – für das Schlafstadium S2 charakteristischen – schnellen Spindeln (12-16 Hz). Es lässt sich davon ausgehen, dass es sich bei all den genannten Veränderungen in der Schlafarchitektur tatsächlich um Beeinflussungen hervorgerufen durch Fenobam handeln muss.

Im folgenden Abschnitt im Sinne der Diskussion werden die Ergebnisse in Bezug zueinander gesetzt sowie im Rahmen der vorliegenden Studienlage gedeutet.

## 5. Diskussion

### 5.1 Einordnung der Ergebnisse

Es sind schon diverse Lern- und Gedächtnisstudien mit Einsatz von Medikamenten oder Hormonen durchgeführt worden, um die Wirk- und Funktionsweise spezifischer Rezeptoren zu untersuchen (siehe Einleitung, insbesondere Kapitel 1.2.4). Meine Studie hat sich hieran angeschlossen. Durch die medikamentös induzierte, selektive mGluR5-Blockade, wie sie in der hier vorliegenden Studie genutzt wurde, vermutete ich eine gestörte und verschlechterte schlafabhängige deklarative Gedächtniskonsolidierung, was die führende Rolle der mGluR5 in der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte hervorheben würde. Konkret sollte dies an der *Retention* der am Vorabend gelernten Wortpaare gemessen werden, wie ich es in meiner *Hypothese 1* formuliert habe.

Wie erwartet konnten die Probanden substanzunabhängig nach dem Schlaf am nächsten Vormittag aufgrund des Zeiteffektes mehr korrekte Wortpaare wiedergeben (*verzögerter Abruf*) als zum Zeitpunkt des abendlichen Lernens, das heißt nach der Enkodierung (*sofortiger Abruf*). Allerdings zeigte sich durch die Substanz Fenobam als selektiver mGluR5-Antagonist kein zusätzlicher Effekt. Die vorliegenden Ergebnisse ergaben wider Erwarten keinen signifikanten Unterschied in der Retentionsleistung der Wortpaare nach einer Fenobam-Nacht im Vergleich zum Placebo. Das heißt die Konsolidierung – also die Differenz zwischen dem sofortigen Abruf (vor Substanz-Einnahme) und dem verzögerten Abruf (nach Substanz-Einnahme) – wurde durch die Substanz nicht beeinflusst, sie war im Vergleich zum Placebo nicht signifikant verschlechtert. Meine Erwartungen hinsichtlich einer Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung (*Hypothese 1*) wurden also entgegen der Theorie und der bisherigen Forschungsergebnisse (siehe Einleitung) nicht erfüllt.

Die vorliegende Studie liefert wie auch schon die praktisch als Vorläuferstudie dienende Arbeit von Feld et al. (2013) – hier mittels Überprüfung der spezifischen Rolle der Glutamaterezeptoren mGluR5 an der Konsolidierung, dort von NMDAR und AMPAR – einen Null-Effekt bezüglich der wesentlichen Auswirkung, die aus einer Blockade der glutamatergen Vorgänge in der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung eigentlich resultieren müsste. Die Daten dieser Studie wurden dabei zusammen mit Daten von einem

weiteren Experiment in einem Manuskript berichtet, welches sich zur Zeit der Abgabefassung im peer-review Verfahren befand.

Den Hypothesen der vorliegenden Studie lag folgende Annahme zugrunde: Aufgrund der ermittelten Halbwertszeit war mit Fenobam-Einnahme ein bis zwei Stunden vor Schlafeintritt von einer direkten Einflussnahme durch Fenobam auf die schlafabhängigen Prozesse der Gedächtnisbildung, nämlich der Konsolidierung (ermittelt aus der Retentionsleistung), auszugehen. Da in meiner Studie die abendliche Medikamenten-Gabe (Fenobam) nach dem Lernen, aber lange vor dem verzögerten Abruf am späteren Vormittag stattfand, kann der Abruf bei bekannter Halbwertszeit und entsprechend anzunehmender Wirkungslosigkeit des Fenobam nach gut sechs Stunden hingegen nicht direkt beeinflusst worden sein.

Auch wenn von Fenobam am Folgetag keine direkte Wirkung mehr ausging, war meine Grundannahme, dass Fenobam durch Stören der nächtlichen deklarativen Gedächtniskonsolidierung auch generell in die im Schlaf ablaufenden Vorgänge eingreift und so auf die stattfindende *synaptische Plastizität* Einfluss nimmt. Ich vermutete, im Sinne einer eingeschränkten Funktionalität der Plastizität, eine anhaltende Blockierung der Lern- und Gedächtnisleistung durch Fenobam, die sich noch nach dem Schlaf zeigt. Ich ging also – neben der nächtlichen direkten Wirkung – auch von einer indirekt anhaltenden Wirkung auf vormittägliches Lernen neuer Gedächtnisinhalte durch die selektive mGluR5-Blockade aus, was meiner *Sekundärhypothese* entspricht.

Gemäß meinen Ergebnissen wurden die neuronalen Stabilisierungsmechanismen im Schlaf hin zu einer Kräftigung der Langzeitpotenzierung (LTP) trotz der Gabe von Fenobam nicht gestört. Durch LTP werden neuronale Zusammenschlüsse geformt, die für einen jeweiligen Gedächtnisinhalt stehen (Nabavi et al. 2014). Strukturelle Veränderungen der *Synapsen* führen zu einer Stabilisierung der LTP (Lisman 2003). Die Langzeitdepression (LTD) hingegen kann diese neuronalen Zusammenschlüsse auflösen und somit den jeweiligen Gedächtnisinhalt inaktivieren (Nabavi et al. 2014), um im Sinne der synaptischen Homöostase zu wirken. Die synaptische Potenzierung von zuvor Gelerntem würde ohne darauffolgende Stabilisierungsmechanismen nach wenigen Stunden wieder zerfallen und das Gelernte verloren gehen (Frey, Morris 1997). Wie meine dargelegten Ergebnisse verdeutlicht haben, muss man davon ausgehen, dass in der vorliegenden Studie diese Stabilisierungsmechanismen für die am Abend zuvor gelernten

und mehr als zwölf Stunden später abgerufenen Wortpaare im Schlaf abliefen und nicht von Fenobam beeinflusst wurden, anders als ich gemäß *Sekundärhypothese* vermutete. Die Sekundärhypothese würde auch die durch Tononi und Cirelli (2003; 2006; 2014) eingebrachte Hypothese zur synaptischen Homöostase bestärken. Jedoch wurden meine Vermutungen bezüglich einer gestörten synaptischen Homöostase im Hippocampus mit anhaltender Wirkung und einer entsprechenden Beeinträchtigung des Neuen Lernens nicht bestätigt. Zur Überprüfung des Neuen Lernens, also der Enkodierung am Vormittag, dienten die Kontrolltestungen Nummernlernen und Bilderlernen. In diesen Testungen wurde kein Effekt auf die Abrufleistung und auf das Neue Lernen durch Fenobam deutlich.

Zur Eruiierung der Wirkung der Gabe von Fenobam waren verschiedene Fragebögen auszufüllen. Im institutseigenen Befindlichkeitsfragebogen zeigte sich nur ein genereller Zeiteffekt, dasselbe gilt für die SSS. Das heißt in den Tests veränderten sich die Angaben über die Zeit hinweg, was zu erwarten war, wenn man mithilfe von Zustandsvariablen testet. Die Schläfrigkeit wurde allgemein sowohl abends als auch morgens gleich nach dem Erwachen als recht hoch angegeben und nahm zum Mittag hin ab. Diese Angaben passen zum physiologischen Tagesablauf. Unter Fenobam zeigten sich die Probanden zum Zeitpunkt des Aufwachens allerdings signifikant schläfriger als unter Placebo. Die EWL-K zeigte nach dem Erwachen unter Fenobam eine erhöhte Morgenmüdigkeit und Desaktivität an, außerdem eine erhöhte Ängstlichkeit und Depressivität sowie eine verminderte Selbstsicherheit, der Effekt war aussagekräftig. Im MDBF zeigten sich ähnliche Daten beim Aufwachen mit vor allem signifikant verminderter positiver Stimmung unter Fenobam. Nach der Placebo-Nacht waren die Probanden positiver gestimmt. Ebenso wurde im Nachbefragungsbogen 1 die jeweilige Stimmung der Probanden mit dem Resultat einer schlechteren morgendlichen Stimmung nach Fenobam-Einnahme erfragt. Dazu kommt der subjektiv wahrgenommene schlechtere Schlaf unter Fenobam-Einfluss, der mit dem SF-A/R erfasst wurde und sich im Übrigen mit den objektivierten Schlafdaten der hier vorliegenden Studie deckt.

Die über die Fragebögen eruierten, subjektiv empfundenen Unterschiede zum Zeitpunkt des Aufwachens ließen sich allerdings nicht mittels Tests zur Lernleistung objektivieren, wie die Ergebnisse des PVT – keine signifikanten Unterschiede unter den Substanzen Fenobam und Placebo – zeigten. Somit konnte trotz ermittelter vermehrter

Schläfrigkeit und Müdigkeit sowie weniger positiver Stimmung direkt nach der Fenobam-Nacht keine mittel- bis langfristige Beeinflussung der Aufmerksamkeit durch die Substanz nachgewiesen werden. Die Fenobam-Gabe hatte also den Schlaf beeinträchtigt, die Leistungsfähigkeit aber nicht eingeschränkt.

Dass es in den Testergebnissen der Kontrolltestungen zur Überprüfung der Sekundärhypothese – Nummernlernen, Bilderlernen, WFT, PVT – keinen signifikanten Unterschied zwischen Fenobam und Placebo gab, zeigt, dass Fenobam und damit die mGluR5 allein keinen nachhaltigen Einfluss auf die Vigilanz haben und auch nicht zwingend an der Enkodierfähigkeit oder dem Abruf aus dem Langzeitgedächtnis beteiligt sein müssen.

Hingegen wurden meine Erwartungen bezüglich einer unbeeinflussten prozeduralen Gedächtniskonsolidierung (*Hypothese 2*) durch die Gabe von Fenobam erfüllt oder zumindest nicht widerlegt. Meine Ergebnisse bezüglich der prozeduralen Gedächtnisinhalte, geprüft am Fingersequenztapping, ergaben hier keinen signifikanten Unterschied zwischen Fenobam und Placebo. Das heißt im Umkehrschluss, wie es die Literatur bisher bereits hergab (siehe Einleitung, insbesondere Kapitel 1.2.1.2), die Konsolidierung nichtdeklarativer, prozeduraler Fertigkeiten wird nicht durch Aktivierung glutamaterger Rezeptoren beeinflusst bzw. ist nicht vom Hippocampus abhängig.

Überraschenderweise beeinflusste die mGluR5-Blockade durch Fenobam deutlich die *Schlafarchitektur*, die mithilfe polysomnographischer Aufzeichnungen nachvollzogen wurde, insbesondere die Oszillationen, die den schlafabhängigen Vorgängen der Gedächtnisbildung zugeordnet werden. Die langsamen Oszillationen werden wie die Spindeln mit der kortikalen Kommunikation in Zusammenhang gebracht (Cox et al. 2014). Die mGluR5-Blockade führte zu mehr Schlafstadium 1 zulasten des S2-, S3- sowie REM-Anteils.

Studienergebnisse von Holst et al. (2017), die aufzeigen, dass herbeigeführte mGluR5-Aktivität zu vermehrtem SWS führt, sind vereinbar mit den hier vorliegenden Ergebnissen, in denen Fenobam durch selektive mGluR5-Blockade zu einem verminderten SWS führte. Das veränderte Schlafprofil fand einen Widerhall in den Ergebnissen der Fragebögen. Meine vorliegenden Ergebnisse stützen somit die Annahme, dass mGluR5 offensichtlich wesentlich am Ablauf des Schlafes und entsprechend an Vorgängen im Schlaf beteiligt sind. Vorherrschend bleibt dennoch der überraschende

Null-Effekt der Gabe von Fenobam auf die deklarativen Gedächtnisleistungen.

Im Folgenden werde ich daher in einem ersten Schritt prinzipiell denkbare Limitationen meiner Studie diskutieren und potentielle Fehlerquellen ausschließen. Im zweiten Schritt werde ich mögliche Gründe für den erbrachten Null-Effekt erläutern und meine Ergebnisse vor dem Kenntnisstand zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung erläutern, bevor ich des Weiteren die Möglichkeiten vertiefender weiterführender Forschung als Ausblick aufzeige.

## **5.2 Ausschluss von vermeidbaren Limitationen und möglichen Fehlerquellen**

Um die Hypothesen der vorliegenden Studie weiterentwickeln zu können, ist es entscheidend, die Relevanz des konstatierten Null-Effekts nach Gabe von Fenobam auf die schlafabhängigen Lern- und Gedächtnisleistungen sicherzustellen. Das heißt es muss ausgeschlossen sein, dass es zu unerwünschten Nebeneffekten durch das Studiendesign gekommen ist. Denkbare Limitationen und Fehlerpotenziale können grundsätzlich im generellen Versuchsaufbau einer Studie, der Auswahl und dem Verfahren der psychologischen Testungen sowie auf der medizinisch-pharmakologischen Seite der verwendeten Substanzen bestehen. Im Folgenden werden daher diese Bereiche systematisch überprüft und denkbare Fehlerpotenziale für die hier vorliegende Studie ausgeschlossen.

### Versuchsaufbau

Insgesamt war im Versuchsaufbau und -ablauf zu jeder Zeit die *Vergleichbarkeit* der Probandendaten gewährleistet. Mit den genannten Einschlusskriterien der Altersspanne sowie einer mindestens erlangten Fachhochschulreife gab es unter den Probanden nur geringe Unterschiede in deren Lernfähigkeiten. Auch die Gegebenheiten im Schlaflabor, die zu einem gestörten Schlaf hätten führen können, boten den Probanden sowohl unter Fenobam- als auch Placebo-Einfluss dieselben Bedingungen und konnten in der Probenacht bereits kennengelernt werden. Daher ist auch hier keine Einschränkung in der Vergleichbarkeit und der Aussagekraft der Daten anzunehmen.

Die *Effizienz und Motivation* der Probanden kann durch die Menge an Fragebögenblöcken bzw. die Größe der einzelnen Fragebögen – insbesondere der EWL-

K – durch unter Umständen schnelles Ermüden während des Ausfüllens vermindert worden sein. Hieraus kann eine Ungenauigkeit in der Ausführung resultieren. Da in der hier vorliegenden Studie aber auf eine größtmögliche Standardisierung geachtet wurde, ist es unwahrscheinlich, dass es aufgrund von Ungenauigkeit zu verfälschten Ergebnissen gekommen ist. Je größer die Stichprobe ist, desto deutlicher wird dies umgangen. Mit  $N = 20$  – und selbst  $N = 17$  bei allen Probanden, die letztendlich eingeschlossen wurden – war die Teilnehmerzahl in meiner Studie statistisch ausreichend. Außerdem wurde der gleiche Umfang an Fragebögen sowohl im Rahmen der Fenobam- als auch der Placebo-Nacht ausgegeben, wodurch es untereinander zumindest in Bezug auf die Motivation oder Ermüdung zu keinen Unterschieden kommen konnte.

Die nächtliche Konsolidierung kann im Anschluss an *stressige Lernbedingungen* eingeschränkt sein (Stamm et al. 2014). Auch die Fähigkeit, Gedächtnisinhalte abzurufen, wird durch Stress verringert (McCullough et al. 2015). Um diesen möglichen Effekt zu kontrollieren, wurden die Kontrollfragen eingesetzt. Trotz Angaben von vermehrter Schläfrigkeit und Müdigkeit, geringerer positiver Stimmung und geringerer Selbstsicherheit zum Zeitpunkt des Aufwachens unter Fenobam-Bedingungen im Vergleich zum Placebo zeigten allerdings sowohl die Gedächtnistests als auch die Kontrolltestungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Fenobam und Placebo. Ein potenziell erhöhtes Stresslevel war somit ohne Relevanz.

Etwas, das ebenfalls Einfluss auf eine ungestörte schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung haben kann, ist der *Zeitpunkt* des Schlafbeginns ebenso wie der Zeitpunkt des Lernens im Tagesverlauf. Der richtige Zeitpunkt des Schlafbeginns wie auch die Schlafdauer sind für eine erfolgreiche Gedächtniskonsolidierung von Bedeutung (Gais et al. 2006; Talamini et al. 2008; Diekelmann 2013). Findet im Anschluss an eine Lernphase eine Verzögerung des Schlafantritts statt, kann das zu einer Verschlechterung der Leistungsfähigkeit und der Retention der Lerninhalte führen (Gais et al. 2006). Es gibt also eine kritische Phase der Gedächtnisbildung: Ein Zeitfenster im Anschluss an eine Lernphase, in dem es für eine ungestörte Gedächtniskonsolidierung auf jeden Fall zu darauffolgendem, unverzögertem Schlaf kommen sollte (Prince, Abel 2013).

Hier ging ich strikt nach dem Protokoll des Versuchsablaufs vor, was heißt, dass es im zeitlichen Ablauf keine Abweichungen gab, weder zwischen den einzelnen Probanden noch zwischen der Substanz Fenobam und Placebo. Der nachträgliche

Ausschluss dreier Probanden, deren Schlaf bzw. Einschlafphase sich als gestört herausstellte, sicherte darüber hinaus die Vergleichbarkeit unter dem Aspekt des Zeitpunktes des Schlafbeginns.

Darüber hinaus erhielten die Probanden alle dieselben Tests (within-subject-Design) – mit Parallelversionen der Wortpaarlisten, die balanciert wurden. Bleibt zu bedenken, ob ein anderer Gedächtnistest, der z.B. räumliches Lernen abfragt oder auch Navigation oder anderweitig das Erinnerungsvermögen, für die Fragestellung der vorliegenden Studie geeigneter gewesen wäre. Allerdings wurden auch im gewählten Studiendesign sehr viele, standardisierte und zielführende Testungen durchgeführt, das heißt von einem bereits jetzt hinreichenden Testumfang kann ausgegangen werden. Weitere Tests zur Klärung meiner Hypothesen wären somit zwar denkbar, meines Erachtens aber nicht weiter gewinnversprechend.

### Testungen

Eine potentiell denkbare Limitation des Versuchsaufbaus könnten die verwendeten Testverfahren darstellen. Zum einen könnte man bei der Testung des deklarativen Lernens mittels der *Wortpaarliste des PAL* von einem verfälschenden Ergebnis aufgrund des Listeneffektes ausgehen – nämlich dass die ersten und die letzten gelernten Inhalte am längsten im Gedächtnis bleiben und am ehesten Beachtung während des Lernens finden, somit auch am besten wiedergegeben werden (Squire 1987, S.141). Zum anderen hatten schon um 1900 Müller und Pilzecker (S.34ff) erkannt, dass beim Wortpaarlernen die einzelnen Wortpaare nicht gleichwertig sind und sich bezüglich Assoziationen in mehrere Gruppen bzw. Schweregrade unterteilen lassen. Es ist einfacher, neue Gedächtnisinhalte und Fähigkeiten zu lernen, die bereits existierenden ähneln (Thoroughman, Taylor 2005; Braun et al. 2010; Sadtler et al. 2014). Außerdem macht es für die Leistungsfähigkeit einen Unterschied (Walker, Stickgold 2006), ob die Wörter der einzelnen Wortpaare in völlig offensichtlichem Bezug zueinander stehen (z.B. Spaß – Feier, Sturm – Windhauch) oder für eine Verknüpfung einen größeren Gedankenschritt benötigen (z.B. Figur – Brett, Pelz – Gefährdung).

Dennoch können verfälschende Ergebnisse aufgrund der Testung mit dem PAL ausgeschlossen werden, da das PAL seit bereits über 100 Jahren als standardisiertes, bewährtes Mittel bei Testungen des Gedächtnisses und seit knapp 50 Jahren konkret im

Rahmen von Testungen des deklarativen Lernens eingesetzt wird. Gemäß dieser Vorerfahrungen fanden verschiedene Listen (1-6) als Parallelversionen ihren Einsatz in der Studie und wurden zwischen Fenobam und Placebo balanciert. Selbst wenn gewisse Wortpaare besser assoziierbar oder einfacher zu lernen waren als andere, galten hier wiederum bei jedem Probanden dieselben Bedingungen zwischen Fenobam und Placebo. Eine Einschränkung des Tests in Bezug auf die Aussagekraft einer Beeinflussung durch Fenobam im Vergleich zum Placebo ist hier also ausgeschlossen.

Auch die Ergebnisse der Kontrolltestungen ergaben einen Null-Effekt. Der verwendete *Vigilanztest* (PVT) reagiert aufgrund seines monotonen Aufbaus sehr empfindlich auf veränderten Schlaf oder Schlafminderung. Komplexere Tests, die dadurch stimulierend auf die Sinnesorgane wirken und häufig in psychologischen Studien Verwendung finden, zeigen sich widerstandsfähiger und nicht so anfällig auf eine veränderte Schlafarchitektur. Eine beeinflusste Gedächtnisleistung (zum Zeitpunkt des Abrufes) wurde in anderen Studien so weniger sichtbar (Wilkinson 1964). Es ist daher davon auszugehen, dass der in der vorliegenden Studie verwendete, anfälligere und einfach auszuführende Vigilanztest aussagekräftig bezüglich einer möglichen Beeinflussung gerade auch des Schlafes durch die Substanz Fenobam ist.

#### Die verwendete Substanz Fenobam

Die Substanz Fenobam wurde aufgrund ihrer Wirkweise der kognitiven Beeinträchtigung als mGluR5-Antagonist (Jacob et al. 2009) und somit einer zu erwartenden Beeinflussung von Gedächtnisleistungen zur Überprüfung meiner Hypothesen gewählt. Neben dem Einsatz für Studienzwecke – wie in der vorliegenden Studie – ist Fenobam seit 2009 darüber hinaus in Zusammenhang mit dem Fragilen X-Syndrom wieder weiterentwickelt worden (Berry-Kravis et al. 2009; Jacob et al. 2009). Das Fragile X-Syndrom geht einher mit einer intellektuellen Einschränkung, Autismus und einer Lernbeeinträchtigung (Hagerman 2008). Vinueza Veloz et al. (2012) konnten zeigen, dass Fenobam hierbei sowohl das motorische Lernen – das heißt die prozedurale Gedächtnisbildung – als auch Verhaltens- und kognitive Fähigkeiten verbessert. Beide Faktoren sind beim Fragilen X-Syndrom eingeschränkt. Dieser spezielle Effekt ließ sich bei gesunden Versuchstieren nicht erzielen (Vinueza Veloz et al. 2012), zeigt aber das Wirkungspotenzial von Fenobam auf neuronale Zusammenhänge.

Die für die vorliegende Studie notwendige Wirkung von Fenobam ist vom korrekten *Zeitpunkt der Gabe* der Substanz abhängig. Um den geeigneten Zeitpunkt der Fenobam-Gabe zu wählen, muss man auch die in der komplexen Gedächtniskonsolidierung beteiligten Hirnregionen, Rezeptoren und Transmitter bedenken sowie die Möglichkeit der gegenseitigen Beeinflussung. Man weiß von NMDAR, dass diese kurz nach Auftreten eines Vorfalles oder Geschehnisses aktiviert werden und bei deutlich späterer Medikamentengabe nicht mehr direkt beeinflusst werden können (Vianna et al. 2001). Studien an Mäusen zeigten, dass das Blockieren einer Unterform der NMDAR direkt nach einem Lernprozess zu einer Unterdrückung der Langzeitgedächtnisbildung führt, während eine derartige Blockierung zu einem späteren Zeitpunkt keinen Effekt hat (Frankland, Bontempi 2005). Diese Beeinflussbarkeit ist für mGluR5 als weitere Glutamatrezeptoren auf parallele Weise anzunehmen.

Fenobam wird – parenteral verabreicht – schnell wieder abgebaut und ist gut 30-60 Minuten nach intravenöser Gabe im Hirngewebe und Blut praktisch nicht mehr nachweisbar (Montana et al. 2009). Peroral zeigt Fenobam hingegen eine eher lange Halbwertszeit und ist gut zwei Stunden nach Einnahme noch zu 2/3 der initialen Dosis nachweisbar (Jacob et al. 2009). Innerhalb einer Stunde nach Einnahme – noch vor der maximalen Plasmakonzentration von Fenobam – konnten Berry-Kravis et al. (2009) eine Verhaltensänderung bei Probanden nachweisen. Nach sechs Stunden ist die Wirkung bei peroraler Einnahme von Fenobam erschöpft (Berry-Kravis et al. 2009), was für die vorliegende Studie elementar ist.

Der jeweilige Zeitpunkt der Gabe von Fenobam und des Abrufes ist nach Kenntnis des Wirkprofils des mGluR5-Antagonisten daher optimal gewählt. Eine direkte Wirkung der Substanz Fenobam bei den vormittäglichen Aufgabenstellungen der vorliegenden Studie ist, zwölf Stunden nach Einnahme, sehr unwahrscheinlich. Eine Fenobam-Gabe wäre zu keinem früheren (bis hin zu am Morgen vor der Experimentalnacht) oder späteren Zeitpunkt (womöglich direkt vor dem oder im Schlaf) sinnvoll gewesen.

Der erreichte Null-Effekt meiner vorliegenden Ergebnisse lässt die Frage zu, ob womöglich keine ausreichende Blockierung von mGluR5 aufgrund der hier verwendeten *Dosierung* von Fenobam oder der verwendeten Einmaldosis erreicht werden konnte. Dies ist jedoch aufgrund der im Methodenteil (siehe Kapitel 3.6: Die verabreichte Substanz) aufgezeigten fundierten Dosisberechnung mit Verwendung einer Dosierung im mittleren

bis eher oberen Bereich praktisch auszuschließen.

Auch haben diverse (teils Tier-)Studien aufzeigen können, dass es unter einer erhöhten Dosierung nicht zu einem verstärkten Gedächtniseffekt kommt. Im Gegenteil erreichte man zuvor bereits mit der Hälfte der in der hier vorliegenden Studie verwendeten Dosierung eine ausreichende klinische Wirkung (Berry-Kravis et al. 2009). Eine genügende Wirkungsentfaltung sollte hier also sichergestellt gewesen sein – mit möglichst gering gehaltenen Nebenwirkungen.

In der Studie von Jacob et al. (2009) zeigte sich, dass in einer Dosierung, ab der eine Wirkung von Fenobam eintritt, bereits auch *Nebenwirkungen* auftreten. Um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, müssen also milde Nebenwirkungen in Kauf genommen werden, eine noch niedrigere Dosierung war aufgrund der möglichen ausbleibenden Wirkung nicht zu empfehlen. Sollte die Dosierung von Fenobam zu gering angesetzt worden sein, dürften keine Nebenwirkungen aufgetreten sein. Tatsächlich aber haben einzelne Probanden im Schlaflabor psychostimulierende Nebenwirkungen wie Halluzinationen angegeben, die bereits in den oben genannten und anderen Studien beschrieben wurden (Friedmann et al. 1980; Montana et al. 2009). Sie ließen sich allerdings mit den vorliegenden Daten nicht objektivieren. Dafür zeigen meine Daten unter Fenobam-Einfluss eine vermehrte Müdigkeit, Schläfrigkeit und eine weniger positive Stimmung. Zur genaueren Erfassung möglicher Nebenwirkungen dienten die in der vorliegenden Studie verwendeten und eingangs bereits erwähnten *Fragebögen*, vor allem die SSS, MDBF, Befindlichkeitsfragebogen, EWL-K und der SF-A/R, um aufgrund ihrer Quantität und ihres standardisierten Gebrauchs die subjektiven Empfindungen der Probanden in aussagekräftigem Maße zu objektivieren. Auf diese Weise enthielt das Studiendesign von vornherein eine Kontrollmöglichkeit, um die erwartete Wirkung von Fenobam gegenzuprüfen. Wie nun den Daten der Kontrollfragebögen zu entnehmen ist, ist ein gewisser Einfluss durch Fenobam und somit durch mGluR5-Blockade auf die Stimmung oder die empfundene Wachheit unmittelbar am Morgen – in objektivem Sinne – nachweisbar. Zugleich war zwischen Fenobam- und Placebonächten zum Zeitpunkt des Lernens, an dem die Wirkstoff-Einnahme noch gar nicht stattgefunden hatte (abends), oder zum Zeitpunkt des Abrufes, als die Halbwertszeit bereits doppelt vergangen war (vormittags), kein Unterschied zu verzeichnen.

Neben den bisher beschriebenen, in der vorliegenden Studie aufgetretenen Nebenwirkungen zeugt zusätzlich vor allem die veränderte Schlafarchitektur von einer ausreichenden Wirkung von Fenobam im Gehirn und somit an den Zielrezeptoren. Dadurch, dass mit den vorliegenden Ergebnissen gezeigt werden konnte, dass Fenobam Einfluss auf den REM- und Non-REM-Schlaf ausübt, kann davon ausgegangen werden, dass eine genügende Menge an Fenobam die Hirnstrukturen erreicht hat, die Blut-Hirn-Schranke also überwinden konnte. Somit war ermöglicht, dass Fenobam neurophysiologische Prozesse wie die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen konnte.

Studiendaten zu Hippocampusläsionen hatten mich zur *Hypothese 2* kommen lassen, dass nämlich die prozedurale Gedächtniskonsolidierung – da sie nicht vom Hippocampus abhängig ist (Squire et al. 1993; Doyon et al. 2003) – nicht durch Fenobam beeinflusst werden dürfte. Durch die hohe Selektionsfähigkeit von Fenobam (anders als in bisherigen Studien verwendete GluR-Antagonisten), nur mGluR5 zu blockieren, eignet sich Fenobam besonders als Testsubstanz zur Differenzierung des deklarativen Gedächtnisses im Unterschied zum prozeduralen Gedächtnis. Daher kann man davon ausgehen, dass das prozedurale Gedächtnis nicht beeinflusst bzw. entsprechend meiner *Hypothese 2* die Konsolidierung prozeduraler, hippocampusunabhängiger Gedächtnisinhalte nicht beeinträchtigt wurden. Aufgrund der hohen Selektionsfähigkeit der verwendeten Substanz Fenobam ist daher nicht von einer (versehentlichen) Mitbeeinflussung der prozeduralen Gedächtnisbildung durch meine Testungen zum deklarativen Gedächtnis auszugehen.

Typische denkbare Fehlerquellen und vermeidbare Limitationen konnten also ausgeschlossen werden. Der beobachtete Null-Effekt bei der Gabe von Fenobam ist also valide und bedarf weitergehender Erklärungen und Überlegungen.

### **5.3 Mögliche Gründe für den Null-Effekt und Ausblick**

Es stellt sich nun die Frage, warum die Gedächtniskonsolidierung trotz der mGluR5-Blockade und unter der veränderten Schlafarchitektur, die Fenobam hervorbrachte, unbeeinflusst blieb. In der Folge setze ich – unter Verwendung weiterführender Forschungsergebnisse sowie unter Aufzeigen denkbarer vertiefender Forschungswege – den Fokus auf mögliche Erklärungen im Bereich der

Schlafarchitektur, auf die besondere Funktionalität des Hippocampus sowie auf die weiteren synaptischen Aktivitäten durch GluR ein.

### Schlafarchitektur

Ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Studie ist der verminderte SWS nach Blockade der mGluR5 durch Gabe von Fenobam. Gemäß der Forschungslage ist der SWS essentiell für die schlafabhängigen Gedächtnisleistungen (Girardeau et al. 2009; Ego-Stengel, Wilson 2010). Zum einen werden Erinnerungen und Gedächtnisinhalte während des SWS in den Neokortex übertragen und dort stabilisiert und reaktiviert (Rasch et al. 2007; Kuhl et al. 2010; Born, Wilhelm 2012; Schreiner, Rasch 2015). Zum anderen fördert der SWS die Enkodierung neuer Lerninhalte, also Neues Lernen, nach dem Schlaf (Tononi, Cirelli 2003; 2006; 2014; Mander et al. 2011; Born, Feld 2012; Antonenko et al. 2013; Alizadeh Asfestani et al. 2018). Seine Unterdrückung hat umgekehrt bei älteren Probanden zu einer verminderten Fähigkeit der Enkodierung neuer Lerninhalte am nächsten Morgen geführt (Van der Werf et al. 2009). Es ist daher überraschend, dass es in der vorliegenden Studie unter Fenobam-Einfluss weder zu Beeinträchtigungen der Gedächtniskonsolidierung deklarativer Inhalte (*Hypothese 1*) noch zu einer verminderten Enkodierfähigkeit neuer Lerninhalte (*Sekundärhypothese*) kam, obwohl der SWS nachweislich vermindert wurde. Das heißt weder die selektive Blockade der mGluR5 noch der verminderte SWS allein hatten im Experiment die Gedächtnisleistungen einschränken können. Es muss also zur Erklärung dieses Phänomens die gesamte Schlafarchitektur in Zusammenhang mit weiteren Hirnregionen näher betrachtet werden.

In einer zu der hier vorliegenden methodisch grundsätzlich vergleichbaren Studie konnten Rasch et al. (2009a) durch die medikamentöse Blockade von cholinergen Rezeptoren einen verkürzten REM-Schlaf sowie hiervon wohl unabhängig eine Beeinträchtigung der Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses beobachten. Die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses war nicht betroffen. Im einzeln untersuchten SWS gab es hingegen keinen Effekt auf das prozedurale Gedächtnis. Dies konnte mit dem im SWS ohnehin niedrigen Acetylcholinspiegel erklärt werden, den auch Gais und Born (2004b) konstatiert hatten. Diese hatten mit einem künstlich erhöhten Acetylcholinspiegel im SWS eine Störung des deklarativen Gedächtnisses festgestellt.

Es kommt also dem Zeitpunkt der Verabreichung von Substanzen – Agonisten wie Antagonisten – in der Schlafarchitektur allgemein eine große Bedeutung zu, wenn man wie in der vorliegenden Studie in der globalen Betrachtung des Schlafes (überraschend) keinen präzisen Effekt beobachten konnte. Um solche Muster wie bei den cholinergen Rezeptoren auch für den Transmitter Glutamat und seine Rezeptoren herauszuarbeiten – in diesem Sinne fanden Cortese et al. (2010) beispielsweise einen gesteigerten Glutamatspiegel im Hippocampus nach Schlafentzug –, reicht das hier verwendete Studiendesign mit dem gesamthaft absolvierten Schlaf unter Fenobam-Einfluss nicht aus. In einer weiterführenden Studie kann eine Substanzgabe näher an die einzelnen Schlafstadien gekoppelt werden. Um dies ohne Wecken der Probanden umzusetzen, kann Fenobam intravenös appliziert werden, woraufhin die deutlich kürzere Halbwertszeit im Vergleich zur peroralen Form zu beachten wäre, sich aber natürlich auch für die präzise Phasierung nutzen lässt.

Neben dem geminderten SWS wurde in der hier vorliegenden Studie auch eine verminderte *Spindelaktivität* beobachtet. Die Forschung hat einen Zusammenhang herausgearbeitet zwischen einer hohen Spindelaktivität und einer ausgeprägten Lern- und Gedächtnisfähigkeit, ohne dass eine intensive Lernphase vorausgegangen sein muss (Bódizs et al. 2005; Schabus et al. 2006, siehe auch Kapitel 1.4.2.2 der Einleitung). Gemäß Mander et al. (2014) geht eine reduzierte Anzahl an Schlafspindeln mit einer verminderten hippocampalen Aktivität sowie einem eingeschränkten Neuen Lernen einher. Allerdings konnten meine vorliegenden Ergebnisse auch dies nicht zeigen. Trotz verminderter Spindelaktivität – hier gemessen an geringeren Frequenzbändern – unter Fenobam zeigte sich keine Beeinträchtigung der Konsolidierung. Für eine Erklärung können kortiko-thalamische – anders als hippocampo-neokortikale – Vorgänge für die Konsolidierung von Bedeutung sein. Je nach Aktivierung geben diese unter Beteiligung metabotroper Glutamatrezeptoren Gedächtnisinhalte durch die thalamischen Neuronen und Strukturen im SWS oder auch im Wachzustand weiter, da eine mGluR5-Blockade wie hier durch Fenobam zu einer erleichterten Aktivierung spezifischer thalamo-kortikaler Zellen führt, wie es bereits eine Studie von McCormick und Krosigk (1992) nahegelegt hatte. So ist es nachvollziehbar, dass mGluR an kortiko-thalamischen Mechanismen beteiligt sind.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass unter Fenobam die langsamen Oszillationen (0,5-1 Hz) geringer, die hohen Delta-Wellen (2-4 Hz) aber vermehrt vorkamen, was nicht nur von einem SWS aus dem Kortex, sondern auch aus dem *Thalamus* herrühren könnte. Die grundsätzliche Möglichkeit hierzu konnte Steriade (2006) zeigen. In der vorliegenden Studie lag die Konzentration aufgrund des vermehrten Vorkommens an mGluR5 auf Hirnstrukturen wie dem Hippocampus. Der Thalamus sollte in diesem Zusammenhang als Gegenstand weiterführender Forschungen an einer mGluR5-Blockade vielversprechend sein. Erste Studien sind bereits diesem offensichtlich bestehenden Zusammenhang zwischen der Gedächtniskonsolidierung und einer spezifischen Spindelaktivität in nachgeschalteten Hirnstrukturen wie dem Thalamus nachgegangen und fanden heraus, dass thalamische Spindeln die Gedächtnisbildung begünstigen (Niknazar et al. 2015; Latchoumane et al. 2017; Helfrich et al. 2018; Niethard et al. 2018). Mithilfe der Durchführung eines Tiefen-EEGs könnten Veränderungen in der Schlafarchitektur ggf. weiter geklärt werden.

Auch die Synapsenaktivität in den einzelnen Schlafstadien sowie während der Vorgänge der Gedächtnisbildung dürfte je nach Hirnregion – Hippocampus, Thalamus, Kortex – in weiterführenden Studien von besonderem Interesse sein. Eine Möglichkeit der nicht-invasiven Bildgebung stellt hierfür das PET dar. Auch die fMRT ist sehr sensitiv für synaptische Aktivität in einer jeweiligen Hirnregion (Canals et al. 2009; Mascetti et al. 2013). So kann man die Regionen, die an kognitiven Aufgaben beteiligt sind, genau identifizieren.

### Hippocampus

Neben einer vertieft zu untersuchenden Wirkung der Schlafarchitektur auf die Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung liegt die Suche nach Erklärungen für den eingetretenen Null-Effekt in den neurophysiologischen Vorgängen in einzelnen Hirnregionen nahe.

Zur Zeit des Abrufes von Gedächtnisinhalten wird der *Hippocampus* nicht aktiviert und sogar gehemmt (Frankland, Bontempi 2005), was seiner Funktionalität in der Gedächtnisbildung entspricht (siehe Kapitel 1.2.2.3 der Einleitung), die in dieser Phase durch die Funktionsübernahme durch den Kortex hippocampusunabhängig ist. Dabei kommt es nur zu einer Unterdrückung des Hippocampus, wenn der Abruf

erfolgreich abläuft (Frankland, Bontempi 2005; Takashima et al. 2006), was aber dem Regelfall entspricht. Sollte es allerdings zu einer Inkongruenz kommen, beispielsweise weil Lern- und Gedächtnisinhalte vergessen wurden, dann werden die hippocampalen Funktionen aufrechterhalten (Frankland, Bontempi 2005). Dass es in der vorliegenden Studie durch die mGluR5-Blockade ebenfalls letztendlich zu einer verlängerten Aufrechterhaltung der hippocampalen Funktionen gekommen sein könnte, wobei dann die hippocampale Wirkung auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung überwog, ist eine maßgebliche mögliche Erklärung für die in der *Hypothese 1* beschriebene ausbleibende Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtnisleistung im Vergleich zum Placebo. Dies wird dann mittels weiterer Studien noch genauer zu eruieren sein, beispielsweise durch bildgebende Aufzeichnungen der Hippocampus-Aktivität mittels fMRT. In der Magnetresonanztomografie (MRT) erreicht man tiefere Schichten und kann diese dann mittels fMRT auch in ihrer Funktionalität betrachten.

Aus diesem Grunde dürfte eine Durchführung der vorliegenden Studie unter ergänzender, ggf. punktueller Kopplung bildgebender Verfahren von hohem Erkenntniswert sein, da so noch detaillierter zu sehen ist, was – besonders auf neuronaler Ebene – während des Schlafes vonstattengeht. Im Sinne meiner Studie wäre dies die Aktivität von weiteren Glutamatrezeptoren und Transmittern im Hippocampus bei Lern- und Konsolidierungsprozessen. Gewinnbringend für zukünftige Fragestellungen dürfte es vor allem sein, Rezeptoren und Transmitter zueinander gekoppelt und nicht getrennt voneinander zu untersuchen.

### Glutamatrezeptoren

Eine Erklärung des Null-Effekts ist auch im Bereich der GluR zu suchen. Bereits Feld et al. (2013) konnten kaum eine Einschränkung der schlafabhängigen Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte durch die *Blockade der Glutamatrezeptoren* AMPA und NMDA nachweisen. Da es nun auch durch die mGluR5-Blockade zu keiner Beeinträchtigung schlafabhängiger Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte kam, obwohl der SWS und REM-Schlaf vermindert waren, übernehmen bei Blockade oder Funktionsausfall möglicherweise andere Glutamatrezeptoren im Schlaf ihre Funktion.

Mittels PET wurde bereits gezeigt, dass Schlafmangel zu einer höheren Dichte an mGluR5 im Gehirn führt (Holst et al. 2017). Diese höhere Dichte dient offenbar zur Kompensation der durch Schlafmangel reduzierten Funktionalität der Gedächtnisleistung.

Es ist anzunehmen, dass es auch hier zu einem engen Zusammenspiel der Glutamatrezeptoren und Transmitter, oder aber zu einem Ausweichen einzelner Hirnregionen auf andere Wege bei Störung der im Schlaf stattfindenden Prozesse – hier durch Ausfall per Blockade der mGluR5 – gekommen ist, um eine alternative Funktionsübernahme zu gewährleisten. Diese Annahme erhält ihre Plausibilität durch vergleichbare, bereits bekannte Zusammenspiele von Hirnregionen, Transmittern und Rezeptoren.

Beispiele sind das enge Zusammenwirken von Glutamatrezeptoren – mGluR und NMDAR –, wie es im Kapitel 1.2.3.2 und 1.2.3.3 der Einleitung geschildert ist, sowie die gegenseitige Verstärkung von Agonisten und Antagonisten, aufgeführt in Kapitel 1.2.4 der Einleitung. Gerade im Bereich der Hirnregionen ist die Anpassung der verknüpfenden Wege an die gegebenen Notwendigkeiten offensichtlich. So zeigten sowohl Winocur und Moscovitch (2011) als auch zuvor bereits Squire und Bayley (2007), dass es durch die Reaktivierung neuronaler Verknüpfungen und Gedächtnisinhalte im Rahmen der synaptischen Plastizität zu der vermehrten Bildung von Verknüpfungen und Gedächtniswegen im Hippocampus und zur Stärkung dieser Verknüpfungen kommt, die zu einer anschließenden Stabilisierung im Kortex führen, siehe auch Kapitel 1.2.2.3 der Einleitung. Der Hippocampus integriert Informationen und verknüpft sie zu einem Gedächtnis-Netzwerk. Veränderungen der Verknüpfungen zwischen dem Hippocampus und dem Kortex sind dabei schnell, während sie zwischen den einzelnen kortikalen Strukturen langsam und langandauernd sind (aus Frankland, Bontempi 2005).

In verschiedenen Hirnregionen führen häufige Reaktivierungen dazu, dass die Gedächtniswege gestärkt werden (Antony et al. 2012; Frankland et al. 2013; Oudiette et al. 2013), was laut der Studie von Diekelmann und Born (2010) im SWS stattfindet, laut der Studie von Schreiner und Rasch (2015) sogar unbedingt auf Schlaf angewiesen ist, wenn eine verbesserte Retention anschließend an eine Lernphase stattfinden soll. Das Experiment der hier vorliegenden Studie hatte zwar zu vermindertem SWS geführt, aber Hinweise auf kompensatorisches Handeln weiterer Hirnregionen war oben im Kontext

der Schlafarchitektur für den Thalamus bereits besprochen worden.

Die große *Bedeutung der GluR* in Bezug auf Neurotransmission und Plastizität – während der LTP wird Glutamat freigesetzt (Malenka, Nicoll 1999), auch für einen dauerhaften Eindruck im Langzeitgedächtnis müssen GluR während des Schlafes reaktiviert werden (Gais et al. 2008), und die mGluR5 sind mit ihrem Einfluss auf die Schlafarchitektur mittlerweile im Fokus der Erforschung neurologischer Störungen und neuropsychiatrischer Erkrankungen (Pillai, Tipre 2016) – scheint durch die vorliegenden Ergebnisse der ausbleibenden Beeinflussung von Fenobam auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung infrage gestellt bzw. ihre Bedeutung an der schlafabhängigen Gedächtnisbildung geschmälert zu sein. Vielmehr ist es aber denkbar, dass GluR in diversen Gedächtnisabläufen von so großer Relevanz sind, dass für den Fall eines Ausfalls mehrere alternative neuronale Signalwege existieren. Daher ist es gut möglich und ebenso wahrscheinlich für den eingetretenen Null-Effekt, dass sich das Gehirn zumindest auf synaptischer Ebene sehr kurzfristig an die veränderte Situation angepasst hat, was durch die synaptische Plastizität ermöglicht wird.

Die mGluR5 sind funktionell eng an die NMDAR gekoppelt (Chen et al. 2011, siehe auch Kapitel 1.2.3.3 und 1.2.4). Dabei können nicht nur mGluR5 die NMDAR modulieren und in ihrer Wirkung verstärken (Awad et al. 2000; Pisani et al. 2001; Moghaddam 2004; Cleva, Olive 2011), sondern es führt auch umgekehrt die Aktivierung von NMDAR zu gezielten Reaktionen der mGluR5 (Alagarsamy et al. 2002; Mao, Wang 2002). Man weiß, dass aktivierte mGluR5 die Wirkung von NMDAR-Antagonisten aufheben (Lecourtier et al. 2007; Chan et al. 2008; Lee et al. 2008), so wie auch andere metabotrope Glutamatrezeptoren, nämlich mGluR2 und mGluR3, mithilfe von sie bestärkenden Agonisten die beeinträchtigende Wirkung von NMDAR-Antagonisten auf kognitive Fähigkeiten aufheben (Moghaddam, Adams 1998). Eine ungenügende oder gestörte NMDAR-Funktion lässt sich durch Aktivierung der mGluR5 beheben, wie Moghaddam (2004) und auch Chen et al. (2011) zeigen konnten. Die mGluR5 übernehmen bei entsprechender Rezeptorblockade die Funktion der NMDAR möglicherweise sogar ganz. Der umgekehrte Weg, nämlich das Aufheben der die mGluR5 antagonistisch beeinflussenden Fenobam-Wirkung, womöglich mithilfe von NMDAR-Agonisten, könnte in einer Folgearbeit mit ähnlichem Studiendesign evaluiert werden.

Es ist also durchaus denkbar, dass nicht allein die mGluR5 an der Vermittlung und

Induktion der schlafabhängigen Konsolidierung beteiligt sind. Da Fenobam in seiner selektiven Wirkung nur die mGluR5 blockiert hat, kann eine Gedächtniskonsolidierung auch auf anderem, abweichendem Wege noch induziert worden sein. Ob nun von vornherein in Zusammenarbeit mit den mGluR5 oder erst bei deren Ausfall – die Mechanismen für das Funktionieren der Gedächtniskonsolidierung können auf bisher in dieser Hinsicht noch nicht ausreichend erforschte (Glutamat-)Rezeptoren umgeleitet worden sein, die zwar sonst für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte nicht zuständig sind, aber ebenso wie die mGluR5 die entsprechende Fähigkeit besitzen und die Funktion der mGluR5 bei Ausfall daher übernehmen können.

Außerdem kann eine NMDAR-Aktivierung allein ausgereicht haben, um eine Konsolidierungsfähigkeit der Synapsen aufrecht zu erhalten. Da hierzu noch nichts Genaueres bekannt ist, wäre somit ein weiterer Ansatzpunkt einer möglichen Folgestudie gegeben, indem man dieser Vermutung weiter nachgeht und eine gleichzeitige Blockade von mGluR5 und NMDAR herbeiführt. Zu einer *NMDAR-Blockade* kann beispielsweise der Wirkstoff Ketamin genutzt werden (Feld et al. 2013). Ketamin wirkt zwar nicht sehr selektiv, andere, selektivere NMDAR-Antagonisten standen zum Zeitpunkt der hier vorliegenden Studie über die tierexperimentelle Forschung hinaus allerdings noch nicht zur Verfügung. Gesamthaft ist bei der Verwendung von Agonisten wie auch Inhibitoren zu bedenken, dass recht viele nicht spezifisch wirken und auch auf andere Rezeptoren (hemmend) wirken können (Squire, Kandel 1999, S.130). Mit Fenobam als selektiven mGluR5-Antagonisten hatte die vorliegende Studie bereits die Richtung der aktuell nötigen Forschung eingeschlagen.

Zusammenfassend haben meine Studienergebnisse gezeigt, dass die Hypothesen, die aus den bis dahin bekannten und veröffentlichten Daten zur schlafabhängigen Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte ableitbar waren, sich nicht halten lassen. Insbesondere erhielt ich mit meinen Daten zur Hypothese 1 und zur Sekundärhypothese jeweils einen Null-Effekt. Am Vielversprechendsten für weiterführende Studien erscheint hier die Annahme der verlängerten Aufrechterhaltung der hippocampalen Funktionen als Erklärung für die ausbleibende Beeinflussung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung. Auch müssen in der weiterführenden Forschung an einer

mGluR5-Blockade weitere Hirnregionen wie der Thalamus bedacht und einbezogen werden, da sich in jüngeren Studien gezeigt hat, dass der Thalamus ebenfalls eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Gedächtnisbildung spielt. Ebenso wird in der Forschung an der selektiven mGluR5-Blockade die Hypothese der Funktionsübernahme durch weitere (Glutamat-)Rezeptoren von hohem Erkenntniswert sein. Denn aufgrund der großen Relevanz, die GluR in Prozessen der Gedächtnisbildung haben, und ihrer kurzfristigen Anpassungsfähigkeit auf Veränderungen durch Neuroplastizität ist von einem weitreichenden und flexiblen neuronalen Netzwerk auszugehen, das bei Störungen einige – noch weiter zu erforschende – Kompensationsmechanismen anwenden kann.

Bei all diesen Anknüpfungsmöglichkeiten wird eine präzise Einbeziehung der Schlafarchitektur einen wichtigen Beitrag zur weiteren Erforschung der Prozesse der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung leisten.

## 6. Zusammenfassung

Schlaf unterstützt die Festigung von Gedächtnisinhalten durch aktive Prozesse. Es wird angenommen, dass glutamaterge Neuronen dabei eine wichtige Rolle spielen. Während vorangegangene Studien einen Beitrag der Glutamatrezeptoren AMPA und NMDA zur schlafabhängigen Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte zeigen konnten, ist die Rolle der metabotropen Glutamatrezeptoren bislang nur unzureichend beleuchtet worden. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie die Wirkung der selektiven Blockade der metabotropen Glutamatrezeptoren der Untereinheit 5 (mGluR5) auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung untersucht.

An einem placebokontrollierten, randomisierten und doppelblind durchgeführten Experiment nahmen 20 gesunde männliche Probanden teil, von denen 17 in die Auswertung eingingen. Sie absolvierten nach einer Eingewöhnungsnacht je zwei Experimentalnächte im Schlaflabor, wobei ihr Schlaf polysomnographisch aufgezeichnet wurde. Vor dem Schlafengehen erhielten sie peroral den Wirkstoff Fenobam (365 mg; Halbwertszeit 6 Stunden), der mGluR5 selektiv blockiert. Vor der Substanzgabe lernten die Probanden deklarative (Wortpaare) und prozedurale Gedächtnisinhalte (motorische Fingersequenzen). Nach achtstündigem Schlaf erfolgte am nächsten Vormittag der Abruf. Daneben erfolgten einige Kontrolltestungen u.a. zur Untersuchung des Erlernens neuer Inhalte (Nummern und Bilder) nach dem Schlaf.

Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen (Fenobam vs. Placebo) in der Retention der vor dem Schlaf erlernten Gedächtnisinhalte. Dies gilt sowohl für die deklarativen als auch die prozeduralen, motorischen Inhalte. Auch die vormittägliche Gedächtnisleistung des Neuen Lernens blieb unbeeinflusst. Die Analyse des Polysomnogramms ergab, dass Fenobam bei vergleichbarer Gesamtschlafdauer den Anteil der Schlafstadien S2 und S3 zugunsten des Stadiums S1 verkürzte. Fenobam zeigte also keinen Effekt auf die Gedächtniskonsolidierung während des Schlafes, veränderte aber überraschend die polysomnographische Schlafarchitektur.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass mGluR5 keine tragende Rolle in der schlafabhängigen Konsolidierung von deklarativen und prozeduralen Gedächtnisinhalten spielen, auch wenn sie an der Regulierung der einzelnen Schlafphasen mitzuwirken

scheinen. Dieses Ergebnis schließt jedoch nicht die Möglichkeit aus, dass die im vorliegenden Experiment gehemmte Funktion der mGluR5 von anderen, bislang mit Blick auf eine Beteiligung an der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte noch nicht ausreichend erforschten (glutamatergen) Rezeptoren übernommen wurde. Die Hypothese, dass mGluR5 essentiell für die schlafabhängige Bildung deklarativer Gedächtnisinhalte sind, konnte in der vorliegenden Studie allerdings vorerst nicht bestätigt werden. Es bedarf weiterer Studien, um den Beitrag glutamaterger und anderer Rezeptoren, Transmitter und zentralnervöser Netzwerke zur Schlafphysiologie und zur schlafabhängigen Gedächtnisbildung zu ergründen.

## Literaturverzeichnis

Abel T., Kandel E. (1998): Positive and negative regulatory mechanisms that mediate long-term memory storage. *Brain Res Rev.* 26(2-3), 360-378.

Alagarsamy S., Rouse S.T., Junge C., Hubert G.W., Gutman D., Smith Y., Conn P.J. (2002): NMDA-induced phosphorylation and regulation of mGluR5. *Pharmacol Biochem Behav.* 73(2), 299-306.

Alizadeh Asfestani M., Braganza E., Schwidetzky J., Santiago J., Soekadar S., Born J., Feld G.B. (2018): Overnight memory consolidation facilitates rather than interferes with new learning of similar materials – a study probing NMDA receptors. *Neuropsychopharmacology* 43(11), 2292-2298.

Alvarez P., Squire L.R. (1994): Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(15), 7041-7045.

Andrade K.C., Spoomaker V.I., Dresler M., Wehrle R., Holsboer F., Sämann P.G., Czisch M. (2011): Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep. *J Neurosci.* 31(28), 10331-10339.

Antonenko D., Diekelmann S., Olsen C., Born J., Mölle M. (2013): Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *Eur J Neurosci.* 37(7), 1142-1151.

Antony J.W., Gobel E.W., O'Hare J.K., Reber P.J., Paller K.A. (2012): Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. *Nat Neurosci.* 15, 1114-1116.

Anwyl R. (1994): A molecular switch for memory. *Curr Biol.* 4(9), 854-856.

Aschenbrenner S., Tucha O., Lange K.W. (2000): Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT. Hogrefe.

Aserinsky E., Kleitman N. (1953): Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science* 118(3062), 273-274.

Attucci S., Albani-Torregrossa S., Moroni F., Pellegrini-Giampietro D.E. (2001): Metabotropic glutamate receptors stimulate phospholipase D via different pathways in the adult and neonate rat hippocampus. *Neurochem Res.* 26(10), 1151-1155.

Awad H., Hubert G.W., Smith Y., Levey A.I., Conn P.J. (2000): Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiates NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. *J Neurosci.* 20(21), 7871-7879.

Ayala J.E., Chen Y., Banko J.L., Sheffler D.J., Williams R., Telk A.N., Watson N.L., Xiang Z., Zhang Y., Jones P.J., Lindsley C.W., Olive M.F., Conn P.J. (2009): mGluR5 positive allosteric modulators facilitate both hippocampal LTP and LTD and enhance spatial learning. *Neuropsychopharmacology* 34(9), 2057-2071.

Baddeley A.D. (1999): *Essentials of Memory*. Psychology Press: Hove.

Bailey C.H., Chen M. (1983): Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. *Science* 220(4592), 91-93.

Bailey C.H., Kandel E.R. (1993): Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol.* 55, 397-426.

Balschun D., Zuschratter W., Wetzel W. (2006): Allosteric enhancement of metabotropic glutamate receptor 5 function promotes spatial memory. *Neuroscience* 142(3), 691-702.

Bast T., da Silva B.M., Morris R.G. (2005): Distinct contributions of hippocampal NMDA and AMPA receptors to encoding and retrieval of one-trial place memory. *J Neurosci.* 25(25), 5845-5856.

Battaglia G., Monn J.A., Schoepp D.D. (1997): In vivo inhibition of veratridine-evoked release of striatal excitatory amino acids by the group II metabotropic glutamate receptor agonist LY354740 in rats. *Neurosci Lett.* 229(3), 161-164.

- Bear M.F., Malenka R.C. (1994): Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol.* 4(3), 389-399.
- Benington J.H., Heller H.C. (1995): Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol.* 45(4), 347-360.
- Berger R.J., Phillips N.H. (1995): Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res.* 69(1-2), 65-73.
- Bergmann T.O. (2007): False Memories – Können wir unserem Gedächtnis trauen? In: M. Dresler (Hrsg.) *Wissenschaft an den Grenzen des Verstandes. Beiträge aus den Natur- und Lebenswissenschaften.* Hirzel Verlag, Stuttgart, 137-144.
- Bernabeu R., Cammarota M., Izquierdo I., Medina J.H. (1997): Involvement of hippocampal AMPA glutamate receptor changes and the cAMP/protein kinase A/CREB-P signalling pathway in memory consolidation of an avoidance task in rats. *Braz J Med Biol Res.* 30(8), 961-965.
- Berry-Kravis E., Hessel D., Coffey S., Hervey C., Schneider A., Yuhus J., Hutchison J., Snape M., Tranfaglia M., Nguyen D.V., Hagerman R. (2009): A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *J Med Genet.* 46(4), 266-271.
- Bianchin M., Da Silva R.C., Schmitz P.K., Medina J.H., Izquierdo I. (1994): Memory of inhibitory avoidance in the rat is regulated by glutamate metabotropic receptors in the hippocampus. *Behav Pharmacol.* 5(3), 356-359.
- Bliss T.V., Collingridge G.L. (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361(6407), 31-39.
- Blümcke I., Behle K., Malitschek B., Kuhn R., Knöpfel T., Wolf H.K., Wiestler O.D. (1996): Immunohistochemical distribution of metabotropic glutamate receptor subtypes mGluR1b, mGluR2/3, mGluR4a and mGluR5 in human hippocampus. *Brain Res.* 736(1-2), 217-226.
- Bódizs R., Kis T., Lázár A.S., Havrán L., Rigó P., Clemens Z., Halász P. (2005): Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res.* 14(3), 285-292.
- Borbély A.A. (1984): *Das Geheimnis des Schlafs: Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung.* Deutsche Verlags-Anstalt, Stuttgart.
- Borbély A. (2004): *Schlaf.* Fischer Taschenbuchverlag, Frankfurt am Main.
- Born J., Fehm H.L. (1998): Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: A coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106, 153-163.
- Born J., Rasch B., Gais S. (2006): Sleep to remember. *Neuroscientist* 12(5), 410-424.
- Born J., Feld G.B. (2012): Sleep to upscale, sleep to downscale: balancing homeostasis and plasticity. *Neuron* 75(6): 933-935.
- Born J., Wilhelm I. (2012): System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res.* 76(2), 192-203.
- Braun D.A., Mehring C., Wolpert D.M. (2010): Structure learning in action. *Behav Brain Res.* 206(2), 157-165.
- Budson A.E., Price B.H. (2005): Memory dysfunction. *N Engl J Med.* 352(7), 692-699.
- Canals S., Beyerlein M., Merkle H., Logothetis N.K. (2009): Functional MRI evidence for LTP-induced neural network reorganization. *Curr Biol.* 19(5), 398-403.
- Cao J., Herman A.B., West G.B., Poe G., Savage V.M. (2020): Unraveling why we sleep: quantitative analysis reveals abrupt transition from neural reorganization to repair in early development. *Sci Adv.* 6(38), eaba0398.
- Cartmell J., Schoepp D.D. (2000): Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem.* 75(3), 889-907.

- Chan M.H., Chiu P.H., Sou J.H., Chen H.H. (2008): Attenuation of ketamine-evoked behavioral responses by mGluR5 positive modulators in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 198(1), 141-148.
- Chen H.H., Liao P.F., Chan M.H. (2011): mGluR5 positive modulators both potentiate activation and restore inhibition in NMDA receptors by PKC dependent pathway. *J Biomed Sci.* 18(19), 1-9.
- Cherdiou M., Reynaud E., Uhrich J., Versace R., Mazza S. (2013): Does age worsen sleep-dependent memory consolidation? *J Sleep Res.* 23(1), 53-60.
- Cipolli C. (1995): Sleep, dreams, and memory: An overview. *J Sleep Res.* 4(1), 2-9.
- Clemens Z., Mölle M., Eross L., Barsi P., Halász P., Born J. (2007): Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain.* 130(11), 2868-2878.
- Cleva R.M., Olive M.F. (2011): Positive allosteric modulators of type 5 metabotropic glutamate receptors (mGluR5) and their therapeutic potential for the treatment of CNS disorders. *Molecules* 16(3), 2097-2106.
- Colquhoun D., Jonas P., Sakmann B. (1992): Action of brief pulses of glutamate on AMPA/kainate receptors in patches from different neurones of rat hippocampal slices. *J Physiol.* 458, 261-287.
- Conn P.J., Pin J.P. (1997): Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 37, 205-237.
- Conn P.J. (2003): Physiological roles and therapeutic potential of metabotropic glutamate receptors. *Ann N Y Acad Sci.* 1003, 12-21.
- Cortese B.M., Mitchell T.R., Galloway M.P., Prevost K.E., Fang J., Moore G.J., Uhde T.W. (2010): Region-specific alteration in brain glutamate: Possible relationship to risk-taking behavior. *Physiol Behav.* 99(4), 445-450.
- Cox R., van Driel J., de Boer M., Talamini L.M. (2014): Slow oscillations during sleep coordinate interregional communication in cortical networks. *J Neurosci.* 34(59), 16890-16901.
- Crawford J., Curtis D. (1964): The excitation and depression of mammalian cortical neurones by amino acids. *Br J Pharmacol.* 23, 323-329.
- Crick F., Mitchison G. (1995): REM sleep and neural nets. *Behav Brain Res.* 69(1-2), 147-155.
- Curtis D.R., Phillis J.W., Watkins J.C. (1960): The chemical excitation of spinal neurones by certain acidic amino acids. *J Physiol.* 150(3), 656-682.
- Day M., Langston R., Morris R.G. (2003): Glutamate-receptor-mediated encoding and retrieval of paired-associate learning. *Nature* 424(6945), 205-209.
- De Gennaro L., Ferrara M. (2003): Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev.* 7(5), 423-440.
- Dement W.C., Kleitman N. (1957): The relation of eye movements, body motility, and external stimuli to dream content. *J Exp Psychol.* 55, 543-553.
- Diekelmann S., Born J. (2007): One memory, two ways to consolidate? *Nat Neurosci.* 10(9), 1085-1086.
- Diekelmann S., Wilhelm I., Born J. (2009): The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev.* 13(5), 309-321.
- Diekelmann S., Born J. (2010): The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 11(2), 114-126.
- Diekelmann, S. (2013): Open questions in sleep and memory research. *Somnologie - Schlaforschung und Schlafmedizin* 17(1), 21-27.

- Doyon J., Penhune V., Ungerleider L.G. (2003): Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41(3), 252-262.
- Dresler M. (2007): Traum und Schlaf - Neurobiologische Grundlagen. In: M. Dresler (Hrsg.) *Wissenschaft an den Grenzen des Verstandes. Beiträge aus den Natur- und Lebenswissenschaften*. Hirzel Verlag, Stuttgart, 177-191.
- Drucker-Colín R. (1995): The function of sleep is to regulate brain excitability in order to satisfy the requirements imposed by waking. *Behav Brain Res.* 69(1-2), 117-124.
- Dudai Y. (2004): The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol.* 55, 51-86.
- Dudai Y., Karni A., Born J. (2015): The consolidation and transformation of memory. *Neuron* 88(1), 20-32.
- Ego-Stengel V., Wilson M.A. (2010): Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus* 20(1), 1-10.
- Ellenbogen J.M., Hulbert J.C., Stickgold R., Dinges D.F., Thompson-Schill S.L. (2006): Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. *Curr Biol.* 16(13), 1290-1294.
- Everson C.A. (1995): Functional consequences of sustained sleep deprivation in the rat. *Behav Brain Res.* 69(1-2), 43-54.
- Feld G.B., Specht M., Gamer M. (2010): Differential electrodermal and phasic heart rate responses to personally relevant information: Comparing sleep and wakefulness. *Sleep Biol Rhythms* 8(1), 72-78.
- Feld G.B., Lange T., Gais S., Born J. (2013): Sleep-dependent declarative memory consolidation – unaffected after blocking NMDA or AMPA receptors but enhanced by NMDA coagonist D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology* 38(13), 2688-2897.
- Feld G.B., Diekelmann S. (2015): Sleep smart – optimizing sleep for declarative learning and memory. *Front Psychol.* 6(622), 1-11.
- Feld G.B., Born J. (2017): Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Curr Opin Neurobiol.* 44, 20-27.
- Finnie P.S., Nader K. (2012): The role of metaplasticity mechanisms in regulating memory destabilization and reconsolidation. *Neurosci Biobehav Rev.* 36(7), 1667-1707.
- Fischer S., Born J. (2009): Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 35(6), 1586-1593.
- Fowler S.W., Walker J.M., Klakotskaia D., Will M.J., Serfozo P., Simonyi A., Schachtman T.R. (2013): Effects of a metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulator, CDPPB, on spatial learning task performance in rodents. *Neurobiol Learn Mem.* 99, 25-31.
- Frankland P.W., Bontempi B. (2005): The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci.* 6(2), 119-130.
- Frankland P.W., Köhler S., Josselyn S.A. (2013): Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Trends Neurosci.* 36(9), 497-503.
- Frey U., Morris R.G. (1997): Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385(6616), 533-536.
- Friedmann C.T.H., Davis L.J., Ciccone P.E., Rubin R.T. (1980): Phase II double-blind controlled study of a new anxiolytic, fenobam (McN-3377) vs placebo. *Curr Ther Res.* 27, 144-151.
- Gais S., Mölle M., Helms K., Born J. (2002): Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci.* 22(15), 6830-6834.
- Gais S., Born J. (2004a): Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem.* 11(6), 679-785.

- Gais S., Born J. (2004b): Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(7), 2140-2144.
- Gais S., Lucas B., Born J. (2006): Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem.* 13(3), 259-262.
- Gais S., Albouy G., Boly M., Dang-Vu T.T., Darsaud A., Desseilles M., Rauchs G., Schabus M., Sterpenich V., Vandewalle G., Maquet P., Peigneux P. (2007): Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(47), 18778-18783.
- Gais S., Rasch B., Wagner U., Born J. (2008): Visual-procedural memory consolidation during sleep blocked by glutamatergic receptor antagonists. *J Neurosci.* 28(21), 5513-5518.
- Gerrig R.J. (2015): *Psychologie*. Übers. von Klatt A., überarb. von Dörfler T., Roos J., 20. Aufl., Pearson Deutschland, Hallbergmoos.
- Girardeau G., Benchenane K., Wiener S.I., Buzsáki G., Zugaro M.B. (2009): Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci.* 12(10), 1222-1223.
- Girardeau G., Zugaro M. (2011): Hippocampal ripples and memory consolidation. *Curr Opin Neurobiol.* 21(3), 452-459.
- Görtelmeyer R. (2011): SF-A/R und SF-B/R – Schlaffragebogen A und B – Revidierte Fassung. Göttingen, Hogrefe.
- González O.C., Sokolov Y., Krishnan G.P., Delanois J.E., Bazhenov M. (2020): Can sleep protect memories from catastrophic forgetting? *eLife* 9, e51005.
- Greene A.J. (2007): Human hippocampal-dependent tasks: is awareness necessary or sufficient? *Hippocampus* 17(6), 429-433.
- Grote K. (2001): Priming. In: N. Pethes & J. Ruchatz (Hrsg.). *Gedächtnis und Erinnerung*. Reinbek: Rowohlt.
- Gruber G., Anderer P., Parapatits S., Saletu B., Schabus M., Klimesch W., Klösch G., Sauter C., Zeitlhofer J. (2015): Involvement of sleep spindles in overnight declarative memory stabilization. Effects of time of incidence and spindle type. *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin* 19(1), 30-37.
- Hagerman P.J. (2008): The fragile X prevalence paradox. *J Med Genet.* 45(8), 498-499.
- Harney S.C., Rowan M., Anwyl R. (2006): Long-term depression of NMDA receptor-mediated synaptic transmission is dependent on activation of metabotropic glutamate receptors and is altered to long-term potentiation by low intracellular calcium buffering. *J Neurosci.* 26(4), 1128-1132.
- Harvey C.D., Svoboda K. (2007): Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature* 450(7173), 1195-1200.
- Hasselmo M.E. (1999): Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci.* 3(9), 351-359.
- Helfrich R.F., Mander B.A., Jagust W.J., Knight R.T., Walker M.P. (2018): Old brains come uncoupled in sleep: slow wave-spindle synchrony, brain atrophy, and forgetting. *Neuron* 97(1), 221-230 e4.
- Hernandez P.J., Abel T. (2011): A molecular basis for interactions between sleep and memory. *Sleep Med Clin.* 6(1), 71-84.
- Hobson J.A. (2005): Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature* 437, 1254-1256.
- Hoddes E., Dement W.C., Zarcone V. (1972): The development and use of the Stanford Sleepiness Scale. *Psychophysiol.* 9, 150.
- Hollmann M., Heinemann S. (1994): Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci.* 17, 31-108.

- Holst S.C., Sousek A., Hefti K., Saberi-Moghadam S., Buck A., Ametamey S.M., Scheidegger M., Franken P., Henning A., Seifritz E., Tafti M., Landolt H.-P. (2017): Cerebral mGluR5 availability contributes to elevated sleep need and behavioral adjustment after sleep deprivation. *Elife* 6, e28751.
- Holz J., Pioseczyk H., Feige B., Spiegelhalder K., Baglioni C., Riemann D., Nissen C. (2012): EEG sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation. *J Sleep Res.* 21(6), 612-619.
- Homayoun H., Stefani M.R., Adams B.W., Tamagan G.D., Moghaddam B. (2004): Functional interaction between NMDA and mGlu5 receptors: effects on working memory, instrumental learning, motor behaviors, and dopamine release. *Neuropsychopharmacology* 29(7), 1259-1269.
- Horne J. (1988): *Why we sleep. The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals.* Oxford University Press, Oxford.
- Hu Y., Barzilai A., Chen M., Bailey C.H., Kandel E.R. (1993): 5-HT and cAMP induce the formation of coated pits and vesicles and increase the expression of clathrin light chain in sensory neurons of aplysia. *Neuron* 10(5), 921-929.
- Huganir R.L., Nicoll R.A. (2013): AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years. *Neuron* 80(3), 704-717.
- Hunt D.L., Castillo P.E. (2012): Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Curr Opin Neurobiol.* 22(3), 496-508.
- Inostroza M., Born J. (2013): Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annu Rev Neurosci.* 36, 79-102.
- Inoué S., Honda K., Komoda Y. (1995): Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behav Brain Res.* 69(1-2), 91-96.
- Insel N., Takehara-Nishiuchi K. (2013): The cortical structure of consolidated memory: A hypothesis on the role of the cingulate-entorhinal cortical connection. *Neurobiol Learn Mem.* 106, 343-350.
- Itil T.M., Seaman P.A., Huque M. (1978): The clinical and quantitative EEG effects and plasma levels of fenobam (McN-3377) in subjects with anxiety: an open rising dose tolerance and efficacy study. *Curr Ther Res.* 24, 708-724.
- Izquierdo I., Da Cunha C., Rosat R., Jerusalinsky D., Ferreira M.B.C., Medina J.H. (1992): Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behav Neural Biol.* 58(1), 16-26.
- Izquierdo I., Medina J.H. (1997): The biochemistry of memory formation and its regulation by hormones and neuromodulators. *Psychobiol.* 25(1), 1-9.
- Izquierdo I., Quillfeldt J.A., Zañatta M.S., Quevedo J., Schaeffer E., Schmitz P.K., Medina J.H. (1997): Sequential role of hippocampus and amygdala, entorhinal cortex and parietal cortex in formation and retrieval of memory for inhibitory avoidance in rats. *Eur J Neurosci.* 9(4), 786-793.
- Jacob W., Gravius A., Pietraszek M., Nagel J., Belozertseva I., Shekunova E., Malyshkin A., Greco S., Barberi C., Danysz W. (2009): The anxiolytic and analgesic properties of fenobam, a potent mGlu5 receptor antagonist, in relation to the impairment of learning. *Neuropharmacology* 57(2), 97-108.
- Janke W., Debus G. (1978): *Die Eigenschaftswörterliste (EWL).* Göttingen, Hogrefe.
- Jarome T.J., Helmstetter F.J. (2013): The ubiquitin-proteasome system as a critical regulator of synaptic plasticity and long-term memory formation. *Neurobiol Learn Mem.* 105, 107-116.

Jerusalinsky D., Ferreira M.B.C., Walz R., Da Silva R.C., Bianchin M., Ruschel A.C., Zanatta M.S., Medina J.H., Izquierdo I. (1992): Amnesia by post-training infusion of glutamate receptor antagonists into the amygdala, hippocampus, and entorhinal cortex. *Behav Neural Biol.* 58(1), 76-80.

Jo Y.S., Choi J.S. (2014): Memory retrieval in response to partial cues requires NMDA receptor-dependent neurotransmission in the medial prefrontal cortex. *Neurobiol Learn Mem.* 109, 20-26.

Johansen J.P., Cain C.K., Ostroff L.E., LeDoux J.E. (2011): Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell* 147(3), 509-524.

Jouvet M. (1965): Paradoxical sleep: A study of its nature and mechanisms. *Prog Brain Res.* 18, 20-62.

Jung C.M., Melanson E.L., Frydendall E.J., Perreault L., Eckel R.H., Wright K.P. (2011): Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol.* 589(Pt 1), 235-244.

Kandel E.R. (2001): The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294(5544), 1030-1038.

Kirkwood A., Dudek S.M., Gold J.T., Aizenman C.D., Bear M.F. (1993): Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science* 260(5113), 1518-1521.

Kirkwood A., Rioult M.G., Bear M.F. (1996): Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature* 381(6582), 526-528.

Knöpfel T., Kuhn R., Allgeier H. (1995): Metabotropic glutamate receptors: novel targets for drug development. *J Med Chem.* 38(9), 1417-1426.

Koella W.P. (1988): *Die Physiologie des Schlafs. Eine Einführung.* Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

Konrad B.N., Dresler M. (2007): Außergewöhnliche Gedächtnisleistungen und Mnemotechniken. In: M. Dresler (Hrsg.). *Wissenschaft an den Grenzen des Verstandes. Beiträge aus den Natur- und Lebenswissenschaften.* Hirzel Verlag, Stuttgart, 123-136.

Kopelman M.D., Kapur N. (2001): The loss of episodic memories in retrograde amnesia: single-case and group studies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 356, 1409-1421.

Krueger J.M., Obál F.Jr., Kapás L., Fang J. (1995): Brain organization and sleep function. *Behav Brain Res.* 69(1-2), 177-185.

Krystal J.H., Bennett A., Abi-Saab D., Belger A., Karper L.P., D'Souza D.C., Lipschitz D., Abi-Dargham A., Charney D.S. (2000): Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol Psychiatry* 47(2), 137-143.

Kuhl B.A., Shah A.T., DuBrow S., Wagner A.D. (2010): Resistance to forgetting associated with hippocampus-mediated reactivation during new learning. *Nat Neurosci.* 13(4), 501-506.

Lafortune M., Gagnon J.F., Martin N., Latreille V., Dubé J., Bouchard M., Bastien C., Carrier J. (2014): Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *J Sleep Res.* 23(2), 159-167.

Latchoumane C.V., Ngo H.V., Born J., Shin H.S. (2017): Thalamic spindles promote memory formation during sleep through triple phase-locking of cortical, thalamic, and hippocampal rhythms. *Neuron* 95(2), 424-435 e6.

Lecourtier L., Homayoun H., Tamagnan G., Moghaddam B. (2007): Positive allosteric modulation of metabotropic glutamate 5 (mGlu5) receptors reverses N-Methyl-D-aspartate antagonist-induced alteration of neuronal firing in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 62(7), 739-746.

Lee J.H., Lee J., Choi K.Y., Hepp R., Lee J.-Y., Lim M.K., Chatani-Hinze M., Roche P.A., Kim D.G., Ahn Y.S., Kim C.H., Roche K.W. (2008): Calmodulin dynamically regulates the trafficking of the metabotropic glutamate receptor mGluR5. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(34), 12575-12580.

Leirner J., Marques J.M. (2013): Kainate receptors in health and disease. *Neuron* 80(2), 292-311.

Lewis P.A., Durrant S.J. (2011): Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata. *Trends Cogn Sci.* 15(8), 343-351.

Lisman J. (2003): Long-term potentiation: outstanding questions and attempted synthesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 358(1432), 829-842.

Long P., Corfas G. (2014): To learn is to myelinate. *Science* 346(6207), 298-299.

Lüscher C., Malenka R.C. (2012): NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 4(6).

Malenka R.C., Nicoll R.A. (1993): NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci.* 16(12), 521-527.

Malenka R.C. (1994): Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell* 78(4), 535-538.

Malenka R.C., Nicoll R.A. (1999): Long-term potentiation – a decade of progress? *Science* 285(5435), 1870-1874.

Malenka R.C., Bear M.F. (2004): LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44(1), 5-21.

Mander B.A., Santhanam S., Saletin J.M., Walker M.P. (2011): Wake deterioration and sleep restoration of human learning. *Curr Biol.* 21(5), R183-184.

Mander B.A., Rao V., Lu B., Saletin J.M., Ancoli-Israel S., Jagust W.J., Walker M.P. (2014): Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults. *Cereb Cortex* 24(12), 3301-3309.

Mao L., Wang J.Q. (2002): Interactions between ionotropic and metabotropic glutamate receptors regulate cAMP response element-binding protein phosphorylation in cultured striatal neurons. *Neuroscience* 115(2), 395-402.

Maquet P. (1995): Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behav Brain Res.* 69(1-2), 75-83.

Maquet P., Laureys S., Peigneux P., Fuchs S., Petiau C., Phillips C., Aerts J., Del Fiore D., Dequeldre 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(8), 831-836.

Maquet P. (2001): The role of sleep in learning and memory. *Science* 294(5544), 1048-1052.

Marshall L., Helgadóttir H., Mölle M., Born J. (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444(7119), 610-613.

Mascetti L., Foret A., Schrouff J., Muto V., Dideberg V., Balteau E., Degueldre C., Phillips C., Luxen A., Collette F., Bours V., Maquet P. (2013): Concurrent synaptic and systems memory consolidation during sleep. *J Neurosci.* 33(24), 10182-10190.

Matsuzaki M., Honkura N., Ellis-Davies G.C., Kasai H. (2004): Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429(6993), 761-766.

May L.T., Leach K., Sexton P.M., Christopoulos A. (2007): Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 47(1), 1-51.

- McCarley R., Hobson J.A. (1975): Neuronal Excitability Modulation over the Sleep Cycle: A Structural and Mathematical Model. *Science* 189(4196), 58-60.
- 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(3), 419-457.
- McCormick D.A., von Krosigk M. (1992): Corticothalamic activation modulates thalamic firing through glutamate „metabotropic“ receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 89(7), 2774-2778.
- McCullough A.M., Ritchey M., Ranganath C., Yonelinas A. (2015): Differential effects of stress-induced cortisol responses on recollection and familiarity-based recognition memory. *Neurobiol Learn Mem.* 123, 1-10.
- McGinty D., Szymusiak R. (1990): Keeping cool: a hypothesis about the mechanism and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci.* 13(12), 480-487.
- Mednick S.C., Cai D.J., Shuman T., Anagnostaras S., Wixted J.T. (2011): An opportunistic theory of cellular and systems consolidation. *Trends Neurosci.* 34(10), 504-514.
- Mesulam M.M. (2000): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. University Press: Oxford.
- Meyer D., Bonhoeffer T., Scheuss V. (2014): *Balance and Stability of Synaptic Structures during Synaptic Plasticity*. *Neuron* 82(2), 430-443.
- Meyerson J.R., Kumar J., Chittori S., Rao P., Pierson J., Bartesaghi A., Mayer M.L., Subramaniam S. (2014): Structural mechanism of glutamate receptor activation and desensitization. *Nature* 514(7522), 328-334.
- Middei S., Ammassari-Teule M., Marie H. (2014): Synaptic plasticity under learning challenge. *Neurobiol Learn Mem.* 115, 108-115.
- Mitra A., Snyder A.Z., Hacker C.D., Pahwa M., Tagliazucchi E., Laufs H., Leuthardt E.C., Raichle M.E. (2016): Human cortical-hippocampal dialogue in wake and slow-wave sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(44), E6868-E6876.
- Mitrano D.A., Smith Y. (2007): Comparative analysis of the subcellular and subsynaptic localization of mGluR1a and mGluR5 metabotropic glutamate receptors in the shell and core of the nucleus accumbens in rat and monkey. *J Comp Neurol.* 500(4), 788-806.
- Mitrano D.A., Arnold C., Smith Y. (2008): Subcellular and subsynaptic localization of group I metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens of cocaine-treated rats. *Neuroscience* 154(2), 653-666.
- Mölle M., Eschenko O., Gais S., Sara S.J., Born J. (2009): The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans und rats. *Eur J Neurosci.* 29(5), 1071-1081.
- Moghaddam B., Adams B.W. (1998): Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 281(5381), 1349-1352.
- Moghaddam B. (2004): Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 174(1), 39-44.
- Montana M.C., Cavallone L.F., Stubbert K.K., Stefanescu A.D., Kharasch E.D., Gereau R.W. IV. (2009): The metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonist fenobam is analgesic and has improved in vivo selectivity compared with the prototypical antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine. *J Pharmacol Exp Ther.* 330(3), 834-843.
- Morris R.G., Moser E.I., Riedel G., Martin S.J., Sandin J., Day M., O'Carroll C. (2003): Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 358(1432), 773-786.

- Müller G.E., Pilzecker A. (1900): Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss. Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane: Erg.-Bd. 1, 1-300. Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
- Nabavi S., Fox R., Proulx C.D., Lin J.Y., Tsien R.Y., Malinow R. (2014): Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature* 511(7509), 348-352.
- Nader K., Schafe G.E., Le Doux J.E. (2000): Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 406, 722-726.
- Nakanishi S. (1992): Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 258(5082), 597-603.
- Nakanishi S. (1994): Metabotropic glutamate receptors: synaptic transmission, modulation and plasticity. *Neuron* 13(5), 1031-1037.
- Nakanishi S., Masu M. (1994): Molecular diversity and functions of glutamate receptors. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 23, 319-348.
- Nakazawa K., Quirk M.C., Chitwood R.A., Watanabe M., Yeckel M.F., Sun L.D., Kato A., Carr C.A., Johnston D., Wilson M.A., Tonegawa S. (2002): Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 297(5579), 211-218.
- Nicoletti F., Meek J.L., Iadarola M.J., Chuang D.M., Roth B.L., Costa E. (1986): Coupling of inositol phospholipid metabolism with excitatory amino acid recognition sites in rat hippocampus. *J Neurochem.* 46(1), 40-46.
- Niedermeyer E., Jankel W.R., Uematsu S. (1986): Falling Asleep: Observations and Thoughts. *Am J EEG Technol.* 26(3), 165-175.
- Niethard N., Ngo H.V., Ehrlich I., Born J. (2018): Cortical circuit activity underlying sleep slow oscillations and spindles. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(39), E9220-E9229.
- Niknazar M., Krishnan G.P., Bazhenov M., Mednick S.C. (2015): Coupling of thalamocortical sleep oscillations are important for memory consolidation in humans. *PLoS One.* 10(12), e0144720.
- 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(15), 6672-6678.
- Pace-Schott E.F., Hobson J.A. (2002): The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci.* 3(8), 591-605.
- Parkin A.J. (2001): The Structure and Mechanisms of Memory. In: B. Rapp (Hrsg.). *The Handbook of Cognitive Neuropsychology.* Psychology Press: Philadelphia.
- Patten A.R., Sickmann H., Hryciw B.N., Kucharsky T., Parton R., Kernick A., Christie B.R. (2013): Long-term exercise is needed to enhance synaptic plasticity in the hippocampus. *Learn Mem.* 20(11), 642-647.
- Payne J.D., Kensinger E.A. (2010): Sleep's role in the consolidation of emotional episodic memories. *Curr Dir Psychol Sci.* 19(5), 290-295.
- Pecknold J.C., McClure D.J., Appeltauer L., Wrzesinski L., Allan T. (1982): Treatment of anxiety using fenobam (a nonbenzodiazepine) in a double-blind standard (diazepam) placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2(2), 129-133.
- Phillips T., Rees S., Augood S., Waldvogel H., Faull R., Svendsen C., Emson P. (2000): Localization of metabotropic glutamate receptor type 2 in the human brain. *Neuroscience* 95(4), 1139-1156.
- Pillai R.L., Tipre D.N. (2016): Metabotropic glutamate receptor 5 – a promising target in drug development and neuroimaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43(6), 1151-1170.
- Pin J.P., Duvoisin R. (1995): The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 34(1), 1-26.

- Piosczyk H., Holz J., Feige B., Spiegelhalter K., Weber F., Landmann N., Kuhn M., Frase L., Riemann D., Voderholzer U., Nissen C. (2013): The effect of sleep-specific brain activity versus reduced stimulus interference on declarative memory consolidation. *J Sleep Res.* 22(4), 406-413.
- Pisani A., Calabresi P., Centonze D., Bernardi G. (1997): Enhancement of NMDA responses by group I metabotropic glutamate receptor activation in striatal neurones. *Br J Pharmacol.* 120(6), 1007-1014.
- Pisani A., Gubellini P., Bonsi P., Conquet F., Picconi B., Centonze D., Bernardi G., Calabresi P. (2001): Metabotropic glutamate receptor 5 mediates the potentiation of N-methyl-D-aspartate responses in medium spiny striatal neurons. *Neuroscience* 106(3), 579-587.
- Plihal W., Born J. (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci.* 9(4), 534-547.
- Prince T.M., Abel T. (2013): The impact of sleep loss on hippocampal function. *Learn Mem.* 20(10), 558-569.
- Porter R.H., Jaeschke G., Spooren W., Ballard T.M., Büttelmann B., Kolczewski S., Peters J.U., Prinssen E., Wichmann J., Vieira E., Mühlemann A., Gatti S., Mutel V., Malherbe P. (2005): Fenobam: a clinically validated nonbenzodiazepine anxiolytic is a potent, selective, and noncompetitive mGlu5 receptor antagonist with inverse agonist activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 315(2), 711-721.
- Rasch B., Born J. (2007): Maintaining memories by reactivation. *Curr Opin Neurobiol.* 17(6), 698-703.
- Rasch B., Born J. (2013): About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 93(2), 681-766.
- Rasch B., Büchel C., Gais S., Born J. (2007): Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* 315(5817), 1426-1429.
- Rasch B., Gais S., Born J. (2009a): Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep-rich sleep. *Neuropsychopharmacology* 34(7), 1843-1853.
- Rasch B., Pommer J., Diekelmann S., Born, J. (2009b): Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci.* 12(4), 396-397.
- Ravassard P., Hamieh A.M., Malleret G., Salin P.A. (2015): Paradoxical sleep: A vigilance state to gate long-term brain plasticity? *Neurobiol Learn Mem.* 122, 4-10.
- Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. (2008): Dose translation from animal to human studies revisited. *Faseb J.* 22(3), 659-661.
- Rechtschaffen A., Kales A. (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/ Brain Research Institute, University of California, Los Angeles.
- Ribeiro S., Gervasoni D., Soares E.S., Zhou Y., Lin S.C., Pantoja J., Lavine M., Nicolelis M.A. (2004): Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol.* 2(1), E24.
- Riccio D.C., Millin P.M., Bogart A.R. (2006): Reconsolidation: a brief history, a retrieval view, and some recent issues. *Learn Mem.* 13(5), 536-544.
- Riedel G., Wetzell W., Reymann K.G. (1995): Comparing the role of metabotropic glutamate receptors in long-term potentiation and in learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 20(5), 761-789.
- Rihm J.S., Diekelmann S., Born J., Rasch B. (2014): Reactivating memories during sleep by odors: odor specificity and associated changes in sleep oscillations. *J Cogn Neurosci.* 26(8), 1806-1818.

- Roesler R., Vianna M., Sant'Anna M.K., Kuyven C.R., Kruehl A.V.S., Quevedo J., Ferreira M.B.C. (1998): Intrahippocampal infusion of the NMDA receptor antagonist AP5 impairs retention of an inhibitory avoidance task: protection from impairment by pretraining or preexposure to the task apparatus. *Neurobiol Learn Mem.* 69(2), 87-91.
- Romano C., Sesma M.A., McDonald C.T., O'Malley K., Van den Pol A.N., Olney J.W. (1995): Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR5 immunoreactivity in rat brain. *J Comp Neurol.* 355(3), 455-469.
- Sadtler P.T., Quick K.M., Golub M.D., Chase S.M., Ryu S.I., Tyler-Kabara E.C., Yu B.M., Batista A.P. (2014): Neural constraints on learning. *Nature* 512(7515), 423-426.
- Saugstad J.A., Kinzie J.M., Shinohara M.M., Segerson T.P., Westbrook G.L. (1997): Cloning and expression of rat metabotropic glutamate receptor 8 reveals a distinct pharmacological profile. *Mol Pharmacol.* 51(1), 119-125.
- Schabus M., Hödlmoser K., Gruber G., Sauter C., Anderer P., Klösch G., Parapatics S., Saletu B., Klimesch W., Zeitlhofer J. (2006): Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci.* 23(7), 1738-1746.
- Schabus M., Dang-Vu T.T., Albouy G., Balteau E., Boly M., Carrier J., Darsaud A., Degueldre C., Desseilles M., Gais S., Phillips C., Rauchs G., Schnakers C., Sterpenich V., Vandewalle G., Luxen A., Maquet P. (2007): Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(32), 13164-13169.
- Schoepp D.D., Jane D.E., Monn J.A. (1999): Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology* 38(10), 1431-1476.
- Schoepp D.D. (2001): Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther.* 299(1), 12-20.
- Schredl M., Weber B., Leins M.L., Heuser I. (2001): Donepezil-induced REM sleep augmentation enhances memory performance in elderly, healthy persons. *Exp Gerontol.* 36(2), 353-361.
- Schreiner T., Rasch B. (2015): Cueing vocabulary in awake subjects during the day has no effect on memory. *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin* 19(2), 133-140.
- Schröder N., de-Paris F., Roesler R., Medina J.H., Souza D.O., Izquierdo I. (2000): Effect of inhibitory avoidance training on [<sup>3</sup>H]-glutamate binding in the hippocampus and parietal cortex of rats. *Braz J Med Biol Res.* 33(2), 229-232.
- Scoville W.B., Milner B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 20(1), 11-21.
- Sejnowski T.J., Destexhe A. (2000): Why do we sleep? *Brain Res.* 886(1-2), 208-223.
- Sepulveda-Orengo M.T., Lopez A.V., Soler-Cedeño O., Porter J.T. (2013): Fear extinction induces mGluR5-mediated synaptic and intrinsic plasticity in infralimbic neurons. *J Neurosci.* 33(17), 7184-7193.
- Sethna F., Wang H. (2014): Pharmacological enhancement of mGluR5 facilitates contextual fear memory extinction. *Learn Mem.* 21(12), 647-650.
- Shigemoto R., Nomura S., Ohishi H., Sugihara H., Nakanishi S., Mizuno N. (1993): Immunohistochemical localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR5, in the rat brain. *Neurosci Lett.* 163(1), 53-57.
- Siapas A.G., Wilson M.A. (1998): Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 21(5), 1123-1128.
- Siegel J.M. (2001): The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 2001, 294(5544), 1058-1063.
- Siegel J.M. (2005) Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* 437(7063), 1264-1271.

- Simonyi A., Schachtman T.R., Christoffersen G.R. (2005): The role of metabotropic glutamate receptor 5 in learning and memory processes. *Drug News Perspect.* 18(6), 353-361.
- Sladeczek F., Pin J.P., Récasens M., Bockaert J., Weiss S. (1985): Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurones. *Nature* 317(6039), 717-719.
- Squire L.R. (1987): *Memory and Brain*. Oxford University Press, New York.
- Squire L.R., Zola-Morgan S. (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253(5026), 1380-1386.
- Squire L.R. (1992): Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.* 99(2), 195-231.
- Squire L.R., Knowlton B., Musen G. (1993): The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol.* 44, 453-495.
- Squire L.R., Zola S.M. (1996): Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(24), 13515-13522.
- Squire L.R., Kandel E.R. (1999): *Gedächtnis. Die Natur des Erinnerns*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin.
- Squire L.R., Bayley P.J. (2007): The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol.* 17(2), 185-196.
- Stamm A.W., Nguyen N.D., Seicol B.J., Fagan A., Oh A., Drumm M., Lundt M., Stickgold R., Wamsley E.J. (2014): Negative reinforcement impairs overnight memory consolidation. *Learn Mem.* 21(11), 591-596.
- Steriade M. (2001): Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol.* 86(1), 1-39.
- Steriade M. (2006): Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137(4), 1087-1106.
- Steyer R., Schwenkmezger P., Notz P., Eid M. (1997): *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. Handanweisung. Göttingen, Hogrefe.
- Stickgold R. (2005): Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437(7063), 1272-1278.
- Strange B.A., Hurlmann R., Duggins A., Heinze H.J., Dolan R.J. (2005): Dissociating intentional learning from relative novelty responses in the medial temporal lobe. *Neuroimage* 25(1), 51-62.
- Stricker C., Cowan A.I., Field A.C., Redman S.J. (1999): Analysis of NMDA-independent long-term potentiation induced at CA3-CA1 synapses in rat hippocampus in vitro. *J Physiol.* 520(2), 513-525.
- Sugiyama H., Ito I., Hirono C. (1987): A new type of glutamate receptor linked to inositol phospholipid metabolism. *Nature* 325(6104), 531-533.
- Takashima A., Petersson K.M., Rutters F., Tendolkar I., Jensen O., Zwarts M.J., McNaughton B.L., Fernández G. (2006): Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(3), 756-761.
- Talamini L.M., Nieuwenhuis I.L., Takashima A., Jensen O. (2008): Sleep directly following learning benefits consolidation of spatial associative memory. *Learn Mem.* 15(4), 233-237.
- Tamaru Y., Nomura S., Mizuno N., Shigemoto R. (2001): Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR3 in the mouse CNS: differential location relative to pre- and postsynaptic sites. *Neuroscience* 106(3), 481-503.
- Tanaka K.Z., Pevzner A., Hamidi A.B., Nakazawa Y., Graham J., Wiltgen B.J. (2014): Cortical representations are reinstated by the hippocampus during memory retrieval. *Neuron* 84(2), 347-354.

- Thoroughman K.A., Taylor J.A. (2005): Rapid reshaping of human motor generalization. *J Neurosci.* 25(39), 8948-8953.
- Thurstone L.L., Thurstone T.G. (1962): *Primary mental abilities (Rev.)*. Chicago: Science Research Associates.
- Tocco G., Devgan K.K., Hauge S.A., Weiss C., Baudry M., Thompson R.F. (1991): Classical conditioning selectively increases AMPA receptor binding in rabbit hippocampus. *Brain Res.* 559(2), 331-336.
- Tononi G., Cirelli C. (2003): Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Res Bull.* 62(2), 143-150.
- Tononi G., Cirelli C. (2006): Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 10(1), 49-62.
- Tononi G., Cirelli C. (2014): Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* 81(1), 12-34.
- Tulving E., Donaldson W. (1972): *Organization of memory*. Academic Press: New York.
- Tulving E. (1985): How many memory systems are there? *American Psychologist* 40(4), 385-398.
- Van der Werf Y.D., Altena E., Schoonheim M.M., Sanz-Arigita E.J., Vis J.C., De Rijke W., Van Someren E.J. (2009): Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci.* 12(2), 122-123.
- Vardi N., Duvoisin R., Wu G., Sterling P. (2000): Localization of mGluR6 to dendrites of ON bipolar cells in primate retina. *J Comp Neurol.* 423(3), 402-412.
- Vianna M.R.M., Izquierdo L.A., Barros D.M., De Souza M.M., Rodrigues C., Sant'Anna M.K., Medina J.H., Izquierdo I. (2001): Pharmacological differences between memory consolidation of habituation to an open field and inhibitory avoidance learning. *Braz J Med Biol Res.* 34(2), 233-240.
- Veloz M.F.V., Buijsen R.A.M., Willemsen R., Cupido A., Bosman L.W.J., Koekkoek S.K.E., Potters J.W., Oostra B.A., De Zeeuw C.I. (2012): The effect of an mGluR5 inhibitor on procedural memory and avoidance discrimination impairments in *Fmr1* KO mice. *Genes Brain Behav.* 11(3), 325-331.
- Wagner U., Gais S., Born J. (2001): Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem.* 8(2), 112-119.
- Wagner U., Fischer S., Born J. (2002): Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep. *Psychosom Med* 64(4), 627-634.
- Wagner U., Gais S., Haider H., Verleger R., Born J. (2004): Sleep inspires insight. *Nature* 427, 352-355.
- Walker M.P., Brakefield T., Morgan A., Hobson J.A., Stickgold R. (2002): Practice with sleep makes perfect: Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 35(1), 205-211.
- Walker M.P., Brakefield T., Hobson J.A., Stickgold R. (2003a): Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425(6958), 616-620.
- Walker M.P., Brakefield T., Seidman J., Morgan A., Hobson J.A., Stickgold R. (2003b): Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem.* 10(4), 275-284.
- Walker M.P. (2005): A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav Brain Sci.* 28(1), 51-64, discussion 64-104.
- Walker M.P., Stickgold R. (2006): Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol.* 57, 139-166.
- Wei Y., Krishnan G.P., Komarov M., Bazhenov M. (2018): Differential roles of sleep spindles and sleep slow oscillations in memory consolidation. *PLoS Comput Biol.* 14(7), e1006322.

- Wilhelm I., Diekelmann S., Molzow I., Ayoub A., Mölle M., Born J. (2011a): Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *J Neurosci.* 31(5), 1563-1569.
- Wilkinson R.T. (1964): Effects of up to 60 hours sleep deprivation on different types of work. *Ergonomics* 7(2), 175-186.
- Williams H.L., Morlock H.C., Morlock J.V. (1966): Instrumental behavior during sleep. *Psychophysiology* 2(3), 208-216.
- Willshaw D.J., Buckingham J.T. (1990): An assessment of Marr's theory of the hippocampus as a temporary memory store. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 329(1253), 205-215.
- Wilson M.A., McNaughton B.L. (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265(5172), 676-679.
- Winocur G., Moscovitch M. (2011): Memory transformation and systems consolidation. *J Int Neuropsychol Soc.* 17(5), 766-780.
- Wylie G.R., Foxe J.J., Taylor T.L. (2008): Forgetting as an active process: an fMRI investigation of item-method-directed forgetting. *Cereb Cortex* 18(3), 670-682.
- Xu J., Antion M.D., Nomura T., Kraniotis S., Zhu Y., Contractor A. (2014): Hippocampal metaplasticity is required for the formation of temporal associative memories. *J Neurosci.* 34(50), 16762-16773.
- Yang G., Lai C.S., Cichon J., Ma L., Li W., Gan W.B. (2014): Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science* 344(6188), 1173-1178.
- Zamanillo D., Sprengel R., Hvalby O., Jensen V., Burnashev N., Rozov A., Kaiser K.M., Köster H.J., Borchardt T., Worley P., Lübke J., Frotscher M., Kelly P.H., Sommer B., Andersen P., Seeburg P.H., Sakmann B. (1999): Importance of AMPA receptors for hippocampal synaptic plasticity but not for spatial learning. *Science* 284(5421), 1805-1811.

## **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Eberhard Karls Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Manfred Hallschmid durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Jan Born, Prof. Dr. Manfred Hallschmid und Dr. Gordon B. Feld.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Dr. Gordon B. Feld von mir in Zusammenarbeit mit Jan-Philipp Wriede durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. Gordon B. Feld durch mich.

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

Tübingen, den

[Viola Stahlhut]

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, im privaten wie auch universitären Umfeld, meinen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Gedankt sei als erstes Prof. Dr. Jan Born für das großzügige Überlassen des Themas und der für die Experimentalnächte benötigten Materialien. Ebenso für das Bereitstellen seines hilfreichen Teams und des geeigneten Arbeitsplatzes.

Vielen Dank an meinen engagierten Doktorvater Prof. Dr. Manfred Hallschmid für die übernommene, geduldige Betreuung meiner Doktorarbeit sowie die Offenheit und die unkomplizierte Hilfestellung zu jeder Zeit.

Besonderer Dank gilt meinem persönlichen Betreuer Dr. Gordon B. Feld, der seine freundliche und engagierte Unterstützung auch nach meinem Wegzug aus Tübingen und seinen Umzügen nach London und wieder zurück nach Deutschland weiter angeboten hat und der mir jederzeit ein hilfreicher Ansprechpartner war. Ihm habe ich die gute Organisation, die Bereitstellung der technischen Geräte (inklusive Schulung in diesen), der Aufgabenstellung, die abendlichen Schulungen in der EEG-Auswertung und die Unterstützung in der statistischen Auswertung zu verdanken. Danke für die stets konstruktive Kritik und die Hilfestellung während der klinischen Durchführung, v.a. die Bereitschaft, bei Problemen auch am späten Abend in die Schlaflabore zu kommen.

Herzlichen Dank dem gesamten Team des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die Aufnahme ins Team. Vor allem auch Frau Anja Otterbein für ihre kompetente Art der Probanden-Betreuung mit zeitnaher Vergütung.

Mein vielfacher Dank gilt Jan-Philipp Wriede für die zahlreichen gemeinsamen Datenerhebungen. Die vielfach zusammen getroffenen Vorbereitungen in den Schlaflaboren waren mit großer Freude verbunden. Ich habe seine lockere Art den Probanden gegenüber geschätzt. Trotz der intensiven Zeit hat er stets eine gute Laune präsentiert.

Danke an all meine Probanden für ihre unermüdliche Teilnahme. Ohne diese hätte meine Arbeit nicht durchgeführt werden können.

Meinen innigsten Dank spreche ich meinem Mann Philipp Stahlhut aus, der mir mit seinem Rat insbesondere bei der Durchsicht des Manuskripts und computertechnischen Fragen zur Seite stand und mich jederzeit ermunterte an der Arbeit dranzubleiben.