

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Die Wirkung einer zuckerreichen Diät auf das Schlaf-
und Lernverhalten von C57BL/6J-Mäusen**

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

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

vorgelegt von

Wendel, Stefanie Sylvia

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid
2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Schuh-Hofer

Tag der Disputation: 14.03.2022

Inhaltsverzeichnis

<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>IV</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>V</u>
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>VI</u>
<u>1. EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
1.1. Zuckerkonsum und seine Folgen	2
1.1.1. Epidemiologie	2
1.1.2. Physiologie	3
1.2. Gedächtnis	10
1.2.1. Aufbau	10
1.2.2. Lernen.....	12
1.2.3. Verhaltenstests	14
1.2.4. Die Wirkung von Zucker auf kognitive Funktionen	16
1.3. Schlaf	19
1.3.1. Einführung Schlaf	19
1.3.2. Schlafarchitektur	19
1.3.3. Schlaf und Gedächtnis.....	21
1.3.4. Schlaf, Stoffwechsel und Gedächtnis	24
1.4. Fragestellung	27
<u>2. MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>28</u>
2.1. Versuchsablauf	28
2.2. Erhebung und Auswertung der Schlafdaten	29
2.3. Durchführung der Verhaltenstests zur Objekt-Ort- und Objekt-Erkennung	34
2.4. Analyse der Verhaltenstests	36
2.5. Statistik	37
<u>3. ERGEBNISSE.....</u>	<u>38</u>
3.1. Schlaf-/Wachverhalten über 24h	38
3.2. Gedächtnisleistung bei der Objekt-Erkennung (NOR)	44
3.3. Gedächtnisleistung bei der Objekt-Ort-Erkennung (OPR)	48
<u>4. DISKUSSION.....</u>	<u>51</u>
4.1. Schlaf und Metabolismus.....	51
4.2. Gedächtnis	56
4.3. Metabolismus, Schlaf und Gedächtnis	61
<u>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>64</u>
<u>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>VII</u>
<u>7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</u>	<u>XX</u>
<u>8. VERÖFFENTLICHUNGEN</u>	<u>XXI</u>
<u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>XXII</u>
<u>LEBENS LAUF.....</u>	<u>XXIII</u>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Vorgänge bei Zuckeraufnahme	4
Abbildung 2: Weltweite Entwicklung von Übergewicht und Fettleibigkeit bei Erwachsenen im Zeitraum von 1975 bis 2016	5
Abbildung 3: (Geschätzte) Prävalenz von Übergewicht und Fettleibigkeit bei Erwachsenen in den Jahren 1975 und 2016.....	7
Abbildung 4: Einteilung des Langzeitgedächtnisses	11
Abbildung 5: Schematische zeitliche Abfolge des Versuchs.....	28
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Aufzeichnungsbox von EEG und EMG	30
Abbildung 7: EEG und EMG in der Phase Wake in Spike2	32
Abbildung 8: EEG und EMG in der Phase NREM in Spike2.....	32
Abbildung 9: EEG und EMG in der Phase REM in Spike2.....	33
Abbildung 10: EEG und EMG in der Phase PreREM in Spike2.....	33
Abbildung 11: Schematischer Ablauf des NOR-Versuchs	35
Abbildung 12: Schematischer Ablauf des OPR-Versuchs.....	35
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Verhaltensbox von oben	36
Abbildung 14: Gesamte Schlafdauer in Minuten während der aktiven Phase ..	39
Abbildung 15: Zeit im Wachzustand in Minuten während der aktiven Phase....	40
Abbildung 16: Zeit im NREM-Schlaf in Minuten während der aktiven Phase....	40
Abbildung 17: Zeit im REM-Schlaf in Minuten während der aktiven Phase	41
Abbildung 18: Diskriminationsindex im zehnmütigen Beobachtungszeitraum des NOR-Versuchs.....	44
Abbildung 19: NOR: A: Explorationszeit in der ersten Minute; B Explorationszeit in 10 Minuten; C: Distanz in der ersten Minute; D: Distanz in 10 Minuten.....	45
Abbildung 20: NOR Latenzzeit für das neue oder bekannte Objekt im Vergleich zwischen Saccharose- und Kontrollgruppe	46
Abbildung 21: Diskriminationsindex im zehnmütigen Beobachtungszeitraum des OPR-Versuchs.....	48

Abbildung 22: OPR: Latenzzeit für das neue oder bekannte Objekt im Vergleich zwischen Saccharose- und Kontrollgruppe	49
Abbildung 23: OPR A: Explorationszeit in der ersten Minute; B Explorationszeit in 10 Minuten	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frequenzbänder des EEGs.....	20
Tabelle 2: Beschreibung der Phasen Wake, NREM, REM und PreREM....	20
Tabelle 3: Schlafarchitektur zum Zeitpunkt 0, 4 und 8 Wochen.....	42
Tabelle 4: Metabolische Daten nach acht Wochen Standarddiät plus Trinkwasser oder Standarddiät plus Saccharoselösung (30%)..	43
Tabelle 5: Schlafdauer in der dreistündigen Konsolidierungsphase im Rahmen des NOR-Tests; gesamte Schlafdauer und Dauer der einzelnen Schlafphasen NREM, PreREM und REM.....	47
Tabelle 6: Schlafdauer in der dreistündigen Konsolidierungsphase im Rahmen des OPR-Tests; Gesamte Schlafdauer und Dauer der einzelnen Schlafphasen NREM, PreREM und REM.....	50

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of Variance
bzw.	beziehungsweise
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
d.h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
GLUT2	Glucose Transporter 2
GLUT5	Glucose Transporter 5
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IL-1	Interleukin-1
Inkl.	inklusive
MRT	Magnetresonanztomographie
NOR	Novel Object Recognition
NREM	Non Rapid Eye Movement
OPR	Object Place Recognition
PreREM	Phase vor Rapid Eye Movement
REM	Rapid Eye Movement
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
STD	Standardabweichung
v.a.	vor allem
VCM	Vicious Cycle Model
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Der Konsum von Zucker sowie die Zahl ernährungsbedingter Erkrankungen stellen in den letzten Jahren einen steigenden Trend dar. Bekannt ist auch, dass eine zuckerreiche Ernährung Auswirkungen auf die kognitive Leistung haben kann und dass für die Gedächtnisbildung Schlaf eine zentrale Rolle spielt. Schlaf wiederum wird von einem hohen Zuckerkonsum beeinflusst. Gedächtnis, Metabolismus und Schlaf hängen also zusammen, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen bisher nicht vollständig aufgeklärt sind. Das übergeordnete Ziel dieser tierexperimentellen Studie war es also, die Auswirkungen einer zuckerreichen Ernährung auf die Gedächtnisleistung und das Schlafverhalten und eventuelle Zusammenhänge zu untersuchen.

Dafür wurden C57BL/6J-Mäuse über mehrere Wochen mit Standarddiät plus Wasser oder mit Standarddiät plus Zuckerlösung (30% Saccharose) ernährt. Zu Beginn des Versuchs, nach vier und nach acht Wochen der jeweiligen Ernährungsform wurden EEG- und EMG-Signale abgeleitet. Damit wurde das Schlaf-/Wachverhalten über 24 Stunden sowie, am Ende der Studie, die drei Stunden Konsolidierungsphase der Gedächtnistests analysiert. Die Gedächtnistests dienten der Untersuchung des Lernverhaltens und behandelten die Objekt-Ort-Erkennung (OPR-Test, object place recognition) sowie die Erkennung bekannter Objekte (NOR-Test, novel object recognition). Hierbei wird das Gedächtnis der Tiere für räumliche Situationen sowie Objekte durch Verschieben beziehungsweise Austauschen von Objekten getestet.

Die folgende Einführung stellt zunächst die Entwicklung von Zuckerkonsum und dessen Folgen dar und geht darauffolgend auf den Aufbau des Gedächtnisses, dessen Testung und die Beeinflussung durch Zucker ein. Im Anschluss daran wird das Themengebiet Schlaf behandelt sowie dessen zentrale Wirkung auf die Gedächtnisbildung und der Zusammenhang zwischen Schlaf, Kognition und Metabolismus.

1.1. Zuckerkonsum und seine Folgen

1.1.1. Epidemiologie

Der Konsum von Zucker und zuckerhaltigen Nahrungsmitteln ist in den letzten Jahrzehnten beträchtlich angestiegen, in Deutschland von 1960 bis 2017 um knapp 15% (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2019). Zucker ist ein kostengünstiger Rohstoff und reichlich vorhanden, weshalb er in der Lebensmittelindustrie in großen Mengen eingesetzt wird (WHO, 2017a). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt, den Zuckerkonsum zu reduzieren, das heißt, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern sollte die Menge an aufgenommenen „freien Zuckern“ weniger als 10% der täglichen Energiemenge betragen, besser sogar weniger als 5% (WHO, 2015). Der Begriff „freie Zucker“ ist in diesem Zusammenhang definiert als Monosaccharide und Disaccharide, die von den Herstellern, Köchen oder Konsumenten zur Nahrung oder Getränken hinzugefügt wurden sowie die natürlich vorkommenden Zucker in Honig, Sirup, Fruchtsäften und Fruchtsaftkonzentraten (WHO, 2015).

Basierend auf den Ergebnissen der Nationalen Verzehrsstudie II beträgt der Zuckerkonsum in Deutschland bei erwachsenen Frauen rund 14% der aufgenommenen Energiemenge, bei Männern 13% (Heuer, 2018). Diese Mengen liegen deutlich über den von der WHO empfohlenen Richtlinien bezüglich des Zuckerkonsums. Die Hauptquellen für „freie Zucker“ stellen hierbei Süßwaren, Fruchtsäfte und Nektare sowie Backwaren und Limonaden dar (Heuer, 2018). Bei Kindern und Jugendlichen sind im Mittel weniger als 50% der Flüssigkeitsaufnahme pro Tag Wasser, der Rest besteht hauptsächlich aus Fruchtsäften, Limonaden, Gemüsesäften und weiteren Getränken (Kaffee, Tee, alkoholische Getränke) (Robert Koch-Institut und Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2008). Bei 12- bis 17-jährigen Jungen beträgt der Anteil von Limonade an der täglichen Trinkmenge sogar durchschnittlich 25% (Robert Koch-Institut und Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2008).

In den letzten Jahrzehnten gab es unterschiedlichste Ansätze, diesen steigenden Konsum von Zucker zu reduzieren. Dabei ging es beispielsweise darum, die

Verfügbarkeit und Bezahlbarkeit von zuckerhaltigen Produkten einzuschränken (World Cancer Research Fund International, 2015). Dies wurde zum Beispiel im Rahmen von Anpassungen der Mahlzeiten in Schulen oder auch mittels Steuern auf zuckerhaltige Getränke umgesetzt (World Cancer Research Fund International, 2015). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Aufklärung über Zuckerkonsum und seine Folgen zu betreiben. Dies in den Schulalltag miteinzubauen hat den Vorteil, dass Kinder bereits früh die Grundsätze einer gesunden Ernährung kennenlernen können. Denn die Gewohnheiten in der Ernährung, die man sich im Kindesalter und der Jugend aneignet, können bis ins Erwachsenenalter fortbestehen und so maßgeblich für die Gesundheit verantwortlich sein (Robert Koch-Institut und Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2008). In den Niederlanden wurde ein Programm in Schulen eingeführt, welches den Schülern Obst und Gemüse zur Verfügung stellte, um die Akzeptanz hierfür im Vergleich zu zuckerhaltigen Lebensmitteln zu steigern; was zur Folge hatte, dass die Schüler weniger oft ungesunde Nahrungsmittel zu sich nahmen (World Cancer Research Fund International, 2015).

1.1.2. Physiologie

Die globale Handelsliberalisierung, der Einkommensanstieg und die Verstädterung haben dazu beigetragen, dass sich der Lebensstil in der westlichen Gesellschaft verändert hat und ein Umfeld geschaffen wurde, welches eine Verringerung der körperlichen Aktivität sowie eine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten mit sich brachte, was in einer positiven Energiebilanz resultierte (Malik et al., 2013). Dieser Überschuss an Energieaufnahme basiert hauptsächlich auf einem gesteigerten Konsum von Zucker, da die Verfügbarkeit von preisgünstigen Lebensmitteln und Getränken, die häufig einen geringen Nährwert und einen hohen Energie- und Zuckergehalt aufweisen, gestiegen ist (Malik et al., 2013). Des Weiteren erhöht auch die ungenügende körperliche Aktivität, die oft mit Übergewicht einhergeht, an sich das Risiko für Folgeerkrankungen wie Typ 2 Diabetes oder Brust- und Darmkrebs und senkt die Lebenserwartung (Lee et al., 2012).

Der Zucker durchläuft nach Aufnahme verschiedene Stationen im menschlichen Körper (siehe Abb. 1). Er passiert den Magen-Darm-Trakt, wird dort verarbeitet und kann in seine einzelnen Bestandteile gespalten werden. Diese können dann über unterschiedliche Transporter in der Darmschleimhaut, z.B. GLUT2 oder GLUT5, aufgenommen werden und gelangen so vom Darm in den Blutkreislauf. Die Folge ist ein Anstieg des Blutzuckers. Vom Blut aus kann der Zucker dann gegebenenfalls mithilfe von Insulin zum Beispiel in Muskel- und Fettzellen aufgenommen werden. Die Aufnahme in die Hepatozyten der Leber ist insulinunabhängig möglich. Der aufgenommene Zucker kann dann in Muskel- und Leberzellen als Glykogen gespeichert werden und bei Bedarf wieder zu Glucose umgewandelt werden.

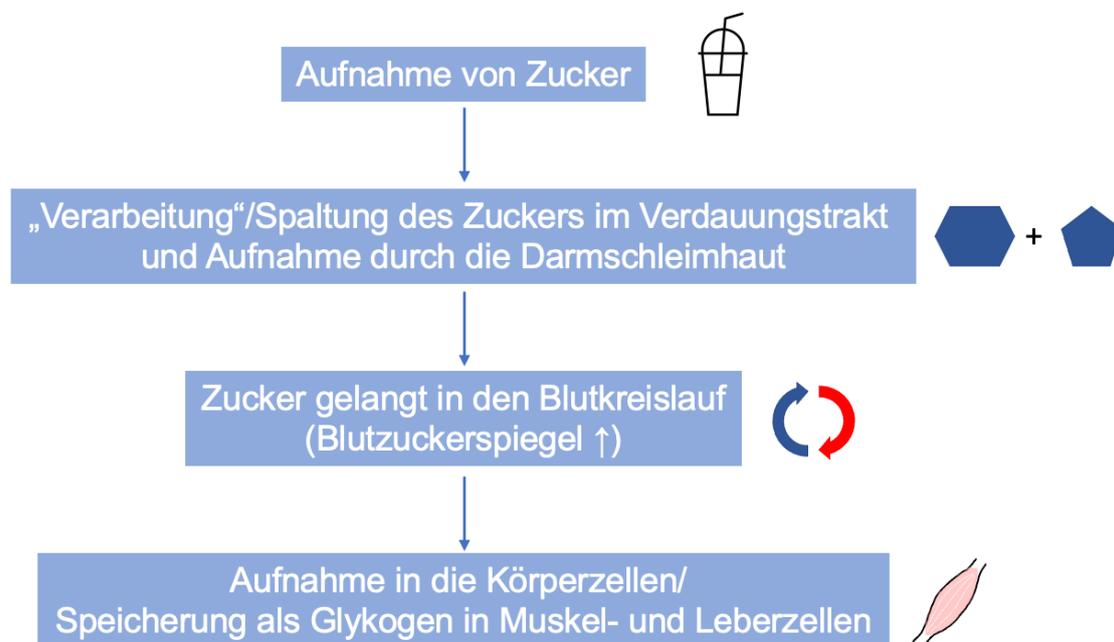


Abbildung 1: Physiologische Vorgänge bei Zuckeraufnahme; erstellt mit Microsoft PowerPoint

Die Nahrungsaufnahme ist mit einer Freisetzung von Dopamin assoziiert, wobei die Menge an Dopamin hierbei mit dem erlebten Vergnügen korreliert (Small et al., 2003). Dopamin ist Teil des Belohnungssystems und signalisiert dem Körper, eine Aktion, die bereits zur Belohnung geführt hat, zu wiederholen (Biesinger, 2019). Dadurch wird die Nahrungsaufnahme positiv bewertet und kann so auch zur vermehrten Nahrungsaufnahme führen, was wiederum zur Entwicklung von Übergewicht beiträgt.

1.1.3. Folgen von Zuckerkonsum

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass eine zuckerreiche Ernährung im Vergleich zur Kontrolldiät mit einem Anstieg des Körpergewichts einhergeht (Nakagawa et al., 2006). Diese Entwicklung kann auch beim Menschen beobachtet werden (Te Morenga et al., 2012). So ist beispielsweise der Konsum von zuckerhaltigen Getränken mit Fettleibigkeit assoziiert, sogar bereits bei Kindern (Ludwig et al., 2001).

Auch die Prävalenz von Fettleibigkeit (BMI ≥ 30) ist in den letzten Jahren stark angestiegen, laut European Society of Cardiology von 9,6% 1980 auf 22,6% 2016 in deren Mitgliedsstaaten (Timmis et al., 2020). Damit ist mehr als einer von fünf Erwachsenen adipös (Timmis et al., 2020). Die WHO konnte einen Anstieg von Übergewicht und Fettleibigkeit auch weltweit beobachten (siehe Abb. 2 und 3) (WHO, 2017c, WHO, 2017b).

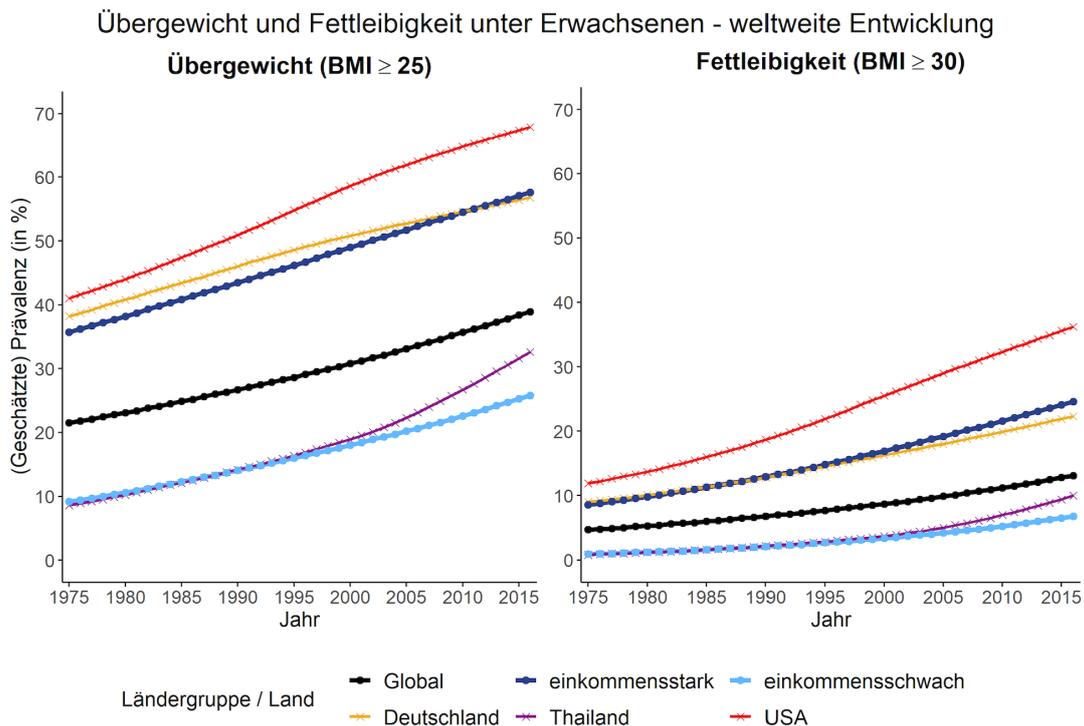
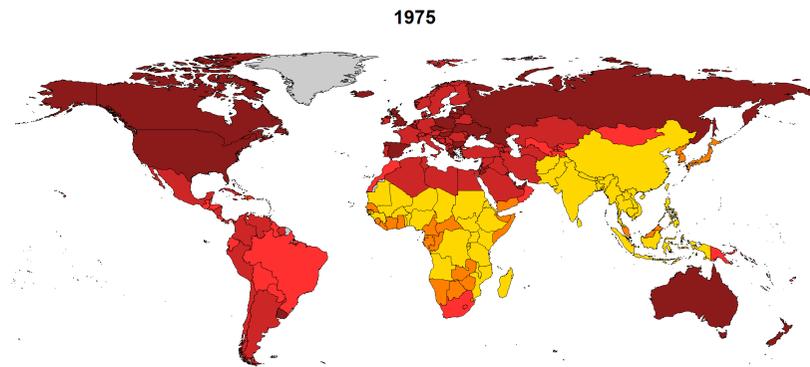


Abbildung 2: Weltweite Entwicklung von Übergewicht und Fettleibigkeit bei Erwachsenen im Zeitraum von 1975 bis 2016; Daten von WHO (2017c) und WHO (2017b); erstellt mit R

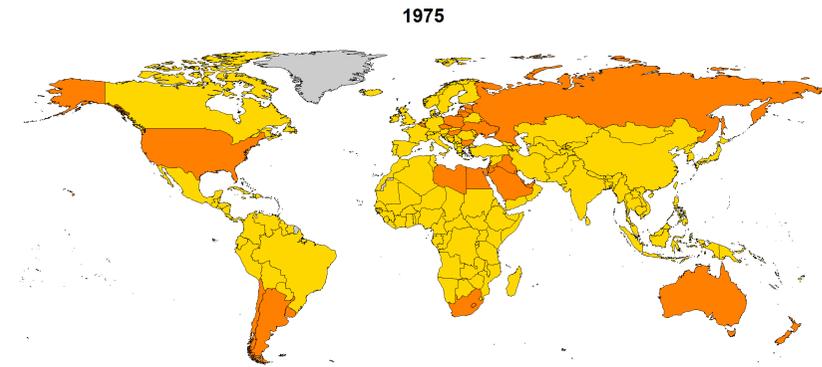
Fettleibigkeit ist ein multikausales Konstrukt, das von vielen verschiedenen Faktoren abhängt, wie beispielsweise von Ernährung, Bewegung und Genetik. Laut Daten des RKI sind in Deutschland rund 47% der Frauen und 62% der Männer übergewichtig (Schienkiewitz et al., 2017). 18 % der Erwachsenen sind sogar von Adipositas betroffen und die Prävalenz von Übergewicht sowie von Adipositas nimmt mit steigendem Alter zu (Schienkiewitz et al., 2017). Auch bei Kindern und Jugendlichen ist in Bezug auf die Gewichtsentwicklung ein steigender Trend zu beobachten, denn seit den 1990er Jahren ist der Anteil an Übergewichtigen oder Adipösen in dieser Gruppe um 50% gestiegen (Kurth und Schaffrath Rosario, 2007). In Deutschland sind 15% in dieser Altersgruppe übergewichtig oder sogar adipös (Schienkiewitz et al., 2016). Gerade in der Gruppe der Kinder Jugendlichen ist diese Entwicklung sehr besorgniserregend, da so die negativen Folgen der Fettleibigkeit und die Schädigungen an Körper und Geist schon weitaus früher beginnen und daher auch früher zu Folgeerkrankungen führen können.

Neben der Entwicklung von Fettleibigkeit hat ein übermäßiger Zuckerkonsum weitere negative Folgen. So konnte beispielsweise beobachtet werden, dass mit einer zuckerreichen Ernährung höhere systolische Blutdruckwerte einhergehen (Nakagawa et al., 2006, Hwang et al., 1987). Ein erhöhter Blutdruck kann auf Dauer die Gefäße schädigen und zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Schlaganfällen, ischämischen Herzerkrankungen oder auch Herzversagen beitragen (Hollander et al., 1977). Zusätzlich zur Hypertonie kann der Verzehr von zu viel Zucker eine Hyperinsulinämie verursachen (Nakagawa et al., 2006, Hwang et al., 1987). Reicht im Verlauf die Insulinmenge nicht mehr aus, um den vorhandenen Zucker im Blut in die Zellen zu transportieren, kommt es zur Hyperglykämie, also einem Überschuss an Zucker im Blut. Dieser Zustand bedingt eine Schädigung der Endothelzellen der Gefäße (Silambarasan et al., 2016). Dies erhöht ebenfalls das Risiko für vaskuläre Komplikationen, die sich sowohl im Herzen und im Gehirn als auch den Nieren, den Augen und weiteren Organen zeigen können (Silambarasan et al., 2016). Im Tierversuch konnte auch gezeigt werden, dass eine zuckerreiche Ernährung eine intrahepatische Akkumulation von Harnsäure und Triglyceriden verursacht sowie erhöhte

(Geschätzte) Prävalenz von Übergewicht unter Erwachsenen (BMI ≥ 25)



(Geschätzte) Prävalenz von Fettleibigkeit unter Erwachsenen (BMI ≥ 30)



Prävalenz ■ <10% ■ 10-19.9% ■ 20-29.9% ■ 30-39.9% ■ $\geq 40\%$ ■ keine Daten

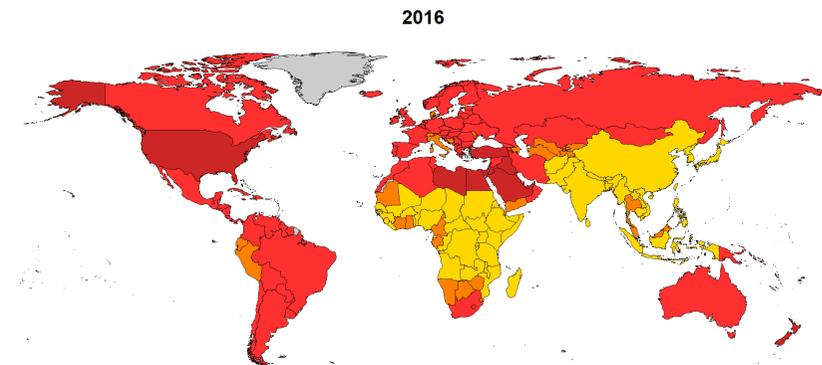
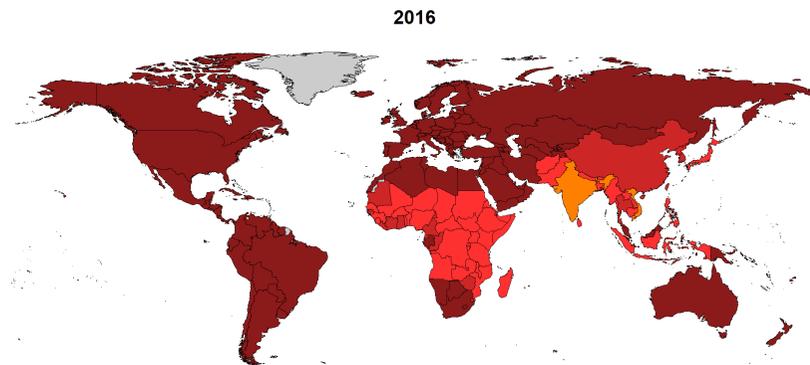


Abbildung 3: (Geschätzte) Prävalenz von Übergewicht und Fettleibigkeit bei Erwachsenen in den Jahren 1975 und 2016; Daten von WHO (2017c) und WHO (2017b); erstellt mit R

Entzündungsparameter und eine Fettlebererkrankung (Sánchez-Lozada et al., 2010). Auch in Studien am Menschen gibt es Hinweise darauf, dass die Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung mit einem erhöhten Konsum an Zucker zusammenhängt (Ouyang et al., 2008).

Eine weitere Folge des erhöhten Zuckerverzehrs ist Karies, je höher die Menge an Zucker, die im Laufe des Lebens konsumiert wird, desto größer auch die Zunahme an Karieserkrankungen (Peres et al., 2016). Selbst geringe Zuckermengen können Karies verursachen (Peres et al., 2016). Daher wird diesbezüglich empfohlen, die Menge an freien Zuckern auf unter 3% der täglich aufgenommenen Energiemenge zu beschränken (Sheiham und James, 2014), beziehungsweise sogar diese so gering wie möglich zu halten (WHO, 2015). Da ein beachtlicher Teil des aufgenommenen freien Zuckers aus Limonaden besteht, ist in diesem Zusammenhang auch zu erwähnen, dass in Softdrinks zusätzlich zum Zucker auch weitere Bestandteile, beispielsweise Säuren, zu Zahnschäden führen können (Moynihan und Petersen, 2004) und die negativen Auswirkungen dieser zuckerhaltigen Getränke so noch verstärken.

Auch die Darreichungsform des Zuckers ist entscheidend für seine Wirkung, denn es konnte gezeigt werden, dass Zucker in flüssiger Form, wie er auch in Softdrinks vorliegt, andere Auswirkungen im Körper hat als eine Diät mit festem Zucker (Ritze et al., 2014). So war im Tierversuch bei der Diät mit Zucker in flüssiger Form, im Vergleich zu festem Zucker und Kontrolldiät, ein Anstieg der täglich aufgenommenen Energiemenge zu beobachten (Ritze et al., 2014). Hinzu kommt, dass sich dabei auch eine verstärkte Expression der Transporter GLUT2 und GLUT5 und von Cholecystkinin im Ileum zeigte (Ritze et al., 2014). Der verstärkte Konsum von Zucker, vor allem in flüssiger Form, spielt also auch auf molekularer Ebene eine Rolle. Auch beim Menschen ist eine solche Entwicklung zu beobachten, denn bei Untersuchungen von Dünndarmproben konnte bei fettleibigen Versuchspersonen, im Vergleich zu schlanken Versuchspersonen, eine verstärkte Expression von GLUT2 und GLUT5 mRNA festgestellt werden (Ritze et al., 2014). Auch in Bezug auf Softdrink Konsum konnte in Untersuchungen am Menschen ein Zusammenhang zwischen dem Verzehr von

Softdrinks und einer gesteigerten Mortalität festgestellt werden (Mullee et al., 2019).

Interessant ist auch, dass sich die Veränderungen im Körper, die durch den Konsum hoher Mengen Zucker bedingt sind, wie eine Dyslipidämie, eine Insulinresistenz oder auch eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung, bereits zeigen, obwohl keine Fettleibigkeit vorliegt (Schultz et al., 2013). Die pathologischen Entwicklungen des Körpers durch zu hohen Zuckerkonsum konnten auch unabhängig von überschüssiger Energiezufuhr beobachtet werden (Roncal-Jimenez et al., 2011). Schädigungen, die aufgrund einer solchen Ernährung entstehen, können sich also bereits entwickeln, auch wenn keine beziehungsweise noch keine Gewichtszunahme zu beobachten ist. Daraus lässt sich schließen, dass die negativen Folgen des Zuckerkonsums durchaus weitreichender sind als häufig vermutet. Die enormen Steigerungen in der Menge des konsumierten Zuckers und auch die Entwicklungen im Bereich Übergewicht und Fettleibigkeit sind ein zentrales globales Problem. Daher ist es wichtig, die Mechanismen, die den daraus resultierenden pathologischen Veränderungen zu Grunde liegen, zu verstehen, um diesen entgegenzuwirken und daraus dann entsprechende Behandlungsansätze entwickeln zu können. Denn neben den bereits beschriebenen körperlichen Folgen des Zuckerkonsums ist auch eine Wirkung dessen auf die kognitiven Funktionen zu beobachten, was im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

1.2. Gedächtnis

1.2.1. Aufbau

Das Gedächtnis ist ein sehr komplexes System und ein bedeutender Gegenstand der Forschung. Es gibt uns die Möglichkeit, uns an Personen, Gegenstände und Ereignisse zu erinnern und spielt eine zentrale Rolle für die Handlungskontrolle. Dabei lässt es sich in verschiedene Bereiche unterteilen, die bereits Aufschluss darüber geben, in welchem zeitlichen Rahmen die gespeicherten Informationen wiedergegeben werden können.

In unserem Alltag prasseln ständig verschiedenste Informationen auf uns ein. Sie werden von unseren Sinnesorganen, wie zum Beispiel den Augen oder den Ohren aufgenommen. Diese sensorischen Informationen werden dann kurzzeitig „aufbewahrt“, bis sie weiter verarbeitet und in permanentere Gedächtnisinhalte umgewandelt werden können (Gruber, 2011b) oder bis sie verworfen werden. Dieser Teil des Gedächtnisses wird als sensorisches Gedächtnis oder auch Ultrakurzzeitgedächtnis bezeichnet (Gruber, 2011b). Das sensorische Gedächtnis hat eine große Kapazität, die Speicherdauer ist mit $<1s$ jedoch sehr gering, denn die Inhalte werden durch Überschreibung ständig erneuert (Pape, 2019). Diese Aktualisierung der Inhalte ist wichtig, um sich ständig an die Gegebenheiten, die die Umwelt bietet, anpassen zu können. Wird einer Information jedoch Aufmerksamkeit geschenkt, kann ihr Zerfall verhindert und sie so von den folgenden Gedächtnissystemen weiter verarbeitet werden (Gruber, 2011b).

Diese ausgewählten Informationen können dann für eine begrenzte Dauer im Kurzzeitgedächtnis gehalten werden (Pape, 2019). Seine Kapazität ist jedoch ebenfalls begrenzt, so kann beispielsweise nur eine limitierte Anzahl an Ziffern auf einmal erinnert werden (Pape, 2019). Von dort aus können die Informationen dann ins Langzeitgedächtnis überführt und dort gefestigt werden, was auch als Konsolidierung bezeichnet wird und durch Wiederholungen des jeweiligen Gedächtnisinhalts verbessert werden (Pape, 2019). In diesem Zusammenhang ist auch der Begriff Arbeitsgedächtnis zu erwähnen. Das Arbeitsgedächtnis wird

als temporärer Arbeitsbereich beschrieben, der essentiell für komplexe Denkprozesse ist (Baddeley, 2020). Es stellt demnach eine Plattform dar, auf der Gedächtnisinhalte temporär gespeichert, abgerufen und verändert werden können (Baddeley, 2020), wodurch das Verhalten situationsgemäß angepasst werden kann (Pape, 2019).

Im Langzeitgedächtnis können mit hoher Kapazität Informationen dauerhaft über Stunden bis Jahre oder auch über die gesamte Lebensspanne gespeichert werden (Pape, 2019). Es kann aufgeteilt werden in das explizite (deklarative) Gedächtnis und das implizite (non-deklarative) Gedächtnis (Gruber, 2011a) (siehe Abb. 4).

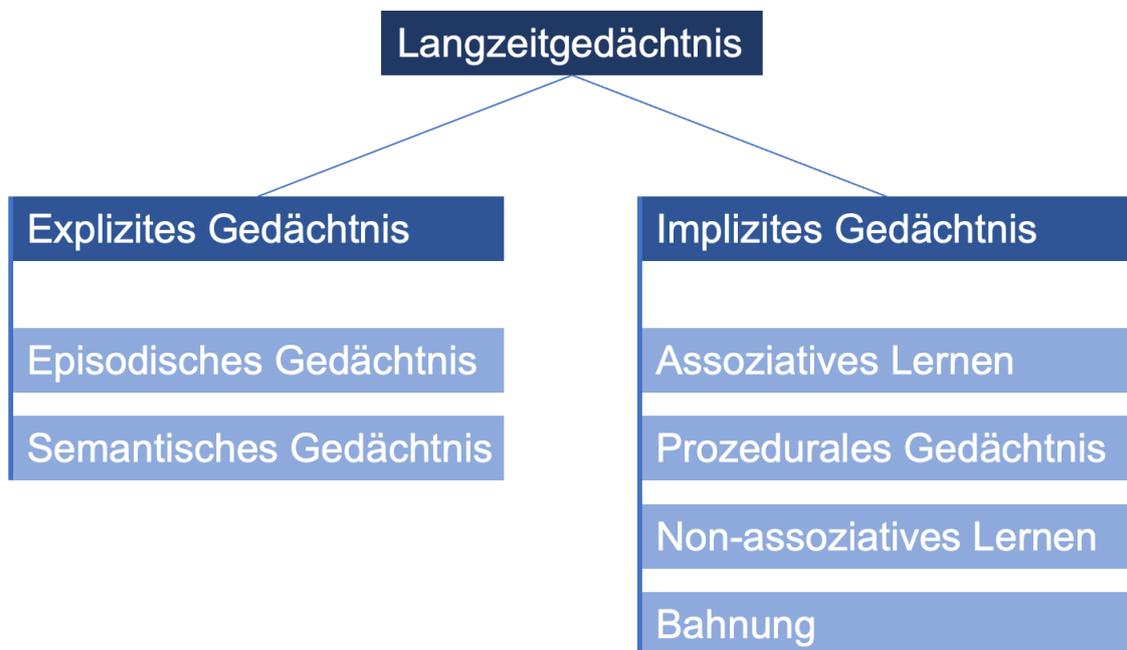


Abbildung 4: Einteilung des Langzeitgedächtnisses; angelehnt an Pape (2019); erstellt mit Microsoft PowerPoint

Das explizite Gedächtnis umfasst Informationen, die bewusstseinsfähig sind und benannt werden können (Gruber, 2011a) und teilt sich auf in episodisches und semantisches Gedächtnis (Pape, 2019). Während das semantische Gedächtnis allgemeines Wissen beinhaltet, beschreibt das episodische Gedächtnis Wissen über die eigene Biographie (Pape, 2019). Das implizite Gedächtnis beschäftigt sich mit Inhalten, die unbewusst abgerufen werden und teilt sich in vier

Untergruppen auf (Gruber, 2011a). Dazu gehört das assoziative Lernen, welches ein Erlernen von Verbindungen zwischen Reizen beschreibt (Pape, 2019). Ein Beispiel hierfür ist die klassische Konditionierung (Gruber, 2011a). Eine weitere Untergruppe ist das prozedurale Gedächtnis, welches das Erlernen und anschließende Abrufen verschiedener Abläufe und Fähigkeiten darstellt (Pape, 2019). Des Weiteren wird das non-assoziative Lernen dem impliziten Gedächtnis zugeordnet, welches die Habituation und die Sensitivierung umfasst (Gruber, 2011a). Habituation beschreibt dabei die Gewöhnung an einen unbedeutenden Reiz, auf den die Reaktion mit der Zeit abnimmt, während Sensitivierung die Zunahme der Reaktion auf einen wiederholten, häufig negativen Reiz darstellt (Gruber, 2011a). Die vierte Untergruppe ist die Bahnung, die eine Beeinflussung der Reizverarbeitung auf Basis eines vorhergehenden Stimulus beschreibt (Pape, 2019).

1.2.2. Lernen

Lernen begleitet uns das gesamte Leben, von Kindertagen bis ins Alter lernen wir. Der Begriff „Lernen“ umfasst dabei viele verschiedene Bereiche. So lernen wir beispielsweise zu laufen, aber auch uns an neue Situationen anzupassen oder uns Fakten für den nächsten Test zu verinnerlichen. Mancher dieser Lernprozesse sind wir uns bewusst, andere geschehen, ohne dass wir es bewusst wahrnehmen.

Geht es darum, definierte Informationen auswendig zu lernen, gibt es verschiedene Strategien, die es uns leichter machen, das Gelernte auch im Gedächtnis zu behalten. So gibt es zum Beispiel die Möglichkeit, die Informationen zu visualisieren und sich bildlich vorzustellen oder auch eine Kombination der Informationen im Rahmen von Merksätzen. Außerdem hat ein wiederholtes Abfragen einen großen positiven Einfluss auf die Konsolidierung des Gelernten (Karpicke und Roediger, 2008). Eine weitere Strategie ist das „Chunking“, also eine Umwandlung einzelner kleiner Informationseinheiten in größere Einheiten, was dabei helfen kann, diese Gedächtnisinhalte besser zu erinnern (Thalman et al., 2019).

Unser Gehirn besitzt die Fähigkeit, sich auf funktioneller und struktureller Ebene in Reaktion auf kognitive Anforderungen, erlebte Erfahrungen oder Umweltreize zu verändern (Li et al., 2014). Diese Fähigkeit der Neuronen, sich strukturell an Veränderungen anzupassen, nennt man neuronale Plastizität (Pelled, 2011). Diese neuronale Plastizität basiert auf verschiedenen Mechanismen. Eine zentrale Rolle spielen hierbei die Synapsen. In diesem Zusammenhang ist auch der Begriff der Langzeitpotenzierung zu erwähnen. Sie beschreibt die Veränderungen, die sich durch repetitive Stimulation an den synaptischen Übergängen zeigen (Bliss und Lomo, 1973). Dazu gehört die Erhöhung der Effizienz der synaptischen Übertragung und die Steigerung der Erregbarkeit gewisser Neuronen (Bliss und Lomo, 1973). Die Langzeitpotenzierung an den Synapsen im Hippocampus ist ein zentraler Baustein im Prozess des Lernens und des Gedächtnisses (Bliss und Collingridge, 1993). Hier ermöglichen Subtypen von Glutamat-Rezeptoren die Umwandlung von elektrischen Impulsen an der postsynaptischen Membran in chemische Signale, die prä- und postsynaptische Mechanismen aktivieren sollen, welche die synaptische Stärke anhaltend steigern (Bliss und Collingridge, 1993). Neben der Langzeitpotenzierung gibt es auch den Prozess der Langzeitdepression, eine synaptische Funktion, welche ebenfalls eine wichtige Rolle in der Gedächtnisbildung spielt (Dudek und Bear, 1992). Sowohl Langzeitpotenzierung als auch -depression gehen neben funktionellen Veränderungen der Hirnaktivität auch mit strukturellen Veränderungen der Neuronenarchitektur einher, wie beispielsweise der Neubildung und Elimination von Synapsen (Poo et al., 2016). Außerdem korreliert die Langzeitpotenzierung mit dem Wachstum neuer dendritischer Dornfortsätze an den postsynaptischen Dendriten (Engert und Bonhoeffer, 1999).

Auch in der Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich die durch Lernen induzierten Veränderungen im Gehirn darstellen (Draganski et al., 2004). Beim Erlernen einer motorisch-koordinativen Fähigkeit, beispielsweise dem Jonglieren, konnten signifikante beidseitige Veränderungen der grauen Substanz im Gehirn der Jongleure, im Vergleich zur Kontrollgruppe, gefunden werden (Draganski et al., 2004). Diese strukturelle Veränderung zeigte sich

selektiv in den Hirnarealen, die komplexe visuelle Bewegungen verarbeiten und war nach einer dreimonatigen Dauer ohne neues Lernen in diesem Feld wieder zurück gegangen (Draganski et al., 2004). Lernen ist demnach ein dynamischer Prozess und passt sich ständig den vorliegenden Gegebenheiten an. Auch beim Erlernen hauptsächlich kognitiver Fähigkeiten erfährt das Gehirn eine strukturelle Veränderung (Schlegel et al., 2012). So konnte beim Lernen einer neuen Fremdsprache bei Erwachsenen eine Reorganisation der weißen Substanz in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns gezeigt werden (Schlegel et al., 2012). Wo und wie sich unser Gehirn strukturell verändert, hängt also maßgeblich damit zusammen, was wir lernen. Diese Veränderung der Hirnstruktur, gerade bei Erwachsenen, zeigt, dass die vormalige Lehrmeinung, dass das erwachsene Gehirn sich lediglich durch Alterung und pathologische Prozesse morphologisch verändert, nicht mehr tragbar ist (Draganski et al., 2004).

1.2.3. Verhaltenstests

Am Menschen werden die Funktionen der unterschiedlichen Hirnregionen über spezifische Tests untersucht, indem Aufgaben gestellt werden, für deren Lösung die Funktionsfähigkeit dieser Regionen notwendig ist. So zum Beispiel der 4-Berge-Test, mit welchem das Gedächtnis anhand von computergenerierten Landschaften mit vier Bergen getestet werden kann (Hartley et al., 2007). Damit können unterschiedliche Bereiche untersucht werden, zum einen das räumliche Gedächtnis, indem die vier Berge aus verschiedenen Perspektiven zugeordnet werden müssen, zum anderen nicht-räumliche Gedächtnisinhalte innerhalb dieser Landschaften, wie beispielsweise die Farbe der Vegetation oder die Wetterlage wiederzuerkennen (Hartley et al., 2007).

Im Tiermodell gibt es verschiedene andere Tests, um das Verhalten zu untersuchen. Ein Beispiel hierfür ist das Wasserlabyrinth nach Morris, bei dem Ratten in einer blickdichten Flüssigkeit eine Plattform unterhalb der Wasserlinie finden müssen, um sich an Land zu retten (Morris, 1981). Anstatt unsystematisch durch das Wasser zu schwimmen, lernen die Ratten schnell, die Plattform direkt anzuschwimmen, selbst wenn sie an unterschiedlichen Positionen ins Wasser

gesetzt werden (Morris, 1981). Viele dieser Tests, unter anderem auch das Wasserlabyrinth, arbeiten mit emotional besetzten und stressigen Situationen (Vogel-Ciernia und Wood, 2014). Die Testverfahren können bei den Tieren endokrine Reaktionen wie zum Beispiel Stress-Reaktionen auslösen, welche die Gedächtnisleistung beeinflussen (Morris, 1984, Vogel-Ciernia und Wood, 2014).

Um diese mögliche Beeinflussung bei der Testung des Gedächtnisses gering zu halten, gibt es Tests des Gedächtnisses und des Lernverhaltens, die auf der Präferenz der Nager für neue und umgestellte Objekte basieren und in dieser Studie angewandt wurden (Vogel-Ciernia und Wood, 2014). Die Objekt-Ort-Erkennung (auch Object Place Recognition, OPR) und die Erkennung neuer Objekte, die Objekt-Erkennung (auch Novel Object Recognition, NOR), sind zwei häufig verwendete Tests zur Untersuchung der Funktion der Hirnregionen, die eine Rolle bei Gedächtnisprozessen spielen (Denninger et al., 2018). Der grobe Ablauf dieser beiden Tests besteht darin, dass die Tiere in der Testarena an zwei Objekte gewöhnt werden, worauf eine mehrstündige Pause-Phase folgt. Im Anschluss daran findet die Test-Phase statt, die sich zwischen OPR und NOR unterscheidet. Bei der Object Place Recognition wird der Ort eines der Objekte verändert, bei der Novel Object Testung wird eines der Objekte ausgetauscht. In dieser Testphase wird die Explorationszeit der Tiere bezüglich der Objekte analysiert. Aufgrund der Präferenz der Tiere für neue Objekte kann anhand des Explorationsverhaltens auf das Lernverhalten geschlossen werden.

Die in der Literatur verbreitete Meinung besagt, dass OPR vorrangig das räumliche Gedächtnis widerspiegeln und Hippocampus-abhängig sei, während NOR nicht-räumliche Gedächtnisinhalte behandeln und auf multiplen Hirnregionen beruhen, jedoch Hippocampus-unabhängig sei (Denninger et al., 2018). Sawangjit et al. (2018) konnten jedoch zeigen, dass der Hippocampus auch bei den bisher für Hippocampus-unabhängig gehaltenen Gedächtnisinhalten, wie der NOR-Testung, eine tragende Rolle spielt. Eine nähere Ausführung dieser Zusammenhänge erfolgt im Abschnitt Schlaf und Gedächtnis (1.3.2.).

1.2.4. Die Wirkung von Zucker auf kognitive Funktionen

Zucker hat, wie bereits beschrieben, vielfältige Wirkungen auf unseren Körper. Dabei wirkt er sich auch auf die kognitiven Fähigkeiten aus. So zeigten Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen hohem Konsum von Zucker und schlechterer kognitiver Funktion (Chong et al., 2019). Dabei war vor allem eine Beeinträchtigung der Leistung in Hippocampus-abhängigen Gedächtnisbereichen zu erkennen, also der Objekt-Ort-Erkennung, des räumlichen Gedächtnisses (Beilharz et al., 2014). Bereits in der Schwangerschaft sowie in der Kindheit kann die gesteigerte Aufnahme von Zucker die Kognition beeinflussen (Cohen et al., 2018). Ist man hohen Mengen an Zucker schon in frühen Phasen des Lebens, in der Kindheit, ausgesetzt, wie in Form von zuckerhaltigen Getränken, kann das Gedächtnis langanhaltend bis ins spätere Leben beeinträchtigt sein (Noble et al., 2019). Diese negativen Folgen für die Gedächtnisfunktion treten sogar bereits bei Zuckermengen auf, die das Gewicht noch nicht beeinflussen (Noble et al., 2019). Tierstudien konnten zeigen, dass diese beschriebene Beeinflussung des Gedächtnisses des Kindes bei hohem Zuckerkonsum in der Schwangerschaft mit einer Störung der Regulation und Zusammensetzung der NMDA-Rezeptoren im medialen präfrontalen Kortex zusammenhängt (Mizera et al., 2021). NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (Shimizu et al., 2000). Des Weiteren konnten Untersuchungen am Tiermodell zeigen, dass ein langfristiger Zuckerkonsum zu einer hyperlokomotorischen Reaktion auf Neues führen kann, was den Symptomen bei Aufmerksamkeitsdefizitstörungen ähnelt (Beecher et al., 2021). Zudem trat hier eine Veränderung der Neurogenese im Hippocampus auf mit einer Abnahme der Proliferation und Differenzierung von Neuronen im Gyrus dentatus, was darauf schließen lässt, dass erhöhter Zuckerkonsum möglicherweise das Risiko für die Entwicklung von Hyperaktivität und anhaltenden kognitiven Defiziten erhöhen könnte (Beecher et al., 2021).

Auch in Bezug auf das Verhalten wirkt sich ein gesteigerter Zuckerkonsum negativ aus. So konnten Untersuchungen an Schülern einen gesteigerten Konsum von zuckerhaltigen Softdrinks mit Problemen des Verhaltens, der

Emotionen und des Umgangs in einer Gruppe Gleichaltriger in Verbindung bringen (Geng et al., 2020). Allerdings wirkt sich Zucker nicht nur auf soziale Verhaltensweisen aus, er kann auch suchtähnliches Verhalten auslösen, dessen Auswirkungen, Entzug und Rückfall denen eines Missbrauchs von Drogen ähneln (Wideman et al., 2005). Diese Auswirkungen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Fettleibigkeit (Wideman et al., 2005).

Neben der körperlichen, leidet auch die mentale Gesundheit unter gesteigertem Konsum von Zucker. In einer Studie über mehrere Länder hinweg konnte eine hochsignifikante Korrelation zwischen Zuckerkonsum und der jährlichen Rate an Depressionen gefunden werden (Westover und Marangell, 2002). Auch der Entzug von Zucker kann Depressionen und angstähnliches Verhalten auslösen über eine Hochregulation des Kaliumkanals Kir2.1 im Nucleus accumbens, was im Tierversuch gezeigt werden konnte (Kim et al., 2018). Die Aufnahme von zuckerreicher Nahrung und Getränken ist also mit einem negativen Effekt auf die langfristige psychische Gesundheit assoziiert und legt nahe, dass die Gesundheit von einer geringeren Menge an aufgenommenem Zucker profitieren könnte (Knüppel et al., 2017).

Auch andere, häufig koexistente Faktoren bei erhöhtem Zuckerkonsum wie Fettleibigkeit oder Hypertonie, gehen mit der Entwicklung kognitiver Defizite einher (Knopman et al., 2001, Erion et al., 2014). Das Fettgewebe bei Adipositas setzt proinflammatorische Zytokine, wie z.B. IL-1, frei, welche Defizite in der synaptischen Plastizität und der kognitiven Leistung auslösen können (Erion et al., 2014). Durch die genannte Hypertonie als begleitenden Risikofaktor kann es über die Zeit zu einer vaskulären Demenz kommen, bei der die kognitive Leistungsfähigkeit ebenfalls eingeschränkt ist (Knopman et al., 2001). Ist es bereits zu einer diabetischen Stoffwechsellage gekommen, die aus erhöhtem Zuckerkonsum hervorgehen kann, können weitere Beeinträchtigungen der Kognition folgen. So kann es beispielsweise zur Schädigung der Blut-Hirn-Schranke kommen (Bogush et al., 2017). Dadurch wird die Entstehung der diabetischen Enzephalopathie und anderer diabetesbezogener Schädigungen des Zentralen Nervensystems vorangetrieben (Bogush et al., 2017). Zudem kann

in diesem Zusammenhang eine kognitive Verschlechterung im Rahmen Glukokortikoid-vermittelter Defizite der neuronalen Plastizität und der Neurogenese auftreten sowie eine Schädigung der Funktion des Hippocampus bedingt werden (Stranahan et al., 2008).

Da für die Gedächtnisbildung und die Lernvorgänge Schlaf eine zentrale Rolle spielt, wird dieser im folgenden Kapitel behandelt und so die Zusammenhänge zwischen Gedächtnis, Schlaf und Zucker dargestellt.

1.3. Schlaf

1.3.1. Einführung Schlaf

Wir Menschen verbringen circa ein Drittel unserer Lebenszeit im Schlaf. In dieser Zeit sind unser Bewusstsein und die Reaktionsfähigkeit auf Umweltreize eingeschränkt (Fenton, 1976). Der Unterschied zu Zuständen wie beispielsweise einer tiefen Narkose oder einem Koma besteht darin, dass wir trotz allem in der Lage sind, aus diesem Schlaf durch entsprechende Reize geweckt zu werden (Fenton, 1976). Im Schlaf kommt es darüber hinaus zu Veränderungen der vegetativen und metabolischen Funktionen. Im Non-REM-Schlaf (NREM) sind die Körperfunktionen im Vergleich zum Wachzustand heruntergefahren (Van Cauter et al., 2008), wohingegen sie im REM-Schlaf eher gesteigert sind (Malhotra und Avidan, 2014) (siehe Tabelle 2).

Der Schlaf hat hierbei ganz unterschiedliche Funktionen. Zum einen ist er ein Stadium der Regeneration für unseren Körper und dient ihm beispielsweise zur Gewebeerneuerung (Oswald, 1980), zum anderen dient er der „Reorganisation der neuronalen Aktivität“ (Hobson, 2005). Eine zentrale Funktion des Schlafs ist hierbei die Gedächtnisbildung (Born und Wilhelm, 2012, Diekelmann und Born, 2010, Wadhwa et al., 2017).

Da der Schlaf also eine zentrale Rolle, auch in der Gedächtnisbildung, spielt, ist es von Relevanz, diesen näher zu untersuchen und somit auch weitere Erkenntnisse in der Erforschung der Gedächtnisprozesse zu erlangen. Untersucht wird der Schlaf mittels Elektroenzephalografie (EEG).

1.3.2. Schlafarchitektur

Mithilfe des EEGs werden Hirnstromwellen verschiedener Frequenzen aufgezeichnet. Die Frequenz ist definiert als die Anzahl der Wiederholungen einer sich wiederholenden Welle in einer bestimmten Zeitperiode, typischerweise 1 Sekunde, also Zyklen pro Sekunde in Hertz (Hz) (Malhotra und Avidan, 2014). Anhand dieser Frequenzen können die Wellen in Frequenzbänder eingeteilt werden (siehe Tabelle 1). Diese Frequenzbänder treten in unterschiedlichen

Häufigkeiten in den jeweiligen Schlafphasen auf. Die einzelnen Schlafphasen sind in Tabelle 2 näher beschrieben.

Tabelle 1: Frequenzbänder des EEGs; Daten aus Chokroverty et al. (2014) und Malhotra und Avidan (2014)

Frequenzband	Frequenzbereich
Gamma	30 - 45 Hz
Beta	> 13 Hz
Alpha/Sigma	8 - 13 Hz
Theta	4 - < 8 Hz
Delta	< 4 Hz

Tabelle 2: Beschreibung der Phasen Wake, NREM, REM und PreREM

Schlafphase	Beschreibung
Wake	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Wellen und Beta-Wellen (Chokroverty et al., 2014, Malhotra und Avidan, 2014) • Bei geschlossenen Augen vorwiegend Alpha-Wellen (Malhotra und Avidan, 2014) • Die Maus bewegt sich, ist körperlich und geistig aktiv
NREM	<ul style="list-style-type: none"> • v.a. Delta-Wellen (Malhotra und Avidan, 2014) • Vorkommen von Schlafspindeln (Malhotra und Avidan, 2014) • Tiefer Schlaf (Malhotra und Avidan, 2014) • Regeneration (Malhotra und Avidan, 2014) • Träumen (diffuses Träumen, 20% der Träume) (Malhotra und Avidan, 2014) • Gedächtniskonsolidierung (Ritter et al., 2015)

REM	<ul style="list-style-type: none"> • v.a. Theta-Wellen, teils Alpha-Wellen, jedoch 1-2 Hz langsamer als im Wachzustand (Malhotra und Avidan, 2014) • „paradoxe Schlaf“ (Malhotra und Avidan, 2014) • Augenbewegungen, während Körper paralytisch (Malhotra und Avidan, 2014) • Physiologische Aktivität steigt: Blutdruck und Herzrate steigt, irreguläre Atmung, Sauerstoffbedarf des Gehirns steigt, Männer Erektionen/ Frauen klitorale Erektionen (Malhotra und Avidan, 2014) • Nach Erwachen aus dieser Schlafphase häufig Berichte über lebhaftere Träume (Malhotra und Avidan, 2014, Fenton, 1976) • Gedächtniskonsolidierung (Soto-Rodriguez et al., 2016)
PreREM	<ul style="list-style-type: none"> • Übergang von NREM zu REM • Frequenzbild gemischt zwischen diesen beiden Phasen

Neben den EEG-Wellen wird zusätzlich parallel ein Elektromyogramm (EMG) abgeleitet, um Informationen über die Muskelaktivität zu erhalten, welche für die Einordnung in die jeweilige Phase relevant ist. Jede Phase hat dabei ihr eigenes charakteristisches Muster aus EEG- und EMG-Wellen. Diese werden im Abschnitt Material und Methoden näher beschrieben.

1.3.3. Schlaf und Gedächtnis

Der Prozess der Gedächtnisbildung besteht grob gesehen aus drei Phasen (Rasch und Born, 2013). In der ersten Phase, der Enkodierung, wird der Reiz wahrgenommen und führt zur Bildung einer neuen Gedächtnisspur (Rasch und Born, 2013). In der zweiten, der Konsolidierungsphase, findet eine Stabilisierung dessen statt, was dann in der dritten Phase abgerufen wird (Rasch und Born, 2013). In Bezug auf die gedächtnisbildende Funktion des Schlafes wird hier die Theorie der synaptischen Homöostase angeführt: Diese geht zum Einen auf der

Gedächtnisbildung zugrundeliegende Vorgänge wie der Veränderung von Stärke und Anzahl der Synapsen zwischen Neuronen ein, beschreibt zum Anderen aber auch die Verbindung von synaptischer Potenzierung und der homöostatischen Regulation der Slow-Wave-Aktivität, denn je mehr synaptische Potenzierung während der Wachphase stattgefunden hat, desto stärker der Anstieg der Slow-Wave-Aktivität während des darauffolgenden Schlafs (Tononi und Cirelli, 2003). Die Slow-Wave-Aktivität im Kortex während des Schlafs bedingt zudem ein aktives Downscaling der Synapsen, was sich vorteilhaft für die zellulären Funktionen und die Verbesserung der Leistung durch die im Schlaf ablaufenden Vorgänge zeigt (Tononi und Cirelli, 2003). Dabei wird die synaptische Stärke durch wiederholte Sequenzen von Depolarisation und Hyperpolarisation auf ein Basisniveau heruntergeregelt, was bezüglich der aufzubringenden Energie nachhaltig ist und die graue Substanz effizient nutzt (Tononi und Cirelli, 2006). Bezüglich der Gedächtniskonsolidierung ist eine weitere zentrale Theorie zu nennen, die Hypothese zur aktiven Systemkonsolidierung, die davon ausgeht, dass die Konsolidierung des Gedächtnisses während des Schlafs über wiederholte Reaktivierung der neu gelernten Gedächtnisinhalte bedingt wird (Rasch und Born, 2013). Diese Reaktivierungen treten während der Slow-Wave-Aktivität auf und vermitteln die temporär gespeicherten Gedächtnisinhalte in die Langzeitspeicher, was mit einer qualitativen Reorganisation einher geht, welche in einem synaptischen Konsolidierungsprozess stabilisiert werden muss, von dem man annimmt, dass er in den darauffolgenden REM-Phasen stattfindet (Rasch und Born, 2013).

Kurze Schlafphasen unmittelbar nach der Aufnahme der gelernten Informationen können dazu beitragen, dass zum Beispiel emotionale Erinnerungen über Jahre hinweg gespeichert werden können (Wagner et al., 2006). Setzt man Lebewesen unter Schlafentzug, konnte beobachtet werden, dass ihre Gedächtnisleistung beeinträchtigt ist (Tempesta et al., 2017). Der Schlafentzug bedingt eine Hemmung der Gedächtnisfunktion auf zellulärer und molekularer Ebene, wodurch die Langzeitpotenzierung der synaptischen Stärke eingeschränkt wird (McDermott et al., 2003). Zudem ist eine reduzierte Schlafdauer mit subtilen Veränderungen in der Mikroarchitektur der weißen Substanz des Gehirns

verbunden (Khalsa et al., 2017). „Reduzierte Schlafdauer“ ist in der Literatur unterschiedlich definiert. Im Falle von Khalsa et al. (2017) (siehe oben) wurde eine Schlafdauer von weniger als ≈ 7 Stunden pro Tag als geringe Schlafdauer definiert und der Zusammenhang zwischen Schlafdauer und beobachteter Veränderung der Mikroarchitektur der weißen Substanz zusätzlich als Korrelation dargestellt.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Konsolidierung der Gedächtnisinhalte in der OPR-Testung von Schlaf abhängt (Binder et al., 2012) und dass bei Schlafentzug die Objekt-Ort-Erkennung (OPR), nicht aber die Objekt-Erkennung (NOR) eingeschränkt ist (Ishikawa et al., 2014). Neuere Untersuchungen jedoch zeigen, dass auch die für Hippocampus-unabhängig gehaltenen Gedächtnisinhalte von Schlaf und von Hippocampus-abhängigen Mechanismen während des Schlafs abhängen (Sawangjit et al., 2018). So ist zu beobachten, dass die medikamentöse Deaktivierung des Hippocampus während der Schlafphase nach der Enkodierung die schlafinduzierte Verbesserung der Objekt-Erkennung unterband, während die Deaktivierung vor der Enkodierung oder vor dem Gedächtnisabruf keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung hatte, was darauf schließen lässt, dass die beiden letzteren Phasen im Rahmen der Objekt-Erkennung Hippocampus-unabhängig sind (Sawangjit et al., 2018). Der Hippocampus ist eine zentrale Struktur im Bereich der Gedächtniskonsolidierung. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass sich die neuronale Aktivität, die während der Exploration neuer Umgebungen im Hippocampus detektiert werden kann, auch im darauffolgenden Schlaf zeigt (Wilson und McNaughton, 1994). Die im Wachzustand erlangten Informationen werden während des Schlafs also in den hippocampalen Schaltkreisen reaktiviert, was mit der Funktion der Gedächtniskonsolidierung in Verbindung gebracht wird (Wilson und McNaughton, 1994). Auf der bedeutenden Funktion für die Gedächtniskonsolidierung des Hippocampus basiert auch der Object Recognition Test (Denninger et al., 2018). Der Novel Object Test hängt jedoch von multiplen Hirnregionen ab (Denninger et al., 2018), wie beispielsweise auch von parahippocampalen Strukturen wie dem perirhinalen Kortex (Hammond et

al., 2004), neueren Untersuchungen nach aber auch mit einer Beteiligung des Hippocampus (Sawangjit et al., 2018).

Neben der Schlafdauer ist auch die Schlafarchitektur von entscheidender Bedeutung für die Gedächtnisbildung, so spielt hierbei beispielsweise der NREM-Schlaf eine zentrale Rolle (Born und Wilhelm, 2012). In dieser Phase werden die Erinnerungen sowohl reaktiviert und damit konsolidiert, als auch selektiert für ihren Weg in das Langzeitgedächtnis, auf dem sie zudem qualitative Veränderungen erfahren können (Born und Wilhelm, 2012). Vor allem NREM-Schlaf in den ersten beiden Stunden nach Enkodierung trägt dazu bei, die Gedächtnisinhalte langfristig zu festigen (Sawangjit et al., 2020). Auch dem REM-Schlaf wird eine Funktion in der Gedächtnisbildung zugeschrieben (Diekelmann und Born, 2010). Es konnte gezeigt werden, dass während dieser Schlafphase eine Reorganisation der Dornfortsätze an den Dendriten der Neurone zu beobachten ist, eine selektive Eliminierung und Stärkung der neu gebildeten Fortsätze und Synapsen, was wiederum die Gedächtniskonsolidierung beeinflusst (Li et al., 2017).

Die Beziehung zwischen Schlaf und Gedächtnis wird zudem auch von Aspekten des Stoffwechsels beeinflusst, was im folgenden Abschnitt näher erläutert wird.

1.3.4. Schlaf, Stoffwechsel und Gedächtnis

Bereits kurzzeitiger Schlafmangel hat einen Einfluss auf den Glucosehaushalt (Schmid et al., 2007). Dabei ist vor allem die exokrine Funktion des Pankreas mit seiner Hormonproduktion betroffen, so zeigt sich beispielsweise die Konzentration von Glucagon und dem C-Peptid reduziert (Schmid et al., 2007), welche beide im Pankreas gebildet werden. Glucagon ist Teil des Glucosestoffwechsels und hat unter anderem die Funktion, bei Bedarf Glucose durch Gluconeogenese und Glykogenolyse aus der Leber zu mobilisieren. C-Peptid ist ein Eiweiß, das bei der Spaltung von Insulin entsteht und damit Aufschluss über die Konzentration an körpereigenem Insulin geben kann. Zudem ist bei Schlafmangel eine Steigerung des appetitsteigernden Hormons Ghrelin sowie eine Verminderung des appetithemmenden Hormons Leptin zu

beobachten (Spiegel et al., 2004). Es zeigt sich ein verstärktes Hungergefühl und Appetit vor allem auf kohlenhydratreiche Nahrung (Spiegel et al., 2004). Der Drang, Nahrung zu sich zu nehmen, kann hier unabhängig vom Level der Plasmaglukose entstehen (Benedict et al., 2012). Des Weiteren ist eine Steigerung des Sympathikotonus zu beobachten, was sich negativ auf den Blutdruck, die kardiale Situation und die Nierenfunktion auswirken kann (Spiegel et al., 1999). Ein gestörtes Schlafverhalten ist also sowohl mit einer negativen Beeinflussung der metabolischen Funktionen als auch einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses wie oben beschrieben verbunden.

Bei Untersuchungen des Schlafverhaltens von Kindern fiel auf, dass der Konsum von Lebensmitteln mit hohem glykämischen Index vor dem Zubettgehen mit einer Erhöhung der Arousals (Weckreaktionen), vor allem in der ersten Nachthälfte, einhergeht, was die Schlafqualität beeinträchtigen kann (Jalilolghadr et al., 2011). Da eine zuckerreiche Ernährung auch mit kognitiven Defiziten einhergeht (Cohen et al., 2018), stellt sich hier die Frage, inwiefern diese Effekte zusammenhängen könnten, ob die Beeinträchtigung der Schlafqualität durch Zucker also beispielweise eine Verschlechterung des Gedächtnisses bedingen könnte. Außerdem konnte eine Verbindung zwischen reduzierter Schlafqualität und Übergewicht beziehungsweise Fettleibigkeit festgestellt werden, in der Gruppe der Übergewichtigen/Fettleibigen zeigte sich eine Beeinträchtigung des NREM-Schlafs (Pacheco et al., 2017). In dieser Gruppe war zudem eine negative Korrelation zwischen NREM-Schlafdauer und Insulinresistenz zu sehen (Pacheco et al., 2017). Eine reduzierte Schlafdauer ist mit einer Reduzierung der Insulinsensitivität assoziiert (Wilms et al., 2019). Bedeutend hierbei ist, dass eine geringere Insulinsensitivität bzw. eine höhere Insulinresistenz einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 darstellt (Lillioja et al., 1993). Dieser wichtige Parameter kann dann als therapeutischer Richtwert bei festgestellter Hyperglykämie beziehungsweise einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 verwendet werden (Taylor, 2012). Sowohl Fettleibigkeit als auch Diabetes mellitus Typ 2 sind mit kognitiven Defiziten verbunden (Knopman et al., 2001, Erion et al., 2014), was hier wieder

den möglichen Zusammenhang von Schlaf, Gedächtnis und metabolischen Vorgängen nahelegt.

Sowohl die kognitive Leistungsfähigkeit als auch der Energiestoffwechsel hängen also mit dem Schlaf zusammen. Die rasanten Entwicklungen bezüglich des Zuckerkonsums und Übergewichts bzw. Fettleibigkeit mit deren Folgeerkrankungen zeigen die Wichtigkeit, die Grundlagen dieser körperlichen Veränderungen zu erforschen, denn ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen kann auch Fortschritte in der Behandlung bedeuten und so einen wichtigen Schritt in der Bekämpfung dieser weltweiten Problematik erreichen.

1.4. Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, wie sich eine über mehrere Wochen verabreichte zuckerreiche Diät auf das Lern- und Schlafverhalten von C57BL/6J-Mäusen auswirkt. Es wurde angenommen, dass die zuckerreiche Diät im Vergleich zur Standarddiät die Gedächtnisleistung von Mäusen in Verhaltenstests sowie das Schlafverhalten verschlechtert und dass beide Effekte zusammenhängen. Ein entsprechendes Muster von Ergebnissen könnte vor dem Hintergrund der bekannten förderlichen Effekte des Schlafs auf das Gedächtnis darauf hindeuten, dass abträgliche Effekte des langfristigen Konsums zuckerreicher Nahrung auf die Gedächtnisleistung auf einer Veränderung des Schlafverhaltens basieren könnten. Das übergeordnete Ziel dieser Studie war es also, die Zusammenhänge zwischen Metabolismus, Gedächtnis und Schlaf weiter zu erforschen. Aus den Ergebnissen der Studie und damit einem tieferen Verständnis der beschriebenen Zusammenhänge könnte sich zum einen die Möglichkeit ergeben, frühe Hinweise auf das Auftreten von Folgeschäden zuckerreicher Ernährung zu entdecken, bevor Fettleibigkeit, massive kognitive Defizite oder auch Diabetes mellitus Typ 2 entstehen. Zum anderen könnten entsprechende Erkenntnisse in Zukunft als Grundlage für Präventions- und Behandlungsansätze bei kognitiven Störungen dienen, in denen Schlafhygiene eine Rolle spielt.

In dieser Studie wurden bei C57BL/6J-Mäusen nach vier und nach acht Wochen andauernder zuckerreicher Diät (Trinkwasser mit 30% Saccharose plus Standarddiät im Vergleich zu Trinkwasser plus Standarddiät) EEG- und EMG-Wellen abgeleitet, um das Schlaf-/Wachverhalten über 24 Stunden zu untersuchen. Zudem wurde nach acht Wochen die Gedächtnisleistung mithilfe von Verhaltenstests zur Objekt-Erkennung (NOR) und zur Objekt-Ort-Erkennung (OPR) untersucht. Zwischen der Enkodierungsphase und der Abrufphase beider Tests lag jeweils eine dreistündige Behaltensphase, in der die Tiere schlafen durften. Ausgewertet wurde das 24-stündige Schlaf-/Wachverhalten, die Gedächtnisbildung im NOR- und im OPR-Test sowie das Schlaf-/Wachverhalten während der Behaltensphase.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchsablauf

Zweiundzwanzig männliche, 10 Wochen alte C57BL/6J-Mäuse wurden randomisiert in zwei Gruppen von jeweils 11 Tieren unterteilt. Eine Gruppe wurde mit zuckerreicher Lösung (30% Saccharose im Trinkwasser) und Kontrolldiät, die andere Gruppe mit Wasser und Kontrolldiät gefüttert. Die Kontrolldiät war phytoöstrogenarm, d.h. es waren keine pflanzlichen Stoffe enthalten, die den hormonellen Kreislauf der Tiere beeinflussen können. Es wurden nur männliche Mäuse verwendet, da bei weiblichen Tieren zyklusabhängig Hormonschwankungen auftreten. Schwankungen von Hormonen, zum Beispiel Glucocorticoide betreffend, können die Hippocampus-abhängigen Gedächtnisinhalte beeinflussen (de Quervain et al., 2000). Zum Trinkwasser und zur jeweiligen Diät hatten die Tiere ad libitum Zugang. Die Tiere wurden einzeln gehalten, um Rankämpfe und Verletzungen zu vermeiden. Die Tierhaltung erfolgte in IVC-Käfigen mit 12h-Licht-Dunkel-Rhythmus entsprechend dem Tageszeitrhythmus. Die Versuche wurden bei Licht durchgeführt. Die Tiere wurden zweimal pro Woche an den menschlichen Umgang gewöhnt und täglich auf Unwohlsein untersucht. Nach der Implantat-Operation wurden die Tiere täglich gewogen, bis sich das Gewicht stabilisiert hatte.

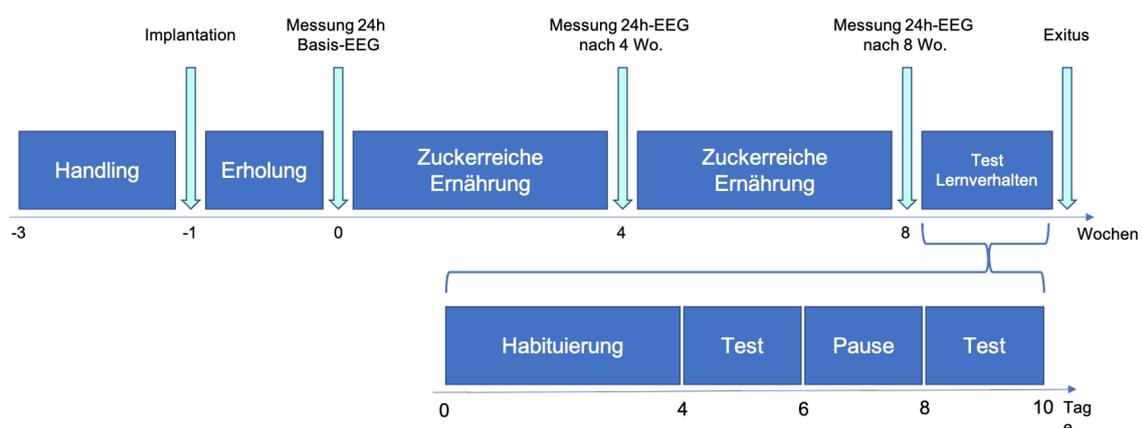


Abbildung 5: Schematische zeitliche Abfolge des Versuchs; auf das Handling folgte die Implantation der EEG-Elektroden und im Anschluss an die Erholungsphase begann die Verabreichung der zuckerreichen Diät/Kontrolldiät. Die Aufzeichnung von EEG und EMG erfolgte nach 0, 4 und 8 Wochen, darauffolgend die Verhaltenstests und Exitus; erstellt mit Microsoft PowerPoint

Zwei Wochen vor der Operation wurden die Mäuse gehandelt. Im Anschluss daran fand die Implantation der Elektroden statt, über die später EEG und EMG abgeleitet werden konnten. Die Mäuse erholten sich nach der Operation für sieben Tage. Vor Beginn der ersten EEG-Messung zur Erhebung des Basis-EEGs bzw. -EMGs wurden die Mäuse 24 Stunden an die Aufzeichnungsbox gewöhnt. Bei allen weiteren Messungen wurden die Mäuse 12 Stunden vor Beginn der Aufzeichnung in die Aufzeichnungsbox gesetzt. Darauf folgte die achtwöchige Fütterung mit Saccharose- oder Kontrolldiät. Vier und acht Wochen nach Beginn der unterschiedlichen Diäten wurde ein 24h-EEG mit EMG aufgezeichnet. Die EEG-Messung wurde zwischen 8:00 und 12:00 Uhr begonnen, was bei der Interpretation der Schlafarchitektur in der inaktiven Phase beachtet werden muss, da es hierdurch zu Abweichungen gekommen sein kann. Nach der EEG-Messung und einer viertägigen Habituation an die Box, in der die Verhaltenstests durchgeführt werden sollten, fand zunächst entweder der OPR- oder alternierend der NOR-Test statt. Im dreistündigen Zeitraum zwischen den beiden Teilen des Tests wurden EEG und EMG abgeleitet. Nach dem ersten Verhaltenstest gab es eine zweitägige Pause und im Anschluss fand ohne vorherige Habituation alternierend der zweite Verhaltenstest statt. Im Anschluss an die Verhaltenstests wurden die Mäuse unter tiefer Narkose durch Entbluten getötet (siehe Abb. 5).

Alle in dieser Studie angewandten Methoden wurden gemäß der europäischen Tierschutzgesetze und -richtlinien (Richtlinie 86/609, 1986 Europäische Gemeinschaft) umgesetzt und waren vom Regierungspräsidium Tübingen genehmigt worden (Genehmigungsnummer MPV 3/15).

2.2. Erhebung und Auswertung der Schlafdaten

Für jede Maus gab es drei EEG- und eine EMG-Ableitung. Die EEG-Elektroden waren frontal, parietal rechts und parietal links angebracht, sodass zur späteren Auswertung der Schlafphasen jeweils mehrere Ableitungen verwendet werden konnten, um ein repräsentativeres Ergebnis zu erhalten.

Nach der Gewöhnungsphase in der Aufzeichnungsbox (siehe Abb. 6) wurden die Tiere über ein flexibles Aufnahmekabel an die Aufzeichnungsgeräte angeschlossen (Grass Technologies, Germany). Die Tiere konnten sich während der Aufzeichnung der EEG- und EMG-Daten trotz Kabel relativ frei in der Box bewegen. Die Erfassung der Daten erfolgte gemäß Standardkriterien in zehnkündigen Sequenzen mit der Software Sleep Sign for Animals (Kissei Company, Japan).

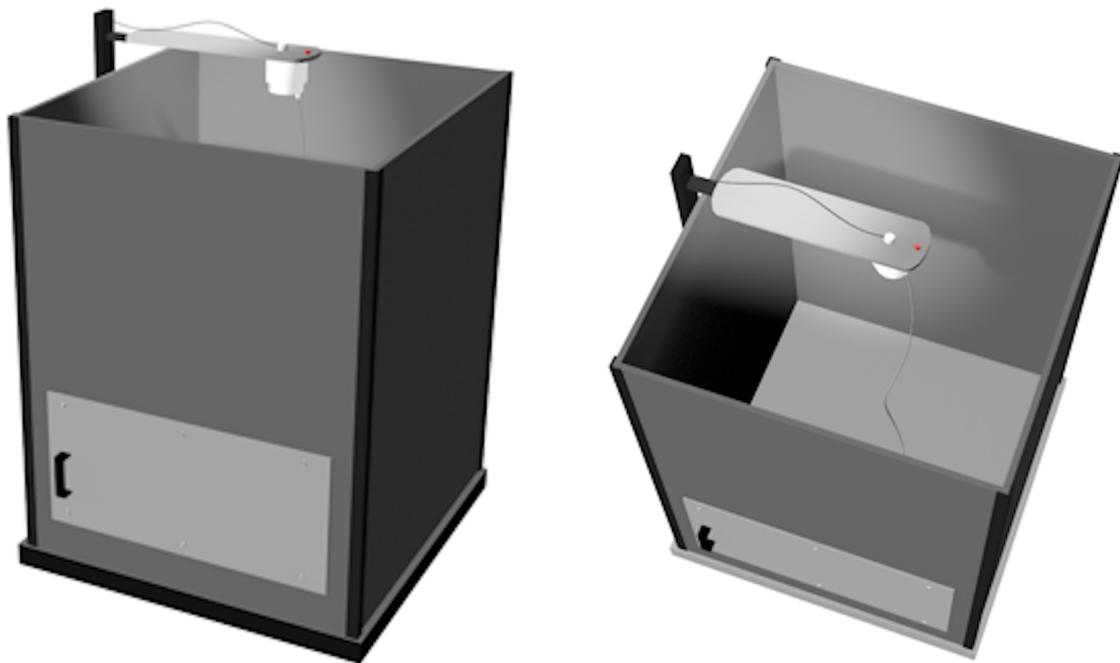


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Aufzeichnungsbox von EEG und EMG; links: Seitenansicht, rechts: Aufsicht; erstellt mit Cinema 4D

Vor Beginn der Diäten, nach vier Wochen und nach acht Wochen wurde für jede Maus jeweils ein 24h-EEG und -EMG aufgezeichnet. Diese dienen zur Analyse der Schlafdaten. Das Schlaf-Scoring ist eine anerkannte und häufig angewandte Methode, um das Schlafverhalten inklusive der Schlafphasen zu untersuchen (Neckelmann et al., 1994, Oyanedel et al., 2015). Das Scoring erfolgte verblindet, sodass es nicht von Wissen über die Zugehörigkeit einer Maus zu einer bestimmten Gruppe beeinflusst werden konnte.

Die Datensätze wurden mit dem Programm Spike2 bearbeitet. Dazu wurde vor Beginn des Scorings die Ausdehnung der Kurven innerhalb der Achsen so eingerichtet, dass sie in Bezug auf die Schlafphasen gut zu beurteilen waren. Jeder 24h-Satz wurde in zehnstündige Epochen unterteilt. Für jede dieser Epochen wurde dann anhand der EEG- und EMG-Daten visuell entschieden, in welcher Schlafphase sich das Tier zu diesem Zeitpunkt befand. Dabei wurden die verschiedenen Phasen mit jeweils einer Zahl codiert, die dann beim Auftreten dieser Schlafphase im EEG in Spike2 klassifiziert werden konnte.

Wake = 1

NREM = 2

REM = 3

PreREM = 4

Eine Epoche galt dann einer reinen Schlafphase zugehörig, wenn die gesamten zehn Sekunden diese Phase widerspiegelten. Waren in einer Epoche mehrere Schlafphasen zu beobachten, musste entschieden werden, welche Phase vorrangig vorlag. Die Phase, die den überwiegenden Teil der Epoche ausmachte, wurde klassifiziert, mit einem Vermerk, dass es sich hierbei um eine gemischte Phase handelte, welche nicht in die Auswertung miteinbezogen wurde. Dies wurde im Scoring mit einer 1 vor der für diese Schlafphase codierende Zahl gekennzeichnet. Artefakte, die ein Erkennen der vorliegenden Schlafphase unmöglich machten, wurden mit 8 codiert und fielen aus der Wertung, da hiermit keine Aussage zur Schlafphase getroffen werden konnte.

Zur Zuteilung zu einer Schlafphase wurden in jeder Epoche sowohl die EEG-Kurven als auch die EMG-Kurve begutachtet. Neben der Frequenz spielt bei der Beurteilung der EEG-Kurven auch die Amplitude eine Rolle, der größte Ausschlag einer Schwingung von der Mittellinie ausgehend. Folgende Phasen wurden unterschieden:

Wake = 1:

Diese Phase ist durch eine hohe Frequenz und eine niedrige Amplitude im EEG gekennzeichnet. Die Maus ist in dieser Phase geistig und körperlich aktiv. Das EMG erscheint hier lebhaft mit hohen Amplituden. Dies spiegelt die Bewegungen der wachen Maus wider (siehe Abb. 7).

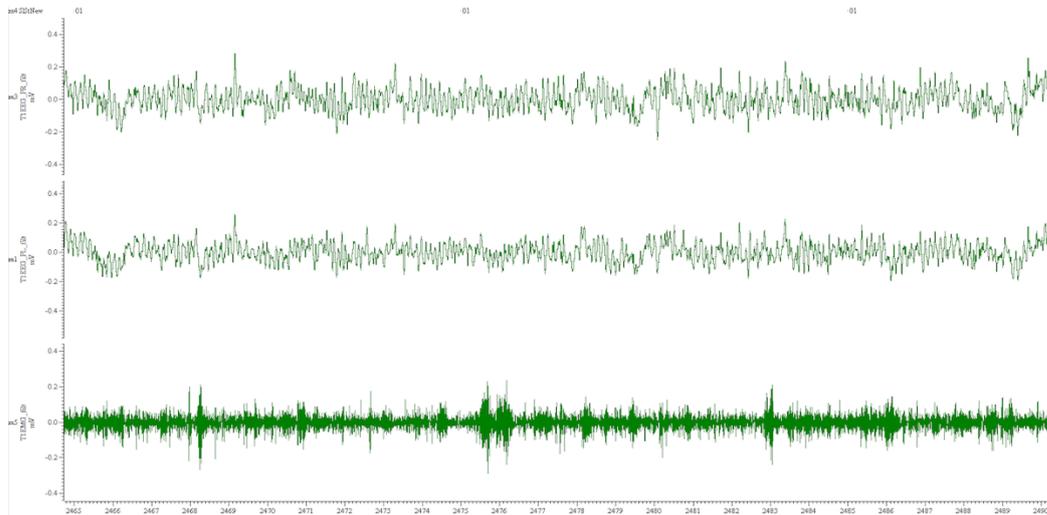


Abbildung 7: EEG und EMG in der Phase Wake in Spike2; erste und zweite Kurve: EEG-Ableitungen; dritte Kurve: EMG-Ableitung

NREM = 2:

Hier sind im EEG hohe Amplituden und eine niedrige Frequenz zu erkennen. Das EMG verhält sich gleichmäßig mit niedriger Amplitude, da die Maus in dieser Phase schläft und kaum Bewegung zu sehen ist (siehe Abb. 8).

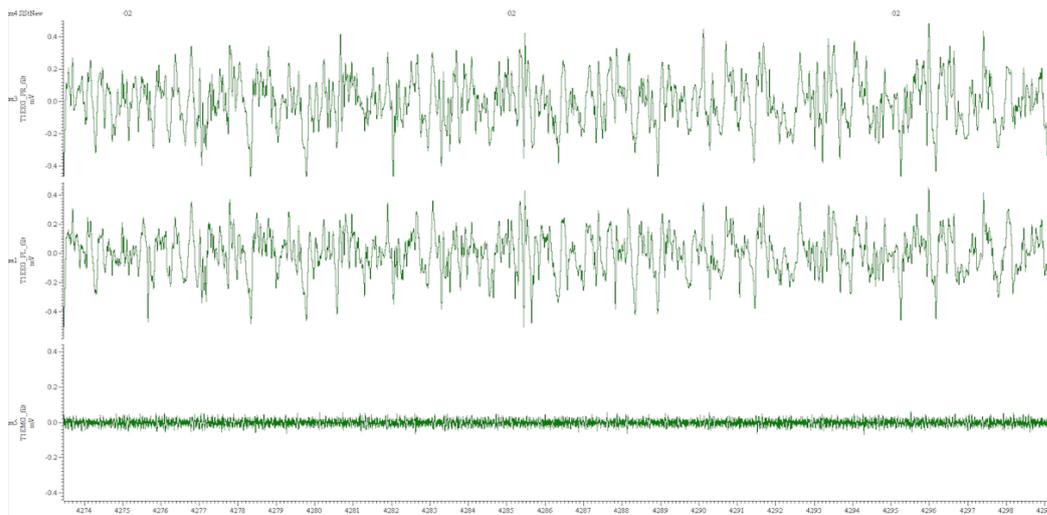


Abbildung 8: EEG und EMG in der Phase NREM in Spike2; erste und zweite Kurve: EEG-Ableitungen; dritte Kurve: EMG-Ableitung

REM = 3

REM-Schlaf hat ein sehr charakteristisches Bild im EEG. Die Amplitude ist niedrig, die Frequenz hoch. Allein das EEG betrachtet ähnelt es dem Wachzustand; das EMG hat hier jedoch im Vergleich dazu eine niedrige Amplitude (siehe Abb. 9).

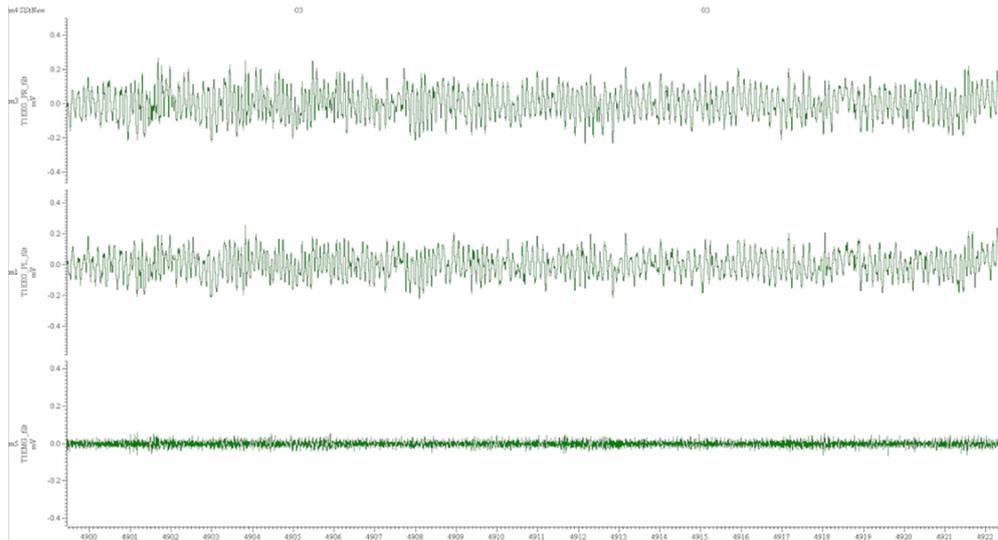


Abbildung 9: EEG und EMG in der Phase REM in Spike2; erste und zweite Kurve: EEG-Ableitungen; dritte Kurve: EMG-Ableitung

PreREM = 4:

Diese Phase stellt den Übergang zwischen NREM und REM dar. Im abgebildeten EEG/EMG ist der Übergang von NREM zu REM über PreREM zu erkennen (Abb.10). Die Amplitude wird von NREM ausgehend kleiner, die Frequenz wird höher und geht dann in das typische Muster des REM-Schlafs über. Das EMG hat eine durchgehend niedrige Amplitude (siehe Abb. 10).

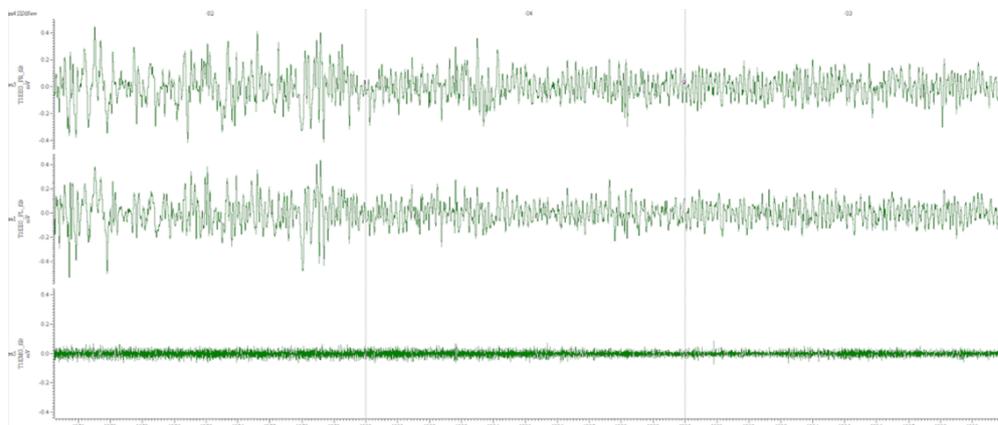


Abbildung 10: EEG und EMG in der Phase PreREM in Spike2; erste und zweite Kurve: EEG-Ableitungen; dritte Kurve: EMG-Ableitung

2.3. Durchführung der Verhaltenstests zur Objekt-Ort- und Objekt-Erkennung

Die kognitiven Verhaltenstests wurden nach acht Wochen der jeweiligen Diät durchgeführt. Dabei wurden zur Testung des Lernverhaltens der Object Place Recognition-Test (OPR) und der Novel Object Recognition-Test (NOR) durchgeführt. Vor Beginn der Gedächtnistestung wurden die Tiere vier Tage lang an die Verhaltensbox und an die Aufzeichnungsbox für die EEG-Messungen gewöhnt. Dazu wurden sie an allen vier Tagen für zehn Minuten in die leere Verhaltensbox gesetzt und im Anschluss daran für circa drei Stunden in der EEG-Aufzeichnungsbox gehalten. Auf die Gewöhnungsphase folgte dann alternierend der OPR- oder der NOR-Test, der jeweils andere Test wurde im Anschluss daran nach zwei Tagen Pause durchgeführt.

Die Gedächtnistestung bestand aus drei Teilen:

- Sampling-Phase (Enkodierung)
- Retention-Phase (Konsolidierung)
- Test-Phase (Gedächtnisabruf).

Zu Beginn des Versuchs wurde die Maus für die zehnminütige Sampling-Phase in die Verhaltensbox gesetzt, in der sie sich frei bewegen konnte. Die Box besaß eine Grundfläche von 30 x 30 cm und eine Wandhöhe von 40 cm, nach oben hin geöffnet. Darin befanden sich zwei identische Objekte aus Glas, die von der Maus exploriert werden konnten, welche jedoch so schwer waren, dass ihre Position von der Maus nicht verändert werden konnte. Die Objekte waren so positioniert, dass sie sich nicht zu nah an einer der Wände befanden, da die Präferenz der Mäuse, sich in Ecken aufzuhalten, die Ergebnisse verfälschen könnte. Über der Box war eine Kamera installiert, die das Verhalten der Maus als Video aufzeichnete. Nach den angegebenen zehn Minuten wurde die Maus aus dieser Box für die Retention-Phase in eine andere Box gesetzt (30 x 30 x 30 cm). Dort wurden für drei Stunden EEG und EMG abgeleitet. Diese Daten wurden wie die 24h-EEG-Messungen mit Spike2 bearbeitet und analysiert. Im Anschluss an die Retention-Phase wurde die Maus für die Test-Phase erneut für zehn Minuten

in die Verhaltensbox gesetzt. Eines der Objekte war hierbei jedoch ausgetauscht (NOR) beziehungsweise stand an einem anderen Platz (OPR). Das andere Objekt war während der Sampling- und der Test-Phase unverändert (siehe Abb. 11 und 12). Die Maus konnte sich nun erneut für zehn Minuten frei in der Box bewegen und die Objekte explorieren, während ihr Verhalten über die Kamera aufgezeichnet wurde. Die Ausrüstung und Objekte wurden nach jedem Versuch mit 75%iger Ethanol-Lösung gereinigt.

NOR (Novel Object Recognition):

In dieser Version des Versuchs wird eines der beiden Objekte gegen ein anderes ausgetauscht.



Abbildung 11: Schematischer Ablauf des NOR-Versuchs, erstellt mit Microsoft PowerPoint

OPR (Object Place Recognition):

In dieser Version des Versuchs wird eines der Objekte für die Test-Phase an einen anderen Platz gestellt.



Abbildung 12: Schematischer Ablauf des OPR-Versuchs; erstellt mit Microsoft PowerPoint

2.4. Analyse der Verhaltenstests

Die während der Sampling- und der Test-Phase der Verhaltenstests aufgezeichneten Videos wurden auf das Explorationsverhalten der Maus hin analysiert. Eine Maus exploriert ein Objekt, indem sie sich innerhalb eines Radius von 2 cm um den Gegenstand aufhält, ihre Nase in dessen Richtung zeigt und aktives Explorationsverhalten präsentiert, wie beispielsweise Schnüffeln („sniffing“). Bei Mäusen ist im Normalfall zu beobachten, dass sie sich mit neuen bzw. umgestellten Objekten intensiver beschäftigen.

Analysiert wurden die Videos mit dem Programm AnyMaze. Hiermit kann ermittelt werden, wie oft und wie lange die Maus den jeweiligen Gegenstand exploriert. Der Boden der Box war in dem Programm Anymaze virtuell in vier gleich große Quadrate aufgeteilt (siehe Abb. 13). Jedes dieser Quadrate wurde mit einer Taste codiert. In zwei der Quadrate befand sich pro Versuchsrunde ein Objekt. Explorierte die Maus nun eines der Objekte, wurde für die Explorationszeitspanne die dementsprechende Taste betätigt und so lange gedrückt gehalten, bis die Exploration beendet war. So konnte die Zeit bestimmt werden, die sich die Maus mit dem alten bzw. dem „neuen“ Objekt beschäftigt hat. Eine erhöhte Explorationszeit beim neuen bzw. umgestellten Objekt wird als Zeichen dafür gesehen, dass die Maus das stationäre Objekt wiedererkannt hat.

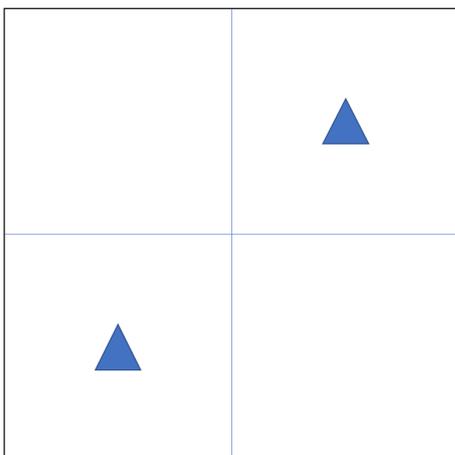


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Verhaltensbox von oben mit der virtuellen Einteilung in vier quadratische Felder in Anymaze, beispielhaft die Test-Phase bei OPR; blau: Versuchsobjekte; erstellt mit Microsoft PowerPoint

Zur Analyse des Verhaltens der Maus bei der Objekt-Ort- und Objekt-Erkennung wird ein Diskriminationsindex herangezogen. Dieser ist wie folgt definiert:

$$\text{Diskriminationsindex} = \frac{(\text{Zeit bei neuem Obj.} - \text{Zeit bei bekanntem Obj.})}{(\text{Zeit bei neuem Obj.} + \text{Zeit bei bekanntem Obj.})}$$

„Neues Objekt“ bezieht sich hier auf das ausgetauschte bzw. verschobene Objekt. Das „bekannte Objekt“ ist der Gegenstand, der sich von der Sampling- zur Test-Phase in Art und Position nicht verändert hat.

2.5. Statistik

Die Stichprobengröße lehnte sich an vorausgegangene Verhaltensstudien des Instituts an (Inostroza et al., 2013). Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad-Software (La Jolla, CA, USA) und SPSS-Software (IBM, Deutschland) und die Erstellung der Graphiken mit CorelDRAW (CorelDRAW Graphic Suite X6, Corel GmbH, Deutschland) bzw. GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Die Ergebnisse werden, falls nicht anders aufgeführt, als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dargestellt. Als Ausreißer waren Werte dies- und jenseits des Mittelwerts ± 2 Standardabweichungen definiert. Diese wurden ausgeschlossen. Differenzen zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe wurden mit ungepaarten, zweiseitigen Student's t-Tests analysiert. Zum Vergleich der Varianzen wurde der F-Test verwendet. Waren die Varianzen signifikant unterschiedlich, wurde ein ungepaarter t-Test mit Welch's Korrektur herangezogen. Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (two-way ANOVA) wurde verwendet, um Veränderungen innerhalb der zehnminütigen Zeitspanne der Verhaltenstests zu berechnen. Um Unterschiede zwischen den Gruppen minutenweise zu ermitteln, wurde ein post-hoc-Test (Bonferroni) verwendet. Die Latenzzeit im Rahmen der Verhaltenstests wurde ebenfalls über eine zweifaktorielle ANOVA mit den Zwischensubjekt-Faktoren „Gruppe“ und „Objekt“ berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Schlaf-/Wachverhalten über 24h

Um den Schlafrhythmus der Mäuse inklusive der verschiedenen Schlafphasen zu untersuchen, wurden EEG und EMG über 24 Stunden abgeleitet. Dies geschah zu Beginn des Experiments sowie nach vier Wochen und acht Wochen. Hierbei zeigten sich zwischen den beiden Diäten mit Wasser und Saccharose-Lösung keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 3, S.42).

Über den Zeitraum von 24 Stunden zeigte sich für die gesamte Schlafdauer zu keinem der definierten Zeitpunkte (null, vier und acht Wochen) eine statistisch signifikante Differenz zwischen der Kontroll- und der Saccharose-Gruppe. Dies galt auch in Bezug auf den NREM- und den REM-Schlaf. Bei Betrachtung des PreREM-Schlafs war zwar nach acht Wochen eine statistisch signifikante Erhöhung in der Saccharose-Gruppe hinsichtlich der Dauer des PreREM-Schlafs im Vergleich zur Kontrollgruppe zu sehen ($p = 0,03$), im Posthoc-Test konnte dies jedoch nicht bestätigt werden.

Im Zeitraum der inaktiven Phase (12 Stunden) zeigten die Ergebnisse ein ähnliches Bild wie für den 24-stündigen Zeitraum (siehe Tabelle 3, S.42). So war in Bezug auf die gesamte Schlafdauer, den NREM- und den REM-Schlaf ebenfalls keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Gruppen zu erkennen (siehe Tabelle 3, S.42). Auch hier war nach acht Wochen jedoch eine statistisch signifikante Erhöhung der Dauer des PreREM-Schlafs in der Saccharose-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu sehen ($p = 0,04$). Dies konnte allerdings erneut, wie auch für den Zeitraum von 24 Stunden, nicht im Posthoc-Test bestätigt werden. In Bezug auf die inaktive Phase ist zu erwähnen, dass das EEG zu unterschiedlichen Zeiten zwischen 8:00 und 12:00 Uhr gestartet wurde. Dies ist relevant für die Interpretation der Schlafarchitektur der inaktiven Phase, da es hierbei zu Abweichungen aufgrund der unterschiedlichen Startzeiten gekommen sein kann.

Außerdem ist zu beobachten, dass die Mäuse im Basis-EEG, wie bei nachtaktiven Nagern zu erwarten, tagsüber, also in der inaktiven Phase, mehr geschlafen haben als nachts, in der aktiven Phase (Kontrolle: $448,12 \pm 16,74$ Minuten vs. $197,35 \pm 12,12$ Minuten; Saccharose: $434,95 \pm 13,47$ Minuten vs. $181,05 \pm 19,53$ Minuten). Diese Angaben dienen dazu, das grundsätzliche Schlafverhalten der Mäuse mit anderen Studien vergleichen und so auch eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen beurteilen zu können.

Die aktive Phase ist im Folgenden beispielhaft in Graphiken dargestellt. Dabei ist für die Gesamte Schlafdauer (siehe Abb. 14) und den Wachzustand (siehe Abb. 15) sowie für die einzelnen Schlafphasen NREM (siehe Abb. 16) und REM (siehe Abb. 17) ein Schaubild gezeigt.

In der aktiven Phase (12 Stunden) zeigten sich für die gesamte Schlafdauer zu keinem der definierten Zeitpunkte (null, vier und acht Wochen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe (siehe Abb. 14). Es fiel jedoch auf, dass die Saccharose-Mäuse in diesem Abschnitt durchschnittlich rund 30 Minuten mehr geschlafen haben, tendenziell also schläfriger waren, was jedoch keine Signifikanz erreichte (siehe Tabelle 3, S.42).

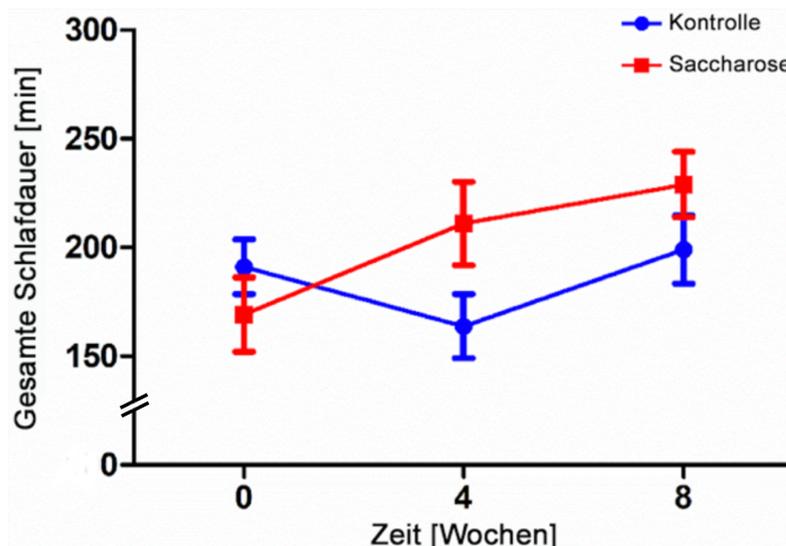


Abbildung 14: Gesamte Schlafdauer in Minuten während der aktiven Phase (12 Stunden); blau = Kontrolle, rot = Saccharose; $n = 10-11$ pro Gruppe

Komplementär zur gesamten Schlafdauer in der aktiven Phase zeigten sich auch bei der Dauer des Wachzustands nach null, vier und acht Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe (siehe Abb. 15).

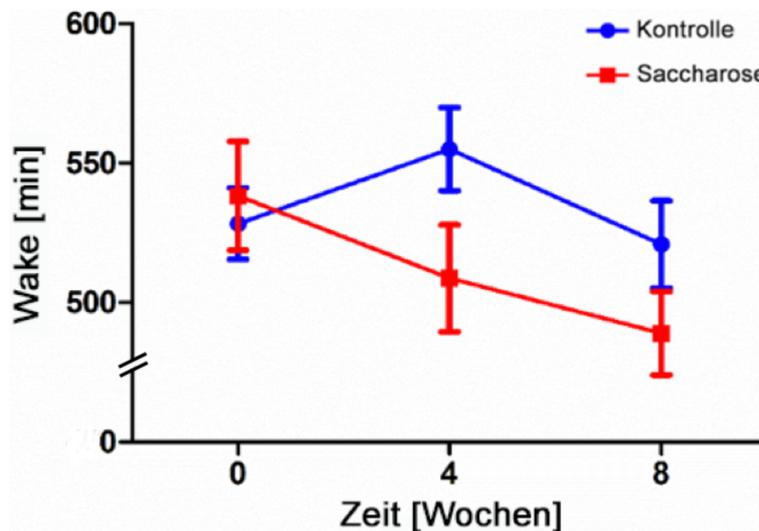


Abbildung 15: Zeit im Wachzustand in Minuten während der aktiven Phase (12 Stunden); blau = Kontrolle, rot = Saccharose; n = 10-11 pro Gruppe

Auch die Dauer des NREM-Schlafs in der aktiven Phase zeigte zu allen definierten Zeitpunkten (null, vier und acht Wochen) keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe (siehe Abb. 16).

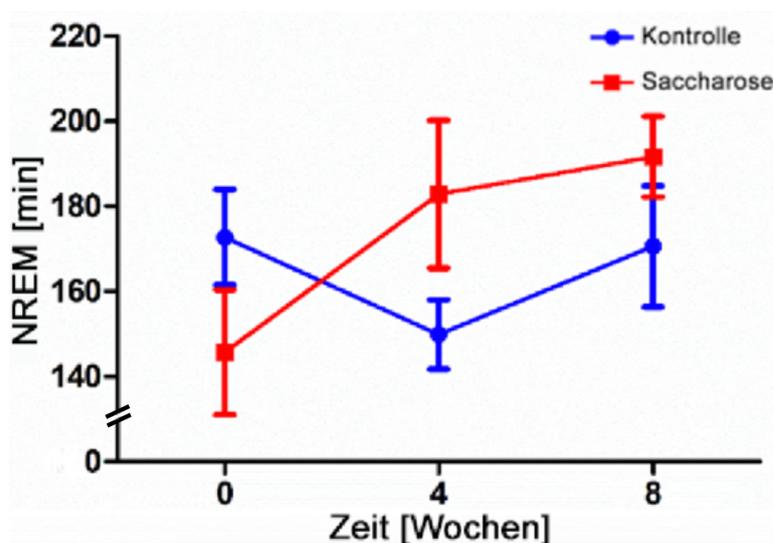


Abbildung 16: Zeit im NREM-Schlaf in Minuten während der aktiven Phase (12 Stunden); blau = Kontrolle, rot = Saccharose; n = 10-11 pro Gruppe

Die Dauer des REM-Schlafs in der aktiven Phase zeigte wie auch die anderen analysierten Schlafphasen keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe nach null, vier und acht Wochen (siehe Abb. 17).

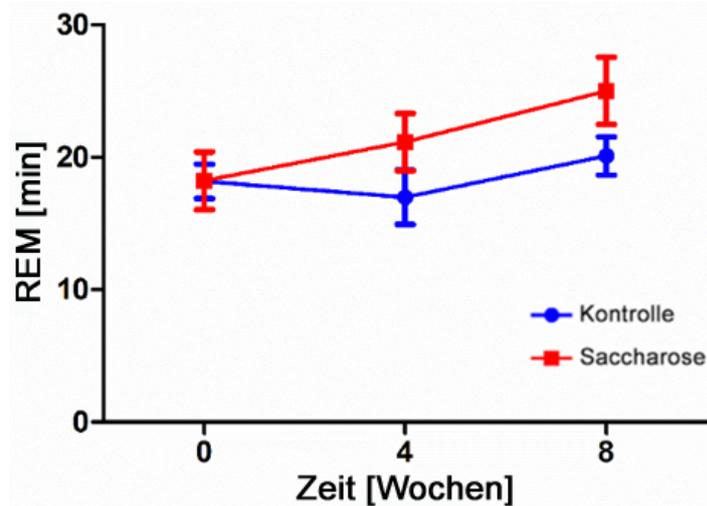


Abbildung 17: Zeit im REM-Schlaf in Minuten während der aktiven Phase (12 Stunden); blau = Kontrolle, rot = Saccharose; n = 10-11 pro Gruppe

Auch beim PreREM-Schlaf zeigten sich in der aktiven Phase keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies war sowohl nach null Wochen als auch nach vier und acht Wochen zu beobachten (nicht abgebildet).

Tabelle 3: Schlafarchitektur zum Zeitpunkt 0, 4 und 8 Wochen

	Wo.	Gesamte Schlafdauer [min]			NREM [min]			REM [min]			PreREM [min]		
		Kontrolle	Saccharose	p-Wert	Kontrolle	Saccharose	p-Wert	Kontrolle	Saccharose	p-Wert	Kontrolle	Saccharose	p-Wert
	0 wk	646,16±23,16	616,61±27,69	0,43	552,51±20,87	521,91±25,46	0,37	70,92±4,03	71,25±4,08	0,95	22,74±1,58	23,45±1,44	0,74
24 h	4 wk	650,57±14,28	682,15±18,96	0,20	547,13±11,29	574,10±18,47	0,23	76,83±4,54	81,18±3,32	0,40	26,60±2,06	26,87±1,43	0,92
	8 wk	597,20±28,09	621,47±24,00	0,52	514,35±24,87	524,72±19,18	0,75	63,77±3,28	73,10±4,43	0,11	19,08±0,55	23,65±1,86	0,03
12 h inaktive Phase (Startzeit variierend)	0 wk	448,12±16,74	434,95±13,47	0,86	379,17±13,87	364,97±12,40	0,45	52,62±3,45	52,94±2,92	0,94	16,33±1,24	17,05±1,11	0,67
	4 wk	475,10±6,43	471,10±7,02	0,68	397,23±5,80	391,27±6,41	0,50	58,52±2,32	60,03±2,33	0,65	19,35±1,42	19,80±1,15	0,81
	8 wk	397,45±14,07	392,52±13,65	0,80	341,18±12,06	329,00±11,57	0,48	43,85±2,11	48,08±2,53	0,22	12,42±0,36	15,37±1,28	0,04
12 h aktive Phase	0 wk	197,35±12,12	181,05±19,53	0,50	172,73±11,19	156,44±17,06	0,44	18,23±1,43	18,23±2,19	1,00	6,38±0,53	6,38±0,84	1,00
	4 wk	175,47±10,08	211,05±19,20	0,12	149,90±8,16	182,83±17,37	0,10	18,32±2,15	21,15±2,16	0,32	7,25±0,74	7,07±0,68	0,86
	8 wk	199,75±17,28	228,95±15,12	0,22	173,17±15,37	195,65±11,92	0,26	19,92±1,58	25,02±2,54	0,10	6,67±0,64	8,28±0,92	0,17

Daten als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts; n = 10-11 pro Gruppe; inaktive Phase mit unterschiedlicher Startzeit der Aufzeichnung zwischen 8:00 und 12:00 Uhr; rot = p-Wert < 0,05

Metabolische Daten:

Die metabolischen Daten nach acht Wochen der jeweiligen Ernährungsform (Standarddiät plus Trinkwasser oder Standarddiät plus Saccharoselösung (30%)) zeigten eine signifikant erhöhte Energieaufnahme, Nahrungsaufnahme sowie Flüssigkeitsaufnahme in der Saccharose-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ritze, persönliche Mitteilung). Die Gewichtszunahme der Tiere unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (Ritze, persönliche Mitteilung) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Metabolische Daten nach acht Wochen Standarddiät plus Trinkwasser oder Standarddiät plus Saccharoselösung (30%)

	Kontrolle	Saccharose	p-Wert
Energieaufnahme (kcal/24h)	21,71±0,83	72,59±2,37	< 0,001***
Nahrungsaufnahme (g/24h)	6,63±0,25	3,60±0,26	< 0,001***
Flüssigkeitsaufnahme (g/24h)	8,67±0,46	15,59±0,50	< 0,001***
Gewichtszunahme (g/8 Wo.)	1,94±0,57	3,65±0,88	0,12

Daten als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts; n = 8-10; p-Werte wurden mit Student's t-Tests berechnet; Daten von Ritze (persönliche Mitteilung)

3.2. Gedächtnisleistung bei der Objekt-Erkennung (NOR)

In den Verhaltenstests zur Objekt-Erkennung (NOR) zeigte sich in der Saccharose-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion des Diskriminationsindex in der ersten Minute der zehnmütigen Beobachtungszeit der Testphase. Die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse und des Bonferroni-Posthoc-Tests waren hierbei in hohem Grade signifikant [$F(9,17) = 6.30$, (Gruppe x Zeit), $***p < 0.001$] (siehe Abb. 18).

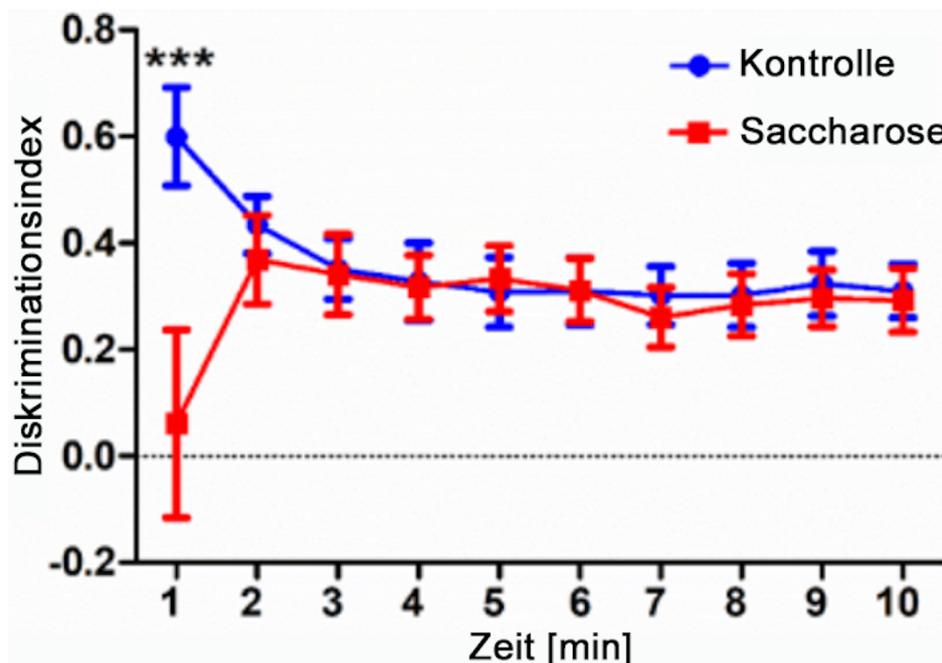


Abbildung 18: Diskriminationsindex im zehnmütigen Beobachtungszeitraum des NOR-Versuchs; die einzelnen Minuten sind kumulativ gerechnet; blau = Kontrolle, rot = Saccharose; $n = 9-10$, $***p < 0,001$

Bei Betrachtung der Explorationszeit und der zurückgelegten Distanz (siehe Abb. 19) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe. Dies bezieht sich sowohl auf die erste Minute des Beobachtungszeitraums als auch auf die gesamten zehn Minuten. Auch die Geschwindigkeit, mit der sich die Tiere fortbewegt haben, zeigte keine Unterschiede zwischen den Bedingungen [(erste Minute: Kontrolle: $0,05 \pm 0,01\text{m/s}$; Saccharose: $0,05 \pm 0,01\text{m/s}$; $p = 0,92$) (10 Minuten: Kontrolle: $0,03 \pm 0,002\text{m/s}$; Saccharose: $0,03 \pm 0,002\text{m/s}$; $p = 0,29$)] (nicht abgebildet).

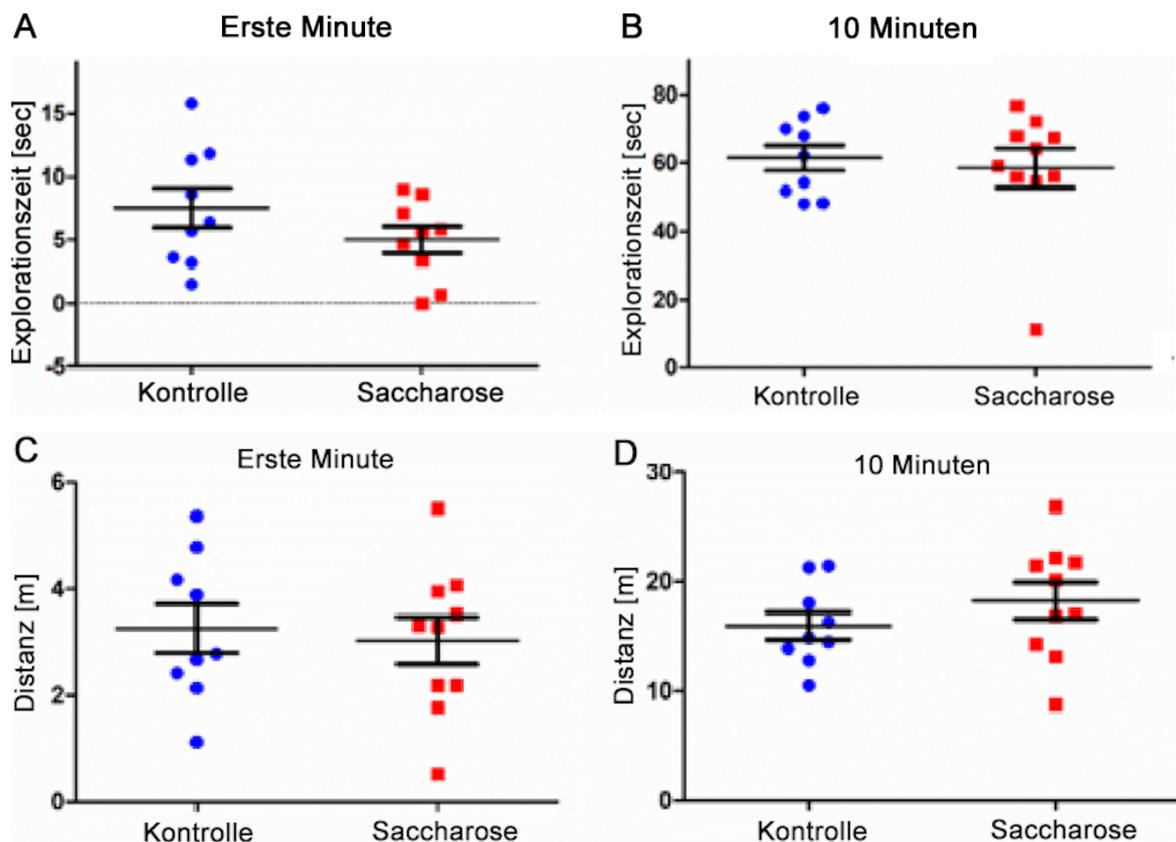


Abbildung 19: NOR: A: Explorationszeit in der ersten Minute; B Explorationszeit in 10 Minuten; C: Distanz in der ersten Minute; D: Distanz in 10 Minuten; blau = Kontrolle, rot = Saccharose; n = 9-10 pro Gruppe

Die Latenzzeit beschreibt die Zeit, die vergeht, bis das Tier zum ersten Mal das jeweilige Objekt exploriert. Hierbei ergab sich keine signifikante Beziehung zwischen den Faktoren Gruppe und Objekt [$F(1,17) = 1,28$, $p = 0,27$] (siehe Abb. 20). Außerdem gab es keinen Unterschied zwischen dem neuen und dem alten Objekt [$F(1,17) = 3,30$, $p = 0,09$] (siehe Abb. 20). Auch Kontroll- und Saccharose-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant [$F(1,17) = 0,44$, $p = 0,52$] (siehe Abb. 20). Innerhalb der jeweiligen Gruppe zeigte sich jedoch eine tendenziell signifikant erhöhte Latenzzeit für das bekannte Objekt im Vergleich zum neuen Objekt ($p = 0,09$). Eine reduzierte Latenzzeit für das neue Objekt wäre hierbei auch zu erwarten, da Mäuse sich in ihrem Explorationsverhalten in der Regel eher dem neuen Objekt widmen, woran man wiederum erkennen kann, dass sie das alte Objekt als bekannt wahrnehmen. Bei den Saccharose-Mäusen zeigte

sich hier eine tendenziell erhöhte Latenzzeit im Vergleich zu den Kontrolltieren. Sie ähnelte in ihrer Länge der Latenzzeit der bekannten Objekte (siehe Abb. 20).

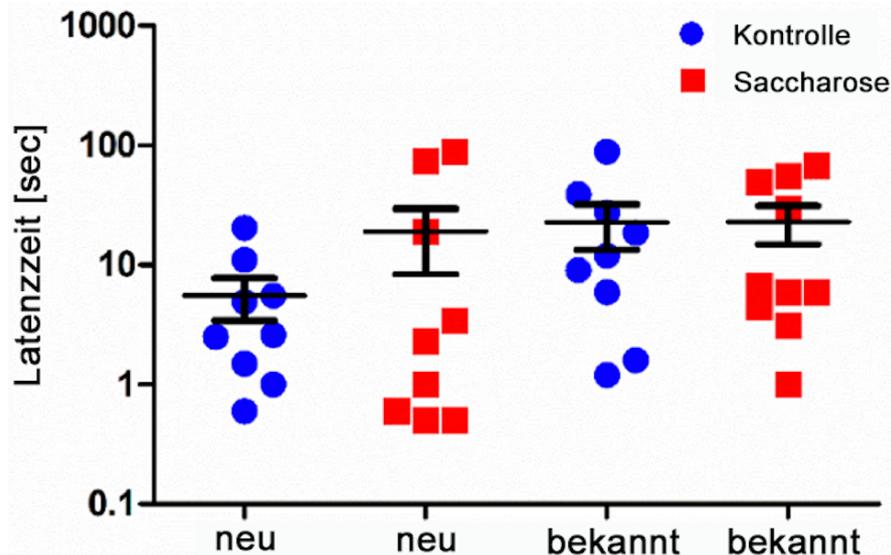


Abbildung 20: NOR Latenzzeit für das neue oder bekannte Objekt im Vergleich zwischen Saccharose- und Kontrollgruppe; blau = Kontrolle, rot = Saccharose; $n = 9-10$

In den drei Stunden zwischen Enkodierungs- und Test-Phase wurden EEG und EMG abgeleitet. Hieran wurde der Schlaf der Mäuse zwischen den beiden Phasen analysiert. Dabei wurden sowohl die gesamte Schlafdauer als auch die einzelnen Schlafphasen (NREM, PreREM, REM) untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Saccharose-Gruppe (siehe Tabelle 5). Auch bei Unterteilung des dreistündigen Intervalls in drei einstündige Abschnitte war keine signifikante Differenz zu erkennen (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 5: Schlafdauer in der dreistündigen Konsolidierungsphase im Rahmen des NOR-Tests; gesamte Schlafdauer und Dauer der einzelnen Schlafphasen NREM, PreREM und REM

NOR

	Kontrolle	Saccharose	p-Wert
Ges. Schlafdauer (min)	77,52±10,05	62,88±9,45	0,30
NREM (min)	69,04±8,98	56,83±8,46	0,33
PreREM (min)	1,69±0,22	1,40±0,21	0,37
REM (min)	6,80±1,11	4,65±0,84	0,14

Daten als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts; zur Berechnung der p-Werte wurde der Student's t-Test durchgeführt; n = 9-10

3.3. Gedächtnisleistung bei der Objekt-Ort-Erkennung (OPR)

Beim Verhaltenstest OPR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Diskriminationsindex zwischen Saccharose- und Kontrollgruppe (siehe Abb. 21). Dies bezieht sich sowohl auf die erste Minute als auch auf den zehnminütigen Zeitraum.

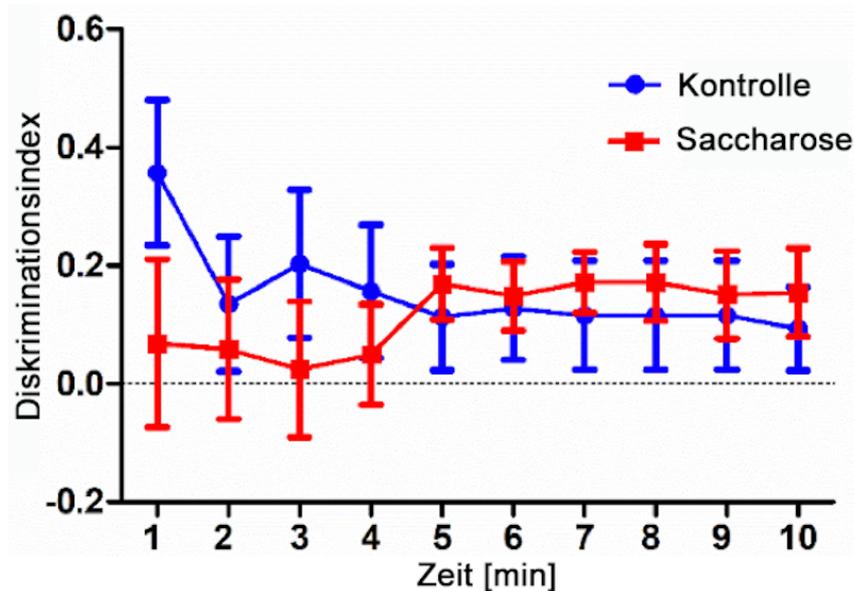


Abbildung 21: Diskriminationsindex im zehnminütigen Beobachtungszeitraum des OPR-Versuchs; die einzelnen Minuten sind kumulativ gerechnet; blau = Kontrolle, rot = Saccharose; $n = 9-10$

In Bezug auf die Latenzzeit waren zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede zu erkennen (siehe Abb. 22).

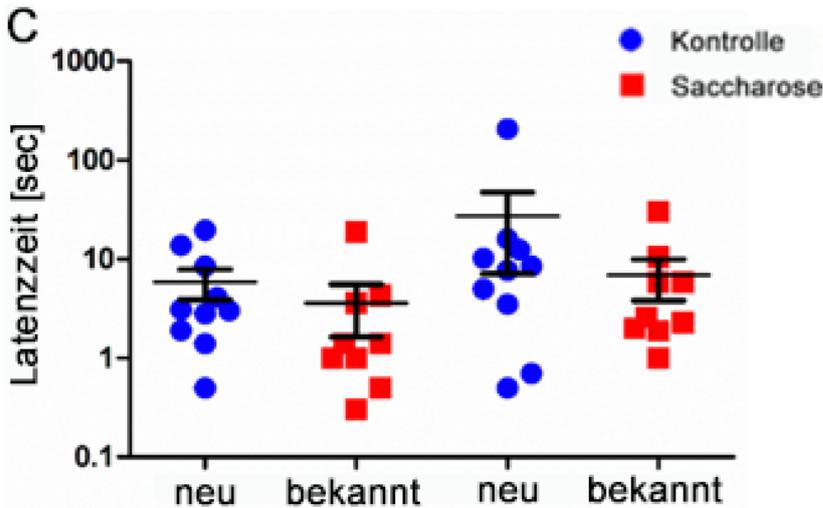


Abbildung 22: OPR: Latenzzeit für das neue oder bekannte Objekt im Vergleich zwischen Saccharose- und Kontrollgruppe; blau = Kontrolle, rot = Saccharose; $n = 9-10$ pro Gruppe

Auch bei der Explorationszeit waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen, weder in der ersten Minute noch in der zehnmütigen Aufzeichnung (siehe Abb. 23).

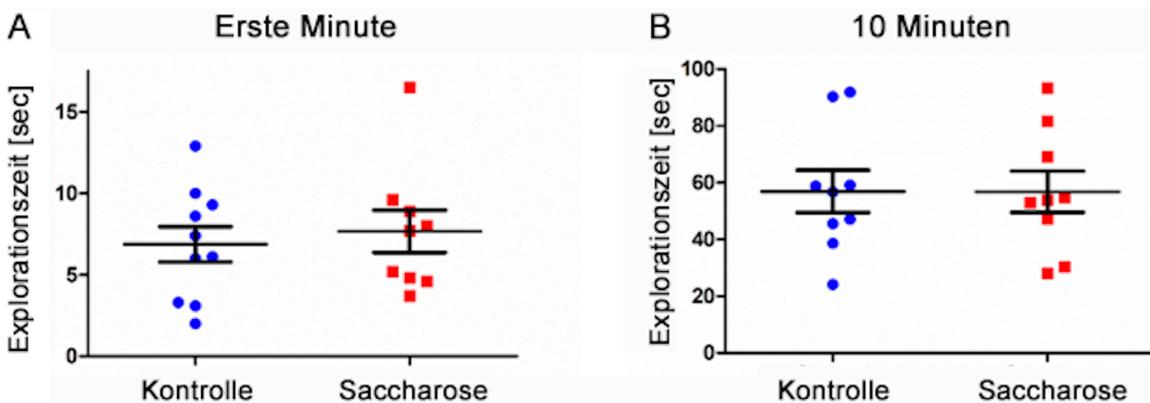


Abbildung 23: OPR A: Explorationszeit in der ersten Minute; B Explorationszeit in 10 Minuten; blau = Kontrolle, rot = Saccharose; $n = 9-10$ pro Gruppe

Die durchschnittliche Geschwindigkeit, mit der sich die Mäuse während des Versuchs bewegt haben ([erste Minute: Kontrolle: $0,06 \pm 0,01$ m/s; Saccharose: $0,06 \pm 0,01$ m/s; $p = 0,91$] [10 Minuten: Kontrolle: $0,03 \pm 0,01$ m/s; Saccharose: $0,03 \pm 0,01$ m/s; $p = 0,41$]) sowie die zurückgelegte Distanz ([erste Minute: Kontrolle: $3,59 \pm 0,38$ m; Saccharose: $3,55 \pm 0,31$ m; $p = 0,94$] [10 Minuten:

Kontrolle: $17,04 \pm 1,61$ m; Saccharose: $16,02 \pm 1,46$ m; $p = 0,64$] zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Der Schlaf wurde während der Verhaltenstests zwischen der Enkodierungs- und der Test-Phase analysiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede betreffend gesamter Schlafdauer, NREM, PreREM und REM zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Schlafdauer in der dreistündigen Konsolidierungsphase im Rahmen des OPR-Tests; Gesamte Schlafdauer und Dauer der einzelnen Schlafphasen NREM, PreREM und REM

OPR

	Kontrolle	Saccharose	p-Wert
Ges. Schlafdauer (min)	$53,28 \pm 13,76$	$69,28 \pm 9,28$	0,36
NREM (min)	$49,03 \pm 12,31$	$61,26 \pm 8,18$	0,43
PreREM (min)	$1,13 \pm 0,36$	$1,99 \pm 0,32$	0,09
REM (min)	$3,12 \pm 1,21$	$6,02 \pm 0,95$	0,08

Daten als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts; zur Berechnung der p-Werte wurde der Student's t-Test durchgeführt; $n = 9-10$

4. Diskussion

Diese Studie hat untersucht, wie sich eine zuckerreiche Diät über mehrere Wochen auf das Schlaf- und Lernverhalten von C57BL/6J-Mäusen auswirkt, um die Zusammenhänge zwischen Schlaf, Gedächtnis und Metabolismus näher zu erforschen. Es zeigte sich bei der Analyse der Schlafarchitektur, dass die hier verabreichte zuckerreiche Ernährung nach vier beziehungsweise acht Wochen keine relevante Veränderung der Schlafarchitektur bedingte. Bei der Untersuchung der EEG-Daten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die einzelnen Schlafphasen. Dies war sowohl zu Beginn des Versuchs als auch nach vier und nach acht Wochen zu erkennen und galt auch bei der Aufteilung des Zeitraums in die aktive und die inaktive Phase. Im NOR-Test zeigte sich ein signifikant verzögertes Lernen und damit ein kognitives Defizit in der Gruppe der zuckerreich ernährten Mäuse nach acht Wochen. Bei der OPR-Testung konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Eine zuckerreiche Ernährung beeinflusst die Objekt-Erkennung also negativ.

4.1. Schlaf und Metabolismus

Bei der Analyse des Schlafs wurde die gesamte Schlafdauer sowie die Dauer der einzelnen Schlafphasen untersucht. Im Basis-EEG der Mäuse zeigte sich die gesamte Schlafdauer über 24 Stunden in einem vergleichbaren Bereich mit Studien von Zielinski et al. (2017) und Machida et al. (2014). Auch die Tatsache, dass die Mäuse im Vergleich zum menschlichen Schlafrhythmus tagsüber vermehrt geschlafen haben und ihre aktive Phase in die Nacht fiel, ist so in anderen Studien beschrieben worden (Oyanedel et al., 2015). Die vorliegenden Ergebnisse sind in dieser Hinsicht also vergleichbar zu anderen Studien.

Im Zeitraum der aktiven Phase nach acht Wochen fiel auf, dass die Saccharose-Mäuse in diesem zwölfstündigen Abschnitt durchschnittlich ca. 30 Minuten mehr geschlafen haben ($228,95 \pm 15,12$ min vs. $199,75 \pm 17,28$), also tendenziell, jedoch nicht signifikant, schläfriger waren. Dies könnte eventuell ein Hinweis auf eine zuckerinduzierte Schläfrigkeit sein, wie sie in der Literatur beschrieben ist

(Varin et al., 2015). Es konnte sowohl durch in vitro als auch in vivo Experimente gezeigt werden, dass Glukose die Erregbarkeit von schlaffördernden Neuronen im ventrolateralen präoptischen Nukleus (VLPO) erhöht, was wiederum einen Einfluss auf den Vigilanzzustand haben und die Schläfrigkeit nach zuckerreichen Mahlzeiten bedingen könnte (Varin et al., 2015). Die beschriebenen Neuronen im ventrolateralen präoptischen Nukleus spielen eine wichtige Rolle in der Induktion und Aufrechterhaltung von Slow-Wave Sleep (Varin et al., 2015) und da diese von Zucker erregbarer werden, legt dies demnach auch einen Zusammenhang zwischen zuckerreicher Ernährung und einer Beeinflussung des Schlafverhaltens nahe. In Bezug auf das Einschlafen spielt auch der glykämische Index der Nahrung, die man zu sich nimmt, eine Rolle (Afaghi et al., 2007). Mahlzeiten mit einem hohen glykämischen Index gingen im Vergleich zu Mahlzeiten mit einem niedrigen glykämischen Index mit einer reduzierten mittleren Latenz für den Schlafbeginn im Menschen einher (Afaghi et al., 2007). Die geringere Latenzzeit zum Schlafbeginn bedeutet hier ein früheres Einschlafen. Die Veränderungen, die den Schlaf betreffen, könnten in Zusammenhang damit stehen, wie sich die Aufnahme von Kohlenhydraten auf den Körper auswirkt. Der Verzehr einer kohlenhydratreichen Mahlzeit bewirkt ein Ansteigen der Konzentration von Tryptophan in Plasma und Gehirn (Fernstrom und Wurtman, 1971). Tryptophan wiederum wird mit einem Anstieg von Melatonin und Serotonin in Verbindung gebracht und senkt die nächtliche Aktivität (Paredes et al., 2009). Diese Ergebnisse verdeutlichen den Zusammenhang zwischen einer zuckerreichen Ernährung und Veränderungen des Schlafes, also zwischen Metabolismus und Schlafverhalten.

Auch hochkalorische Ernährungsformen im Allgemeinen, beispielsweise mit einem hohen Anteil an Fett, stehen im Verdacht, das Schlafverhalten zu beeinflussen. Panagiotou et al. (2018) konnten zeigen, dass eine chronische hochkalorische Ernährung die Schlafregulation beeinflusst, denn im Vergleich zur Kontrollgruppe war eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von aufeinanderfolgenden NREM-REM-Schlafzyklen zu erkennen. Auch eine Gewichtsveränderung, die durch ungesunde Ernährung hervorgerufen werden kann, kann das Schlafverhalten beeinflussen (Guan et al., 2008). In

Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Mäuse in der Phase der Gewichtszunahme durch fettreiche Ernährung eine signifikante Abnahme in der Zeit im wachen Zustand sowie einen Anstieg der Zeit und Episoden im NREM-Schlaf im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen (Guan et al., 2008). In einer darauffolgenden Periode der Gewichtsabnahme bei Standardernährung reversierten sich diese Veränderungen (Guan et al., 2008). Auch Luppi et al. (2017) konnten eine Beeinflussung des Schlafs durch hyperkalorische fettreiche Ernährung mit Gewichtszunahme feststellen. Die ernährungsbedingt übergewichtigen Mäuse zeigten einen Anstieg von REM- und NREM-Schlaf in der aktiven Periode und einen fragmentierteren NREM-Schlaf in der Ruheperiode sowie zudem signifikant höhere Blutdruckwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe (Luppi et al., 2017). Diese Ergebnisse könnten für eine Modifikation der Aktivität in hypothalamischen Bereichen sprechen, in denen Schlaf-, autonome und metabolische Regulationen miteinander interagieren (Luppi et al., 2017).

Des Weiteren sind auch akute Veränderungen der Ernährungsform, unabhängig vom Körpergewicht, mit möglichen Veränderungen im Schlafverhalten verbunden (Perron et al., 2015). Perron et al. (2015) untersuchten dies mit folgendem Konzept: Zwei Gruppen von Mäusen wurden über acht Wochen hinweg mit entweder Standard- oder fettreicher Diät ernährt, woraufhin die Ernährungsform nach acht Wochen für eine Woche zwischen den Gruppen getauscht wurde. Tiere, die zur fettreichen Ernährung gewechselt haben und Gewicht zunahm, wiesen eine geringere Zeit im Wachzustand und eine gesteigerte Zeit im NREM-Schlaf sowie eine Verschlechterung in Bezug auf die Schlaf/Wach-Fragmentation auf im Vergleich zur Gruppe, die zur Standarddiät wechselte und Gewicht abnahm, wobei das Endgewicht nach insgesamt neun Wochen ähnlich war (Perron et al., 2015). Daraus lässt sich schließen, dass möglicherweise nicht nur das Gewicht per se, sondern auch die jeweilige Ernährungsform und damit einhergehende Gewichtsveränderungen für potenzielle Veränderungen im Schlafverhalten verantwortlich sein können.

Ein Zusammenhang von Schlaf und Metabolismus ist auch am Menschen in vielerlei Hinsicht beschrieben. Es sind zudem nicht nur die Auswirkungen von

Ernährung auf Schlaf, sondern auch auf die Effekte, die das Schlafverhalten auf den Metabolismus hat, von Interesse. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die gesamte Schlafdauer bei Übergewichtigen sowohl kurz- als auch langfristige Wirkungen auf den Glukosemetabolismus hat (Koren et al., 2011). Bei übergewichtigen Personen sind zu wenig und zu viel Schlaf mit einer Erhöhung der Plasmaglukosewerte und des HbA1c-Werts verbunden (Koren et al., 2011). Dies sind auch die Parameter, die bei einem vorliegenden Diabetes mellitus Typ 2 erhöht sind. In Bezug auf die Schlafphasen konnte hier gezeigt werden, dass die Dauer im Tiefschlaf mit der Insulinsekretion assoziiert ist (Koren et al., 2011). Da Insulin dafür verantwortlich ist, den Zucker aus der Blutbahn in die Zellen zu bringen, hat die Sekretion dessen eine zentrale Bedeutung für den Metabolismus. Verbringt der Körper also zu wenig Zeit im Tiefschlaf, wird weniger Insulin sezerniert, was zu erhöhten Plasmaglukosespiegeln führen kann.

Eine zu kurze, aber auch eine zu lange gesamte Schlafdauer sind außerdem mit einer geringeren Insulinsensitivität assoziiert (van Dijk et al., 2019). Das bedeutet, dass die Schlafdauer auch in Bezug auf die Insulinresistenz eine wichtige Rolle spielt und unter anderem ein Glied in der Pathologie des Diabetes mellitus Typ 2 darstellt. Bezogen auf die Schlafdauer konnte auch gezeigt werden, dass eine kurze Schlafdauer mit einem erhöhten Konsum von zuckerhaltigen Getränken assoziiert ist (Chaput et al., 2018, Sampasa-Kanyinga et al., 2018). Die Versuchspersonen, die eine angemessene Schlafdauer zeigten, wiesen dahingegen einen niedrigeren Verzehr der zuckerhaltigen Getränke auf (Chaput et al., 2018, Sampasa-Kanyinga et al., 2018).

Neben der Schlafdauer hat auch die Qualität des Schlafes einen Einfluss auf den Metabolismus. So hängt die Schlafqualität beispielsweise mit der Entwicklung von Übergewicht und Adipositas zusammen (Pacheco et al., 2017). Außerdem führt inadäquater Schlaf zu Veränderungen der Hormonkonzentrationen, so ist bei geringer Schlafdauer eine Erhöhung des Hormons Ghrelin zu beobachten, welches im Körper den Appetit anregt (Spiegel et al., 2004, Taheri et al., 2004). Gleichzeitig ist auch eine Verminderung des Hormons Leptin zu sehen (Spiegel et al., 2004, Taheri et al., 2004), welches Teil des Sättigungsgefühls ist und dem

Körper signalisiert, dass vorerst keine Nahrung mehr aufgenommen werden muss. Diese Veränderung hat also eine Steigerung des Appetits zur Folge, was zu Übergewicht und schließlich auch zu Fettleibigkeit führen kann (Pack und Pien, 2011). Eine geringe Schlafdauer ist demnach auch mit einem höheren BMI assoziiert (Taheri et al., 2004).

Interessant in Bezug auf die Ernährung der Tiere ist auch, dass der Zucker, der in der Saccharose-Gruppe gefüttert wurde, in flüssiger Form, also im Trinkwasser, verabreicht wurde. Ritze et al. (2014) konnten zeigen, dass die Darreichungsform des Zuckers, ob flüssig oder fest, eine wesentliche Rolle spielt. So steigt die Menge der aufgenommenen Kalorien bei ad libitum Zugang stärker an, wenn der Zucker flüssig angeboten wird im Vergleich zu festem Zucker und Kontrolldiät (Ritze et al., 2014). Auch hier konnte eine Zunahme der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme sowie eine gesteigerte aufgenommene Energiemenge in der Saccharose- im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Das Gewicht war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In anderen Untersuchungen zeigten sich bei zuckerreicher Ernährung teils Gewichtszunahmen (Jurdak und Kanarek, 2009), teils aber auch nicht signifikant unterschiedliche Gewichtsveränderungen bei zuckerreicher Ernährung im Vergleich zur Kontrolle (Hsu et al., 2015). Auch am Menschen wurden Untersuchungen zum Zusammenhang von Zucker und Gewichtsentwicklung durchgeführt. Diese konnten zeigen, dass es eine Assoziation zwischen dem Konsum von süßen Getränken und einem ansteigenden Körpergewicht gibt (Liebman et al., 2003). Dies ist auch bereits bei Kindern zu beobachten (Ariza et al., 2004), was den Konsum von gesüßten Getränken in der Entwicklung von Kindern in ein kritisches Licht stellt. Da Menschen sich häufig, im Vergleich zum Tiermodell, über lange Zeiträume zuckerreich ernähren und nicht nur über einen begrenzten Zeitraum von beispielsweise acht Wochen wie hier, sind auch die Effekte, die sich daraus ergeben, über lange Zeit genährt. Diese Tatsache gibt den Veränderungen, die sich durch Zucker ergeben können, eine deutlich größere Tragweite. Außerdem kommt es durch die zuckerreiche Ernährung, hier ebenfalls verstärkt durch die flüssige Darreichungsform, zu einer Hochregulation der Glucosetransporter GLUT2 und GLUT5 im Dünndarm (Ritze et al., 2014).

Dies gilt sowohl für Mäuse als auch für Menschen (Ritze et al., 2014). Die Regulation von GLUT2 in den Zellmembranen wird im Zusammenhang mit Adipositas und der Pathologie des Diabetes Typ 2 diskutiert (Kellett et al., 2008).

Nach der Behandlung von Schlaf und Metabolismus werden im Folgenden nun die Auswirkungen auf das Gedächtnis diskutiert.

4.2. Gedächtnis

Im Verhaltenstest zur Erkennung eines neuen Objekts (NOR) zeigte sich das Wiedererkennungsverhalten in der ersten Minute des Beobachtungszeitraums bei den zuckerreich ernährten Mäusen verschlechtert. Dies deutet auf eine Verschlechterung des Gedächtnisses in dieser Gruppe hin. Da sich bezogen auf die Schlafdauer jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten, spricht dies dafür, dass diese Beeinträchtigung in der Saccharose-Gruppe nicht unmittelbar von schlafabhängigen Prozessen vermittelt wurde. Auch andere Untersuchungen konnten kognitive Defizite bei unveränderter Schlafarchitektur feststellen (Djonlagic et al., 2019). Einhergehend mit den beschriebenen Ergebnissen ist eine Beeinträchtigung des Erkennens neuer Objekte durch eine zuckerreiche Ernährung auch in der Literatur zu finden (Jurdak und Kanarek, 2009). Die Objekterkennung, welche mit dem NOR-Test untersucht wird, basiert auf multiplen Hirnregionen (Denninger et al., 2018), beispielsweise auf parahippocampalen Strukturen wie dem perirhinalen Kortex (Hammond et al., 2004), aber auch dem Hippocampus (Sawangjit et al., 2018). Bei Überlegungen, wie eine zuckerreiche Ernährung in diese Prozesse eingreifen könnte, sind unterschiedliche Ansatzpunkte denkbar. Eine zuckerreiche Ernährung steht in Verbindung mit Veränderungen im Hippocampus, so kann zum Beispiel eine veränderte Neurogenese im Hippocampus auftreten mit einer Abnahme der Differenzierung und Proliferation der Neuronen im Gyrus dentatus (Beecher et al., 2021). Da die Objekterkennung zu Teilen vom Hippocampus abhängig ist (Sawangjit et al., 2018), wäre möglich, dass eine dortige strukturelle Veränderung durch den Zucker eine Beeinträchtigung der Gedächtnisbildung bedingt. Da in dieser Studie auch die Zusammenhänge mit dem Metabolismus

von Interesse sind, ist hier zu erwähnen, dass Hippocampusveränderungen auch metabolische Effekte bedingen können (Davidson et al., 2009). So konnte beobachtet werden, dass Hippocampusläsionen eine gesteigerte Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme im Vergleich zu Kontrollen verursachen konnten, was darauf hindeuten könnte, dass hippocampale Läsionen die Regulation des Energiehaushalts stören, möglicherweise durch eine Beeinträchtigung der Lern- und Gedächtnisprozesse, die den Appetit und das Konsumverhalten steuern (Davidson et al., 2009). Da die Objekterkennung nicht rein Hippocampus- und schlafabhängig ist, findet die Gedächtnisbildung hier auch anderweitig statt. Neben dem Schlaf als fördernder Faktor für Gedächtnisbildung (Diekelmann und Born, 2010) gibt es auch alternative Mechanismen, die der Gedächtnisbildung dienlich sind und Schlaf nicht zwingend voraussetzen: Gedächtnisbildung kann also auch im Wachzustand stattfinden, was auch in Studien zur Objekterkennung am Menschen gezeigt werden konnte (McDevitt et al., 2014). Marrosu et al. (1995) konnten im Wachzustand eine deutlich erhöhte Freisetzung von Acetylcholin im Gehirn messen im Vergleich zu Referenzwerten im Slow-Wave Sleep. Cholinerge Mechanismen spielen eine zentrale Rolle in der Gedächtnisbildung (Aigner und Mishkin, 1986). So konnte an Affen gezeigt werden, dass die Verabreichung von Skopolamin, einem Antagonisten am muscarinischen Acetylcholinrezeptor, eine Beeinträchtigung des Erkennungsgedächtnisses mit sich bringt (Aigner und Mishkin, 1986). Die Gabe von Physostigmin hingegen, als Hemmer der Acetylcholinesterase, kann dosisabhängig eine Verbesserung des Gedächtnisses bedingen, was dafür spricht, dass Acetylcholin bei der Gedächtnisbildung mitwirkt (Aigner und Mishkin, 1986).

Eine weitere Möglichkeit, wie Zucker die Objekterkennung beeinträchtigen könnte, ist über Entzündungsparameter und deren Auswirkungen auf den Körper. In Studien am Menschen konnte gezeigt werden, dass bereits nach dreiwöchigem Konsum von zuckergesüßten Softdrinks erhöhte Entzündungsparameter zu messen waren (Aeberli et al., 2011). Auch im Hippocampus direkt zeigten sich hippocampale Entzündungsparameter durch flüssigen Zucker erhöht (Beilharz et al., 2016). Da Entzündungsparameter

wiederum die synaptische Stärke und die Langzeitpotenzierung beeinträchtigen können (Bellinger et al., 1993), wäre hier ein denkbarer Ansatz für eine zuckerbedingte Beeinträchtigung der Objekterkennung. Neben den bisher beschriebenen Effekten bedingt zuckerreiche Nahrung im Vergleich zu Nahrung mit weniger Zucker Veränderungen im Fettstoffwechsel wie eine Erhöhung des Gesamt- und LDL-Cholesterins, was in Untersuchungen am Menschen gezeigt werden konnte (Black et al., 2006). Hohe Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte wiederum sind mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert (Yaffe et al., 2002). Bei der Objekterkennung ist im Vergleich zur Objekt-Ort-Erkennung zu beachten, dass erstere bei Schlafentzug nicht eingeschränkt (Ishikawa et al., 2014), also nicht zwingend schlafabhängig ist. Schlaf fördert die hippocampusabhängige Konsolidierung (Cai et al., 2009). Die Objekterkennung hängt jedoch nicht nur vom Hippocampus ab, sondern auch der perirhinale Kortex spielt eine zentrale Rolle (Zola-Morgan et al., 1993). Da die verschiedenen Areale, die für die Objekterkennung verantwortlich sind, miteinander interagieren (Winters et al., 2004), ist auch denkbar, dass die hierbei erforderliche Leistung über die anderen beteiligten Areale läuft.

Die verschiedenen Möglichkeiten der Wirkung von Zucker auf den Organismus könnten die Gedächtnisbildung an unterschiedlichen Stellen beeinträchtigt haben. So könnte sowohl die Konsolidierung als auch der Abruf betroffen sein. Da Zucker schläfrig macht (Varin et al., 2015), wäre denkbar, dass durch die zuckerinduzierte Trägheit auch der Abruf des Gelernten gestört ist. Die Beeinträchtigung der Objekterkennung, die hier festgestellt werden konnte, beschränkte sich auf die erste Minute, das Lernen war also verzögert. Das Verhalten in Gedächtnistests zeigt sich bei den Tieren typischerweise in den ersten Minuten, was auch andere Studien zur Verhaltensanalyse zeigen (Contreras et al., 2019) und was die Alltagsrelevanz einer zügigen Reaktion demonstriert. Die beschriebene Verzögerung könnte dafür sprechen, dass die Konsolidierung an sich funktioniert haben könnte, durch die zuckerbedingte Schläfrigkeit aber möglicherweise der Abruf verzögert stattgefunden hat. Durch die variablen Auswirkungen, die Zucker auf den Körper haben kann, wäre jedoch auch denkbar, dass die Konsolidierung der Gedächtnisinhalte gestört ist. An

welchem Zeitpunkt oder an welchen Zeitpunkten genau die Beeinträchtigung des Gedächtnisses geschieht, muss mit zusätzlichen Untersuchungen analysiert werden. So wäre denkbar, dass man den Abruf nicht nur unter Zuckereinfluss testet, sondern auch nach einer Latenzzeit ohne Zucker. Dies wäre eine Möglichkeit, die sedierende Wirkung des Zuckers auf den Abruf einzugrenzen und so möglicherweise Hinweise darauf zu erhalten, ob die Beeinträchtigung der Objekterkennung mit einer zuckerbedingten Störung des Abrufs in Verbindung gebracht werden kann oder ob die Beeinträchtigung doch an anderer Stelle geschieht. Inwieweit die hier festgestellten Effekte klinisch relevant sind, muss in zukünftigen Studien weiter erforscht werden.

Im OPR-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe gefunden werden. Andere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass eine zuckerreiche Ernährung, wie sie in der westlichen Welt häufig konsumiert wird, negative Einflüsse auf das räumliche Gedächtnis haben kann: So konnten beispielsweise Beilharz et al. (2014) am Tiermodell zeigen, dass eine zuckerreiche Ernährung bereits nach 5, 11 und 20 Tagen das räumliche Gedächtnis beeinträchtigen kann. Auch Hsu et al. (2015) untersuchten am Tiermodell und konnten feststellen, dass eine zuckerreiche Ernährung, hier nach 30 Tagen, einen negativen Einfluss auf das räumliche Gedächtnis haben kann. Auch am Menschen wurden Studien zum Zusammenhang zwischen aufgenommener Nahrung und Gedächtnisleistung gemacht. So konnten Francis und Stevenson (2011) zeigen, dass Menschen, die sich fett- und zuckerreich ernähren, in Untersuchungen zu Hippocampus-abhängigen Gedächtnisinhalten beeinträchtigt sind. Diese Ergebnisse konnten hier nicht bestätigt werden; es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Da Schlaf in der Gedächtnisbildung eine große Bedeutung hat (Born und Wilhelm, 2012, Diekelmann und Born, 2010, Feld und Born, 2017) und gerade für das räumliche Gedächtnis, das hier untersucht wird, eine entscheidende Rolle spielt (Wadhwa et al., 2017), wurde dieser hier analysiert. Die Dauer an Schlaf in der Retentionphase war jedoch vergleichbar mit anderen Studien aus unserem Labor, bei denen eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses auftrat (Sawangjit et al., 2020), was nahelegt, dass sich die unterschiedlichen Ergebnisse nicht oder

nicht allein damit erklären lassen. Die beschriebenen Abweichungen zu anderen Studien können ihren Ursprung in unterschiedlichen Gegebenheiten haben. So ist beispielsweise das Geschlecht der Tiere relevant, da für die Untersuchung des Metabolismus auch hormonelle Einflüsse relevant sein können. Hinzu kommen unterschiedliche Labore, in denen die Versuche durchgeführt wurden, unterschiedliche Forscher, verschiedene Kriterien zur Analyse der Daten, andere Lieferanten der Tiere und die variierende Implantation der EEG-Sonden.

Im Rahmen der Verhaltenstests NOR und OPR wurden die beiden Gruppen in Bezug auf ihre Geschwindigkeit und die zurückgelegte Distanz der Mäuse verglichen. Dass sich hier keine signifikanten Unterschiede zeigten, spricht dafür, dass die Mäuse physisch durch die zuckerreiche Ernährung nicht so verändert wurden, dass die Vergleichbarkeit des Explorationsverhaltens beeinträchtigt war. So blieben auch die beiden Gruppen miteinander vergleichbar. In der Literatur zeigt sich jedoch, dass auch schon bevor eine deutliche körperliche Beeinflussung zu sehen ist, durch eine ungesunde Ernährung kognitive Defizite entstehen können (Murray et al., 2009). Das wiederum bedeutet, dass Einschränkungen der Gedächtnisleistung bereits bestehen können, ohne dass andere Symptome bekannt oder sogar eine somatische Erkrankung diagnostiziert sind. Dies steht also in Einklang mit den hier gezeigten Ergebnissen des Einflusses einer zuckerreichen Ernährung auf die Gedächtnisleistung. Dieser Punkt wäre ein denkbarer Ansatz, um mit kognitiven Tests einen Hinweis auf die Entwicklung von Stoffwechselstörungen bekommen zu können. So könnte man in dieser Entwicklung früh eingreifen und eventuell auch verhindern, dass es zu den daraus resultierenden Folgeerkrankungen kommt.

Vor dem Hintergrund, dass zuckerreiche Ernährung die kognitive Leistung verschlechtert, ist auch nachzuvollziehen, dass Personen mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 in diesem Bereich Defizite aufweisen (Kanaya et al., 2004, Knopman et al., 2001). Diese Defizite können sich in verschiedenen Ausprägungen zeigen, bis hin zur Demenzerkrankung (Peila et al., 2002). Demenzen können auf unterschiedlichen Genesen basieren. In der Gruppe der

Diabetiker sind sowohl die Demenz des Alzheimer Typs als auch die vaskuläre Demenz mit einer gesteigerten Häufigkeit vertreten (Peila et al., 2002). Gerade im Bereich der vaskulären Demenz sind auch die häufig koexistenten Folgeerkrankungen einer zuckerreichen Ernährung und Diabetes mellitus Typ 2, hier vor allem die Hypertonie, von Bedeutung (Knopman et al., 2001).

In Untersuchungen zur kognitiven Leistung von Diabetikern fiel auf, dass sich die vorhandenen Defizite in dieser Gruppe auf die Hippocampus-abhängigen Gedächtnisprüfungen bezogen, wohingegen andere, Hippocampus-unabhängige Gedächtnisleistungen erhalten waren und sich nicht von der Kontrollgruppe unterschieden (Gold et al., 2007). Diese Entwicklung könnte auf Veränderungen im Hippocampus, einem in der Gedächtnisbildung relevanten Teil des Gehirns, beruhen, da dieser bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und den beschriebenen Defiziten der Hippocampus-abhängigen Gedächtnisleistungen verkleinert ist (Gold et al., 2007). Hierbei konnte eine negative Korrelation zwischen der glykämischen Kontrolle der Personen und deren Hippocampusvolumen festgestellt werden (Gold et al., 2007). Dies könnte bedeuten, dass Patienten mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle auch eine stärkere Einschränkung ihrer Hippocampus-abhängigen Gedächtnisfunktionen erleiden könnten (Gold et al., 2007). Eine Diagnostik des Hippocampus und dessen Volumens könnte also Hinweise auf eine möglicherweise vorliegende Störung des Glukosehaushalts geben und eventuell genutzt werden, um ein Voranschreiten der Erkrankung und den damit einhergehenden kognitiven Defiziten zu erkennen.

4.3. Metabolismus, Schlaf und Gedächtnis

Der Zusammenhang zwischen Übergewicht, Hippocampusveränderungen, kognitiven Defiziten und enthemmenden Wirkungen auf die Appetitkontrolle wurden von Terry Davidson und Kollegen näher beleuchtet, die von einem Teufelskreis dieser Komponenten ausgehen, der die Progression der resultierenden Einschränkungen und schlussendlich Erkrankungen erklären könnte (Hargrave et al., 2016, Davidson et al., 2005). Hier wird beschrieben, dass

die kognitiven Veränderungen, die durch eine fett- und zuckerreiche Ernährung entstehen, negative Effekte auf die Appetitkontrolle haben (Davidson et al., 2005). Diese Beeinträchtigung der Appetitkontrolle steht auch im Zusammenhang mit den beschriebenen Veränderungen im Hippocampus, die durch eine solche Ernährung entstehen (Davidson et al., 2005). Diese Zusammenhänge konnten auch in anderen Studien erkannt werden, beispielsweise konnten Hannapel et al. (2017) in einer Untersuchung an Ratten zeigen, dass die Inaktivierung des Hippocampus mit einer Verkürzung der Abstände zwischen den Mahlzeiten sowie einem erhöhten Zuckerkonsum einherging. Auch in Untersuchungen am Menschen konnte unter einer fett- und zuckerreichen Ernährung eine Beeinträchtigung des Hippocampus und eine reduzierte Sensitivität des Sättigungsgefühls gezeigt werden (Francis und Stevenson, 2011). Zudem konnten sich die Versuchspersonen im Vergleich zu Personen mit einer fett- und zuckerärmeren Diät schlechter daran erinnern, was sie gegessen hatten (Francis und Stevenson, 2011). Eine gestörte Appetitkontrolle bringt hierbei in Bezug auf eine gesunde Ernährung einen weiteren Problemfaktor mit ins Spiel, da so der Weg zur Entwicklung von Übergewicht gebahnt ist. Das Übergewicht bzw. die entstehende Adipositas ist dann im Zusammenspiel mit den anderen Risikofaktoren, die von einer zuckerreichen Ernährung ausgehen, eine weitere Ursache für die Entstehung von Folgeerkrankungen wie beispielweise eines Diabetes mellitus Typ 2 und somit auch der damit einhergehenden Gedächtniseinschränkungen.

Beachtlich in diesem Kontext ist auch, dass bereits nach nur acht Wochen kognitive Defizite bei den zuckerreich ernährten Mäusen zu erkennen waren. Angesichts der Tatsache, dass ein solcher Lebensstil mit zuckerreicher Ernährung, hinzukommend Bewegungsmangel und weiteren Risikofaktoren, oft über Jahre oder Jahrzehnte gelebt wird, muss dieser Problematik eine ganz andere Tragweite zugesprochen werden. Mit diesen schädlichen Essgewohnheiten, mangelnder sportlicher Betätigung und daraus resultierender Fettleibigkeit werden die Folgen des hohen Zuckerkonsums zu einem immer häufiger auftretenden Problem. Dieses Problem gilt es, in Zukunft noch näher zu untersuchen. Dazu werden weitere Studien an Tieren und am Menschen

notwendig sein, um die Wechselwirkungen zwischen Schlaf, dem Metabolismus und der kognitiven Leistung weiter zu erforschen. So können langfristig Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Folgeerkrankungen der zuckerreichen Ernährung gemacht werden sowie Aufklärung über die Folgen von Zuckerkonsum betrieben werden, um diese weltweite Problematik auch ursächlich zu bekämpfen.

5. Zusammenfassung

Der Konsum von Zucker ist in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, 2019). Gleichzeitig wächst die Zahl der Menschen, die von ernährungsbedingten Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes betroffen sind (Timmis et al., 2020, WHO, 2017c). Darüber hinaus ist bekannt, dass die kognitive Leistung im Zuge einer zuckerreichen Ernährung leidet (Beilharz et al., 2014) und dass Schlaf, der für die kognitive Leistung und insbesondere die Gedächtnisbildung sehr wichtig ist (Diekelmann und Born, 2010), Wechselwirkungen mit dem Zuckerkonsum zeigt (Schmid et al., 2007, Jalilolghadr et al., 2011). Kognition, Energiestoffwechsel und Schlaf hängen also zusammen, aber die zugrundeliegenden Mechanismen sind nur unvollständig aufgeklärt. Ziel dieser tierexperimentellen Studie war es vor diesem Hintergrund, die Auswirkungen einer zuckerreichen Diät auf die Gedächtnisleistung und das Schlafverhalten und mögliche Zusammenhänge zu untersuchen.

Hierzu wurden C57BL/6J-Mäuse acht Wochen lang mit Standardnahrung und Wasser oder aber mit Standardnahrung und Zuckerlösung (30% Saccharose) ernährt. Zu Beginn des Versuchs, nach vier und nach acht Wochen zuckerreicher Diät wurden EEG- und EMG-Signale abgeleitet, um das Schlaf-/Wachverhalten über 24 Stunden sowie, am Ende der Studie, in den drei Stunden der Konsolidierungsphase (d.h. des Behaltensintervalls) zweier Gedächtnistests zu analysieren. Diese Gedächtnistests zur Untersuchung des Lernverhaltens umfassten die Erkennung von Objekt-Ort-Assoziationen (OPR-Test, object place recognition) und die Erkennung vertrauter Objekte (NOR-Test, novel object recognition). In diesen Tests wird durch Austauschen beziehungsweise Verschieben von Objekten das Gedächtnis der Mäuse für Objekte bzw. für räumliche Konstellationen getestet.

Die Analyse der EEG- und EMG-Daten ergab, dass durch die zuckerreiche Ernährung im untersuchten Zeitraum keine relevante Veränderung der Schlafarchitektur zwischen Kontroll- und Saccharose-Gruppe zu beobachten war. Im Verhaltenstest zur Objekt-Erkennung (NOR) zeigte sich eine signifikant

verzögerte Wiedererkennung bekannter Objekte, d.h. eine verschlechterte Gedächtnisleistung in der Gruppe der zuckerreich ernährten Mäuse. Beim OPR-Test zeigte sich keine signifikante Veränderung. Das Gedächtnis für Objekte bzw. die Objekt-Erkennung wird also durch eine zuckerreiche Ernährung negativ beeinflusst.

Eine Beeinträchtigung der Objekt-Erkennung durch zuckerreiche Ernährung entspricht vergleichbaren Befunden. Dass der Schlaf im Behaltensintervall des Gedächtnistests unverändert blieb, steht im Einklang mit Beobachtungen, dass die Schlafarchitektur trotz milder kognitiver Defizite, wie auch hier beschrieben, nicht unbedingt verändert ist, und deutet an, dass die beobachtete Gedächtnisverschlechterung nicht primär von Veränderungen von Schlafparametern herrührt. Andere Studien fanden auch eine Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses unter zuckerreicher Ernährung, die hier nicht beobachtet wurde. Da die Mäuse hier im Rahmen des OPR-Versuchs einen relativ kleinen Anteil des Behaltensintervalls schlafend verbrachten, Schlaf aber wichtig für die Bildung des räumlichen Gedächtnisses ist, könnte dies die vorliegenden Ergebnisse beeinflusst haben.

Den Zusammenhang zwischen zuckerreicher Diät, Schlaf und der kognitiven Leistungsfähigkeit gilt es in weiteren Studien am Tier sowie am Menschen zu erforschen. Damit könnten weitere Erfolge in der Diagnostik und Therapie der Folgeerkrankungen des Zuckerkonsums erreicht und eine breitere Aufklärung über die gesundheitlichen Risiken einer zuckerreichen Ernährung betrieben werden.

6. Literaturverzeichnis

- AEBERLI, I., GERBER, P. A., HOCHULI, M., KOHLER, S., HAILE, S. R., GOUNI-BERTHOLD, I., BERTHOLD, H. K., SPINAS, G. A. & BERNEIS, K. 2011. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 94, 479-85, DOI 10.3945/ajcn.111.013540.
- AFAGHI, A., O'CONNOR, H. & CHOW, C. M. 2007. High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *Am J Clin Nutr*, 85, 426-30, DOI 10.1093/ajcn/85.2.426.
- AIGNER, T. G. & MISHKIN, M. 1986. The effects of physostigmine and scopolamine on recognition memory in monkeys. *Behavioral and Neural Biology*, 45, 81-87, DOI 10.1016/s0163-1047(86)80008-5.
- ARIZA, A. J., CHEN, E. H., BINNS, H. J. & CHRISTOFFEL, K. K. 2004. Risk factors for overweight in five- to six-year-old Hispanic-American children: a pilot study. *J Urban Health*, 81, 150-61, DOI 10.1093/jurban/jth091.
- BADDELEY, A. 2020. Chapter 4 - Working Memory. 71-110. In: BADDELEY, A., EYSENCK, M. W. & ANDERSON, M. C. (eds.) *Memory*, 3. Auflage. Milton (UK), New York (US): Routledge Taylor & Francis Group. Verfügbar: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/unitueb/detail.action?docID=6132278> [Zugriff 04.09.2021].
- BEECHER, K., ALVAREZ COOPER, I., WANG, J., WALTERS, S. B., CHEHREHASA, F., BARTLETT, S. E. & BELMER, A. 2021. Long-Term Overconsumption of Sugar Starting at Adolescence Produces Persistent Hyperactivity and Neurocognitive Deficits in Adulthood. *Front Neurosci*, 15, 670430, DOI 10.3389/fnins.2021.670430.
- BEILHARZ, J. E., MANIAM, J. & MORRIS, M. J. 2014. Short exposure to a diet rich in both fat and sugar or sugar alone impairs place, but not object recognition memory in rats. *Brain Behav Immun*, 37, 134-41, DOI 10.1016/j.bbi.2013.11.016.
- BEILHARZ, J. E., MANIAM, J. & MORRIS, M. J. 2016. Short-term exposure to a diet high in fat and sugar, or liquid sugar, selectively impairs hippocampal-dependent memory, with differential impacts on inflammation. *Behav Brain Res*, 306, 1-7, DOI 10.1016/j.bbr.2016.03.018.
- BELLINGER, F. P., MADAMBA, S. & SIGGINS, G. R. 1993. Interleukin 1 β inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus. *Brain Research*, 628, 227-234, DOI 10.1016/0006-8993(93)90959-q.
- BENEDICT, C., BROOKS, S. J., O'DALY, O. G., ALMÈN, M. S., MORELL, A., ÅBERG, K., GINGNELL, M., SCHULTES, B., HALLSCHMID, M., BROMAN, J. E., LARSSON, E. M. & SCHIÖTH, H. B. 2012. Acute sleep deprivation enhances the brain's response to hedonic food stimuli: an fMRI study. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, E443-7, DOI 10.1210/jc.2011-2759.
- BIESINGER, R. 2019. Dopamin und das Belohnungssystem. 63-71. In: BIESINGER, R. (ed.) *Ohne Dop(amin)e ist alles doof - Aktive Veränderungsarbeit im Persönlichkeitstraining nach Kokainmissbrauch*. Springer Fachmedien

- Wiesbaden GmbH, Springer Nature 2019. DOI 10.1007/978-3-658-23526-0_6. Verfügbar: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-658-23526-0_6 [Zugriff 04.09.2021].
- BINDER, S., BAIER, P. C., MÖLLE, M., INOSTROZA, M., BORN, J. & MARSHALL, L. 2012. Sleep enhances memory consolidation in the hippocampus-dependent object-place recognition task in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 97, 213-9, DOI 10.1016/j.nlm.2011.12.004.
- BLACK, R. N., SPENCE, M., MCMAHON, R. O., CUSKELLY, G. J., ENNIS, C. N., MCCANCE, D. R., YOUNG, I. S., BELL, P. M. & HUNTER, S. J. 2006. Effect of eucaloric high- and low-sucrose diets with identical macronutrient profile on insulin resistance and vascular risk: a randomized controlled trial. *Diabetes*, 55, 3566-72, DOI 10.2337/db06-0220.
- BLISS, T. V. & COLLINGRIDGE, G. L. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-9, DOI 10.1038/361031a0.
- BLISS, T. V. & LOMO, T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*, 232, 331-356, DOI 10.1113/jphysiol.1973.sp010273.
- BOGUSH, M., HELDT, N. A. & PERSIDSKY, Y. 2017. Blood Brain Barrier Injury in Diabetes: Unrecognized Effects on Brain and Cognition. *J Neuroimmune Pharmacol*, 12, 593-601, DOI 10.1007/s11481-017-9752-7.
- BORN, J. & WILHELM, I. 2012. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res*, 76, 192-203, DOI 10.1007/s00426-011-0335-6.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG UND LANDWIRTSCHAFT. 2019. *Verbrauch von Nahrungsmitteln je Kopf* [Online]. BMEL. Verfügbar: <https://www.bmel-statistik.de/ernaehrung-fischerei/tabellen-zu-ernaehrung-und-fischerei/> [Zugriff 21.12.2020].
- CAI, D. J., SHUMAN, T., GORMAN, M. R., SAGE, J. R. & ANAGNOSTARAS, S. G. 2009. Sleep selectively enhances hippocampus-dependent memory in mice. *Behav Neurosci*, 123, 713-9, DOI 10.1037/a0016415.
- CHAPUT, J. P., TREMBLAY, M. S., KATZMARZYK, P. T., FOGELHOLM, M., HU, G., MAHER, C., MAIA, J., OLDS, T., ONYWERA, V., SARMIENTO, O. L., STANDAGE, M., TUDOR-LOCKE, C. & SAMPASA-KANYINGA, H. 2018. Sleep patterns and sugar-sweetened beverage consumption among children from around the world. *Public Health Nutr*, 21, 2385-2393, DOI 10.1017/s1368980018000976.
- CHOKROVERTY, S., NEIMAN, E. S. & BHAT, S. 2014. Chapter 2 - Electroencephalography for the Sleep Specialist. 26-76. In: CHOKROVERTY, S. & THOMAS, R. J. (eds.) *Atlas of Sleep Medicine (Second Edition)*. St. Louis: W.B. Saunders. DOI 10.1016/B978-1-4557-1267-0.00002-3. Verfügbar: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978145571267000023> [Zugriff 04.09.2021].
- CHONG, C. P., SHAHAR, S., HARON, H. & DIN, N. C. 2019. Habitual sugar intake and cognitive impairment among multi-ethnic Malaysian older adults. *Clin Interv Aging*, 14, 1331-1342, DOI 10.2147/cia.S211534.

- COHEN, J. F. W., RIFAS-SHIMAN, S. L., YOUNG, J. & OKEN, E. 2018. Associations of Prenatal and Child Sugar Intake With Child Cognition. *Am J Prev Med*, 54, 727-735, DOI 10.1016/j.amepre.2018.02.020.
- CONTRERAS, M. P., BORN, J. & INOSTROZA, M. 2019. The expression of allocentric object-place recognition memory during development. *Behavioural Brain Research*, 372, 112013, DOI 10.1016/j.bbr.2019.112013.
- DAVIDSON, T. L., CHAN, K., JARRARD, L. E., KANOSKI, S. E., CLEGG, D. J. & BENOIT, S. C. 2009. Contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex to energy and body weight regulation. *Hippocampus*, 19, 235-52, DOI 10.1002/hipo.20499.
- DAVIDSON, T. L., KANOSKI, S. E., WALLS, E. K. & JARRARD, L. E. 2005. Memory inhibition and energy regulation. *Physiol Behav*, 86, 731-46, DOI 10.1016/j.physbeh.2005.09.004.
- DE QUERVAIN, D. J., ROOZENDAAL, B., NITSCH, R. M., MCGAUGH, J. L. & HOCK, C. 2000. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci*, 3, 313-4, DOI 10.1038/73873.
- DENNINGER, J. K., SMITH, B. M. & KIRBY, E. D. 2018. Novel Object Recognition and Object Location Behavioral Testing in Mice on a Budget. *J Vis Exp*, 10.3791/58593, DOI 10.3791/58593.
- DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2010. The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 114-126, DOI 10.1038/nrn2762.
- DJONLAGIC, I., AESCHBACH, D., HARRISON, S. L., DEAN, D., YAFFE, K., ANCOLI-ISRAEL, S., STONE, K. & REDLINE, S. 2019. Associations between quantitative sleep EEG and subsequent cognitive decline in older women. *J Sleep Res*, 28, e12666, DOI 10.1111/jsr.12666.
- DRAGANSKI, B., GASER, C., BUSCH, V., SCHUIERER, G., BOGDAHN, U. & MAY, A. 2004. Changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427, 311-312, DOI 10.1038/427311a.
- DUDEK, S. M. & BEAR, M. F. 1992. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 4363-4367, DOI 10.1073/pnas.89.10.4363.
- ENGERT, F. & BONHOEFFER, T. 1999. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature*, 399, 66-70, DOI 10.1038/19978.
- ERION, J. R., WOSISKI-KUHN, M., DEY, A., HAO, S., DAVIS, C. L., POLLOCK, N. K. & STRANAHAN, A. M. 2014. Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci*, 34, 2618-31, DOI 10.1523/jneurosci.4200-13.2014.
- FELD, G. B. & BORN, J. 2017. Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Curr Opin Neurobiol*, 44, 20-27, DOI 10.1016/j.conb.2017.02.012.
- FENTON, G. W. 1976. The neurophysiological aspects of sleep. *Postgrad Med J*, 52, 5-9, DOI 10.1136/pgmj.52.603.2.

- FERNSTROM, J. D. & WURTMAN, R. J. 1971. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science*, 174, 1023-5, DOI 10.1126/science.174.4013.1023.
- FRANCIS, H. M. & STEVENSON, R. J. 2011. Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal-dependent memory and sensitivity to interoceptive signals. *Behav Neurosci*, 125, 943-55, DOI 10.1037/a0025998.
- GENG, M., JIANG, L., WU, X., DING, P., LIU, W., LIU, M. & TAO, F. 2020. Sugar-sweetened beverages consumption are associated with behavioral problems among preschoolers: A population based cross-sectional study in China. *J Affect Disord*, 265, 519-525, DOI 10.1016/j.jad.2020.01.076.
- GOLD, S. M., DZIOBEK, I., SWEAT, V., TIRSI, A., ROGERS, K., BRUEHL, H., TSUI, W., RICHARDSON, S., JAVIER, E. & CONVIT, A. 2007. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 711-9, DOI 10.1007/s00125-007-0602-7.
- GRUBER, T. 2011a. Langzeitgedächtnissysteme. 51-75. In: GRUBER, T. (ed.) *Gedächtnis*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften. DOI 10.1007/978-3-531-92096-2_3. Verfügbar: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-531-92096-2_3 [Zugriff 04.09.2021].
- GRUBER, T. 2011b. Transiente Gedächtnissysteme (sensorisches Gedächtnis und Kurzzeitgedächtnis). 23-49. In: GRUBER, T. (ed.) *Gedächtnis*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften. DOI 10.1007/978-3-531-92096-2_2. Verfügbar: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-531-92096-2_2 [Zugriff 04.09.2021].
- GUAN, Z., VGONTZAS, A. N., BIXLER, E. O. & FANG, J. 2008. Sleep is increased by weight gain and decreased by weight loss in mice. *Sleep*, 31, 627-33, DOI 10.1093/sleep/31.5.627.
- HAMMOND, R. S., TULL, L. E. & STACKMAN, R. W. 2004. On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 26-34, DOI 10.1016/j.nlm.2004.03.005.
- HANNAPEL, R. C., HENDERSON, Y. H., NALLOOR, R., VAZDARJANOVA, A. & PARENT, M. B. 2017. Ventral hippocampal neurons inhibit postprandial energy intake. *Hippocampus*, 27, 274-284, DOI 10.1002/hipo.22692.
- HARGRAVE, S. L., JONES, S. & DAVIDSON, T. L. 2016. The Outward Spiral: A vicious cycle model of obesity and cognitive dysfunction. *Curr Opin Behav Sci*, 9, 40-46, DOI 10.1016/j.cobeha.2015.12.001.
- HARTLEY, T., BIRD, C. M., CHAN, D., CIPOLOTTI, L., HUSAIN, M., VARGHA-KHADEM, F. & BURGESS, N. 2007. The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus*, 17, 34-48, DOI 10.1002/hipo.20240.
- HEUER, T. 2018. Zuckerkonsum in Deutschland. *Aktuelle Ernährungsmedizin* [Online], 43, 8-11, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York. Verfügbar: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0659-8828> [Zugriff 02.09.2021], DOI: 10.1055/a-0659-8828.
- HOBSON, J. A. 2005. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, 437, 1254-6, DOI 10.1038/nature04283.

- HOLLANDER, W., PRUSTY, S., KIRKPATRICK, B., PADDOCK, J. & NAGRAJ, S. 1977. Role of hypertension in ischemic heart disease and cerebral vascular disease in the cynomolgus monkey with coarctation of the aorta. *Circ Res* [Online], 40, 170-83. Verfügbar: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/140028/> [Zugriff 31.08.2021].
- HSU, T. M., KONANUR, V. R., TAING, L., USUI, R., KAYSER, B. D., GORAN, M. I. & KANOSKI, S. E. 2015. Effects of sucrose and high fructose corn syrup consumption on spatial memory function and hippocampal neuroinflammation in adolescent rats. *Hippocampus*, 25, 227-39, DOI 10.1002/hipo.22368.
- HWANG, I. S., HO, H., HOFFMAN, B. B. & REAVEN, G. M. 1987. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 10, 512-6, DOI 10.1161/01.hyp.10.5.512.
- INOSTROZA, M., BINDER, S. & BORN, J. 2013. Sleep-dependency of episodic-like memory consolidation in rats. *Behav Brain Res*, 237, 15-22, DOI 10.1016/j.bbr.2012.09.011.
- ISHIKAWA, H., YAMADA, K., PAVLIDES, C. & ICHITANI, Y. 2014. Sleep deprivation impairs spontaneous object-place but not novel-object recognition in rats. *Neurosci Lett*, 580, 114-8, DOI 10.1016/j.neulet.2014.08.004.
- JALILOLGHADR, S., AFAGHI, A., O'CONNOR, H. & CHOW, C. M. 2011. Effect of low and high glycaemic index drink on sleep pattern in children. *J Pak Med Assoc* [Online], 61, 533-6. Verfügbar: https://jpma.org.pk/article-details/2815?article_id=2815 [Zugriff 04.09.2021].
- JURDAK, N. & KANAREK, R. B. 2009. Sucrose-induced obesity impairs novel object recognition learning in young rats. *Physiol Behav*, 96, 1-5, DOI 10.1016/j.physbeh.2008.07.023.
- KANAYA, A. M., BARRETT-CONNOR, E., GILDENGORIN, G. & YAFFE, K. 2004. Change in Cognitive Function by Glucose Tolerance Status in Older Adults: A 4-Year Prospective Study of the Rancho Bernardo Study Cohort. *Archives of Internal Medicine*, 164, 1327-1333, DOI 10.1001/archinte.164.12.1327.
- KARPICKE, J. D. & ROEDIGER, H. L., 3RD 2008. The critical importance of retrieval for learning. *Science*, 319, 966-8, DOI 10.1126/science.1152408.
- KELLETT, G. L., BROT-LAROCHE, E., MACE, O. J. & LETURQUE, A. 2008. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annu Rev Nutr*, 28, 35-54, DOI 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155518.
- KHALSA, S., HALE, J. R., GOLDSTONE, A., WILSON, R. S., MAYHEW, S. D., BAGARY, M. & BAGSHAW, A. P. 2017. Habitual sleep durations and subjective sleep quality predict white matter differences in the human brain. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 3, 17-25, DOI 10.1016/j.nbscr.2017.03.001.
- KIM, S., SHOU, J., ABERA, S. & ZIFF, E. B. 2018. Sucrose withdrawal induces depression and anxiety-like behavior by Kir2.1 upregulation in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*, 130, 10-17, DOI 10.1016/j.neuropharm.2017.11.041.
- KNOPMAN, D., BOLAND, L. L., MOSLEY, T., HOWARD, G., LIAO, D., SZKLO, M., MCGOVERN, P. & FOLSOM, A. R. 2001. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*, 56, 42-8, DOI 10.1212/WNL.56.1.42.
- KNÜPPEL, A., SHIPLEY, M. J., LLEWELLYN, C. H. & BRUNNER, E. J. 2017. Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression:

- prospective findings from the Whitehall II study. *Sci Rep*, 7, 6287, DOI 10.1038/s41598-017-05649-7.
- KOREN, D., LEVITT KATZ, L. E., BRAR, P. C., GALLAGHER, P. R., BERKOWITZ, R. I. & BROOKS, L. J. 2011. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes care*, 34, 2442-2447, DOI 10.2337/dc11-1093.
- KURTH, B. M. & SCHAFFRATH ROSARIO, A. 2007. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) [The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50, 736-43, DOI 10.1007/s00103-007-0235-5.
- LEE, I. M., SHIROMA, E. J., LOBELO, F., PUSKA, P., BLAIR, S. N., KATZMARZYK, P. T. & LANCET PHYSICAL ACTIVITY SERIES WORKING, G. 2012. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet (London, England)*, 380, 219-229, DOI 10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
- LI, P., LEGAULT, J. & LITCOFSKY, K. A. 2014. Neuroplasticity as a function of second language learning: anatomical changes in the human brain. *Cortex*, 58, 301-24, DOI 10.1016/j.cortex.2014.05.001.
- LI, W., MA, L., YANG, G. & GAN, W. B. 2017. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning. *Nat Neurosci*, 20, 427-437, DOI 10.1038/nn.4479.
- LIEBMAN, M., PELICAN, S., MOORE, S. A., HOLMES, B., WARDLAW, M. K., MELCHER, L. M., LIDDIL, A. C., PAUL, L. C., DUNNAGAN, T. & HAYNES, G. W. 2003. Dietary intake, eating behavior, and physical activity-related determinants of high body mass index in rural communities in Wyoming, Montana, and Idaho. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 684-92, DOI 10.1038/sj.ijo.0802277.
- LILLIOJA, S., MOTT, D. M., SPRAUL, M., FERRARO, R., FOLEY, J. E., RAVUSSIN, E., KNOWLER, W. C., BENNETT, P. H. & BOGARDUS, C. 1993. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*, 329, 1988-92, DOI 10.1056/nejm199312303292703.
- LUDWIG, D. S., PETERSON, K. E. & GORTMAKER, S. L. 2001. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*, 357, 505-8, DOI 10.1016/s0140-6736(00)04041-1.
- LUPPI, M., AL-JAHMANY, A. A., DEL VECCHIO, F., CERRI, M., DI CRISTOFORO, A., HITREC, T., MARTELLI, D., PEREZ, E., ZAMBONI, G. & AMICI, R. 2017. Wake-sleep and cardiovascular regulatory changes in rats made obese by a high-fat diet. *Behav Brain Res*, 320, 347-355, DOI 10.1016/j.bbr.2016.12.024.
- MACHIDA, M., AMBROZEWICZ, M. A., BREVING, K., WELLMAN, L. L., YANG, L., CIAVARRA, R. P. & SANFORD, L. D. 2014. Sleep and behavior during vesicular stomatitis virus induced encephalitis in BALB/cj and C57BL/6J mice. *Brain, behavior, and immunity*, 35, 125-134, DOI 10.1016/j.bbi.2013.09.006.

- MALHOTRA, R. K. & AVIDAN, A. Y. 2014. Chapter 3 - Sleep Stages and Scoring Technique. 77-99. In: CHOKROVERTY, S. & THOMAS, R. J. (eds.) *Atlas of Sleep Medicine (Second Edition)*. St. Louis: W.B. Saunders. DOI 10.1016/B978-1-4557-1267-0.00003-5. Verfügbar: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978145571267000035> [Zugriff 04.09.2021].
- MALIK, V. S., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2013. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol*, 9, 13-27, DOI 10.1038/nrendo.2012.199.
- MARROSU, F., PORTAS, C., MASCIA, M. S., CASU, M. A., FÀ, M., GIAGHEDDU, M., IMPERATO, A. & GESSA, G. L. 1995. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res*, 671, 329-32, DOI 10.1016/0006-8993(94)01399-3.
- MCDERMOTT, C. M., LAHOSTE, G. J., CHEN, C., MUSTO, A., BAZAN, N. G. & MAGEE, J. C. 2003. Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23, 9687-9695, DOI 10.1523/JNEUROSCI.23-29-09687.2003.
- MCDEVITT, E. A., ROWE, K. M., BRADY, M., DUGGAN, K. A. & MEDNICK, S. C. 2014. The benefit of offline sleep and wake for novel object recognition. *Exp Brain Res*, 232, 1487-96, DOI 10.1007/s00221-014-3830-3.
- MIZERA, J., KAZEK, G., NIEDZIELSKA-ANDRES, E. & POMIERNY-CHAMIOLO, L. 2021. Maternal high-sugar diet results in NMDA receptors abnormalities and cognitive impairment in rat offspring. *Faseb j*, 35, e21547, DOI 10.1096/fj.202002691R.
- MORRIS, R. 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11, 47-60, DOI 10.1016/0165-0270(84)90007-4.
- MORRIS, R. G. M. 1981. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12, 239-260, DOI 10.1016/0023-9690(81)90020-5.
- MOYNIHAN, P. & PETERSEN, P. E. 2004. Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. *Public Health Nutr*, 7, 201-26, DOI 10.1079/phn2003589.
- MULLEE, A., ROMAGUERA, D., PEARSON-STUTTARD, J., VIALON, V., STEPIEN, M., FREISLING, H., FAGHERAZZI, G., MANCINI, F. R., BOUTRON-RUAULT, M. C., KÜHN, T., KAAKS, R., BOEING, H., ALEKSANDROVA, K., TJØNNELAND, A., HALKJÆR, J., OVERVAD, K., WEIDERPASS, E., SKEIE, G., PARR, C. L., QUIRÓS, J. R., AGUDO, A., SÁNCHEZ, M. J., AMIANO, P., CIRERA, L., ARDANAZ, E., KHAW, K. T., TONG, T. Y. N., SCHMIDT, J. A., TRICHOPOULOU, A., MARTIMIANAKI, G., KARAKATSANI, A., PALLI, D., AGNOLI, C., TUMINO, R., SACERDOTE, C., PANICO, S., BUENO-DE-MESQUITA, B., VERSCHUREN, W. M. M., BOER, J. M. A., VERMEULEN, R., RAMNE, S., SONESTEDT, E., VAN GUELPHEN, B., HOLGERSSON, P. L., TSILIDIS, K. K., HEATH, A. K., MULLER, D., RIBOLI, E., GUNTER, M. J. & MURPHY, N. 2019. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med*, 179, 1479-1490, DOI 10.1001/jamainternmed.2019.2478.

- MURRAY, A. J., KNIGHT, N. S., COCHLIN, L. E., MCALEESE, S., DEACON, R. M., RAWLINS, J. N. & CLARKE, K. 2009. Deterioration of physical performance and cognitive function in rats with short-term high-fat feeding. *Faseb j*, 23, 4353-60, DOI 10.1096/fj.09-139691.
- NAKAGAWA, T., HU, H., ZHARIKOV, S., TUTTLE, K. R., SHORT, R. A., GLUSHAKOVA, O., OUYANG, X., FEIG, D. I., BLOCK, E. R., HERRERA-ACOSTA, J., PATEL, J. M. & JOHNSON, R. J. 2006. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290, F625-F631, DOI 10.1152/ajprenal.00140.2005.
- NECKELMANN, D., OLSEN, O. E., FAGERLAND, S. & URSIN, R. 1994. The reliability and functional validity of visual and semiautomatic sleep/wake scoring in the Møll-Wistar rat. *Sleep*, 17, 120-31, DOI 10.1093/sleep/17.2.120.
- NOBLE, E. E., HSU, T. M., LIANG, J. & KANOSKI, S. E. 2019. Early-life sugar consumption has long-term negative effects on memory function in male rats. *Nutr Neurosci*, 22, 273-283, DOI 10.1080/1028415x.2017.1378851.
- OSWALD, I. 1980. Sleep as restorative process: human clues. *Prog Brain Res*, 53, 279-88, DOI 10.1016/s0079-6123(08)60069-2.
- OUYANG, X., CIRILLO, P., SAUTIN, Y., MCCALL, S., BRUCHETTE, J. L., DIEHL, A. M., JOHNSON, R. J. & ABDELMALEK, M. F. 2008. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 48, 993-9, DOI 10.1016/j.jhep.2008.02.011.
- OYANEDEL, C. N., KELEMEN, E., SCHELLER, J., BORN, J. & ROSE-JOHN, S. 2015. Peripheral and central blockade of interleukin-6 trans-signaling differentially affects sleep architecture. *Brain Behav Immun*, 50, 178-185, DOI 10.1016/j.bbi.2015.07.001.
- PACHECO, S. R., MIRANDA, A. M., COELHO, R., MONTEIRO, A. C., BRAGANÇA, G. & LOUREIRO, H. C. 2017. Overweight in youth and sleep quality: is there a link? *Arch Endocrinol Metab*, 61, 367-373, DOI 10.1590/2359-3997000000265.
- PACK, A. I. & PIEN, G. W. 2011. Update on sleep and its disorders. *Annu Rev Med*, 62, 447-60, DOI 10.1146/annurev-med-050409-104056.
- PANAGIOTOU, M., MEIJER, J. H. & DEBOER, T. 2018. Chronic high-caloric diet modifies sleep homeostasis in mice. *Eur J Neurosci*, 47, 1339-1352, DOI 10.1111/ejn.13932.
- PAPE, H.-C. 2019. Lernen und Gedächtnis. 902-907. In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag Stuttgart. DOI 10.1055/b-006-163285. Verfügbar: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10278468#/ebook_cs_10278468_BB7655A8_81BD_4CBB_9ADO_3613835A552A [Zugriff 04.09.2021].
- PAREDES, S. D., MARCHENA, A. M., BEJARANO, I., ESPINO, J., BARRIGA, C., RIAL, R. V., REITER, R. J. & RODRÍGUEZ, A. B. 2009. Melatonin and tryptophan affect the activity-rest rhythm, core and peripheral temperatures, and interleukin levels in the ringdove: changes with age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64, 340-50, DOI 10.1093/gerona/gln054.

- PEILA, R., RODRIGUEZ, B. L. & LAUNER, L. J. 2002. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51, 1256-62, DOI 10.2337/diabetes.51.4.1256.
- PELLED, G. 2011. MRI of Neuronal Plasticity in Rodent Models. 567-578. In: MODO, M. & BULTE, J. W. M. (eds.) *Magnetic Resonance Neuroimaging: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press. DOI 10.1007/978-1-61737-992-5_29. Verfügbar: https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-61737-992-5_29 [Zugriff 04.09.2021].
- PERES, M. A., SHEIHAM, A., LIU, P., DEMARCO, F. F., SILVA, A. E., ASSUNÇÃO, M. C., MENEZES, A. M., BARROS, F. C. & PERES, K. G. 2016. Sugar Consumption and Changes in Dental Caries from Childhood to Adolescence. *J Dent Res*, 95, 388-94, DOI 10.1177/0022034515625907.
- PERRON, I. J., PACK, A. I. & VEASEY, S. 2015. Diet/Energy Balance Affect Sleep and Wakefulness Independent of Body Weight. *Sleep*, 38, 1893-903, DOI 10.5665/sleep.5236.
- POO, M.-M., PIGNATELLI, M., RYAN, T. J., TONEGAWA, S., BONHOEFFER, T., MARTIN, K. C., RUDENKO, A., TSAI, L.-H., TSIEN, R. W., FISHELL, G., MULLINS, C., GONÇALVES, J. T., SHTRAHMAN, M., JOHNSTON, S. T., GAGE, F. H., DAN, Y., LONG, J., BUZSÁKI, G. & STEVENS, C. 2016. What is memory? The present state of the engram. *BMC biology*, 14, 40, DOI 10.1186/s12915-016-0261-6.
- RASCH, B. & BORN, J. 2013. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93, 681-766, DOI 10.1152/physrev.00032.2012.
- RITTER, P., BORN, J., BRECHT, M., DINSE, H. R., HEINEMANN, U., PLEGER, B., SCHMITZ, D., SCHREIBER, S., VILLRINGER, A. & KEMPTER, R. 2015. State-dependencies of learning across brain scales. *Frontiers in computational neuroscience*, 9, 1, DOI 10.3389/fncom.2015.00001.
- RITZE, Y., BÁRDOS, G., D'HAESE, J. G., ERNST, B., THURNHEER, M., SCHULTES, B. & BISCHOFF, S. C. 2014. Effect of high sugar intake on glucose transporter and weight regulating hormones in mice and humans. *PLoS One*, 9, e101702, DOI 10.1371/journal.pone.0101702.
- ROBERT KOCH-INSTITUT & BUNDESZENTRALE FÜR GESUNDHEITLICHE AUFKLÄRUNG. 2008. Erkennen – Bewerten – Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Robert Koch-Institut u. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (ed.). Verfügbar: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Kiggs/Basiserhebung/KiGGS_GPA.pdf? blob=publicationFile [Zugriff 27.12.2020].
- RONCAL-JIMENEZ, C. A., LANASPA, M. A., RIVARD, C. J., NAKAGAWA, T., SANCHEZ-LOZADA, L. G., JALAL, D., ANDRES-HERNANDO, A., TANABE, K., MADERO, M., LI, N., CICERCHI, C., MC FANN, K., SAUTIN, Y. Y. & JOHNSON, R. J. 2011. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism*, 60, 1259-70, DOI 10.1016/j.metabol.2011.01.008.
- SAMPASA-KANYINGA, H., HAMILTON, H. A. & CHAPUT, J. P. 2018. Sleep duration and consumption of sugar-sweetened beverages and energy drinks among adolescents. *Nutrition*, 48, 77-81, DOI 10.1016/j.nut.2017.11.013.

- SÁNCHEZ-LOZADA, L. G., MU, W., RONCAL, C., SAUTIN, Y. Y., ABDELMALEK, M., REUNGJUI, S., LE, M., NAKAGAWA, T., LAN, H. Y., YU, X. & JOHNSON, R. J. 2010. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *European journal of nutrition*, 49, 1-9, DOI 10.1007/s00394-009-0042-x.
- SAWANGJIT, A., OYANEDEL, C. N., NIETHARD, N., BORN, J. & INOSTROZA, M. 2020. Deepened sleep makes hippocampal spatial memory more persistent. *Neurobiol Learn Mem*, 173, 107245, DOI 10.1016/j.nlm.2020.107245.
- SAWANGJIT, A., OYANEDEL, C. N., NIETHARD, N., SALAZAR, C., BORN, J. & INOSTROZA, M. 2018. The hippocampus is crucial for forming non-hippocampal long-term memory during sleep. *Nature*, 564, 109-113, DOI 10.1038/s41586-018-0716-8.
- SCHIENKIEWITZ, A., BRETTSCHEIDER, A. K., SCHAFFRATH ROSARIO, A., LANGE, C. & KURTH, B. M. 2016. Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, 32, 177-180, DOI 10.1055/s-0042-112607.
- SCHIENKIEWITZ, A., MENSINK, G., KUHNERT, R. & LANGE, C. 2017. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* [Online], 2, 21-28. Verfügbar: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2017_02_Uebergewicht_Adipositas_Erwachsene.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff 05.09.2020], DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-025.
- SCHLEGEL, A. A., RUDELSON, J. J. & TSE, P. U. 2012. White matter structure changes as adults learn a second language. *J Cogn Neurosci*, 24, 1664-70, DOI 10.1162/jocn_a_00240.
- SCHMID, S. M., HALLSCHMID, M., JAUCH-CHARA, K., BANDORF, N., BORN, J. & SCHULTES, B. 2007. Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates the dynamic counterregulatory response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 3044-51, DOI 10.1210/jc.2006-2788.
- SCHULTZ, A., NEIL, D., AGUILA, M. B. & MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. 2013. Hepatic adverse effects of fructose consumption independent of overweight/obesity. *Int J Mol Sci*, 14, 21873-86, DOI 10.3390/ijms141121873.
- SHEIHAM, A. & JAMES, W. P. 2014. A reappraisal of the quantitative relationship between sugar intake and dental caries: the need for new criteria for developing goals for sugar intake. *BMC Public Health*, 14, 863, DOI 10.1186/1471-2458-14-863.
- SHIMIZU, E., TANG, Y. P., RAMPON, C. & TSIEN, J. Z. 2000. NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*, 290, 1170-4, DOI 10.1126/science.290.5494.1170.
- SILAMBARASAN, M., TAN, J. R., KAROLINA, D. S., ARMUGAM, A., KAUR, C. & JEYASEELAN, K. 2016. MicroRNAs in Hyperglycemia Induced Endothelial Cell Dysfunction. *Int J Mol Sci*, 17, 518, DOI 10.3390/ijms17040518.
- SMALL, D. M., JONES-GOTMAN, M. & DAGHER, A. 2003. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy

- human volunteers. *NeuroImage*, 19, 1709-1715, DOI 10.1016/s1053-8119(03)00253-2.
- SOTO-RODRIGUEZ, S., LOPEZ-ARMAS, G., LUQUIN, S., RAMOS-ZUÑIGA, R., JAUREGUI-HUERTA, F., GONZALEZ-PEREZ, O. & GONZALEZ-CASTAÑEDA, R. E. 2016. Rapid Eye Movement Sleep Deprivation Produces Long-Term Detrimental Effects in Spatial Memory and Modifies the Cellular Composition of the Subgranular Zone. *Frontiers in cellular neuroscience*, 10, 132-132, DOI 10.3389/fncel.2016.00132.
- SPIEGEL, K., LEPROULT, R. & VAN CAUTER, E. 1999. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*, 354, 1435-1439, DOI 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
- SPIEGEL, K., TASALI, E., PENEV, P. & VAN CAUTER, E. 2004. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*, 141, 846-50, DOI 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008.
- STRANAHAN, A. M., ARUMUGAM, T. V., CUTLER, R. G., LEE, K., EGAN, J. M. & MATTSON, M. P. 2008. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci*, 11, 309-17, DOI 10.1038/nn2055.
- TAHERI, S., LIN, L., AUSTIN, D., YOUNG, T. & MIGNOT, E. 2004. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*, 1, e62, DOI 10.1371/journal.pmed.0010062.
- TAYLOR, R. 2012. Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 61, 778, DOI 10.2337/db12-0073.
- TE MORENGA, L., MALLARD, S. & MANN, J. 2012. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *Bmj*, 346, e7492, DOI 10.1136/bmj.e7492.
- TEMPESTA, D., SOCCI, V., DELLO IOIO, G., DE GENNARO, L. & FERRARA, M. 2017. The effect of sleep deprivation on retrieval of emotional memory: a behavioural study using film stimuli. *Exp Brain Res*, 235, 3059-3067, DOI 10.1007/s00221-017-5043-z.
- THALMANN, M., SOUZA, A. S. & OBERAUER, K. 2019. How does chunking help working memory? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 45, 37-55, DOI 10.1037/xlm0000578.
- TIMMIS, A., TOWNSEND, N., GALE, C. P., TORBICA, A., LETTINO, M., PETERSEN, S. E., MOSSIALOS, E. A., MAGGIONI, A. P., KAZAKIEWICZ, D., MAY, H. T., DE SMEDT, D., FLATHER, M., ZUHLKE, L., BELTRAME, J. F., HUCULECI, R., TAVAZZI, L., HINDRICKS, G., BAX, J., CASADEI, B., ACHENBACH, S., WRIGHT, L. & VARDAS, P. 2020. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*, 41, 12-85, DOI 10.1093/eurheartj/ehz859.
- TONONI, G. & CIRELLI, C. 2003. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*, 62, 143-50, DOI 10.1016/j.brainresbull.2003.09.004.
- TONONI, G. & CIRELLI, C. 2006. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 49-62, DOI 10.1016/j.smrv.2005.05.002.

- VAN CAUTER, E., SPIEGEL, K., TASALI, E. & LEPROULT, R. 2008. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*, 9 Suppl 1, 23-8, DOI 10.1016/s1389-9457(08)70013-3.
- VAN DIJK, D., BALKAU, B., SEGRESTIN, B., GOTTSÄTER, M., GABRIEL, R., HATUNIC, M., MARI, A., DEKKER, J. M. & RUTTERS, F. 2019. Associations between sleep duration and sleep debt with insulin sensitivity and insulin secretion in the EGIR-RISC Study. *Diabetes Metab*, 45, 375-381, DOI 10.1016/j.diabet.2018.11.001.
- VARIN, C., RANCILLAC, A., GEOFFROY, H., ARTHAUD, S., FORT, P. & GALLOPIN, T. 2015. Glucose Induces Slow-Wave Sleep by Exciting the Sleep-Promoting Neurons in the Ventrolateral Preoptic Nucleus: A New Link between Sleep and Metabolism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35, 9900-9911, DOI 10.1523/JNEUROSCI.0609-15.2015.
- VOGEL-CIERNIA, A. & WOOD, M. A. 2014. Examining object location and object recognition memory in mice. *Curr Protoc Neurosci*, 69, 8.31.1-8.31.17, DOI 10.1002/0471142301.ns0831s69.
- WADHWA, M., KUMARI, P., CHAUHAN, G., ROY, K., ALAM, S., KISHORE, K., RAY, K. & PANJWANI, U. 2017. Sleep deprivation induces spatial memory impairment by altered hippocampus neuroinflammatory responses and glial cells activation in rats. *Journal of Neuroimmunology*, 312, 38-48, DOI 10.1016/j.jneuroim.2017.09.003.
- WAGNER, U., HALLSCHMID, M., RASCH, B. & BORN, J. 2006. Brief sleep after learning keeps emotional memories alive for years. *Biol Psychiatry*, 60, 788-90, DOI 10.1016/j.biopsych.2006.03.061.
- WESTOVER, A. N. & MARANGELL, L. B. 2002. A cross-national relationship between sugar consumption and major depression? *Depress Anxiety*, 16, 118-20, DOI 10.1002/da.10054.
- WHO. 2015. Guideline: Sugars intake for adults and children., World Health Organization. ISBN: 9789241549028. Verfügbar: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> [Zugriff 27.12.2020].
- WHO. 2017a. Incentives and disincentives for reducing sugar in manufactured foods An exploratory supply chain analysis [online]. WHO. Verfügbar: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/355972/Sugar-report_WHO_107773_updated-and-revised-Dec-2017.pdf [Zugriff 27.12.2020].
- WHO. 2017b. *Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30, age-standardized - Estimates by country* [Online]. Verfügbar: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en> [Zugriff 28.12.2020].
- WHO. 2017c. *Prevalence of overweight among adults, BMI ≥ 25, age-standardized - Estimates by country* [Online]. Verfügbar: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2430A?lang=en> [Zugriff 28.12.2020].
- WIDEMAN, C. H., NADZAM, G. R. & MURPHY, H. M. 2005. Implications of an animal model of sugar addiction, withdrawal and relapse for human health. *Nutr Neurosci*, 8, 269-76, DOI 10.1080/10284150500485221.

- WILMS, B., CHAMORRO, R., HALLSCHMID, M., TROST, D., FORCK, N., SCHULTES, B., MÖLLE, M., SAYK, F., LEHNERT, H. & SCHMID, S. M. 2019. Timing Modulates the Effect of Sleep Loss on Glucose Homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*, 104, 2801-2808, DOI 10.1210/jc.2018-02636.
- WILSON, M. A. & MCNAUGHTON, B. L. 1994. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676, DOI 10.1126/science.8036517.
- WINTERS, B. D., FORWOOD, S. E., COWELL, R. A., SAKSIDA, L. M. & BUSSEY, T. J. 2004. Double dissociation between the effects of peri-postrhinal cortex and hippocampal lesions on tests of object recognition and spatial memory: heterogeneity of function within the temporal lobe. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24, 5901-5908, DOI 10.1523/JNEUROSCI.1346-04.2004.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL. 2015. Curbing global sugar consumption - Effective food policy actions to help promote healthy diets & tackle obesity. Verfügbar: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/07/Curbing-global-sugar-consumption.pdf> [Zugriff 01.09.2021].
- YAFFE, K., BARRETT-CONNOR, E., LIN, F. & GRADY, D. 2002. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol*, 59, 378-84, DOI 10.1001/archneur.59.3.378.
- ZIELINSKI, M. R., GERASHCHENKO, D., KARPOVA, S. A., KONANKI, V., MCCARLEY, R. W., SUTTERWALA, F. S., STRECKER, R. E. & BASHEER, R. 2017. The NLRP3 inflammasome modulates sleep and NREM sleep delta power induced by spontaneous wakefulness, sleep deprivation and lipopolysaccharide. *Brain, behavior, and immunity*, 62, 137-150, DOI 10.1016/j.bbi.2017.01.012.
- ZOLA-MORGAN, S., SQUIRE, L. R., CLOWER, R. P. & REMPEL, N. L. 1993. Damage to the perirhinal cortex exacerbates memory impairment following lesions to the hippocampal formation. *J Neurosci*, 13, 251-65, DOI 10.1523/jneurosci.13-01-00251.1993.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie unter Betreuung von Professor Dr. Manfred Hallschmid und Dr. Yvonne Ritze durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Yvonne Ritze. Die Versuche wurden von Dr. Yvonne Ritze und Kris Adamatzky durchgeführt. Das Scoring der Schlafdaten wurde von mir, nach Einarbeitung durch Dr. Yvonne Ritze, eigenständig durchgeführt. Das Scoring der Verhaltensdaten wurde von mir, nach Einarbeitung durch Dr. Yvonne Ritze, selbstständig durchgeführt. Die Datenanalyse und Erstellung der Abbildungen 14-23 wurde von Dr. Yvonne Ritze in Zusammenarbeit mit mir durchgeführt. Die Erstellung der restlichen Abbildungen erfolgte durch mich.

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

Tübingen, den 04.09.2021

8. Veröffentlichungen

Teile der Daten wurden in folgender Veröffentlichung verwendet:

GRIEGER, N., SCHWABEDAL, J. T. C., WENDEL, S., RITZE, Y. & BIALONSKI, S. 2021. Automated scoring of pre-REM sleep in mice with deep learning. *Sci Rep*, 11, 12245, DOI 10.1038/s41598-021-91286-0.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. Hallschmid, meinem Doktorvater, für die Ermöglichung und Betreuung dieser Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich zudem bei Dr. Yvonne Ritze, die mich über die gesamte Zeit meiner Arbeit unterstützt und wertvoll betreut hat.

Lebenslauf

Zum Schutz der persönlichen Daten in der elektronischen Veröffentlichung entfernt.