

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Propofol auf die frühe Gedächtniskonsolidierung

The Influence of Propofol on Early Memory Consolidation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Daa Un Moon
aus Bremen

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
2. ABSTRACT (ENGLISH)	5
3. ZUSAMMENFASSUNG	6
4. EINLEITUNG.....	7
5. METHODIK.....	10
5.1 PROBAND*INNEN	10
5.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG.....	11
5.3 STUDIENDESIGN: ABLAUF	13
5.3.1 PROPOFOL: FRÜHE- UND SPÄTE-INJEKTION	13
5.3.2 LOKALANÄSTHESIE	15
5.3.3 KONTROLLE	15
6. ERGEBNISSE.....	17
6.1 ABRUFLEISTUNG DER LERNLISTE NACH INTERFERENZ	17
6.2 ABRUFLEISTUNG NACH ZEITLICHER VERZÖGERUNG.....	18
6.3 KORRIGIERTE WIEDERERKENNUNGSLEISTUNG	19
6.4 DIFFERENZ ZWISCHEN ABRUFLEISTUNG NACH ZEITLICHER VERZÖGERUNG UND KORRIGIERTER WIEDERERKENNUNGSLEISTUNG	20
6.5 ZEITABHÄNGIGE ANFÄLLIGKEIT DER GEDÄCHTNISKONSOLIDIERUNG FÜR DIE PROPOFOL-NARKOSE	21
7. DISKUSSION.....	23
8. LITERATURVERZEICHNIS	28
9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	32
10. ANTEILSERKLÄRUNG	33
11. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST (ISI WEB OF KNOWLEDGE SM).....	35
12. PUBLIKATION.....	41
13. LEBENS LAUF	51

14. PUBLIKATIONSLISTE53

15. DANKSAGUNG54

1. Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalographie
EKT	Elektrokonvulsionstherapie; Elektrokrampftherapie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	engl. γ -Aminobutyric acid, γ -Aminobuttersäure
IQR	engl. interquartile range, Interquartilsabstand
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
R-AVLT	engl. Rey Auditory Verbal Learning Test
SPW-R	engl. Sharp Waves and Ripples
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

2. Abstract (English)

Memory consolidation describes a process in which a short-term memory is transformed into a long-term memory. This process depends on mechanisms at the synaptic and system levels of the brain. Recent studies have shown an interaction between the stabilization of synapses and reorganization of hippocampal-neocortical networks using animal experiments. There is currently a lack of complementary data from humans. This article reports a new neuropharmacological approach in humans using the anesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol). The effect of the GABA(A)-agonist on memory consolidation was investigated using a memory task sensitive to hippocampal dysfunction (R-AVLT). Subjects who received total intravenous anesthesia with propofol during minor ophthalmic surgery learned a word list before surgery and were tested postoperatively for recall and recognition performance. The results show that propofol administration shortly after learning (median 13 min) significantly impaired postoperative recall performance, whereas recognition performance was spared. The amnesic effect of propofol was critically time-dependent and was not found with later administration (median 105 min). We conclude that there is a brief window of time after learning in which propofol impairs the hippocampus-dependent early stages of memory consolidation via GABAergic modulation. General anesthesia with propofol thus creates a transient pharmacological “lesion” in the neuronal substrates involved in memory consolidation. Our experimental approach allows for modulation of the early stages of memory consolidation in humans free of neuropsychiatric disorders or brain surgery for the first time.

3. Zusammenfassung

Die Gedächtniskonsolidierung beschreibt den Vorgang, in dem das Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis überführt wird. Die zugrundeliegenden Mechanismen lassen sich auf der synaptischen und der Systemebene des Gehirns abbilden. In neueren Studien mit Tiermodellen konnte die Interaktion zwischen der Stabilisierung von Synapsen und der Reorganisation von hippocampal-neokortikalen Netzwerken als neuronale Korrelate der Gedächtniskonsolidierung gezeigt werden. Komplementäre Daten von Menschen fehlen bisher. In dieser Arbeit berichten wir über einen neuropharmakologischen Ansatz am Menschen mit dem Anästhetikum Propofol (2,6-Diisopropylphenol). Die Wirkung des GABA(A)-Agonisten auf die Gedächtniskonsolidierung wurde mit einer für hippocampale Dysfunktion sensitiven Gedächtnisaufgabe (VLMT) untersucht. Proband*innen, die im Rahmen einer kleinen ophthalmologischen Operation eine total intravenöse Anästhesie mit Propofol erhielten, lernten präoperativ eine Wortliste, die postoperativ auf die Abruf- und Wiedererkennungseistung hin getestet wurde. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Gabe von Propofol kurz nach dem Lernen (Median 13 min) die Abrufleistung nach der Operation signifikant beeinträchtigt, während die Wiedererkennungseistung konstant bleibt. Der amnestische Effekt von Propofol erwies sich als kritisch zeitabhängig, der Effekt konnte demnach bei einer späteren Verabreichung (Median 105 min) nicht gezeigt werden. Wir schließen daraus, dass es nach dem Lernen ein kurzes Zeitfenster gibt, in dem Propofol über GABAerge Modulation frühe vom Hippocampus abhängige Schritte der Gedächtniskonsolidierung beeinträchtigt. Die Vollnarkose mittels Propofol erzeugt so eine vorübergehende pharmakologische „Läsion“ in den neuronalen Substraten, die in die Gedächtniskonsolidierung eingebunden sind. Unser experimenteller Ansatz ermöglicht zum ersten Mal eine Modulation der frühen Schritte der Gedächtniskonsolidierung beim Menschen, die frei von neuropsychiatrischen Störungen oder Hirnoperationen sind.

4. Einleitung

Die Gedächtniskonsolidierung beschreibt einen Vorgang, in dem das labile und temporäre Kurzzeitgedächtnis in eine stabilere und dauerhafte Form des Langzeitgedächtnisses transformiert wird¹. Dieser dynamische Prozess ermöglicht die Aufrechterhaltung nützlicher erfahrungsabhängiger interner Repräsentationen und deren Anpassung an die sich verändernde Umwelt². Bereits im 19. Jahrhundert haben empirische Beobachtungen beim Menschen die zentrale Bedeutung der Gedächtniskonsolidierung erkannt^{3, 4}. Traditionell konnten Untersuchungen von Gedächtnisstörungen wertvolle Einblicke in die Struktur und Organisation der normalen Funktion des Gedächtnisses liefern⁵. Beispielsweise haben Menschen, die im Rahmen einer Epilepsiebehandlung eine bilaterale Resektion des medialen Temporallappens erhielten, eine zeitlich abgestufte Gedächtnisstörung entwickelt. Sie konnten weder neue Erinnerungen bilden noch auf kurz vor der Operation erworbene Erinnerungen zugreifen, wobei entferntere Erinnerungen allerdings unbeeinträchtigt blieben. Die wichtige Funktion des Hippocampus für das Gedächtnis konnte hierdurch identifiziert werden^{6, 7}.

Im Allgemeinen werden zwei Funktionsweisen der Gedächtniskonsolidierung beschrieben, die sich entweder auf die Ebene der Synapsen oder die des gesamten neuronalen Systems beziehen: die synaptische Konsolidierung und die Systemkonsolidierung. Lokal führen synaptische und zelluläre Mechanismen zu relativ schnellen Veränderungen in neuronalen Netzwerken, die für die Gedächtnisbildung notwendig sind. Die stimulusinduzierte Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden führt zu Modulationen der Genexpression und Proteinsynthese, die die synaptische Übertragung verändern⁸. Je nach Aktivität können im Rahmen der neuronalen Plastizität Übertragungen verstärkt (Langzeitpotenzierung, LTP) oder geschwächt (Langzeitdepression, LTD) werden⁹. Die Systemkonsolidierung bezieht sich dagegen auf die erfahrungsabhängige Reorganisation von neuronalen Netzwerken. Dieser Vorgang kann sich über Tage bis hin zu Jahren erstrecken^{2, 10}. Eine Umverteilung von Erinnerungen zwischen Hippocampus und neokortikalen Netzwerken wurde postuliert, wobei eine Rolle des Hippocampus darin bestehen könnte, separate Einzelinformationen im Gedächtnis zu einer kohärenten und stabilen Repräsentation zu vereinen. Das

„Standardmodell der Gedächtniskonsolidierung“ postuliert, dass mit zunehmender Dauer der Gedächtnisphase die Rolle des Hippocampus abnimmt^{6, 11, 12}.

Diese zwei Ebenen der Gedächtniskonsolidierung wurden bisher voneinander getrennt betrachtet, wobei unterschiedliche experimentelle Ansätze verfolgt wurden. Neuere Studien versuchen, die Interaktion zwischen den beiden Ebenen in einem gemeinsamen konzeptionellen Rahmen zu diskutieren. Tierexperimente sprechen dafür, dass die Wiederholung der relativ schnellen synaptischen Veränderungen eine Subroutine für die langsamere Systemveränderung verkörpern können^{2, 10, 13}. Interventionsmöglichkeiten, die das gesunde menschliche Gehirn im Sinne eines Läsionsmodells vorübergehend beeinflussen, konnten bisher nicht etabliert werden. Übliche Untersuchungen von Patient*innen mit permanenten Hirnläsionen erschweren eine differenzierte Beurteilung der Gedächtniskonsolidierung, da bei diesen auch andere Schritte wie Enkodierung und Abruf mitbeeinflusst werden². Eine nicht-invasive transiente Änderung des Gehirns dagegen, die selektiv auf eine bestimmte Phase der Gedächtniskonsolidierung wirkt, könnte zu einem besseren Verständnis der physiologischen Vorgänge führen. Aktuell ist jedoch eine direkte Veränderung des Hippocampus durch beispielsweise transkranielle Magnetstimulation beim Menschen technisch nicht möglich¹⁴. Neuere Untersuchungen mit fMRT-gestützter transkranieller Magnetstimulation von hippocampusassoziierten Gehirnarealen, beispielsweise dem linken Gyrus angularis, konnten eine temporäre Unterbrechung des erweiterten hippocampalen Netzwerkes induzieren. Diese führte zu einer Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses¹⁵. Die Mikrostimulation des menschlichen entorhinalen Kortex zur Induktion von Langzeitpotenzierung ist ein vielversprechendes Werkzeug. Jedoch beschränkt sich diese Methode aktuell auf vorerkrankte Patient*innen, die für eine Epilepsieoperation evaluiert werden¹⁶.

Um die synaptische Gedächtniskonsolidierung mit einer transienten Dysfunktion des Hippocampus zu verbinden, haben wir in unserer Studie einen neuen neuropharmakologischen Ansatz entwickelt. Der GABA(A)-Agonist Propofol (2,6-Diisopropylphenol) wird seit seiner Zulassung 1989 in der Medizin eingesetzt. Anwendungsbereiche sind unter anderem die Induktion und Aufrechterhaltung von Allgemeinanästhesien und die Sedierungen von Intensivpatient*innen¹⁷. Aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts und seiner raschen Elimination sowie der geringen Akkumulation im Körper ist Propofol gut steuerbar. Die kontextsensitive

Plasmahalbwertszeit von Propofol liegt bei einer Dauerinfusion von einer Stunde unter 10 Minuten^{17, 18}. Trotz des Spitznamens „Milch der Amnesie“, der sich aus der milchähnlichen Konsistenz herleitet und auf die große Popularität des Mittels hindeutet, wurden die Auswirkungen auf das Gedächtnis bisher wenig untersucht. Tierexperimentelle Daten mit Hippocampusschnitten bei Ratten haben gezeigt, dass Propofol die synaptische Konsolidierung beeinflussen kann^{19, 20}. Verhaltensexperimente mit Ratten haben außerdem gezeigt, dass die Konsolidierung vom räumlichen Gedächtnis durch Propofol beeinträchtigt wurde²¹.

Ziel unserer Arbeit war es, die zeitabhängige Wirkung der Propofol-Anästhesie auf die Gedächtniskonsolidierung beim Menschen zu untersuchen. Die Grundhypothese unserer Studie ist, dass Propofol die frühen Schritte der Gedächtniskonsolidierung beim Menschen beeinträchtigt. Hierfür haben Proband*innen, die Propofol als zentral wirkendes Anästhetikum erhielten, eine verbale Lern- und Gedächtnisaufgabe durchgeführt. Die an dieser Aufgabe sichtbar werdende geminderte Abrufleistung hat sich bereits in anderen Studien als sensitiver Parameter für eine hippocampale Dysfunktion erwiesen²². Konkret wurde von den Patient*innen präoperativ zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten eine Wortliste gelernt und postoperativ die Abruf- und Wiedererkennungslleistung getestet.

5. Methodik

Alle in diesem Manuskript berichteten Verfahren wurden von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Ethikantrag 1/227/17).

5.1 Proband*innen

Insgesamt nahmen 96 deutschsprachige Proband*innen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren an der Studie teil. Ausgeschlossen wurden Proband*innen mit Hörstörungen und neuropsychiatrischen Vorerkrankungen inklusive schädlichem Gebrauch von legalen oder illegalen Substanzen und Einnahme von zentralnervös wirkenden Medikamenten. Die Untersuchung wurde in vier alters- und geschlechtergepaarten Gruppen von jeweils 24 Proband*innen durchgeführt (Tabelle 1). Hierfür wurden die Proband*innen an zwei Standorten der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Proband*innen, bei denen eine Operation indiziert war, wurden in vorbereitenden Gesprächen in den jeweiligen Ambulanzen der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum und am Campus Charité Mitte befragt und aufgeklärt. Diese Gespräche fanden mindestens drei Tage vor dem geplanten chirurgischen Eingriff statt. Die Proband*innen der Kontrollgruppe wurden über Anzeigen im Intranet der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutiert.

Alle Proband*innen haben nach der mündlichen und schriftlichen Aufklärung eine formelle schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme unterzeichnet. Die Proband*innen erhielten keine Aufwandsentschädigung.

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten der Proband*innen. Angaben von Median und Interquartilsabstand (Tabelle aus: Moon et al. 2020²³)

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
N	24	24	24	24
Geschlecht (w/m)	13/11	13/11	11/13	12/12
Alter	35.5 (27–45)	36.5 (31–47)	35 (29.25–46)	38.5 (25–46.25)
Ausbildungsjahre	13.75 (12.25–18)	14 (12–16)	15 (12–17)	16 (15–18)
Medizinischer Eingriff	Strabismus-Operation	Strabismus-Operation	Nävus-Exzision (N=13), Muskel-/Nerv-Biopsie (N=6), Entfernung von osteosynthetischem Material (N=5)	Keine
Anästhesie	Propofol-Narkose	Propofol-Narkose	Lokal-anästhesie	keine

5.2 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Untersuchung wurde unter Zuhilfenahme der deutschen Version des weltweit etablierten „Rey Auditory Verbal Learning Test“ (R-AVLT)²⁴, dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)²⁵, durchgeführt. In einer Sequenz von seriellem Listenlernen, Distraction, Abruf nach Distraction und Wiedererkennungsdurchgang wurde das deklarative Verbalgedächtnis beurteilt. Erfasst wurden dabei die Subskalen zur Abrufleistung nach Ablenkung, Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung und die korrigierte Wiedererkenntnisleistung. Diese Leistungen hängen auch kritisch von der Gedächtniskonsolidierung ab.

1. Lernphase: In der initialen Lernphase las die Untersucherin der Probandin bzw. dem Probanden mit einer Geschwindigkeit von zwei Sekunden pro Wort eine Liste von 15 semantisch nicht zusammenhängenden und emotional neutralen Wörtern (zum Beispiel „Kaffee“, „Fluss“, „Trommel“) vor (Lernliste). Nach jeder Präsentation wurde die Probandin bzw. der Proband aufgefordert, sich an möglichst viele Wörter zu erinnern und die erinnerten mündlich aufzuzählen. Dieser Lernprozess wurde fünfmal wiederholt. Folgend wurden 15 weitere Wörter zur Distraction vorgelegt und abgerufen (Interferenzliste). Zuletzt wurde die

Probandin bzw. der Proband dazu aufgefordert, die ursprüngliche Lernliste wiederzugeben. Die Lernphase dauerte insgesamt ca. 15 Minuten.

2. Testphase: Nach einer zeitlichen Verzögerung erfolgte ohne erneute Darbietung der freie Abruf der Lernliste. Danach las die Untersucherin eine Wortliste in einer pseudorandomisierten Reihenfolge mit 45 Begriffen vor. Diese Wiedererkennungsliste beinhaltete die 15 Wörter der Lernliste, 15 Wörter der Interferenzliste und 15 neue Wörter, die phonematisch und semantisch angeglichen waren. Die Probandin bzw. der Proband wurde angewiesen, mit „Ja“ oder „Nein“ auf die Frage zu antworten, ob ein Begriff der Lernliste präsentiert wurde.

Während der Rekrutierung wurden die Proband*innen über die geplante Durchführung einer Gedächtnisaufgabe informiert. Über die genaue Struktur, den Zweck und die Notwendigkeit, die zu erinnernden Elemente nach einer Verzögerung zu behalten, wurden sie nicht aufgeklärt.

5.3 Studiendesign: Ablauf

In dieser Studie wurden vier Gruppen untersucht. Zwei Gruppen unterzogen sich einer Vollnarkose, induziert und aufrechterhalten durch Propofol-Gabe (Gruppe A, B). Eine weitere Gruppe erhielt einen kleineren chirurgischen Eingriff in Lokalanästhesie (Gruppe C). Die Kontrollgruppe erhielt keine medizinische Prozedur (Gruppe D). (Abbildung 1, Tabelle 1)

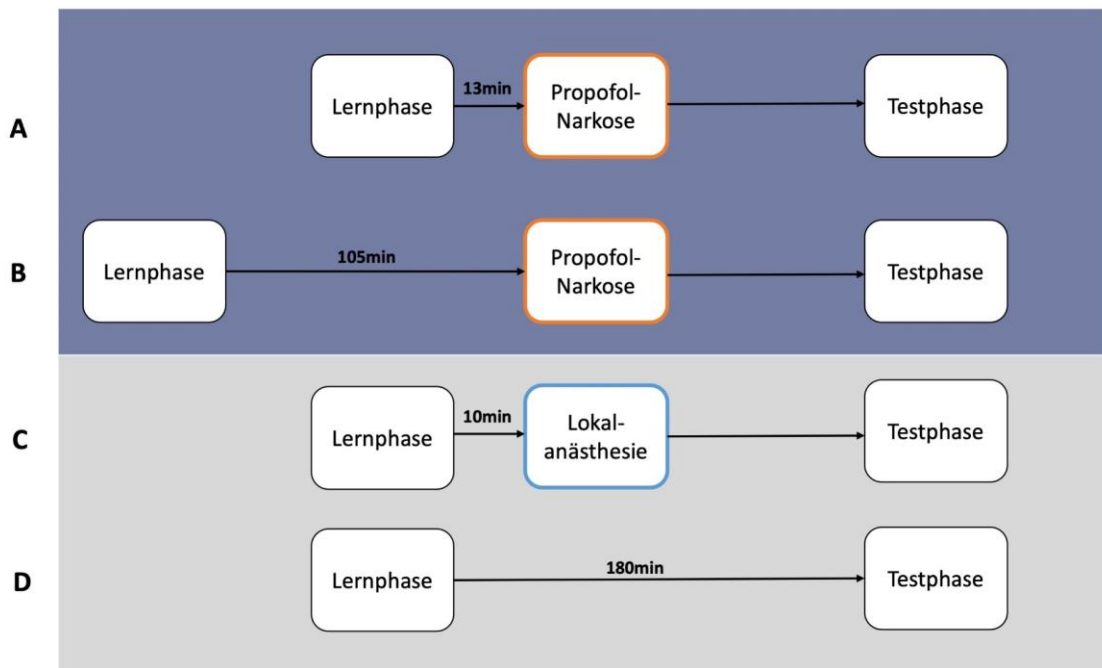


Abbildung 1: Studienaufbau. Alle Proband*innen lernten in der Lernphase eine Wortliste von semantisch nicht-verwandten und emotional neutralen Wörtern. Nach einer Zeitverzögerung und Intervention, abhängig von der Gruppenbedingung, wurde in der Testphase die freie Abruf- und Wiedererkennungslleistung untersucht. A: Gruppe A erhielt kurz nach dem Ende der Lernphase (Median 13 min) eine Propofol-Narkose. Ca. 3h (Median 189.5 min) nach der Lernphase folgte die Testphase. B: Gruppe B erhielt verspätet (Median 105 min) eine Propofol-Vollnarkose und wurde 4,5h (Median 271min) nach dem Lernen getestet. C: Gruppe C erhielt kurz nach der Lernphase (Median 10 min) eine Lokalanästhesie. Die Testphase erfolgte nach 3h (Median 180 min). D: In der Kontrollgruppe erhielten die Proband*innen keine Anästhesie und wurden 3h (Median 180 min) nach dem Lernen getestet. (Abbildung modifiziert nach Moon et al. 2020²³)

5.3.1 Propofol: frühe- und späte-Injektion

Zwei Gruppen erhielten eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol im Rahmen einer elektiven Strabismus-Operation. Die Teilnehmer wurden randomisiert einer der Gruppen A und B zugeteilt. Die Gruppen unterschieden sich lediglich durch die Dauer des Zeitintervalls zwischen der Lernphase und der Propofol-Injektion.

In der Gruppe A wurden die frühen Schritte der Gedächtniskonsolidierung unmittelbar nach dem Lernen ermittelt. Die Lernphase fand im Vorbereitungsraum neben dem ophthalmologischen Operationssaal im Charité Virchow Klinikum statt. Kurz nach dem Ende der Lernphase erfolgte die Narkoseeinleitung im Operationssaal (Median 13 min, IQR 10-17).

Die Untersuchung der Gruppe B betrachtet die späte Phase der Gedächtniskonsolidierung. Die Proband*innen lernten die Wortliste im Patientenzimmer auf der ophthalmologischen Station. Die Narkoseeinleitung fand nach einer zeitlichen Verzögerung statt (Median 105 min; IQR 95,25-115; $U=0$, $p=0,0001$ Differenz zur frühen Injektionsgruppe). Diese zeitliche Verzögerung wurde gewählt, da sich in Voruntersuchungen an hippocampalen Schnitten von Ratten gezeigt hatte, dass nach 60 Minuten der Effekt von Propofol auf die Gedächtniskonsolidierung nicht mehr nachweisbar ist¹⁹.

Abgesehen von der Verlängerung des Zeitraums, zwischen der Lernphase und der Narkoseeinleitung stimmte der weitere Studienablauf bei beiden Gruppen überein (Tabelle 2): Die Probandin bzw. der Proband erhielt zunächst zur Präoxygenierung Sauerstoff mit Hilfe einer Gesichtsmaske. Die Allgemeinanästhesie erfolgte ausschließlich mit intravenös eingesetzten Wirkstoffen ohne den Einsatz von Inhalationsanästhetika im Sinne einer total intravenösen Anästhesie. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Propofol, das über einen venösen Zugang gegeben wurde. Initial erhielt die Probandin bzw. der Proband einen Bolus. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie folgte eine kontinuierliche Gabe über einen Perfusor. Zusätzlich erhielt die Probandin oder der Proband ein Opioid (Remifentanil) zur intraoperativen Analgesie. Die Atemwegssicherung und Beatmung erfolgte mit Hilfe von einer supraglottischen Atemwegshilfe (Larynxmaske). Die Strabismus-Operation selbst beinhaltete eine Rezession, Plikation oder Resektion der Augenmuskeln, je nach festgelegtem chirurgischem Standard²⁶. Der medizinische Eingriff dauerte ca. eine Stunde. Postoperativ wurde die Probandin bzw. der Proband zur Überwachung in den Aufwachraum gebracht und später auf die ophthalmologische Station verlegt. Die Durchführung der Testphase erfolgte auf der Station ca. zwei Stunden nach dem Ende der Anästhesie. Zur bedarfsgerechten Analgesie erhielt die Probandin bzw. der Proband auf der Station eine orale Medikation mit Ibuprofen oder Paracetamol.

Tabelle 2: klinische Daten zu den Bedingungen von Gruppe A und B, welche eine Propofol-Vollnarkose erhielten. Angaben von Median und Interquartilsabstand. Gruppenvergleich mit Hilfe von Mann-Whitney-U-Test mit Angaben der asymptotischen Signifikanz p. (Tabelle aus Moon et al. 2020²³)

	Gruppe A	Gruppe B	
Propofol Bolus-Dosis (mg)	200 (200–215)	200 (155–237.5)	U = 272, p = 0,723
Propofol Erhaltungsdosis (mg/kg/h)	6 (6–6)	6 (6–6.75)	U = 235, p = 0,108
Remifentanyl Dosis (µg/kg/h)	0.2 (0.15–0.2)	0.2 (0.2–0.2)	U = 218,5, p = 0,093
Zeitabstand zwischen Lernphase und Propofol-Gabe (min)	13 (10–17)	105 (95.25–115)	U=0, p=0,0001
Dauer der Anästhesie (min)	58 (53–65)	56 (46.25–64.75)	U = 251, p = 0,445
Zeitabstand zwischen Anästhesie und Testung	113.5 (106.5–128)	113 (108.5–116.75)	U = 250, p = 0,433
Zeitabstand zwischen Ende der Lernphase und Testung	189.5 (175.75–205)	271 (261.25–289.5)	U=4, p=0,0001

5.3.2 Lokalanästhesie

Um den Effekt des präoperativen Arousals auf die frühe Gedächtniskonsolidierung kontrollieren zu können, wurde eine weitere Gruppe C untersucht, die einen kleineren chirurgischen Eingriff erhielt (zum Beispiel Nävus-Exzision, Muskel-/Nerven-Biopsie, Entfernung von osteosynthetischem Material). Die Testung der Lokalanästhesie-Gruppe wurde im Vorbereitungsraum neben dem Operationssaal durchgeführt. Etwa zehn Minuten nach der Lernphase erhielt die Probandin bzw. der Proband eine Lokalanästhesie mit Lidocain. Drei Stunden (Median 180 min, IQR 150-180) nach dem medizinischen Eingriff wurden die Proband*innen aufgefordert, die Wortliste wiederzugeben bzw. wiederzuerkennen. Postoperativ erhielten die Proband*innen ebenfalls eine orale bedarfsgerechte Analgesie mit Ibuprofen oder Paracetamol.

5.3.3 Kontrolle

Die Proband*innen der Kontrollgruppe D erhielten keinen chirurgischen Eingriff. Die Untersuchung der Kontrollgruppe fand in einem Raum auf der Station statt. Zwischen der Lernphase und der Testphase konnten die Proband*innen frei wählen, wie sie die Wartezeit (Median 180 min, IQR 180-180) bis zur erneuten Testung mit Zwischenaktivitäten in der Klinik füllen.

5.4 Statistische Datenauswertung

Alle Daten sind im Open Science Framework (osf) unter <https://osf.io/3x95n/> offen zugänglich. Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS Version 25 (IBM SPSS Statistics, IBM Corp., Armonk NY, USA) unter der Verwendung eines Signifikanzniveaus von $\alpha < 0,05$. Die Diagramme wurden über die Software RStudio Version 1.1. (RStudio Inc., Boston MA, USA) mit dem R-Package ggplot2²⁷ hergestellt.

Für die Datenauswertung führten wir den Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung durch. Da die Hypothese auf Normalverteilung für mindestens eine Gruppe unter Abrufleistung und Wiedererkennungslleistung verworfen wurde ($p < 0,05$), erfolgte eine nicht-parametrische Testung für den Gruppenvergleich^{28, 29}. Alle Daten werden mit dem Median und dem Interquartilsabstand beschrieben. Die Analyse der Gruppenunterschiede erfolgte mit Hilfe einer Kruskal-Wallis-ANOVA. Die post-Hoc-Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen wurde mit dem zweiseitigem Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Zur Korrelationsanalyse wurde die Spearman-Rangfolgekorrelation verwendet.

6. Ergebnisse

6.1 Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz

Zur Beurteilung der initialen Lernphase wurde die Abrufleistung der Lernliste nach der Interferenz herangezogen. Nachdem die Probandin bzw. der Proband die Lernliste in insgesamt fünf Durchgängen verinnerlicht hatte, folgte eine Distraction mit Hilfe von einer Interferenzliste. Die direkt danach ohne nochmalige Darbietung prozentual korrekt reproduzierten Inhalte aus der Lernliste wurden in den Subgruppen analysiert. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden, was auf eine vergleichbare kognitive Leistung in der Lernphase hinweist. Insbesondere deutet es darauf hin, dass das präoperative Arousal keinen signifikanten Einfluss auf die Lernphase hatte. (Abbildung 2; $\chi^2(3) = 6.204$, $p = 0.102$)

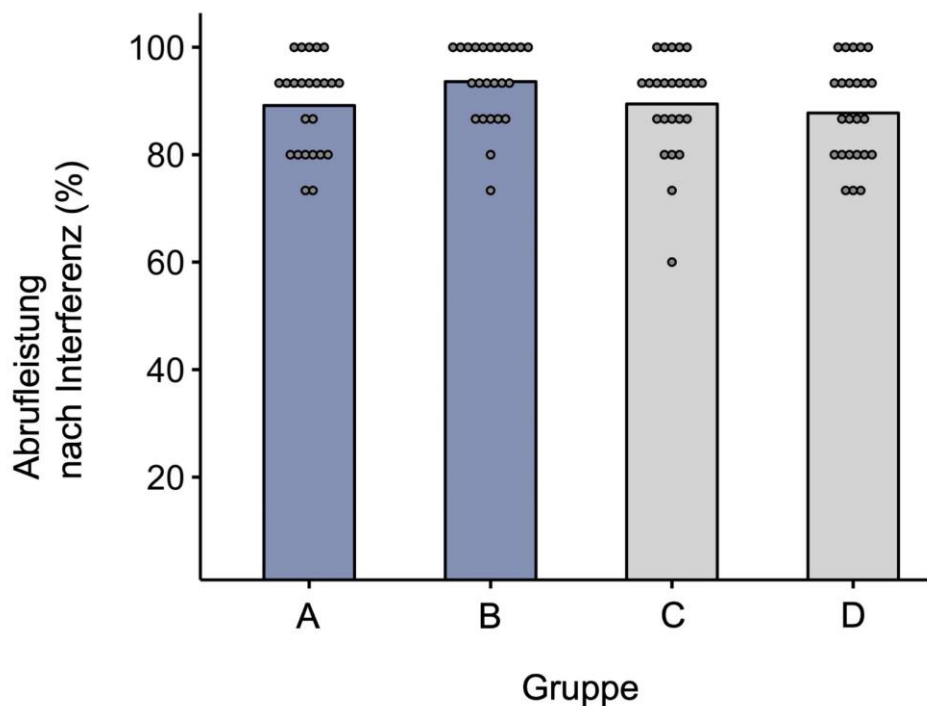


Abbildung 2: Abrufleistung nach Interferenz. Prozentual richtige Reproduktion der Lernliste direkt nach Wiedergabe der Interferenzliste. Die Balken zeigen die Mediane der prozentual korrekten Antworten unter den vier experimentellen Bedingungen. Lila: Gruppe mit früher Propofol-Injektion A und später Propofol-Injektion B. Grau: Gruppe mit Lokalanästhesie C und Kontrollgruppe D. Jeder Datenpunkt wurde mit einem Kreis gekennzeichnet. (Abbildung modifiziert nach Moon et al. 2020²³)

6.2 Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung

Es konnten signifikante Interaktionen zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der richtigen Wiedergabe der Lernliste nach zeitlicher Verzögerung beobachtet werden (Abbildung 3: $\chi^2(3) = 19,459$, $p < 0,001$).

Die Subgruppen-Analyse zeigte eine reduzierte Abrufleistung der Gruppe A im Vergleich zu den anderen drei Gruppen B, C und D. (Gruppe A: Median 66,7 %, IQR 60-85; $U = 107,5$, $p < 0,001$ Unterschied zu Gruppe B; $U = 129$, $p = 0,001$ Unterschied zu Gruppe C; $U = 123,0$, $p = 0,001$ Unterschied zu Gruppe D, Abbildung 2). Im Gegensatz dazu zeigten die Proband*innen der Gruppe B eine unbeeinträchtigte Abrufleistung ohne signifikante Unterschiede zu den Proband*innen der Gruppe C und D. Entsprechend sind Effekte des präoperativen Arousals, Effekte der Allgemeinanästhesie oder solche des chirurgischen Eingriffs selbst als alleinige Erklärung unwahrscheinlich.

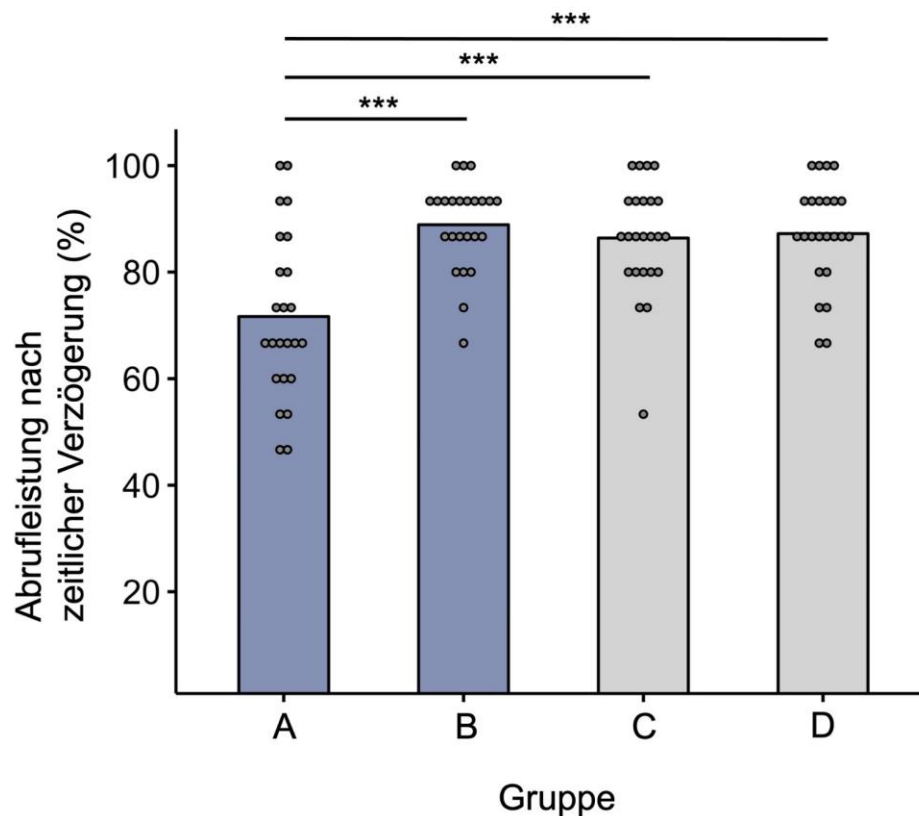


Abbildung 3: Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung. Prozentual richtige Reproduktion der Lernliste nach zeitlicher Verzögerung. Die Balken zeigen die Mediane der prozentual korrekten Antworten unter den vier experimentellen Bedingungen. Lila: Gruppe mit früher Propofol-Injektion A und später Propofol-Injektion B. Grau: Gruppe mit Lokalanästhesie C und Kontrollgruppe D. Jeder Datenpunkt wurde mit einem Kreis gekennzeichnet. *** $p \leq 0,001$ Unterschied zwischen den Bedingungen, zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test. (Abbildung modifiziert nach Moon et al. 2020²³)

6.3 Korrigierte Wiedererkennungslleistung

Die korrigierte Wiedererkennungslleistung ergibt sich aus der Anzahl der von der Lernliste wiedererkannten Wörter abzüglich der bei der Wiedererkennung verzeichneten Fehler. Frühere Untersuchungen zeigten bereits, dass eine hippocampale Dysfunktion zu einer selektiven Störung des freien Abrufs bei erhaltener Wiedererkennung führen kann^{30, 31}. Vergleichbar mit diesen Beobachtungen konnten wir zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der Wiedererkennungslleistung nachweisen. (Gruppe A: Median 90 %, IQR 81,7-93,3; Gruppe B: Median 93,3 %, IQR 86,7 - 100,0; Gruppe C: Median 86,7 %, IQR 80-93; Gruppe D: Median 93,3 %, IQR 86,7-93,3; Abbildung 4). In der separaten Analyse der Trefferquoten und der Fehlalarme konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden. (Trefferquote, $\chi^2(3) = 4,733$, $p = 0,192$; Fehlalarme zu Items aus der Interferenzliste, $\chi^2(3) = 1,626$, $p = 0,653$; Fehlalarme zu neuen Items, $\chi^2(3) = 2,926$, $p = 0,403$).

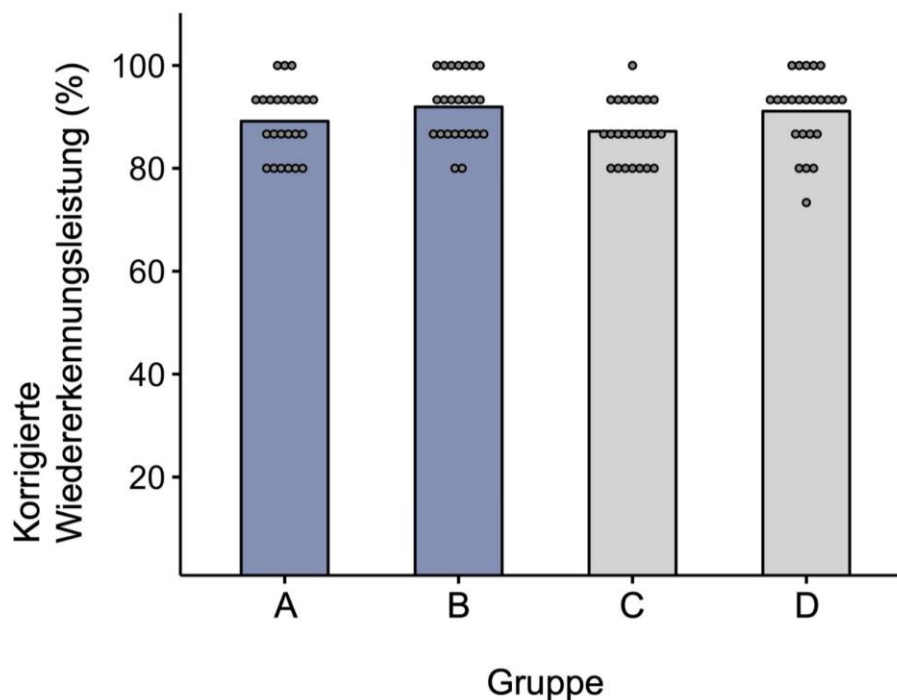


Abbildung 4: korrigierte Wiedererkennungslleistung. Anzahl der richtig wiedererkannten Inhalte aus der Lernliste abzüglich der Anzahl der falsch erkannten Inhalte. Die Balken zeigen die Mediane der prozentual korrekten Antworten unter den vier experimentellen Bedingungen. Lila: Gruppe mit früher Propofol-Injektion A und später Propofol-Injektion B. Grau: Gruppe mit Lokalanästhesie C und Kontrollgruppe D. Jeder Datenpunkt wurde mit einem Kreis gekennzeichnet. (Abbildung modifiziert nach Moon et al. 2020²³)

6.4 Differenz zwischen Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung und korrigierter Wiedererkennungslleistung

In unserer Studie konnte eine selektive Dissoziation der Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung und der korrigierten Wiedererkennungslleistung in der Gruppe A gezeigt werden. Hierfür führten wir eine Gruppenanalyse mit der Differenz zwischen Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung und der korrigierten Wiedererkennungslleistung durch.

$$\Delta = (\textit{korrigierte Wiedererkennungslleistung}) - (\textit{Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung})$$

Diese Analyse zeigte eine signifikante Interaktion zwischen den Gruppen (Gruppe A: Median 20 %, IQR 6,67-33,33; Gruppe B: Median 0 %, IQR -5,0-6,67; Gruppe C: Median 0 %, IQR 0-0; Gruppe D: Median 0 %, IQR -5,0-13,33; $\chi^2(3) = 25,111$, $p < 0,001$ Unterschied zwischen den Gruppen). Die post-Hoc-Testung wies auf einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe A und den anderen drei Gruppen B, C und D auf. Zwischen den drei Gruppen B, C und D konnten keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden (Gruppe A vs. alle anderen Gruppen, $U \leq 146$, $p \leq 0,003$; alle anderen Vergleiche, $U \geq 221$, $p \geq 0,157$).

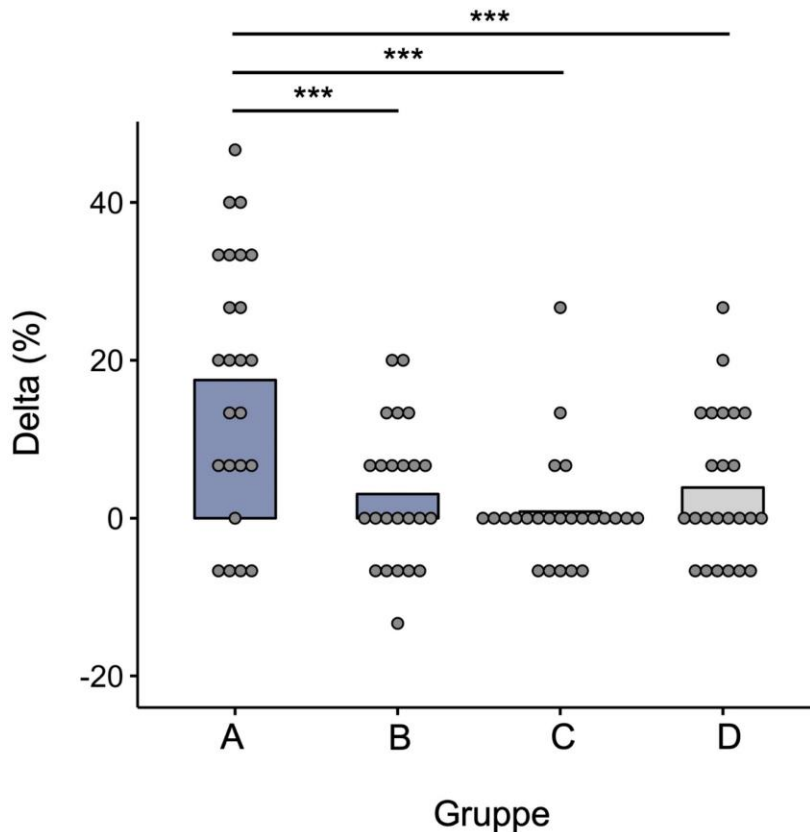
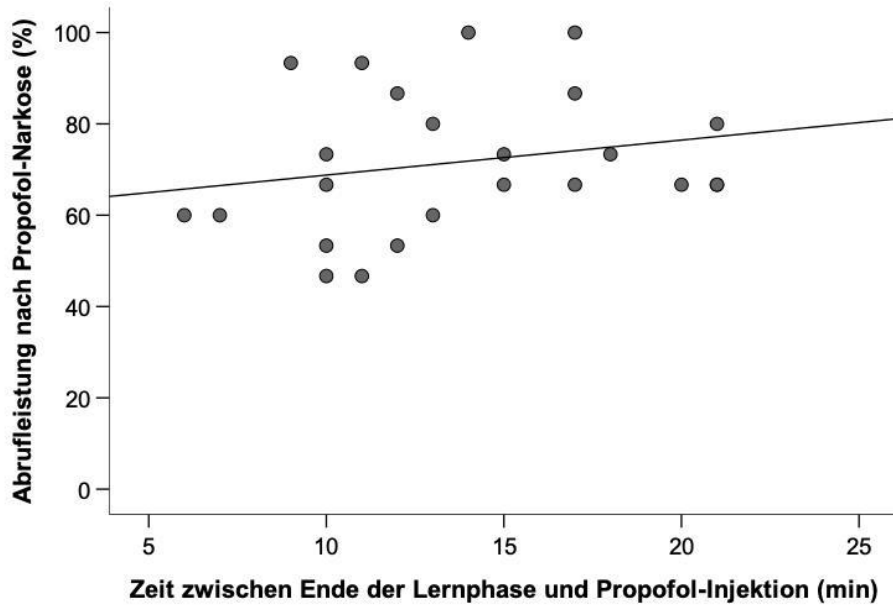


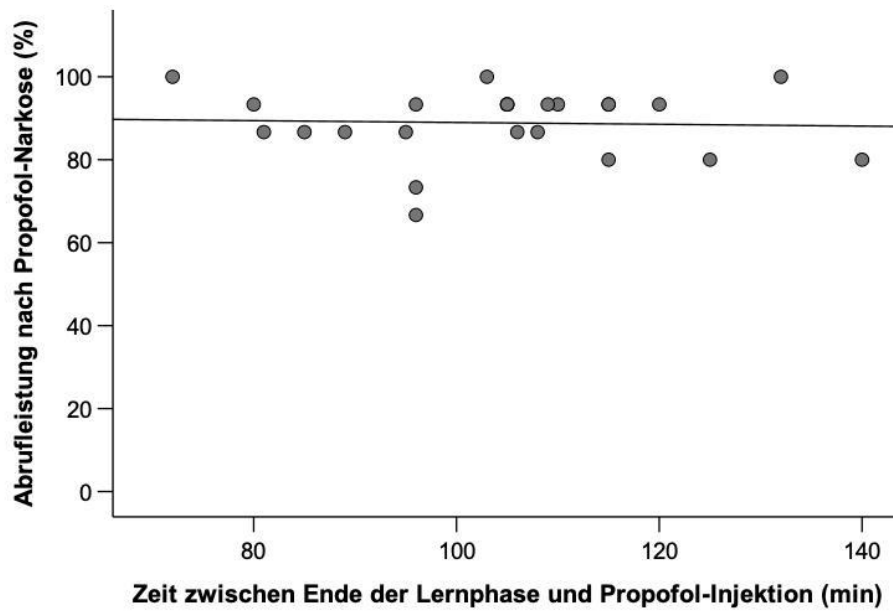
Abbildung 5: Delta. Differenz zwischen korrigierter Wiedererkennungslleistung und Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung. Die Balken zeigen die Mediane der prozentual korrekten Antworten unter den vier experimentellen Bedingungen. Lila: Gruppe mit früher Propofol-Injektion A und später Propofol-Injektion B. Grau: Gruppe mit Lokalanästhesie C und Kontrollgruppe D. Jeder Datenpunkt wurde mit einem Kreis gekennzeichnet. *** $p \leq 0,001$ Unterschied zwischen den Bedingungen, zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test.

6.5 Zeitabhängige Anfälligkeit der Gedächtniskonsolidierung für die Propofol-Narkose

Der klinische Ablauf im Operationssaal führte in den Gruppen A und B zu einer zeitlichen Variabilität t_1 zwischen Ende der Lernphase und der Propofol-Injektion (Spannweite Gruppe A: 6-21 min; Gruppe B: 72-140 min). Die Analyse des Einflusses der Zeit bis zur Injektion t_1 auf die Abrufleistung nach der Operation ergab in den jeweiligen Gruppen keine signifikante Korrelation (Gruppe A, $r = 0,286$; $p = 0,175$; Gruppe B, $r = -0,007$; $p = 0,975$; Abbildung 6). Da zwischen den Gruppen A und B jedoch ein signifikanter Unterschied bei der Abrufleistung gezeigt werden konnte, ergibt sich ein mögliches Zeitfenster von 21 bis 72 Minuten, in der der Effekt der Propofol-Narkose auf die Gedächtniskonsolidierung beschränkt ist.



A.



B.

Abbildung 6: Streudiagramme zwischen der Abrufleistung nach der Propofol-Narkose (%) und der Zeitverzögerung bis zur Propofol-Injektion (Minuten). A: Gruppe mit früher Propofol-Injektion. B: Gruppe mit später Propofol-Injektion

7. Diskussion

In dieser Studie zeigen wir, dass die Gabe des GABA(A)-Agonisten Propofol das Verbalgedächtnis beim Menschen in der Gedächtniskonsolidierung selektiv beeinträchtigt. Bei uneingeschränkter Wiedererkennungseistung konnte eine Reduktion der hippocampusabhängigen Abrufleistung beobachtet werden. Dieser propofolabhängige retrograde Amnesie-Effekt war auf ein kurzes Zeitfenster nach dem Lernen begrenzt. Zusammenfassend schließen wir daraus, dass die Propofol-Narkose vermutlich die hippocampusabhängigen frühen Schritte der Gedächtniskonsolidierung des Menschen moduliert.

Die inhibitorische γ -Aminobuttersäure-(GABA)-Neurotransmission nimmt eine entscheidende Funktion in mehreren Regionen des Gehirns ein, die unter anderem zur Kontrolle von Angst, Lernen, Gedächtnis und Belohnung dienen³². Unterschiedliche Subtypen der GABA(A)-Rezeptoren und deren spezifische Lokalisation im Gehirn vermitteln diese Effekte. Für die Gedächtnisbildung haben die hippocampal dicht exprimierten GABA(A)-Rezeptoren eine zentrale Bedeutung³². Belege für eine Störung der Gedächtniskonsolidierung durch den GABA(A)-Agonisten Propofol stammen aus Tiermodellen. Die systemische Gabe von Propofol an Ratten, die unmittelbar die Position eines Ortes im Wasserlabyrinth erlernt hatten, beeinträchtigte dosisabhängig die Gedächtnisleistung für bis zu 24 Stunden nach dem Lernen²¹. Andere in-vitro-Experimente untersuchten mögliche Mechanismen der propofolinduzierten Gedächtnisdefizite an Ratten-Hippocampus-Schnitten. Beispielsweise konnte eine transiente Hemmung (<60 Minuten) der exzitatorischen postsynaptischen Potenziale (EPSP) in der CA1-Region des Hippocampus bei Ratten nach Propofol-Injektion gezeigt werden. Eine Beeinträchtigung der LTP-Aufrechterhaltung und der Verstärkung der LTD-Entwicklung wurden als mögliche Mechanismen der propofolinduzierten Gedächtnisdefizite beschrieben¹⁹. Weitere Experimente an Hippocampuschnitten bei Ratten zeigten, dass Propofol durch die Modulation von GABA(A)-Rezeptoren auch die Induktion von LTP hemmt²⁰.

Untersuchungen mit anderen GABA(A)-Agonisten konnten eine Modulation der mit der Gedächtniskonsolidierung verbundenen „sharp wave-ripple“(SPW-R)-Komplexe in hippocampalen Netzwerken zeigen. SPW-R-Komplexe werden vor allem im Schlaf

beobachtet und können eine mögliche Erklärung für den Informationstransfer vom Hippocampus zu den neokortikalen Netzwerken darstellen³³. Thiopental beeinträchtigt in klinischen Dosen die Rhythmik und die Synchronität von „sharp waves“ und die Menge von Ripple-Oszillationen in der CA1-Region von Hippocampuschnitten³⁴. Agonisten von $\alpha 5$ GABA(A)-Rezeptoren wie Diazepam scheinen durch die Hemmung der hippocampalen Erregbarkeit die Gedächtnisbildung einzuschränken³⁵. Durch die Gabe von Diazepam in therapeutischen Dosen konnte eine Reduktion der Anzahl, Dauer und Stärke von Ripple-Oszillationen sowie eine temporale Dissoziation zwischen Ripple-Oszillationen und „sharp waves“ erzeugt werden³⁶. In höheren Konzentrationen reduziert Diazepam auch die Häufigkeit auch von SPW-R-Komplexen³⁷. Diese neuropharmakologischen Untersuchungen, die mit Hilfe von Rechenmodellen und In-vitro-Experimenten an Gehirnschnitten bei Ratten durchgeführt wurden, weisen auf eine veränderte Dynamik von Interneuronennetzwerken in der CA1-Region des Hippocampus als Grundlage von Ripple-Oszillationen hin³³.

Trotz zunehmender Evidenz für die Auswirkung von Propofol auf Konsolidierungsprozesse im Tiermodell ist Propofol zur Untersuchung des menschlichen Gedächtnisses bisher nur sehr selten eingesetzt worden. Untersuchungen mit Gaben von geringeren sedativen Dosen von Propofol sprechen für eine Modulation der gedächtnisbezogenen neuronalen Aktivität im menschlichen Hippocampus. Die Gabe von Propofol in geringen Dosen zur Sedierung ermöglicht Patient*innen spontan zu atmen und verbal zu kommunizieren. Eine Beeinträchtigung des visuellen und verbalen anterograden Gedächtnisses konnte während einer solchen niedrig dosierten Propofol-Infusion beobachtet werden³⁸.

In einer weiteren Studie wurden Propofol-Effekte auf die Gedächtnisfunktion mit einem EEG anhand von Event-related Potentials (ERPs) bei Propofol-Infusion untersucht. Bewusste und korrekte Wiedererkennungen bei Abfrage erzeugen ERPs mit positiven Potenzialen. Bei der Propofol-Gabe nahmen die ERP-Amplituden ab, was ebenfalls auf eine Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses hinweist³⁹. In einer fMRT-Studie führte die Propofol-Sedierung zu einer Gedächtnisbeeinträchtigung mit Suppression der hippocampalen Response bei unveränderter Aktivität der Amygdala⁴⁰. Aufgrund der Rahmenbedingungen dieser Experimente ist jedoch der Einfluss der unterschiedlichen Faktoren Enkodierung, Konsolidierung und Abruf auf die anterograde Amnesie nicht selektiv beurteilbar⁴⁰.

Ungeklärt bleibt die Frage, ob die Anästhesie beim Menschen zu einer retrograden Amnesie führt, wie es in Tiermodellen beschrieben werden konnte^{41, 42}. Die retrograde Amnesie deutet darauf hin, dass zum Beispiel Anästhetika wie Propofol auf initiale Schritte der Gedächtniskonsolidierung einwirken können und Gedächtnisdefizite zu Inhalten vor der Anästhesie entstehen. Frühere Experimente zur Beurteilung der Amnesie in der unmittelbaren perioperativen Periode konnten keine retrograde Amnesie beim Menschen feststellen^{43, 44}. In einer weiteren klinischen Studie konnte beobachtet werden, dass Defizite des präoperativen Gedächtnisses bei einem Teil der Patient*innen durch eine nachträgliche Verabreichung von Midazolam induziert wurden. Da diese Auswirkung jedoch nur bei 15 % der Patient*innen beobachtet werden konnte, wurden gedächtnisrelevante Effekte durch GABAerge Modulation als unwahrscheinlich angesehen. Stattdessen wurde eine emotionsinduzierte retrograde Amnesie mit Einbindung der Amygdala und Noradrenalin diskutiert⁴⁵. Neuere Studien ergaben, dass Erinnerungen nach einer Reaktivierung transient für Veränderungen anfällig sind, bevor sie rekonsolidiert werden. Patient*innen, die im Rahmen der antidepressiven Behandlung eine Elektrokrampftherapie (EKT) mit Propofol-Narkose erhielten, zeigten eine Beeinträchtigung der Rekonsolidierung von emotional negativen Erinnerungen⁴⁶. Geringere Dosen von Propofol zur Sedierung im Rahmen einer Endoskopie nach der Gedächtnisreaktivierung reduzierten anschließend die Abrufleistung des episodischen Gedächtnisses⁴⁷.

Das Ziel unserer Studie war es, Effekte der Propofol-Vollnarkose auf die Konsolidierung von emotional neutralen verbalen Inhalten auf eine mögliche zeitabhängige Störbarkeit der Gedächtnisbildung hin zu untersuchen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Gabe von Propofol zu einem retrograden Gedächtnisdefizit für verbales Material führen kann, das in einem Zeitfenster von 30 bis 60 Minuten vor der Injektion gelernt wurde. Frühere Arbeiten berichten von einer zentralen Rolle des Hippocampus für die frühe deklarative Gedächtniskonsolidierung⁴⁸. Gemeinsam mit den Ergebnissen unserer Studie und den Erkenntnissen aus früheren Studien folgern wir, dass Propofol die hippocampusabhängigen ersten Schritte der Gedächtniskonsolidierung signifikant beeinträchtigen kann. In früheren neuropharmakologischen Studien konnte dieser Effekt beim Menschen allerdings nicht nachgewiesen werden⁴¹. Die Ursache hierfür war möglicherweise die höhere Serumkonzentration von Propofol in unserer Studie.

Tiermodelle haben gezeigt, dass der Propofol-Effekt auf die LTP kritisch dosisabhängig ist^{19, 20}. fMRT-Studien dokumentierten eine kongruente Veränderung der funktionellen Konnektivität von unterschiedlichen Hirnregionen mit steigender Propofol-Dosis⁴⁹. Ein weiterer Grund für die Diskrepanzen leitet sich aus der vermutlich variablen Anfälligkeit unterschiedlicher Hirnregionen für GABA(A)-Agonisten während der Gedächtnisprozesse ab. Die intravenöse Gabe von Propofol wirkt auf ein breites Netzwerk von Hirnregionen. Der in unserer Studie verwendete VLMT untersucht das deklarativ-semantische verbale Gedächtnis. Dieser Test, insbesondere die Untersuchung der Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung, hat sich als zuverlässiges Instrument zur Beurteilung der Integrität des Hippocampus erwiesen²². Die Reduktion der Abrufleistung bei erhaltener Wiedererkennungslleistung ist mit einer Veränderung der neuronalen Aktivität im Hippocampus vereinbar^{30, 50}. Die Rekonsolidierungsstudien mit Untersuchungen des emotional episodischen Gedächtnisses bei Menschen haben gezeigt, dass Propofol das Gedächtnis für reaktivierte Inhalte 24 Stunden später, aber nicht unmittelbar nach der Propofol-Erholung beeinträchtigt. Das emotional episodische Gedächtnis ist jedoch mit weiteren Strukturen wie der Amygdala assoziiert⁴⁷. Propofol scheint unterschiedliche Hirnregionen variabel zu modulieren, wobei hippocampusabhängige Wege in der Gedächtniskonsolidierung eher beeinträchtigt zu sein scheinen.

Durch die klinischen Bedingungen im Rahmen einer Augenoperation erhielten die Proband*innen mit der Propofol-Vollnarkose zusätzlich eine intravenöse Gabe von Opioiden zur Analgesie. Eine aktuelle Übersichtsarbeit berichtet, dass die opioidassoziierten Signalwege für das hippocampusabhängige Gedächtnis nicht erforderlich sind, aber zum Teil einschränkend wirken können⁵¹. Der Einfluss von Opioiden als weiterer möglicher Faktor für die Gedächtniskonsolidierung bleibt weiterhin unklar. Weitere Studien haben gezeigt, dass das präoperative Arousal die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen kann^{45, 52}. In unserer Studie haben Proband*innen, die einen operativen Eingriff mit Hilfe von Lokalanästhesie erhielten, jedoch keine Einschränkungen der Abrufleistung und Wiedererkennungslleistung gezeigt. Die Abrufleistung vor der Distraction war in allen Gruppen ähnlich. Daher schlussfolgern wir, dass Propofol in unserer Studie die zentrale Rolle für die Modulation der frühen Gedächtniskonsolidierung spielte.

Die Gedächtniskonsolidierung läuft in mehreren Organisations- und Funktionsebenen im Gehirn ab, wobei zwei Mechanismen beschrieben werden. Auf die initial relativ schnelle molekulare und zelluläre „synaptische Konsolidierung“ folgt eine langsamere „Systemkonsolidierung“, in der neuronale Netzwerke reorganisiert werden². Das von uns identifizierte Zeitfenster deutet auf eine Propofol-Wirkung auf die synaptische Konsolidierung hin^{2, 13}. In aktuellen Modellen konnte eine Verbindung zwischen der synaptischen Plastizität (in vitro) zu Verhaltensergebnissen (in vivo) bei Ratten hergestellt werden⁵³. Die Erweiterung unserer neuropharmakologischen Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung könnte eine differenzierte Perspektive der GABAergen Neurotransmission auf die synaptische und systemische Konsolidierung ermöglichen.

In unserer klinisch-experimentellen Studie haben wir das Anästhetikum Propofol verwendet, um eine transiente pharmakologische „Läsion“ in neuronalen Substraten zu erzeugen, die die Gedächtniskonsolidierung beim Menschen unterstützen. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine Störbarkeit der hippocampusabhängigen frühen Schritte der Gedächtniskonsolidierung durch GABAerge Modulation mit Hilfe von Propofol. Die Propofol-Vollnarkose bietet somit einen experimentellen Ansatz, um die ersten Schritte der Gedächtniskonsolidierung zu untersuchen, ohne die Enkodierung und den Gedächtnisabruf zu beeinflussen. Zusätzlich ermöglicht dies eine Untersuchung von gesunden Proband*innen, deren Hirnstrukturen nicht durch neuropsychiatrische Störungen oder Gehirnoperationen verändert sind, wie dies häufig in klassischen neuropsychologischen Studien der Fall ist. Um weitere Verbindungen zwischen der synaptischen Konsolidierung und Systemkonsolidierung des Menschen zu untersuchen, bedarf es weiterer klinischer Studien, die den Einfluss von Propofol beispielsweise mit Hilfe von funktioneller Bildgebung und EEG-Ableitungen⁵⁴ untersucht.

8. Literaturverzeichnis

1. Müller GE and Pilzecker A. *Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss*. Leipzig: Barth, 1900, p.XIV, 300 S.
2. Dudai Y, Karni A and Born J. The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron* 2015; 88: 20-32. 2015/10/09. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.004.
3. Ribot T and Smith WH. *Diseases of memory*. New York,: D. Appleton and company, 1882, p.1 p.
4. Ebbinghaus H. *Über das Gedächtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig,: Duncker & Humblot, 1885, p.ix, 169, 161 p.
5. Squire LR. The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron* 2009; 61: 6-9. 2009/01/17. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.12.023.
6. Squire LR, Stark CE and Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 279-306. 2004/06/26. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130.
7. Scoville WB and Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11-21. 1957/02/01. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.11.
8. Takeuchi T, Duzskiewicz AJ and Morris RG. The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 20130288. 2013/12/04. DOI: 10.1098/rstb.2013.0288.
9. Kandel ER, Dudai Y and Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell* 2014; 157: 163-186. 2014/04/01. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.001.
10. Kukulshkin NV and Carew TJ. Memory Takes Time. *Neuron* 2017; 95: 259-279. 2017/07/21. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.05.029.
11. Alvarez P and Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 7041-7045. 1994/07/19. DOI: 10.1073/pnas.91.15.7041.
12. McClelland JL, McNaughton BL and O'Reilly RC. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 1995; 102: 419-457. 1995/07/01. DOI: 10.1037/0033-295X.102.3.419.
13. Asok A, Leroy F, Rayman JB and Kandel ER. Molecular Mechanisms of the Memory Trace. *Trends Neurosci* 2019; 42: 14-22. 2018/11/06. DOI: 10.1016/j.tins.2018.10.005.
14. Tambini A, Nee DE and D'Esposito M. Hippocampal-targeted Theta-burst Stimulation Enhances Associative Memory Formation. *J Cogn Neurosci* 2018; 30: 1452-1472. 2018/06/20. DOI: 10.1162/jocn_a_01300.
15. Thakral PP, Madore KP, Kalinowski SE and Schacter DL. Modulation of hippocampal brain networks produces changes in episodic simulation and divergent thinking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 12729-12740. 2020/05/28. DOI: 10.1073/pnas.2003535117.
16. Titiz AS, Hill MRH, Mankin EA, Z MA, Eliashiv D, Tchemodanov N, Maoz U, Stern J, Tran ME, Schuette P, Behnke E, Suthana NA and Fried I. Theta-burst microstimulation in the human entorhinal area improves memory specificity. *Elife* 2017; 6 2017/10/25. DOI: 10.7554/eLife.29515.
17. Sahinovic MM, Struys M and Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 1539-1558. 2018/07/19. DOI: 10.1007/s40262-018-0672-3.

18. Hughes MA, Glass PS and Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-341. 1992/03/01. DOI: 10.1097/00000542-199203000-00003.
19. Wei H, Xiong W, Yang S, Zhou Q, Liang C, Zeng BX and Xu L. Propofol facilitates the development of long-term depression (LTD) and impairs the maintenance of long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus of anesthetized rats. *Neurosci Lett* 2002; 324: 181-184. 2002/05/16. DOI: 10.1016/s0304-3940(02)00183-0.
20. Nagashima K, Zorumski CF and Izumi Y. Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices. *Anesthesiology* 2005; 103: 318-326. 2005/07/30. DOI: 10.1097/00000542-200508000-00015.
21. Zhang J, Zhang X and Jiang W. Propofol impairs spatial memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal matrix metalloproteinase-9 levels in rat. *Neuroreport* 2013; 24: 831-836. 2013/09/13. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328364fe69.
22. Saury JM and Emanuelson I. Neuropsychological Assessment of Hippocampal Integrity. *Appl Neuropsychol Adult* 2017; 24: 140-151. 2016/04/06. DOI: 10.1080/23279095.2015.1113536.
23. Moon DU, Esfahani-Bayerl N, Finke C, Salchow DJ, Menk M, Bayerl S, Kempter R and Ploner CJ. Propofol Modulates Early Memory Consolidation in Humans. *eNeuro* 2020; 7 2020/04/17. DOI: 10.1523/ENEURO.0537-19.2020.
24. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1983, p.xvi, 768 p.
25. Helmstaedter C and Durwen HF. [The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr (1985)* 1990; 141: 21-30. 1990/01/01.
26. Von Noorden GK and Campos EC. *Binocular vision and ocular motility : theory and management of strabismus*. 6th ed ed. St. Louis, Mo.: Mosby, 2002, p.xvi, 653 p.
27. Wickham H. *Ggplot2 : elegant graphics for data analysis*. p.viii, 212 pages.
28. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. 1st ed. London ; New York: Chapman and Hall, 1991, p.xii, 611 p.
29. Altman DG and Bland JM. Parametric v non-parametric methods for data analysis. *BMJ* 2009; 338: a3167. 2009/04/04. DOI: 10.1136/bmj.a3167.
30. Finke C, Pruss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, Then Bergh F, Koch S, Jansen O, Munte T, Deuschl G, Ruprecht K, Stocker W, Wandinger KP, Paul F and Bartsch T. Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies. *JAMA Neurol* 2017; 74: 50-59. 2016/11/29. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4226.
31. Schoenberg MR, Dawson KA, Duff K, Patton D, Scott JG and Adams RL. Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 693-703. 2006/09/22. DOI: 10.1016/j.acn.2006.06.010.
32. Engin E, Benham RS and Rudolph U. An Emerging Circuit Pharmacology of GABAA Receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2018; 39: 710-732. 2018/06/16. DOI: 10.1016/j.tips.2018.04.003.
33. Donoso JR, Schmitz D, Maier N and Kempter R. Hippocampal Ripple Oscillations and Inhibition-First Network Models: Frequency Dynamics and Response to GABA Modulators. *J Neurosci* 2018; 38: 3124-3146. 2018/02/18. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0188-17.2018.
34. Papatheodoropoulos C, Sotiriou E, Kotzadimitriou D and Drimala P. At clinically relevant concentrations the anaesthetic/amnesic thiopental but not the anticonvulsant

- phenobarbital interferes with hippocampal sharp wave-ripple complexes. *BMC Neurosci* 2007; 8: 60. 2007/08/04. DOI: 10.1186/1471-2202-8-60.
35. Collinson N, Kuenzi FM, Jarolimek W, Maubach KA, Cothliff R, Sur C, Smith A, Otu FM, Howell O, Atack JR, McKernan RM, Seabrook GR, Dawson GR, Whiting PJ and Rosahl TW. Enhanced Learning and Memory and Altered GABAergic Synaptic Transmission in Mice Lacking the $\alpha 5$ Subunit of the GABA_A Receptor. *The Journal of Neuroscience* 2002; 22: 5572. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-13-05572.2002.
36. Koniaris E, Drimala P, Sotiriou E and Papatheodoropoulos C. Different effects of zolpidem and diazepam on hippocampal sharp wave-ripple activity in vitro. *Neuroscience* 2011; 175: 224-234. 2010/11/26. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.027.
37. Viereckel T, Kostic M, Bahner F, Draguhn A and Both M. Effects of the GABA-uptake blocker NNC-711 on spontaneous sharp wave-ripple complexes in mouse hippocampal slices. *Hippocampus* 2013; 23: 323-329. 2013/03/06. DOI: 10.1002/hipo.22104.
38. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA and Wronski M. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiology* 1997; 87: 749-764. 1997/11/14. DOI: 10.1097/00000542-199710000-00007.
39. Veselis RA, Pryor KO, Reinsel RA, Li Y, Mehta M and Johnson R, Jr. Propofol and midazolam inhibit conscious memory processes very soon after encoding: an event-related potential study of familiarity and recollection in volunteers. *Anesthesiology* 2009; 110: 295-312. 2009/02/06. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181942ef0.
40. Pryor KO, Root JC, Mehta M, Stern E, Pan H, Veselis RA and Silbersweig DA. Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects. *Br J Anaesth* 2015; 115 Suppl 1: i104-i113. 2015/07/16. DOI: 10.1093/bja/aev038.
41. Veselis RA. Complexities of human memory: relevance to anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 2018; 121: 210-218. 2018/06/25. DOI: 10.1016/j.bja.2018.03.008.
42. Makkar SR, Zhang SQ and Cranney J. Behavioral and neural analysis of GABA in the acquisition, consolidation, reconsolidation, and extinction of fear memory. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1625-1652. 2010/04/23. DOI: 10.1038/npp.2010.53.
43. Bulach R, Myles PS and Russnak M. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 300-305. 2004/11/30. DOI: 10.1093/bja/aei040.
44. Ghoneim MM and Block RI. Immediate peri-operative memory. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1054-1061. 2007/08/19. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2007.01378.x.
45. Chen Y, Cai A, Dexter F, Pryor KO, Jacobsohn EM, Glick DB, Willingham MD, Escallier K, Winter A and Avidan MS. Amnesia of the Operating Room in the B-Unaware and BAG-RECALL Clinical Trials. *Anesth Analg* 2016; 122: 1158-1168. 2016/02/10. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001175.
46. Kroes MC, Tendolkar I, van Wingen GA, van Waarde JA, Strange BA and Fernandez G. An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nat Neurosci* 2014; 17: 204-206. 2013/12/24. DOI: 10.1038/nn.3609.
47. Galarza Vallejo A, Kroes MCW, Rey E, Acedo MV, Moratti S, Fernandez G and Strange BA. Propofol-induced deep sedation reduces emotional episodic memory reconsolidation in humans. *Sci Adv* 2019; 5: eaav3801. 2019/03/25. DOI: 10.1126/sciadv.aav3801.

48. Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron* 2004; 44: 109-120. 2004/09/29. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.028.
49. Lichtner G, Auksztulewicz R, Kirilina E, Velten H, Mavrodis D, Scheel M, Blankenburg F and von Dincklage F. Effects of propofol anesthesia on the processing of noxious stimuli in the spinal cord and the brain. *Neuroimage* 2018; 172: 642-653. 2018/02/09. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.003.
50. Esfahani-Bayerl N, Finke C, Kopp U, Moon DU and Ploner CJ. Musical memory and hippocampus revisited: Evidence from a musical layperson with highly selective hippocampal damage. *Cortex* 2019 2019/02/24. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.12.023.
51. Thomas SA. Neuromodulatory signaling in hippocampus-dependent memory retrieval. *Hippocampus* 2015; 25: 415-431. 2014/12/06. DOI: 10.1002/hipo.22394.
52. Pryor KO, Reinsel RA, Mehta M, Li Y, Wixted JT and Veselis RA. Visual P2-N2 complex and arousal at the time of encoding predict the time domain characteristics of amnesia for multiple intravenous anesthetic drugs in humans. *Anesthesiology* 2010; 113: 313-326. 2010/07/09. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181dfd401.
53. Ziegler L, Zenke F, Kastner DB and Gerstner W. Synaptic consolidation: from synapses to behavioral modeling. *J Neurosci* 2015; 35: 1319-1334. 2015/01/23. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3989-14.2015.
54. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K, Merhar R and Brown EN. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: E1142-1151. 2013/03/15. DOI: 10.1073/pnas.1221180110.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Daa Un Moon, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von Propofol auf die frühe Gedächtniskonsolidierung“ (eng. „The Influence of Propofol on Early Memory Consolidation“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

10. Anteilserklärung

Daa Un Moon hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Daa Un Moon*, Nazli Esfahani-Bayerl*, Carsten Finke, Daniel J. Salchow, Mario Menk, Simon Bayerl, Richard Kempfer and Christoph J. Ploner. Propofol Modulates Early Memory Consolidation in Humans. *eNeuro*, 2020 Jun 19.

*geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption: Die Fragestellung entstand im Rahmen von Vorarbeiten der Arbeitsgruppe Brain & Behavior zu Gedächtnisdefiziten bei Läsionen des Temporallappens, an denen die Doktorandin Daa Un Moon ebenfalls beteiligt war. Sie war bei dem Aufbau des Studiendesigns und deren Modifikation wesentlich beteiligt. Bei Durchführung der Pilotphase der Studie hat sie ebenfalls mitgewirkt.

Koordination und Durchführung der Studie: Die Doktorandin war für die Rekrutierung aller Patient*innen in Propofol-Narkose und gesunde Kontrollproband*innen sowie für die Planung, Organisation und Durchführung der Testung dieser Personen zuständig. Konkret hat sie diese Proband*innen am Tag der Rekrutierung aufgeklärt und am Tag der Testung vor und nach der Operation begleitet. Sie hat die neuropsychologische Testung bei allen Proband*innen durchgeführt und die Studiendokumente erstellt.

Datenauswertung und statistische Analyse: Die Doktorandin hat die klinischen Daten ausgewertet, und die Datenbank erstellt. Gemeinsam mit Frau Esfahani-Bayerl hat sie die statistische Berechnung mit SPSS unter biometrischer Superversion vorgenommen. Die Ergebnisse wurden mit Unterstützung des Betreuers interpretiert. Alle Tabellen und Abbildungen wurden von der Doktorandin mit dem Programm Adobe Illustrator, RStudio und SPSS angefertigt.

Schreiben des Papers: Die Doktorandin hat wesentlich bei der Verfassung und Revision des Manuskripts nach Gutachterreviews der Journale mitgewirkt.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

11. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2019 Selected Editions: SCIE,SSCI
Selected Categories: "NEUROSCIENCES" Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 271 Journale

Hinweis zum Journal:

Das Journal *eNeuro* ist das kürzlich gegründete Open Access Tochter-Journal des sehr angesehenem *Journal of Neuroscience*. 2019 erhielt das Journal erstmalig einen Impact Factor von 3,544 und liegt hiermit an Stelle 103 von 271 Journalen im Fachgebiet „Neurosciences“. Das Editorial Board setzt sich durchweg aus hervorragenden Neurowissenschaftlern zusammen, die allesamt zur Spitze ihres Fachgebiets gehören. Es gibt einen raschen, transparenten und rigorosen Review-Prozess.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"NEUROSCIENCES"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 271 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	42,809	33.654	0.055400
2	NATURE NEUROSCIENCE	62,933	20.071	0.144390
3	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	9,395	17.333	0.008170
4	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	27,705	15.218	0.036050
5	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	10,537	14.528	0.009430
6	NEURON	95,056	14.415	0.199640
7	ACTA NEUROPATHOLOGICA	21,908	14.251	0.040740
8	TRENDS IN NEUROSCIENCES	20,011	12.891	0.021220
9	Annual Review of Neuroscience	13,215	12.547	0.012740
10	MOLECULAR PSYCHIATRY	22,227	12.384	0.054730
11	Nature Human Behaviour	2,457	12.282	0.014190
12	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	44,016	12.095	0.053910
13	BRAIN	53,282	11.337	0.067050
14	SLEEP MEDICINE REVIEWS	8,077	9.613	0.013000
15	Molecular Neurodegeneration	4,933	9.599	0.011840
16	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	12,791	9.371	0.011250
17	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	4,491	9.059	0.007050
18	ANNALS OF NEUROLOGY	37,304	9.037	0.044120
19	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	28,873	8.330	0.051900
20	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	2,232	7.724	0.008400
21	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,992	7.500	0.005960

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	Neurobiology of Stress	1,055	7.197	0.003840
23	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	26,281	6.751	0.040680
24	npj Parkinsons Disease	662	6.750	0.002500
25	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	16,285	6.633	0.028560
26	Brain Stimulation	6,537	6.565	0.015580
27	NEUROSCIENTIST	5,188	6.500	0.007220
28	Acta Neuropathologica Communications	4,070	6.270	0.014730
29	CURRENT OPINION IN NEUROBIOLOGY	14,959	6.267	0.028730
30	Alzheimers Research & Therapy	3,876	6.116	0.011650
31	Neurotherapeutics	4,998	6.035	0.009520
32	GLIA	14,220	5.984	0.017250
33	NEUROIMAGE	102,632	5.902	0.125360
34	Annual Review of Vision Science	601	5.897	0.003700
35	Molecular Autism	2,510	5.869	0.007450
36	Journal of Neuroinflammation	13,709	5.793	0.025870
37	Translational Stroke Research	2,274	5.780	0.004520
38	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,492	5.681	0.024230
39	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	167,114	5.673	0.181170
40	BRAIN PATHOLOGY	5,308	5.568	0.007020
41	Translational Neurodegeneration	1,030	5.551	0.002790
42	NEURAL NETWORKS	14,065	5.535	0.018910
43	PAIN	37,753	5.483	0.035730

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
44	Multiple Sclerosis Journal	11,792	5.412	0.019460
45	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
46	Dialogues in Clinical Neuroscience	3,842	5.397	0.005280
47	Biological Psychiatry-Cognitive Neuroscience and Neuroimaging	1,361	5.335	0.005880
48	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	17,200	5.332	0.023770
49	Brain Connectivity	2,431	5.263	0.005180
50	Journal of Parkinsons Disease	2,244	5.178	0.005810
51	CEREBRAL CORTEX	30,815	5.043	0.056030
52	Developmental Cognitive Neuroscience	3,177	4.966	0.010180
53	CEPHALALGIA	11,053	4.868	0.011970
54	NEUROPSYCHOLOGY REVIEW	3,114	4.840	0.004050
55	SLEEP	22,296	4.805	0.024610
56	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,898	4.797	0.007600
57	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	19,287	4.732	0.027100
58	JOURNAL OF NEUROSCIENCE RESEARCH	13,098	4.699	0.010490
59	EXPERIMENTAL NEUROLOGY	20,154	4.691	0.020070
60	Molecular Brain	2,785	4.686	0.006510
61	Current Neuropharmacology	4,178	4.668	0.006280
62	JOURNAL OF PAIN	10,887	4.621	0.015040
63	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	50,045	4.547	0.037090
64	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	11,015	4.516	0.017330
65	MOLECULAR NEUROBIOLOGY	15,297	4.500	0.031350

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
66	ACS Chemical Neuroscience	6,881	4.486	0.015300
67	Fluids and Barriers of the CNS	1,331	4.470	0.002240
68	NEUROPHARMACOLOGY	21,682	4.431	0.033110
69	HUMAN BRAIN MAPPING	23,094	4.421	0.042760
70	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	3,297	4.382	0.004290
71	Current Neurology and Neuroscience Reports	3,429	4.376	0.006810
72	Nature and Science of Sleep	728	4.375	0.001970
73	Frontiers in Aging Neuroscience	9,063	4.362	0.026120
74	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
75	NEUROBIOLOGY OF AGING	23,002	4.347	0.032570
76	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,749	4.333	0.011150
77	Neuroscience Bulletin	2,338	4.326	0.004870
78	NEUROENDOCRINOLOGY	4,958	4.271	0.004820
79	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,437	4.207	0.008280
80	ASN Neuro	984	4.167	0.001580
81	Journal of Neural Engineering	7,240	4.141	0.011940
82	Journal of Neuroimmune Pharmacology	2,809	4.113	0.003520
83	CNS Neuroscience & Therapeutics	3,598	4.074	0.005870
84	JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY	34,378	4.066	0.021840
85	Frontiers in Molecular Neuroscience	6,721	4.057	0.020190
86	NUTRITIONAL NEUROSCIENCE	2,110	4.028	0.002640
87	CORTEX	10,979	4.009	0.022870

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
88	Current Opinion in Behavioral Sciences	2,507	3.990	0.012580
89	Developmental Neurobiology	3,049	3.935	0.006120
90	Cognitive Neurodynamics	988	3.925	0.001690
91	Frontiers in Cellular Neuroscience	11,389	3.921	0.034000
92	JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE	23,214	3.909	0.048080
93	NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL	8,928	3.881	0.008010
94	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,597	3.853	0.013120
95	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	15,388	3.793	0.021530
96	Frontiers in Neuroscience	17,395	3.707	0.049650
97	HEARING RESEARCH	11,072	3.693	0.012480
98	PSYCHOPHYSIOLOGY	14,586	3.692	0.012670
99	Annals of Clinical and Translational Neurology	2,571	3.660	0.011170
100	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,945	3.623	0.007370
101	CELLULAR AND MOLECULAR NEUROBIOLOGY	4,732	3.606	0.006190
102	Social Cognitive and Affective Neuroscience	7,347	3.571	0.019570
103	eNeuro	3,237	3.544	0.015940
104	Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	5,164	3.519	0.008430
105	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	7,111	3.505	0.007930
106	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	7,579	3.492	0.009730
107	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,342	3.487	0.003300
108	HIPPOCAMPUS	8,587	3.404	0.010830
109	GENES BRAIN AND BEHAVIOR	3,639	3.397	0.005080

12. Publikation

Daa Un Moon*, Nazli Esfahani-Bayerl*, Carsten Finke, Daniel J. Salchow, Mario Menk, Simon Bayerl, Richard Kempfer and Christoph J. Ploner. Propofol Modulates Early Memory Consolidation in Humans. *eNeuro*. 2020 Jun 19;7(3):ENEURO.0537-19.2020.

Journal Impact Factor: 3.544

DOI: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0537-19.2020>

Cognition and Behavior

Propofol Modulates Early Memory Consolidation in Humans

Daa Un Moon,^{1,2,*} Nazli Esfahani-Bayerl,^{2,*}  Carsten Finke,^{1,3} Daniel J. Salchow,⁴ Mario Menk,⁵ Simon Bayerl,⁶  Richard Kempter,^{7,8,9} and  Christoph J. Ploner¹

<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0537-19.2020>

¹Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin D-13353, Germany, ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin D-10117, Germany, ³Berlin School of Mind and Brain, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin D-10117, Germany, ⁴Department of Ophthalmology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin D-13353, Germany, ⁵Department of Anesthesiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin D-13353, Germany, ⁶Department of Neurosurgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin D-10117, Germany, ⁷Institute for Theoretical Biology, Department of Biology, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin D-10115, Germany, ⁸Bernstein Center for Computational Neuroscience, Berlin D-10115, Germany, and ⁹Einstein Center for Neurosciences, Berlin D-10117, Germany

Abstract

Maintenance of memory across time is crucial for adaptive behavior. Current theories posit that the underlying consolidation process depends on stabilization of synapses and reorganization of interactions between hippocampus and neocortex. However, the temporal properties of hippocampal-neocortical network reconfiguration during consolidation are still a matter of debate. Translational research on this issue is challenged by the paucity of techniques to transiently interfere with memory in the healthy human brain. Here, we report a neuropharmacological approach with the GABA_Aergic anesthetic propofol and a memory task sensitive to hippocampal dysfunction. Patients undergoing minor surgery learned word lists before injection of an anesthetic dose of propofol. Results show that administration of the drug shortly after learning (~13 min) impairs recall after awakening but spares recognition. By contrast, later administration (~105 min) has no effect. These findings suggest significant changes in memory networks very early after learning that are decisive for later recall. Propofol general anesthesia provides an experimental tool to modulate the first steps of hippocampus-mediated memory consolidation in humans.

Key words: general anesthesia; hippocampus; memory consolidation; propofol; synaptic consolidation; systems consolidation

Significance Statement

Consolidation of memories depends both on mechanisms at the synaptic and the systems level. How and when these mechanisms interact is currently unclear. Here, we have used the anesthetic drug propofol to create a transient pharmacological “lesion” of the neural substrates of memory consolidation in humans undergoing minor surgery. Our results show that there is a brief time window after learning where hippocampus-dependent memories are susceptible to GABAergic modulation with propofol. Later recall appears to depend significantly on integrity of these first steps of memory formation. We infer that there is significant rearrangement of memory networks during the early hours after learning. Propofol general anesthesia provides an experimental approach to interfere with early memory consolidation in humans.

Received December 20, 2019; accepted March 23, 2020; First published April 15, 2020.

The authors declare no competing financial interests.

Author contributions: C.J.P. designed research; D.U.M. and N.E.-B. performed research; D.J.S., M.M., and S.B. contributed unpublished reagents/analytic tools; D.U.M., N.E.-B., C.F., R.K., and C.J.P. analyzed data; D.U.M., C.F., R.K., and C.J.P. wrote the paper.

May/June 2020, 7(3) ENEURO.0537-19.2020 1–9

Introduction

A defining feature of memory is the creation of cerebral representations that bridge temporal gaps between experience and behavior. It has been known since the 19th century that memory is not a static mental image of the past but rather a dynamic and re-constructive process that alters memory traces and involves distinct neural substrates as time proceeds (Ribot, 1882; Ebbinghaus, 1885). The mechanisms that stabilize memories have been termed memory consolidation (Müller and Pilzecker, 1900). A key clinical finding that has shaped the currently prevailing view on the neural substrates underlying consolidation is that some patients with lesions affecting the hippocampus show a temporally graded amnesia with relative sparing of remote memories, i.e., memories that were acquired months to years before hippocampal damage (Scoville and Milner, 1957). The “standard model” posits that consolidation involves a re-distribution of memories between hippocampus and neocortical networks with a decreasing role of the hippocampus with increasing memory delays (Alvarez and Squire, 1994; McClelland et al., 1995; Squire et al., 2004). However, the time scales addressed in patient studies of memory consolidation are not easy to reconcile with results from more recent imaging studies, showing that interactions between hippocampus and neocortex during the seconds and minutes that follow memory encoding are predictive of later recall (Tambini et al., 2010; Ben-Yakov and Dudai, 2011). To account for the wide range of memory delays, it has been suggested that consolidation should be seen as a family of processes on multiple time scales that transform, stabilize and update memory traces according to contextual demands (Dudai et al., 2015). Drawing largely from results from experimental studies in animals, it has been proposed that processes on a synaptic level at a time scale of up to some hours may provide iterative sub-routines for consolidation on a systems level at much longer time scales (Dudai et al., 2015; Kukushkin and Carew, 2017; Asok et al., 2019).

It has proven difficult to provide complimentary experimental data for humans. There are virtually no studies that link clinical investigations in humans with hippocampal dysfunction and synaptic accounts of memory consolidation. An ideal patient model for the investigation of memory consolidation would consist of a transient brain lesion that acts selectively on a distinct phase of memory consolidation. However, most brain lesions are permanent

and thus simultaneously affect encoding, consolidation and retrieval. Moreover, the hippocampus and surrounding structures are not accessible for current transcranial brain stimulation techniques. Modulation of long-term potentiation (LTP) by direct microstimulation of the human entorhinal cortex during memory tasks is a promising tool in this respect but limited to patients undergoing evaluation for epilepsy surgery (Titiz et al., 2017).

Here, we have taken a new neuro-pharmacological approach on human memory consolidation. We tested whether general anesthesia with the anesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol) interferes with memory consolidation when applied shortly after learning and whether these effects are time dependent. Propofol is a short-acting anesthetic drug that is broadly used for sedation during invasive diagnostic and surgical procedures and for sedation in intensive care units (Sahinovic et al., 2018; Walsh, 2018). Propofol is both an agonist on GABA_A receptors and a partial antagonist on NMDA receptors. Studies in rat hippocampal slices suggest that these properties account for reduction of LTP and affect synaptic consolidation (Wei et al., 2002; Nagashima et al., 2005). Systemic administration of propofol immediately after learning of a location in a water maze has moreover been shown to affect consolidation of spatial memory in rats (Zhang et al., 2013).

Since ethical constraints limit experiments with anesthetic doses of propofol in healthy volunteers, we investigated patients undergoing minor ophthalmic surgery receiving propofol as a centrally acting drug during a short general anesthesia. Subjects performed a verbal learning and memory task that has previously proven to be sensitive to hippocampal dysfunction (Saury and Emanuelson, 2017). Verbal material was learned preoperatively at two different time points and tested postoperatively both for recall and recognition.

Materials and Methods

Participants

We included subjects between 18 and 60 years of age without any history of neuropsychiatric disorders, hearing disorders or substance abuse. Four groups with a total of 96 subjects were tested (4 × 24 age-matched and sex-matched subjects; 49 females; Table 1). Two groups received general anesthesia with propofol for strabismus surgery at two different timepoints after learning (“early injection” and “late injection,” respectively; Fig. 1). In the early injection group, we aimed to act on early steps of memory consolidation immediately following learning. We thus kept the delay between end of learning and injection of propofol as short as possible. In the late injection group, it was aimed to act on a later phase of memory consolidation, i.e., clearly beyond the effects of propofol on maintenance of LTP in rat hippocampal slices (Wei et al., 2002) and longer than the expected duration of surgery/anesthesia in the early injection group (~60 min). We thus aimed at a delay of ~90 min between end of learning and injection of propofol. A third group consisted of healthy controls without any surgical procedure (control,

This work was funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) – Project number 327654276 – SFB 1315.

*D.U.M. and N.E.-B. contributed equally to this work.

Acknowledgments: We thank all study participants for their kind support of our study. We also thank Dr. Theresa Keller, Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, for statistical counseling.

Correspondence should be addressed to Christoph J. Ploner at christoph.ploner@charite.de.

<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0537-19.2020>

Copyright © 2020 Moon et al.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium provided that the original work is properly attributed.

Table 1: Demographic and clinical data of the investigated patient groups

	Early injection	Late injection	Control, no anesthesia	Control, local anesthesia
<i>n</i>	24	24	24	24
Female/male	13/11	13/11	12/12	11/13
Age (years)	35.5 (27–45)	36.5 (31–47)	38.5 (25–46.25)	35 (29.25–46)
Years of education	13.75 (12.25–18)	14 (12–16)	16 (15–18)	15 (12–17)
Medical procedure	Strabismus surgery (<i>n</i> = 24)	Strabismus surgery (<i>n</i> = 24)	n.a.	Nevus excision (<i>n</i> = 13); muscle/nerve biopsy (<i>n</i> = 6); removal of osteosynthetic material (<i>n</i> = 5)
Propofol bolus dose (mg)	200 (200–215)	200 (155–237.5)	n.a.	n.a.
Propofol maintenance dose (mg/kg/h)	6 (6–6)	6 (6–6.75)	n.a.	n.a.
Remifentanyl dose (μg/kg/h)	0.2 (0.15–0.2)	0.2 (0.2–0.2)	n.a.	n.a.
Delay end of learning and Propofol (min)	13 (10–17)	105 (95.25–115)	n.a.	n.a.
Duration anesthesia (min)	58 (53–65)	56 (46.25–64.75)	n.a.	n.a.
Delay end of anesthesia and testing (min)	113.5 (106.5–128)	113 (108.5–116.75)	n.a.	n.a.
Delay end of learning and testing (min)	189.5 (175.75–205)	271 (261.25–289.5)	180 (180–180)	180 (150–180)

Values are medians and interquartile ranges; n.a., not applicable.

no anesthesia; Fig. 1). A fourth group consisted of subjects undergoing local anesthesia for minor surgical procedures (control, local anesthesia; Fig. 1). This group was included to control for any presurgical arousal effects on our task (Pryor et al., 2010). All subjects spoke German fluently. Subjects undergoing surgery were recruited during preparatory visits in the outpatient departments of the Charité – Universitätsmedizin Berlin at least 3 d before surgery. Control subjects were recruited with advertisements via the intranet of the Charité – Universitätsmedizin

Berlin. All procedures reported in this manuscript were approved by the ethics committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin. All subjects gave written informed consent before participation.

Behavioral testing

Subjects were informed that they should perform a memory task before surgery and that they would receive a short additional testing after awakening from anesthesia. Subjects

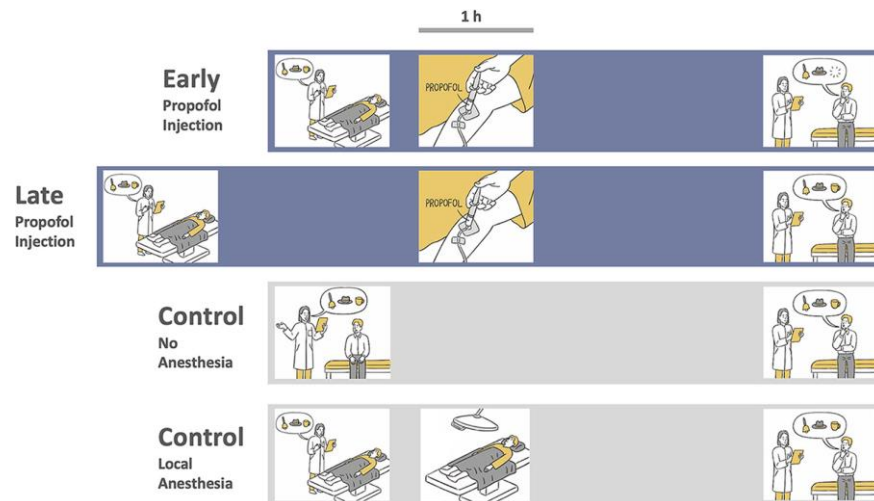


Figure 1. Task and experimental conditions. First row, Early injection condition. Second row, Late injection condition. Third row, Control condition. Fourth row, Local anesthesia condition. In all conditions, subjects learned a list of semantically unrelated and emotionally neutral words. In the early injection condition, subjects received general anesthesia with propofol ~13 min following learning and were tested for recall and recognition about 3 h after learning. In the late injection condition, subjects received general anesthesia ~105 min after learning and were tested ~4.5 h after learning. In the control condition, subjects received no anesthesia and were tested 3 h after learning. In the local anesthesia condition, subjects received local anesthesia and were tested 3 h after learning.

were not informed about the precise structure and purpose of the task and were not informed about the necessity to maintain to-be-remembered items across anesthesia. Subjects were tested with the Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter and Durwen, 1990), a German version of the widely used Auditory Verbal Learning Test (AVLT; Lezak, 1983). None of the subjects was familiar with the task. In the learning phase of this test, the examiner read a list of 15 semantically unrelated and emotionally neutral words (e.g., “drum,” “coffee,” “river”) to the subject at a rate of one word every 2 s. After each presentation, the subject was requested to recall as many words as possible and to report all recalled words orally to the examiner. This list was presented five times to the subject and was each time recalled. After the fifth recall, a distractor list with 15 other words was presented and recalled. Afterwards, the original word list had to be recalled again. Learning took ~15–20 min. Depending on the condition, subjects then received propofol general anesthesia, local anesthesia or were free to fill the delay until testing with intermediate activities. At testing, subjects were requested to recall the original word list and to report all recalled words orally to the examiner. Then, a recognition test was given. The examiner read a list which consisted of the 15 original words, the 15 words of the distractor list and 15 new words in pseudorandom order. For each word, the subject was requested to respond with “yes” or “no” whether the word had been part of the original word list.

Procedure

In the early injection group (Table 1), subjects learned the word lists in a preparatory room adjacent to the operating theater, while being in a supine position. The time between end of learning and induction of anesthesia [median (Mdn) 13.0 min, interquartile range (IQR) 10–17] was filled with small talk with the examiner and explanatory remarks of the anesthesiologist. Then, subjects were pre-oxygenated with a face mask and received a bolus of propofol for induction of anesthesia (Mdn 200 mg, IQR 200–215) followed by a continuous infusion of propofol for maintenance of anesthesia (Mdn 6 mg/kg/h, IQR 6–6) and remifentanyl for analgesia (Mdn 0.2 µg/kg/min, IQR 0.15–0.2). After loss of consciousness, the airway was managed with a laryngeal mask and subjects were mechanically ventilated. During anesthesia, subjects underwent surgery for ocular misalignment with recession, plication or resection of eye muscles according to established surgical standards (von Noorden and Campos, 2001). Anesthesia was continued for about 1 h (Mdn 58 min, IQR 53–65). After surgery, patients remained in a supine position until the end of testing. Apart from occasional communication with nurses and physicians, the postsurgical period was free of any specific activities. Postsurgical pain was treated with ibuprofen and paracetamol. Testing for delayed recall and recognition was conducted about 2 h after recovery from anesthesia (Mdn 113.5 min, IQR 106.5–128) and about 3 h after learning (Mdn 189.5 min, IQR 175.75–205).

In the late injection group (Table 1), subjects learned the word lists in a room on the ward, while being in a supine

position. The time between end of learning and induction of anesthesia was filled with periods of rest, small talk with nurses and the examiner and explanatory remarks of the anesthesiologist (Mdn 105 min, IQR 95.25–115; $U=0$, $p<0.001$ difference with early injection). Subjects maintained a supine position during the entire delay between learning and anesthesia. Subjects underwent the same surgical procedure and received a comparable dose of propofol (bolus: Mdn 200 mg, IQR 155–237.5; maintenance: Mdn 6.0 mg/kg/h, IQR 6–6.75; $U=272$, $p=0.723$ and $U=235$, $p=0.108$ difference with early injection group) and remifentanyl as the early injection group (Mdn 0.2 µg/kg/min, IQR 0.2–0.2; $U=218.5$, $p=0.093$ difference with early injection group). Duration of anesthesia and postanesthesia recovery was like in the early injection group (Mdn 56 min, IQR 46.25–64.75; Mdn 113 min, IQR 108.5–116.75; $U=251$, $p=0.445$ and $U=250$, $p=0.433$ difference with late injection group). General postsurgical management was like in the early injection group.

In the control, local anesthesia group (Table 1), subjects learned the word lists in a preparatory room adjacent to the operating theater, while being in a supine position. The minutes between end of learning and local anesthesia (<10 min) were filled with small talk with the examiner and explanatory remarks of the surgeon. Depending on the surgical procedure, subjects then received local injections of lidocaine close to the region of surgery. Memory was tested after a 3-h delay (Mdn 180 min, IQR 150–180). General postsurgical management was like in the two propofol groups.

In the control, no anesthesia group (Table 1), subjects learned word lists in a seated position in a room on the ward. After learning, subjects were free to walk in the hospital, but were requested to return after ~170 min. Testing was performed about 3 h after end of learning (Mdn 180 min, IQR 180–180).

Experimental design and statistical analyses

All data obtained in this study are openly available at the Open Science Framework (osf) at <https://osf.io/3x95n/>. Data were analyzed by using IBM SPSS, version 25. Performance was described as percent correct responses in each subject. For initial learning, we analyzed the number of correctly recalled items from the original word list after presentation of the distractor list. For delayed recall, we analyzed the number of correctly recalled items from the original word list after the delay. For delayed recognition, we analyzed the number of correctly recognized items (hits) minus the number of erroneously recognized items (false alarms), thus yielding a “corrected recognition” value for each subject (Helmstaedter and Durwen, 1990). In order to analyze possible subtle impairments in source memory, we further separately analyzed false alarms to items from the distractor list and false alarms to new items. Group averages are given as Mdn and IQR. Since accuracy in behavioral tests is rarely normally distributed and since Kolmogorov–Smirnov testing showed that the assumption of a normal distribution had to be rejected ($p<0.05$ for at least one subject group in learning, recall, and recognition conditions), non-

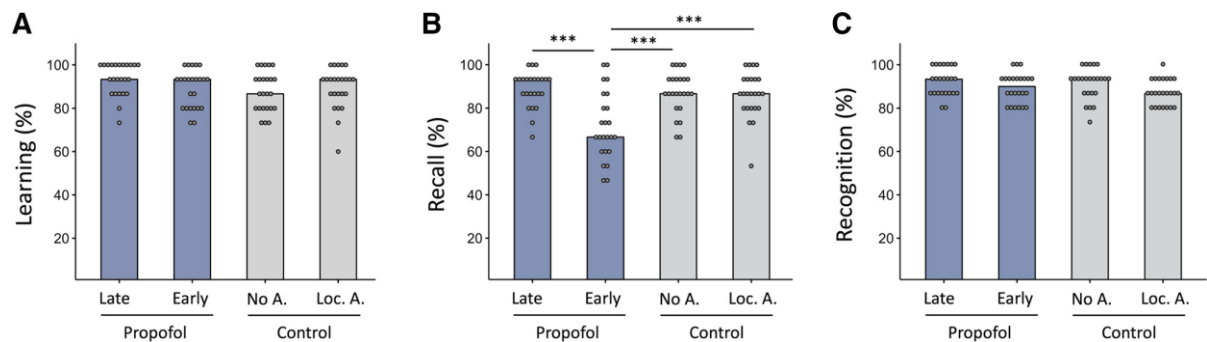


Figure 2. Results. **A**, Free recall immediately after initial learning of target word list and after learning of a distractor word list. **B**, Delayed free recall of target word list. **C**, Delayed corrected recognition of target word list (hits minus false alarms). Bars show median percent correct responses in four experimental conditions. Purple, propofol injection conditions; gray, control conditions. No A., no anesthesia; Loc. A., local anesthesia; *** $p \leq 0.001$ difference between conditions, two-tailed Mann–Whitney test. Note selective performance decrease for recall in the early injection condition.

parametric statistical testing was used for statistical analysis (Altman, 1991; Altman and Bland, 2009). Kruskal–Wallis ANOVA was used for analysis of group differences and two-tailed Mann–Whitney tests were used for *post hoc* comparisons between groups. Spearman rank order correlation was used for correlation analysis. Significance was accepted at a $p < 0.05$ level.

Results

After five repetitions of the original word list and presentation of the distractor list, all four groups showed similar retention of original word lists, with no significant differences between groups ($\chi^2(3) = 6.204$, $p = 0.102$; Fig. 2). This suggests that presurgical arousal did not significantly affect initial learning of verbal stimuli. However, after the memory delay, significant group differences were found for recall of word lists ($\chi^2(3) = 19.459$, $p < 0.001$; Fig. 2). Compared with control, no anesthesia and control, local anesthesia subjects, late injection patients showed unimpaired performance with no significant differences in recall of word lists (late injection, Mdn 93.3%, IQR 86.7–93.3; control, no anesthesia, Mdn 86.7%, IQR 81.7–93.3; control, local anesthesia, Mdn 86.7%, IQR 80.0–93.3; $U = 261.0$, $p = 0.565$ and $U = 241.5$, $p = 0.332$, respectively; Fig. 2). Any hangover effects of general anesthesia or the surgical procedure on recall are thus unlikely. By contrast, early injection patients showed a significant decrease in recall of word lists compared with control, no anesthesia subjects and late injection patients (early injection, Mdn 66.7%, IQR 60–85; $U = 123.0$, $p = 0.001$ difference with control, no anesthesia; $U = 107.5$, $p < 0.001$ difference with late injection; Fig. 2). Importantly, recall in early injection patients was also significantly different from the control, local anesthesia group ($U = 129$, $p = 0.001$ difference; Fig. 2). This result and the almost identical performance in both control conditions ($U = 274$, $p = 0.767$ difference; Fig. 2) suggest that presurgical arousal or some other direct reaction to the surgical procedure did not significantly affect initial consolidation of word lists.

Similar to previous observations of a differential susceptibility of delayed recall and recognition of word list learning to hippocampal dysfunction (Schoenberg et al., 2006; Finke et al., 2017), corrected recognition of word lists did not differ significantly between groups, although a statistical trend might have been present ($\chi^2(3) = 7.363$, $p = 0.061$). Comparison of corrected recognition scores shows that this trend was mainly driven by a slightly lower performance of the control, local anesthesia group rather than by subtle performance deficits in the propofol groups (late injection, Mdn 93.3%, IQR 86.7–100.0; early injection, Mdn 90%, IQR 81.7–93.3; control, no anesthesia, Mdn 93.3%, IQR 86.7–93.3; control, local anesthesia, Mdn 86.7%, IQR 80–93; Fig. 2). Moreover, when hit rates and false alarms were analyzed separately, no significant differences were found between groups (hit rate, $\chi^2(3) = 4.733$, $p = 0.192$; false alarms to items from the distractor list, $\chi^2(3) = 1.626$, $p = 0.653$; false alarms to new items, $\chi^2(3) = 2.926$, $p = 0.403$).

In order to analyze the selectivity of the recall–recognition dissociation in early injection patients, we next compared difference between recall and corrected recognition in all four groups (“ Δ -R-R”). As expected, there was a significant difference of Δ -R-R between groups (early injection, Mdn 20%, IQR 6.67–33.33; late injection Mdn 0%, IQR –5.0–6.67; control, no anesthesia, Mdn 0%, IQR –5.0–13.33; control, local anesthesia Mdn 0%, IQR 0–0; $\chi^2(3) = 25.111$, $p < 0.001$ difference between groups). *Post hoc* testing further showed that there was a significant difference of Δ -R-R between early injection and all other three groups but not between the other three groups (early injection vs all other groups, $U \leq 146$, $p \leq 0.003$; all other comparisons, $U \geq 221$, $p \geq 0.157$). This analysis shows that the difference between recall and corrected recognition is selective for the early injection group.

Because of the clinical setting, subjects both in the early injection and late injection condition showed some variability in time between end of learning and injection of propofol (ranges: early injection, 6–21 min; late injection, 72–140 min). To more precisely infer on a possible time

window for propofol effects on word list consolidation, we tested whether recall performance showed a relationship with time to injection in both groups. However, we found no significant correlation between these variables when calculated separately for both groups (early injection, $r=0.286$; $p=0.175$; late injection, $r=-0.007$; $p=0.975$), thus suggesting that susceptibility of word list consolidation to propofol general anesthesia ends at some time point between 21 and 72 min following learning.

Discussion

The findings of our study show that propofol general anesthesia interferes with declarative memory in a task that is commonly used to assess integrity of the human hippocampus. The amnesic effect of propofol general anesthesia is critically time dependent and appears to be limited to a brief time window following learning. We infer that propofol general anesthesia modulates presumably hippocampus-dependent initial steps of memory consolidation.

Since its approval at the end of the eighties of the last century, propofol has become a dominant anesthetic agent for induction and maintenance of general anesthesia, ambulatory surgical procedures and sedation in intensive care patients (Sahinovic et al., 2018; Walsh, 2018). Propofol has a rapid onset and is quickly eliminated. With infusions of a duration of 1 h, the context-sensitive half-time of propofol is <10 min (Hughes et al., 1992; Sahinovic et al., 2018). Clinically, this accounts for rapid recovery times compared with other anesthetics (10–30 min). Apart from its clinical applications, propofol has increasingly been used as a recreational drug (Xiong et al., 2018). Since soybean oil is used as a solubilizer, propofol has a milk-like appearance and has thus been nicknamed the “milk of amnesia” (Walsh, 2018). Although this sobriquet implies some interference of the drug with memory processes, there are surprisingly few experimental investigations of propofol effects on the neural substrates underlying memory formation.

LTP and long-term depression (LTD) of synaptic transmission are thought to represent key mechanisms underlying transformation of labile representations of perceptual input into longer-lasting memories (Martin et al., 2000; Takeuchi et al., 2014). Recordings of EPSPs from the CA1 region of the rat hippocampus have shown that an injection of propofol transiently (<60 min) inhibits field EPSPs in CA1 and affects maintenance of LTP, if given after LTP induction (Wei et al., 2002). Additional experiments on rat hippocampal slices showed that propofol can also inhibit induction of LTP and that this effect can be blocked by agents that block GABA_A receptors, but not by agents that block NMDA receptors (Nagashima et al., 2005). GABA_A receptors are densely expressed in the hippocampus and the deep layers of the cortex where they are pivotal for learning and memory, with some isoforms being particularly important for

memory formation (Engin et al., 2018). Pharmacological modulation of GABA_A receptors has moreover been shown to affect memory consolidation-related sharp wave-ripple complexes in hippocampal networks. For example, at clinical concentrations, the anesthetic thiopental affects the incidence, rhythmicity and synchrony of sharp waves and the quantity of ripple oscillations in the CA1 region of hippocampal slices (Papatheodoropoulos et al., 2007). These effects appear to be mediated by distinct subunits of GABA_A receptors. In particular, $\alpha 5$ GABA_A receptors appear to reduce hippocampal excitability and may inhibit memory formation (Engin et al., 2018). Accordingly, stimulation of $\alpha 5$ GABA_A receptors with therapeutic concentrations of diazepam has been shown to reduce the number, duration and power of ripple oscillations and to produce a partial temporal dissociation between ripples and sharp waves (Koniaris et al., 2011). Application of high concentrations of diazepam can also reduce the frequency of sharp waves (Viereckel et al., 2013). Computational modeling of the effects of various GABAergic drugs suggests that changes in power and duration of ripple oscillations reflects altered dynamics of interneuron networks in the CA1 region of the hippocampus (Donoso et al., 2018). Correspondingly, when propofol is systemically administered to rats immediately after learning of a location in a water maze, memory retention 24 h following learning is impaired in a dose-dependent way (Zhang et al., 2013).

While these findings suggest that propofol should act on consolidation of human memory too, a transfer of these results on clinical settings has not been successful so far. It has been controversial whether it is possible to induce deficits in preoperatively learned material by subsequent administration of anesthetic agents (Veselis, 2018). Early experiments showed that sedative doses of propofol, i.e., doses that leave subjects able to communicate and breathe spontaneously, may affect memory of visual and verbal material, when stimuli are learned and tested during a continuous infusion of the drug, with effects being largely independent of the level of sedation (Veselis et al., 1997). Subsequent experiments with event-related potential recordings (ERPs) from subjects performing a continuous picture recognition task during propofol infusion showed a selective drug effect on pictures that were tested after 27 s, but not after 6 s (Veselis et al., 2009). ERP amplitudes during recognition decreased in parallel. More recently, functional magnetic resonance imaging (fMRI) during encoding of emotional pictures and continuous propofol infusion showed suppression of hippocampal responses that correlated with the degree of memory impairment for the stimuli (Pryor et al., 2015). While these studies make a strong point for modulation of memory-related neural activity in the human hippocampus by sedative doses of propofol, their focus was on revealing the mechanisms and the prevention of surgery-induced posttraumatic stress disorder (Pryor et al., 2015).

Thus, it is difficult to disentangle the relative contributions of encoding, consolidation and retrieval to the anterograde amnesia induced in these experiments.

A critical prerequisite for studies of the time course of consolidation with anesthetic agents like propofol is the induction of retrograde memory effects, i.e., effects on material that is learned before infusion of the drug and tested after discontinuation. So far, there has been no convincing evidence for anesthetic-induced retrograde amnesia (Veselis, 2018). A previous study on patients with depression however successfully used electroconvulsive therapy (ECT) in deep anesthesia as an intervention to study reconsolidation of emotionally negative stories learned one week before treatment (Kroes et al., 2014). Recall of these stories was impaired, when memory of the story was cued immediately before ECT and tested 24 h afterward. By applying the same behavioral paradigm to patients receiving sedation for endoscopy, a recent study showed that propofol at sedative doses may induce similar, albeit slightly weaker, effects on reconsolidation of emotional story contents (Galarza Vallejo et al., 2019).

Our results add significantly to previous work by showing that propofol general anesthesia can indeed exert retrograde amnesia for emotionally neutral declarative to-be-remembered items. Normal performance in the late injection condition of our study suggests that the amnesic effect of propofol general anesthesia may extend up to ~30–60 min before injection. This new finding suggests that propofol general anesthesia acts on postencoding processes that are decisive for initial consolidation and later recall. Electrophysiological signatures of early memory formation have been found in direct recordings of ERPs from the hippocampus of patients undergoing evaluation for epilepsy surgery. ERPs recorded during learning of word lists separated subsequently recalled from unrecalled words (Fernández et al., 1999). Studies with fMRI have further shown that interactions between hippocampus and neocortex during the minutes that follow encoding of visual associative stimuli are predictive of later recall (Tambini et al., 2010). Similarly, activity in hippocampus and caudate nucleus following stimulus offset can predict memory of audiovisual episodes (Ben-Yakov and Dudai, 2011). Despite the heterogeneity of approaches, these and related studies therefore provide evidence for a pivotal role of the hippocampus for the very first steps of declarative memory consolidation.

It must be conceded that clinical propofol anesthesia is always administered in the context of invasive procedures, mostly in combination with intravenous opioid analgesia. Whether this might have contributed to the deficits in the early injection condition of our study remains elusive. A recent review concluded that opioid signaling is not required for, but can sometimes act to constrain, hippocampus-dependent memory (Thomas, 2015). Likewise, it is possible that arousal before a surgical procedure may influence memory consolidation (Pryor et al., 2010; Chen et al., 2016). We deem this factor not to be decisive, at least for the task in our study, as surgery in local anesthesia did not produce a memory impairment.

We are therefore confident that the effects on early consolidation observed here are mainly attributable to pharmacological actions of propofol.

One reason why previous pharmacological studies did not reveal the same retrograde effects observed here may be lower serum concentrations of propofol in experiments with sedative doses of propofol in cooperative and spontaneously breathing normal subjects. In a study on reconsolidation of emotional story contents, retrograde propofol effects on reactivated memory of stories before propofol sedation were observed when subjects were tested 24 h after anesthesia, but not when tested after a delay of up to 106 min (Galarza Vallejo et al., 2019). Compared with this study, the anesthetic doses applied to our patients are significantly higher. At least in animal experiments, propofol effects on LTP are critically dose dependent (Wei et al., 2002; Nagashima et al., 2005). fMRI studies on pain processing at different propofol concentrations have moreover shown that connectivity changes within cerebral large-scale networks are critically dose dependent (Lichtner et al., 2018). A further point may be a differential sensitivity of the mnemonic representations across tasks to GABA_Aergic drugs and to altered neuronal activity in distinct brain regions. The task used here has proven to be a reliable marker of hippocampal integrity, particularly for its recall component (Saury and Emanuelson, 2017). Thus, although propofol general anesthesia is likely to act on a wide network of brain regions, the pattern of results is most consistent with modulation of hippocampal neural activity (Finke et al., 2017; Esfahani-Bayerl et al., 2019). Predominant effects on recall in our experiments and the abovementioned reconsolidation study (Galarza Vallejo et al., 2019) further show that application of propofol after memory encoding does not lead to an unselective impairment but rather tends to affect some memory domains more than others, presumably sparing less hippocampus-dependent routes of memory consolidation.

Which level of consolidation has been modulated in our experiment? The time window identified in our study is suggestive of propofol actions on synaptic memory consolidation (Dudai et al., 2015; Asok et al., 2019). Systems and synaptic levels of memory consolidation have traditionally been considered separately and with distinct experimental approaches. It is only recently that the interaction between these two levels has been discussed within a common conceptual framework (Dudai et al., 2015; Asok et al., 2019). Current models of synaptic consolidation propose mechanisms by which synaptic plasticity impacts on memory-guided behavior at various timescales, including the short delays addressed here (Ziegler et al., 2015). Complimentary data from humans have been scarce so far. While it is of course not possible to infer from our behavioral results on modulation of synaptic and/or systems levels of memory consolidation, combination of the neuropharmacological approach of our study with imaging techniques may provide a way to link synaptic and systems consolidation in humans.

Conclusion

The results of our study show that propofol general anesthesia may create a transient pharmacological “lesion” of the neural substrates supporting early memory consolidation. The lack of effect beyond this time window further suggests rapid subsequent reconfiguration of hippocampus-dependent memory networks. While our approach is spatially not selective, it nevertheless circumvents restrictions of traditional patient-based approaches and makes the initial steps of memory consolidation accessible to experimental modulation, without affecting encoding or memory retrieval. Importantly, it allows for the study of memory consolidation in human subjects with brains that are unaltered by neuropsychiatric disorders or brain surgery. Combination of propofol general anesthesia with subsequent functional imaging of memory replay in the hippocampus may ultimately reveal how transient modulation of GABAergic neurotransmission affects mechanisms of memory consolidation in humans.

References

- Altman DG (1991) Practical statistics for medical research, Ed 1. London; New York: Chapman and Hall.
- Altman DG, Bland JM (2009) Parametric v non-parametric methods for data analysis. *BMJ* 338:a3167.
- Alvarez P, Squire LR (1994) Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:7041–7045.
- Asok A, Leroy F, Rayman JB, Kandel ER (2019) Molecular mechanisms of the memory trace. *Trends Neurosci* 42:14–22.
- Ben-Yakov A, Dudai Y (2011) Constructing realistic engrams: post-stimulus activity of hippocampus and dorsal striatum predicts subsequent episodic memory. *J Neurosci* 31:9032–9042.
- Chen Y, Cai A, Dexter F, Pryor KO, Jacobsohn EM, Glick DB, Willingham MD, Escallier K, Winter A, Avidan MS (2016) Amnesia of the operating room in the B-unaware and BAG-RECALL clinical trials. *Anesth Analg* 122:1158–1168.
- Donoso JR, Schmitz D, Maier N, Kempter R (2018) Hippocampal ripple oscillations and inhibition-first network models: frequency dynamics and response to GABA modulators. *J Neurosci* 38:3124–3146.
- Dudai Y, Karni A, Born J (2015) The consolidation and transformation of memory. *Neuron* 88:20–32.
- Ebbinghaus H (1885) *Über das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig: Duncker and Humblot.
- Engin E, Benham RS, Rudolph U (2018) An emerging circuit pharmacology of GABAA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 39:710–732.
- Esfahani-Bayerl N, Finke C, Kopp U, Moon DU, Ploner CJ (2019) Musical memory and hippocampus revisited: evidence from a musical layperson with highly selective hippocampal damage. *Cortex* 119:519–527.
- Fernández G, Efferen A, Grunwald T, Pezer N, Lehnertz K, Dümpelmann M, Van Roost D, Elger CE (1999) Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science* 285:1582–1585.
- Finke C, Prüss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, Then Bergh F, Koch S, Jansen O, Münte T, Deuschl G, Rupprecht K, Stöcker W, Wandinger KP, Paul F, Bartsch T (2017) Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol* 74:50–59.
- Galarza Vallejo A, Kroes MCW, Rey E, Acedo MV, Moratti S, Fernández G, Strange BA (2019) Propofol-induced deep sedation reduces emotional episodic memory reconsolidation in humans. *Sci Adv* 5:eaav3801.
- Helmstaedter C, Durwen HF (1990) The verbal learning and retention test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (1985) 141:21–30.
- Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR (1992) Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76:334–341.
- Koniaris E, Drimala P, Sotiriou E, Papatheodoropoulos C (2011) Different effects of zolpidem and diazepam on hippocampal sharp wave-ripple activity in vitro. *Neuroscience* 175:224–234.
- Kroes MCW, Tendolkar I, van Wingen GA, van Waarde JA, Strange BA, Fernández G (2014) An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nat Neurosci* 17:204–206.
- Kukushkin NV, Carew TJ (2017) Memory takes time. *Neuron* 95:259–279.
- Lezak MD (1983) *Neuropsychological assessment*, Ed 2. New York: Oxford University Press.
- Lichtner G, Aukstulewicz R, Kirilina E, Velten H, Mavrodís D, Scheel M, Blankenburg F, von Dincklage F (2018) Effects of propofol anesthesia on the processing of noxious stimuli in the spinal cord and the brain. *Neuroimage* 172:642–653.
- Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 23:649–711.
- McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 102:419–457.
- Müller GE, Pilzecker A (1900) *Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis*. Leipzig: Barth.
- Nagashima K, Zorumski CF, Izumi Y (2005) Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices. *Anesthesiology* 103:318–326.
- Papatheodoropoulos C, Sotiriou E, Kotzadimitriou D, Drimala P (2007) At clinically relevant concentrations the anaesthetic/amnesic thiopental but not the anticonvulsant phenobarbital interferes with hippocampal sharp wave-ripple complexes. *BMC Neurosci* 8:60.
- Pryor KO, Reinsel RA, Mehta M, Li Y, Wixted JT, Veselis RA (2010) Visual P2-N2 complex and arousal at the time of encoding predict the time domain characteristics of amnesia for multiple intravenous anesthetic drugs in humans. *Anesthesiology* 113:313–326.
- Pryor KO, Root JC, Mehta M, Stern E, Pan H, Veselis RA, Silbersweig DA (2015) Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects. *Br J Anaesth* 115:i104–i113.
- Ribot T (1882) *Diseases of memory*. New York: D. Appleton and Company.
- Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR (2018) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet* 57:1539–1558.
- Saury JM, Emanuelson I (2017) Neuropsychological assessment of hippocampal integrity. *Appl Neuropsychol Adult* 24:140–151.
- Schoenberg MR, Dawson KA, Duff K, Patton D, Scott JG, Adams RL (2006) Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Arch Clin Neuropsychol* 21:693–703.
- Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:11–21.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE (2004) The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27:279–306.
- Takeuchi T, Duzskiewicz AJ, Morris RG (2014) The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369:20130288.
- Tambini A, Ketz N, Davachi L (2010) Enhanced brain correlations during rest are related to memory for recent experiences. *Neuron* 65:280–290.
- Thomas SA (2015) Neuromodulatory signaling in hippocampus-dependent memory retrieval. *Hippocampus* 25:415–431.

- Titiz AS, Hill MRH, Mankin EA, Z MA, Eliashiv D, Tchomodanov N, Maoz U, Stern J, Tran ME, Schuette P, Behnke E, Suthana NA, Fried I (2017) Theta-burst microstimulation in the human entorhinal area improves memory specificity. *Elife* 6:e29515.
- Veselis RA (2018) Complexities of human memory: relevance to anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 121:210–218.
- Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Wroński M (1997) The comparative amnesic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiology* 87:749–764.
- Veselis RA, Pryor KO, Reinsel RA, Li Y, Mehta M, Johnson R Jr (2009) Propofol and midazolam inhibit conscious memory processes very soon after encoding: an event-related potential study of familiarity and recollection in volunteers. *Anesthesiology* 110:295–312.
- Viereckel T, Kostic M, Bähner F, Draguhn A, Both M (2013) Effects of the GABA-uptake blocker NNC-711 on spontaneous sharp wave-ripple complexes in mouse hippocampal slices. *Hippocampus* 23:323–329.
- von Noorden GK, Campos EC (2001) Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus, Ed 6. St. Louis: Mosby Inc.
- Walsh CT (2018) Propofol: milk of amnesia. *Cell* 175:10–13.
- Wei H, Xiong W, Yang S, Zhou Q, Liang C, Zeng BX, Xu L (2002) Propofol facilitates the development of long-term depression (LTD) and impairs the maintenance of long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus of anesthetized rats. *Neurosci Lett* 324:181–184.
- Xiong M, Shiwalkar N, Reddy K, Shin P, Bekker A (2018) Neurobiology of propofol addiction and supportive evidence: what is the new development? *Brain Sci* 8:E36.
- Zhang J, Zhang X, Jiang W (2013) Propofol impairs spatial memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal matrix metalloproteinase-9 levels in rat. *Neuroreport* 24:831–836.
- Ziegler L, Zenke F, Kastner DB, Gerstner W (2015) Synaptic consolidation: from synapses to behavioral modeling. *J Neurosci* 35:1319–1334.

13. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14. Publikationsliste

Veröffentlichte Manuskripte

Moon DU*, Esfahani-Bayerl N*, Finke C, Salchow DJ, Menk M, Bayerl S, Kempter R, Ploner CJ. Propofol Modulates Early Memory Consolidation in Humans. *eNeuro*. 2020 Jun 19;7(3):ENEURO.0537-19.2020.

Journal Impact Factor: 3.544

Esfahani-Bayerl N, Finke C, Kopp U, **Moon DU**, Ploner CJ. Musical memory and hippocampus revisited: Evidence from a musical layperson with highly selective hippocampal damage. *Cortex*. 2019 Oct;119:519-527. doi: 10.1016/j.cortex.2018.12.023. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30795831.

Journal Impact Factor: 4.009

Konferenzbeiträge

Moon DU, Esfahani-Bayerl N, Finke C, Salchow DJ, Menk M, Bayerl S, Kempter R, Ploner CJ. Mapping memory consolidation in humans with propofol. Poster auf dem Kongress der "Society of Neuroscience" 2019 in Chicago

15. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den zahlreichen Personen bedanken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit niemals zustande gekommen wäre. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. C.-J. Ploner für die intensive, professionelle und warmherzige Betreuung dieser spannenden Arbeit. Die zahlreichen inspirierenden, konstruktiven und wertvollen Gespräche werden mich mein Leben lang begleiten. Die mit seiner Hilfe gewonnenen Erfahrungen in den letzten Jahren und damit verbundenen Einblick in die Wissenschaft werde ich nie vergessen. Danken möchte ich insbesondere Frau Dr. N. Esfahani-Bayerl für die unermüdliche Förderung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen und auch klinischen Weiterbildung. Weiterhin möchte ich mich bei allen fächerübergreifenden Kolleg*innen für die zur Durchführung der Studie essentiellen interdisziplinären Zusammenarbeit bedanken. Schließlich bedanke ich mich bei meinen Freunden und insbesondere bei meinen Eltern Nam Ok Lee und Yong Gap Moon für die uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebensbereichen.