**Verleihung des Silvia-King-Preises 2016:**

**Der Einfluss akuter zentralnervöser Insulingabe auf Schlaf, Gedächtnis und Hormonsystem**

Gordon B. Feld1,2 & Manfred Hallschmid2,3,4

1 Institute of Behavioural Neuroscience, Department of Experimental Psychology, Division of Psychology and Language Science, University College London, London, United Kingdom

2 Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen, Germany

3 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz-Zentrums München an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen, Germany

4 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Tübingen, Germany

**Korrespondenzaddresse**

University College London

Institute of Behavioural Neuroscience

Department of Experimental Psychology

Division of Psychology and Language Science

26 Bedford Way

London WC1 0AP

United Kingdom

Tel. +44, Fax +44

feld.gordon@gmail.com

**Zusammenfassung**

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) verlieh Herrn Dr. Gordon Feld in diesem Jahr den Silvia-King-Preis für herausragende Arbeiten von Jungwissenschaftler/inne/n für seine Veröffentlichung in der Zeitschrift *Neuropsychopharmacology*  mit dem Titel “Central nervous insulin signaling in sleep-dependent memory formation and neuroendocrine regulation” [1]. Zusammen mit seinem Mentor Prof. Manfred Hallschmid fasst er hier die wichtigsten Befunde dieser Arbeit zusammen.

**Abstract**

This year, the German Diabetes Society (DDG) has awarded Dr. Gordon Feld with the Silvia King Award for young scientists to honour his publication in the journal *Neuropsychopharmacology* “Central nervous insulin signaling in sleep-dependent memory formation and neuroendocrine regulation” [1]. Here, together with his mentor Prof. Manfred Hallschmid he summarizes the main findings of this work.

**Schlüsselwörter**

Insulin, Gedächtnis, Schlaf, Wachstumshormon

**Key words**

Insulin, memory, sleep, growth hormone

**Zentralnervöse Effekte von Insulin auf das Gedächtnis**

In der Bauchspeicheldrüse produziertes Insulin überwindet die Blut-Hirn-Schranke über einen aktiven, sättigbaren Transportmechanismus [2], während es nach gegenwärtigem Wissensstand nicht in maßgeblichen Mengen im Gehirn selbst produziert wird (Gray et al, 2014). Hohe zentralnervöse Konzentrationen von Insulinrezeptoren wurden im Riechkolben und im Hypothalamus, aber auch im Hippocampus nachgewiesen [3,4]. Der Hippocampus ist eine der Schlüsselregionen für das Lernen und Festigen neuer deklarativer Gedächtnisinhalte, d.h. er ist essentiell an der Speicherung von autobiographischen Erlebnissen und der Wissenserweiterung beteiligt. Nicht zuletzt mit Hilfe der intranasalen Applikation von Insulin konnte gezeigt werden, dass zentralnervöse Insulinrezeptoren eine wichtige Rolle für die Bildung deklarativer Gedächtnisinhalte spielen. Dabei haben die akute Gabe [5], die 8-wöchige chronische Gabe [6] sowie die Gabe an Demenzpatienten [7] die Gedächtnisleistung verbessert.

Bei der intranasalen Verabreichung von Insulin wird das Peptid (im vorliegenden Fall 160 IU) mit einem handelsüblichen Pumpnasenspray innerhalb von wenigen Minuten in die Nase appliziert. In einer Validierungsstudie konnte unser Labor zeigen, dass die Konzentration von Insulin, gemessen im Liquor cerebrospinalis, etwa 40 Minuten nach dieser Prozedur signifikant ansteigt, in der Regel ohne dass sehr große Mengen in den Blutkreislauf übergehen [8]. Das Insulin erreicht das Gehirn dabei vermutlich unter anderem per Diffusion über den extrazellulären Raum.

Schlaf hat ebenfalls eine potente gedächtnisverbessernde Wirkung. Höchstwahrscheinlich kann diese Wirkung darauf zurückgeführt werden, dass im Tiefschlaf neuronale Muster der Gedächtnisspur, die am Vortag gelernt wurde, wiederholt abgespielt werden [9,10]. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwiefern der gedächtnisverbessernde Effekt von zentralnervös appliziertem Insulin durch Schlaf vermittelt wird und ob dabei gegebenenfalls hormonelle Veränderungen eine Rolle spielen.

**Die Rolle von zentralnervösem Insulin für schlafabhängige Gedächtnisfunktionen**

Um ihr Gedächtnis zu testen, lernten die Probanden (16 Frauen und 16 Männer) zwei verschiedene Tests (Versuchsablauf siehe Abbildung 1A). Der Wortpaartest misst die Leistung des deklarativen Gedächtnisses bei der Speicherung neuen Wissens (wie z.B. Lehrbuchinhalte). Hierbei prägen sich Probanden Wortpaare ein und müssen im Anschluss das richtige Zielwort (2. Wort) nennen, wenn sie das Hinweiswort sehen (1. Wort). Das Fingersequenztippen misst das prozedurale Gedächtnis für Handlungsabfolgen (wie z.B. Klavierspielen). Dabei müssen die Probanden mit ihrer nicht-dominanten Hand wiederholt eine spezifische Sequenz (z.B. 4-1-2-3-4) auf einer Computertastatur tippen.

Die Probanden absolvierten am Abend die Lernphase beider Tests, erhielten daraufhin das intranasale Insulin und durften anschließend eine Nacht schlafen. Am Nachmittag nach der Schlafnacht lernten die Probanden weitere Wortpaare und eine neue Fingertippsequenz in einem so genannten Interferenzparadigma, um zum einen die Fähigkeit, neue Informationen zu lernen, und zum anderen die Stabilität der am Vorabend abgespeicherten Gedächtnisinhalte zu untersuchen. Zuletzt wurden die neu gelernten sowie die am Vorabend gelernten Gedächtnisinhalte abgefragt. Entgegen unseren Erwartungen ergaben diese Tests keine Hinweise auf eine gedächtnisverbessernde Funktion der Gabe von Insulin vor dem Schlaf. Die Probanden schnitten in der Insulinbedingung beim Abruf der Gedächtnisinhalte vom Vorabend ebenso gut ab wie in der Placebobedingung. Überraschenderweise zeigte sich allerdings im Interferenzlernen – der Verarbeitung der neuen Inhalte am Nachmittag nach der Schlafnacht – sogar eine signifikante Leistungsverschlechterung durch Insulin. Dabei waren im deklarativen Gedächtnis vor allem Männer betroffen (Abbildung 1B) und im prozeduralen Test beide Geschlechter (Abbildung 1C). Wir vermuten, dass diese auf den ersten Blick paradoxe gedächtnisverschlechternde Wirkung von Insulin auf unspezifische plastische Prozesse während des Schlafs zurückzuführen ist, die durch die zentralnervöse Insulingabe vor der Nachtruhe ausgelöst werden. Indirekt gibt dieses Resultat einen Hinweis darauf, dass Insulin die Stabilität vor dem Schlaf gelernter Gedächtnisinhalte verbessern könnte, indem das Hormon ihre Anfälligkeit für Interferenzwirkungen anschließend neu gelernten Materials reduziert.

**Die Rolle von**  **zentralnervösem Insulin für den Schlaf**

Während die Probanden schliefen, wurde ihr Schlaf polysomnographisch aufgezeichnet. Dabei wurden der Hirnstrom (Elektroenzephalogramm, EEG), die Muskelaktivität (Elektromyogramm) und die Augenbewegungen (Elektrookulogramm) mit Elektroden und einem Verstärker abgeleitet und digitalisiert. Die Schlafforschung unterscheidet zwischen den zwei grundlegenden Schlafformen REM-Schlaf (rapid-eye-movement sleep) mit schnellen Augenbewegungen und NonREM-Schlaf. Dem tiefen NonREM-Schlaf wird die größte Bedeutung für die Gedächtnisbildung beigemessen. Er zeichnet sich durch charakteristische langsame Deltawellen im EEG aus. Die Analyse des Schlaf-EEGs ergab, dass zentralnervöses Insulin bei den männlichen Probanden die Aktivität im langsamen Deltaband (1-4 Hz) während der zweiten 90 Minuten NonREM-Schlaf signifikant erhöhte (Abbildung 1D).

**Die Rolle von**  **zentralnervösem Insulin für die Wachtumshormonkonzentration**

Wachstumshormon wird während der ersten Nachthälfte maximal ausgeschüttet, was durch das Auftreten von NonREM-Schlaf begünstigt wird [11]. Mit Hilfe eines Schlauchsystems, das an eine Venenverweilkanüle im Arm des Probanden angeschlossen war, konnten wir nachts vom Nebenzimmer aus Blutproben entnehmen, ohne den Probanden zu wecken. Die Blutabnahme erfolge in der ersten Nachthälfte alle 20 Minuten und danach alle 30 Minuten. In der ersten Nachthälfte (23:20-03:20 Uhr) konnten wir eine signifikante Erhöhung der im Blutkreislauf detektierbaren Konzentrationen des Wachstumshormons feststellen (Abbildung 1E). Da peripheres Insulin die Wachstumshormonfreisetzung aus der Hypophyse eher hemmt als fördert [12], weist dieses überraschende Ergebnis darauf hin, dass die intranasale Gabe von Insulin in das Gehirn die Wachsturmshormon-Ausschüttung vermutlich über eine Stimulation des zentralnervösen Abschnitts der somatotropen Achse anregt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Studie.

**Ausblick**

Unsere Befunde sind für die mögliche Anwendung von intranasalem Insulin in der Vorbeugung und Therapie von Demenzerkrankungen relevant. Obwohl zahlreiche Studien eine gedächtnisverbessernde Wirkung von intranasal appliziertem Insulin zeigen, ist über den genauen Mechanismus derzeit wenig bekannt. Unsere Studie legt nahe, dass dieser Prozess nicht durch Schlaf vermittelt wird, sondern dass die akute Gabe von Insulin vor dem Schlaf die Abspeicherung neuer Gedächtnisinhalte am nächsten Tag sogar verschlechtert. Auch wenn unser Befund indirekt auf einen förderlichen Einfluss von Insulin auf die Stabilität vor dem Schlaf gelernter Inhalte hinweisen könnte, unterstreicht dieses unerwartete Resultat die Wichtigkeit der grundlagenwissenschaftlichen Untersuchung der Wirkung von Insulin auf Gedächtnisfunktionen, welche auch die Grenzen möglicher therapeutischer Anwendungen ausloten sollte.

**Finanzierung**

Die Arbeit der Autoren wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG; SFB 654 “Plasticity and Sleep”), dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD e.V.; 01GI0925) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Helmholtz-Allianz ICEMED – Imaging and Curing Environmental Metabolic Diseases (ICEMED) durch den Initiative and Networking Fund der Helmholtz-Gesellschaft unterstützt. Derzeit erhält Gordon Feld ein Stipendium der DFG für einen Forschungsaufenthalt am University College London.

**Tabellen**

Tabelle 1: Übersicht über die Studienergebnisse.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variable** | **Konzept** | **Insulinwirkung** | | |
|  |  | **Männer** | **Frauen** | **Gesamt** |
| Wortpaargedächtnis über den Schlaf hinweg | Schlafbezogene deklarative Gedächtnisfestigung | ⬄ | ⬄ | ⬄ |
| Fingersequenzgedächtnis über den Schlaf hinweg | Schlafbezogene prozedurale Gedächtnisfestigung | ⬄ | ⬄ | ⬄ |
| Wortpaarlernen nach dem Schlaf | Schlafbezogene Verbesserung des Lernens | (⇩) | (⇧) | ⬄ |
| Fingersequenzlernen nach dem Schlaf | Schlafbezogene Verbesserung des Lernens | ⇩ | ⇩ | ⇩ |
| Wachstumshormon-Konzentrationen während des frühen Schlafs | NonREM-Schlaf-abhängige Ausschüttung | ⇧ | ⇧ | ⇧ |
| EEG-Deltabandstärke  (zweites 90 Minuten-Intervall im NonREM Schlaf) | Homöostatische Reduktion des Tiefschlafdrucks | ⇧ | ⬄ | ⬄ |

⬄ kein Effekt/Interaktion, ⇧ Erhöhung, ⇩ Verringerung; statistische Trends werden durch Klammern angedeutet. Differentielle Geschlechtereffekte werden nur angezeigt, wenn sie statistisch signifikant sind.

**Bildunterschriften**

**Abbildung 1:** A) Versuchsablauf. B) Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts (SEM) der Differenz zwischen Lernen und Abruf im Interferenzlernen des Wortpaartests. C) Mittelwert (SEM) der 12 Lernblöcke und der 3 Abrufblöcke im Interferenzlernen des Fingersequenztippens. D) Mittlere Power (SEM) im Deltaband (1-4 Hz) des EEGs während der zweiten 90 Minuten NonREM-Schlafs. E) Mittlere Konzentration von Wachtumshormon im Blut der Probanden zwischen 22:00 und 07:00 Uhr, sowie um 18:00 Uhr. *t p < 0.10; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01.*

**Literatur**

1. Feld GB, Wilhem I, Benedict C et al. Central Nervous Insulin Signaling in Sleep-Associated Memory Formation and Neuroendocrine Regulation. Neuropsychopharmacology 2016; 41: 1540-1550

2. Baura GD, Foster DM, Porte D, Jr. et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. J Clin Invest 1993; 92: 1824-1830

3. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. Prog Neurobiol 1991; 36: 343-362

4. Devaskar SU, Giddings SJ, Rajakumar PA et al. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells. J Biol Chem 1994; 269: 8445-8454

5. Benedict C, Kern W, Schultes B et al. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1339-1344

6. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A et al. Intranasal insulin improves memory in humans. Psychoneuroendocrinology 2004; 29: 1326-1334

7. Craft S, Baker LD, Montine TJ et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. Arch Neurol 2012; 69: 29-38

8. Born J, Lange T, Kern W et al. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. Nat Neurosci 2002; 5: 514-516

9. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. Nat Rev Neurosci 2010; 11: 114-126

10. Feld GB, Diekelmann S. Sleep smart-optimizing sleep for declarative learning and memory. Front Psychol 2015; 6: 622

11. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotropic axis. Sleep 1998; 21: 553-566

12. Gahete MD, Cordoba-Chacon J, Lin Q et al. Insulin and IGF-I inhibit GH synthesis and release in vitro and in vivo by separate mechanisms. Endocrinology 2013; 154: 2410-2420