

Aus dem Institut für Neuroendokrinologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. J. Born

---

**Wirkung von Wachstumshormon auf die deklarative  
Gedächtniskonsolidierung im Tiefschlaf**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von  
Philipp Hüllemann  
aus München

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jan Born

2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Eva-Maria Ehlers

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.01.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	58
Tabellenverzeichnis.....	58
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Schlaf.....	7
1.2 Gedächtnisbildung und Gedächtniskonsolidierung .....	10
1.3 Gedächtnissysteme.....	12
1.4 Schlaf und Gedächtnis.....	16
1.5 Einfluss von Hormonen auf Schlaf und Gedächtnis.....	20
1.5.1 Wachstumshormon.....	21
1.5.2 Kortisol.....	23
1.5.3 Insulin.....	24
1.5.4 IGF-1.....	24
1.6 Fragestellung.....	25
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>26</b>
2.1 Versuchspersonen.....	26
2.2 Versuchsdesign.....	27
2.3 Versuchsablauf.....	27
2.4 Somatostatin.....	28
2.5 Blutentnahmen und Hormonbestimmung .....	29
2.6 Polysomnographie.....	30
2.7 Statistische Auswertung.....	30

2.8 Gedächtnisaufgaben.....	31
2.8.1 Deklarativer Gedächtnistest.....	31
2.8.2 Non-deklarative Gedächtnistests.....	32
2.8.2.1 Finger Tapping.....	32
2.8.2.2 Spiegelzeichnen.....	32
2.8.3 Reaktionszeittest.....	33
2.9 Stimmungstest.....	33
<b>3. Ergebnis.....</b>	<b>34</b>
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>40</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>45</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>46</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>55</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>59</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACh:	Acetylcholin
Anw.:	Anwendung
Def.:	Definition
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKG:	Elektrokardiogramm
EMG:	Elektromyogramm
EOG:	Elektrookulogramm
h:	Stunde(n)
HF:	Herzfrequenz
kg:	Kilogramm
LTP:	Langzeitpotenzierung
min:	Minuten
µg:	Mikrogramm
MW:	Mittelwert
mRNA:	messenger-RNA (Ribonukleinsäure)
NW:	Nebenwirkung(en)
PAL:	Paarassoziiertes Lernen
REM:	rapid eye movement (schnelle Augenbewegungen)
S1-4:	Schlafstadium 1-4
s-.	Sekunden
SEM:	Standardfehler des Mittelwertes
SWS:	Tiefschlaf (slow-wave sleep)
Tab:	Tabelle
TST:	total sleep time (Gesamtschlafdauer)
W:	Wachzustand

# 1. Einleitung

Lernen und Gedächtnisbildung sind seit jeher von zentralem Interesse für die Gedächtnisforschung. Die Festigung zuvor erlernter Materie im Gehirn wurde erstmals von Müller und Pilzecker (1900) unter dem Begriff *Gedächtniskonsolidierung* zusammengefasst. Man geht heute davon aus, dass die Gedächtniskonsolidierung in den Minuten und Stunden nach dem Lernen teilweise auf einer Kaskade molekularer Ereignisse beruht, wie z.B. Aktivierung von Transkriptionsfaktoren oder mRNA- und Proteinsynthese. Diese Ereignisse führen sowohl zu funktionellen, als auch strukturellen Veränderungen bei Nervenzellen und Synapsen (vgl. Bailey und Chen, 1983; Goelet et al., 1986; Alberini et al., 1994; O'Leary et al., 1995; Tully et al., 1995; Dudai, 1996). Scoville und Milner (1957) wiesen erstmals einen engen Zusammenhang mit Gedächtniskonsolidierung und hippokampalen Strukturen des medialen Temporallappens nach, deren operative Entfernung beim Menschen zu schwerer zeitlich begrenzter retrograder Amnesie führte. Die Gedächtniskonsolidierung findet demnach im Hippokampus statt, der Informationen speichert, stabilisiert und in den Neokortex überführt (vgl. Squire und Alvarez 1995). Dieses Gedächtnissystem, welches sich aus hippokampalen und neokortikalen Strukturen zusammensetzt, macht eine funktionierende Langzeit-Gedächtnisbildung erst möglich.

Die vorliegende Studie befasst sich mit Schlaf und Gedächtnisbildung unter dem Einfluss hormoneller Faktoren, insbesondere mit dem Wachstumshormon (growth-hormone, GH) und seiner Auswirkung auf die deklarative Gedächtnisbildung im Tiefschlaf. Aus diesem Grund werden zunächst Verständnisgrundlagen zu Schlaf, Gedächtnis und Gedächtnisbildung, sowie Hormonsekretion vermittelt. Auf dieser

Basis wird die folgende Arbeitshypothese herausgearbeitet: Die GH-Sekretion während der Tiefschlafphase hat eine essentielle Bedeutung bei der deklarativen Gedächtniskonsolidierung. Folglich ist bei erfolgreicher GH-Supprimierung eine verminderte Leistung der Probanden bei deklarativen Gedächtnistests zu erwarten.

## **1.1 Schlaf**

Der Mensch verbringt im Durchschnitt etwa ein Drittel seines Lebens im Schlaf (Sejnowski & Destexhe, 2000). Peigneux (2001) definiert Schlaf als ein spezifisches Verhalten, während dem der Organismus eine entspannte Haltung einnimmt (v.a. durch Relaxation der Haltemuskulatur) und eine verminderte Reaktionsfähigkeit auf externe Stimuli zeigt. Die Aktivität des schlafenden Gehirns bleibt dem Individuum dabei verborgen, da nur ein geringer Teil der nächtlichen Hirnaktivität ins Bewusstsein gelangt (Sejnowski & Destexhe, 2000). Obwohl Muskelbewegungen unterdrückt werden und somit nach außen hin eine erniedrigte Aktivität signalisiert wird, laufen während des Schlafes viele unterschiedliche Prozesse ab. Beispiele hierfür sind eine erhöhte Proteinsynthese im Gehirn während des Tiefschlafs (Nakanishi et al., 1997) und die im Tierversuch nachgewiesene Bildung von Nervenzellen, unter anderem im Hippokampus (Guzman-Marin et al., 2003). Dies impliziert eine generelle Rolle des Schlafes bei der Neurogenese und unterstützt die These der restaurativen Funktion (Nicolau et al., 2000) des Schlafes.

Der nächtliche Stoffwechsel und die neuronale Aktivität des Gehirns unterliegen im Vergleich zum Wachzustand größeren Schwankungen (vgl. Everson et al., 1994; Nofzinger et al., 2004; Maquet et al., 2004). Insgesamt laufen

Stoffwechselprozesse allerdings auf niedrigerem Niveau ab als im Wachzustand (Ryan et al., 1989), Temperatur (Gillberg & Akerstedt, 1982) und Muskeltonus (Koella, 1988) sind ebenfalls erniedrigt. Der Metabolismus von Körper und Gehirn wird demnach auf ein geringeres Maß heruntergeregelt (Maquet 1995) und macht eine Energiekonservierung möglich (Berger & Phillips, 1995); d.h. der Schlaf erhält eine energiesparende Funktion, die es dem Organismus möglich macht Phasen ohne Energiezufuhr zu überdauern. Speziell bei Neugeborenen und deren energetisch ungünstig hohem Verhältnis von Körperoberfläche zur Körpermasse gibt die Energiekonservierung dem Schlaf eine adaptive Funktion (vgl. Siegel, 2005).

Die essentielle Bedeutung des Schlafes wird bewusst, wenn man dem Organismus Schlaf entzieht. Zunächst treten Schläfrigkeit und sobald Schlaf ermöglicht wird, vermehrte REM und Non-REM-Aktivität auf (Achermann & Borebely, 2003; Verret et al., 2005). Schlafentzug wird begleitet von erhöhtem oxidativem Stress, d.h. es findet eine vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffprodukten statt, welche die Membranen von hippokampalen und subkortikalen Strukturen schädigen können (Eiland et al., 2002, Ramanathan et al., 2002, Everson et al., 2005). Eine Langzeit-Schlaf-Deprivation bei Ratten führt nicht nur zu verminderter Gedächtnisleistung (Schneider-Rivas et al., 1995), sondern auch zu Hautläsionen, Hyperthermie mit konsekutiver Hypothermie, erhöhter Nahrungsaufnahme und schließlich zum Tod (Villablanca, 2004). Beim Menschen führt Schlafentzug zu Konzentrationsschwäche, Gereiztheit und Gedächtnisstörungen (Borbely 1984; Cipolli, 1995) welches einen direkten Hinweis für die enge Verbindung zwischen Schlaf und Gedächtnis darstellt (siehe hierzu Kapitel 1.4).

Der menschliche Schlaf lässt sich in zwei Haupttypen unterteilen, den REM-Schlaf und Non-REM-Schlaf. Der REM-Schlaf (rapid eye movement sleep) tritt in ~90min-Zyklen auf und wechselt sich mit NonREM-Schlaf-Stadien 1-4 ab. Die Differenzierung der einzelnen Schlafstadien erfolgt mittels Elektroenzephalographie (EEG) bzw. Polysomnographie durch unterschiedliche Amplitudenausschläge nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968). Hierbei werden im Polysomnogramm Augenmuskelbewegungen (EOG), Muskelbewegungen (EMG) und Gehirnaktivität (EEG) gemessen.

Der Wachzustand zeichnet sich bei geschlossenen Augen durch  $\alpha$ -Wellen mit einer Frequenz von 8-13 Hz aus und durch  $\beta$ -Wellen (13-30Hz) bei geöffneten Augen. Schlafstadium 1 lässt rollende Augenbewegungen und  $\theta$ -Wellen mit einer Frequenz von 4-7 Hz im Polysomnogramm erkennen. In dieser Phase ist der Schlafende sehr leicht zu erwecken. Stadium 2 wird charakterisiert durch Schlafspindeln (12-16 Hz) und K-Komplexe (großamplitudige elektrische sharp-waves) im EEG. Stadium 3 und 4 zeigen im EEG eine hohe Amplitude niedrigfrequenter Oszillationen, sog. Delta-Aktivität mit einer Wellenfrequenz von 0,5-4 Hz, die in Stadium 3 zu mindestens 20% und in Stadium 4 zu mindestens 50% vorherrscht. Stadium 3 und 4 werden auch als slow wave sleep (Schlaf mit langsamen Frequenzen, SWS) bezeichnet. Dies ist der tiefste Schlaf aus dem Menschen am schwierigsten geweckt werden können.

REM-Schlaf wird charakterisiert durch eine niedrige Amplitude und schnelle Oszillationen im Elektroenzephalogramm (EEG), schnelle Augenbewegungen und erniedrigten Muskeltonus (Graves et al., 2001). Mehr als 80% des SWS treten während der ersten Nachthälfte einer typischen 8-Stunden-Nacht auf, während sich in der zweiten Nachthälfte doppelt soviel REM-Schlaf im Vergleich zur ersten

Hälfte zeigt. Die typische Schlafstadienfolge einer Nacht ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

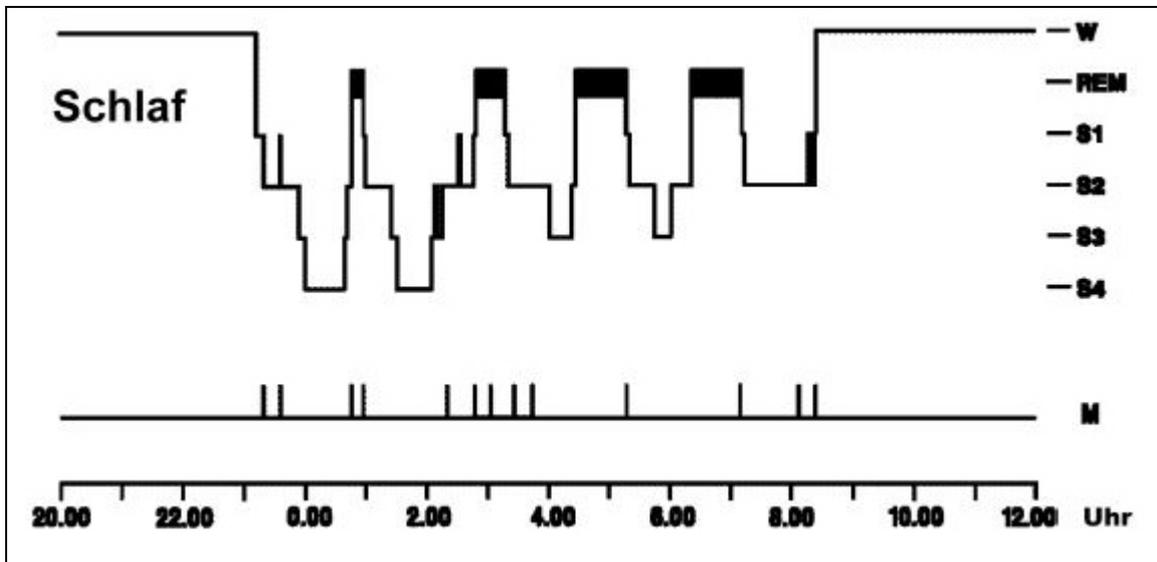


Abb.1: Typisches Schlafdiagramm eines jungen gesunden Probanden. Die schwarzen Balken repräsentieren den REM-Schlaf; W: Wachzustand, S1-4: Schlafstadium1-4, M: Bewegungs-artefakte (aus Born und Fehm, 1998)

## 1.2 Gedächtnisbildung und Gedächtniskonsolidierung

Der Begriff Gedächtniskonsolidierung wurde ursprünglich von Georg Elias Müller (1850-1934), einem Professor der Universität Göttingen und seinem Studenten Alfons Pilzecker geprägt. Ihre wegweisende Publikation „Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis“ wurde 1900 veröffentlicht und postulierte:

Lernen induziert keine sofort bleibenden Erinnerungen, Erinnerungen müssen vielmehr fixiert, konsolidiert werden. Müller und Pilzecker fanden heraus, dass kurz nach dem Erlernen bestimmter Informationen, neuere Informationen das bereits Gelernte beeinträchtigen und folgerten, dass sich die Gedächtnisbildung zunächst in einem fragilen Stadium befinde und neue Informationen erst mit der

Zeit konsolidiert würden. Ihre Perseverations-Konsolidierungshypothese inspiriert auch heute noch zu weiteren Studien, wie z.B. die Erforschung zeitabhängiger Beteiligung des Nervensystems und des Einflusses zellulärer Prozesse auf bleibende Erinnerungen.

1949 verfassten Hebb und Gerard die „Dual trace theory of memory“. Diese besagt: die Stabilisierung sich wiederholender neuraler Aktivität, die dem Kurzzeitgedächtnis zugrunde liegt, verursacht Langzeitgedächtnisbildung. Auf dieser Grundlage entwickelte sich das Modell der Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP), welches Bliss und Lomo (1973) im Tierexperiment erstmals im Hippokampus nachweisen konnten. Nach dem Modell der LTP wird ein präsynaptisches Neuron über einen kurzen Zeitraum kontinuierlich gereizt und erhöht dessen Fähigkeit, ein postsynaptisches Neuron schneller zu erregen. Dies findet statt, indem zum einen an den beteiligten Synapsen mehr Neurotransmitter von der präsynaptischen Zelle ausgeschüttet werden und zum anderen die postsynaptische Reaktion auf die Neurotransmitterfreisetzung hochreguliert wird (vgl. Nägerl & Bonhoeffer, 2006). Es kommt zu einer Potenzierung der Verbindung mit einem stärkeren exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP) nach präsynaptischer Erregung (vgl. Kirkwood et al., 1996). Der Neurotransmitter Glutamat induziert die LTP durch Aktivierung glutamaterger AMPA-Rezeptoren mit anschließender Depolarisation der präsynaptischen Membran durch  $\text{Na}^+$ -Einstrom. Bei ausreichender Depolarisationsstärke wird zusätzlich der NMDA-Rezeptor aktiviert und führt durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom zu einer Potenzierung der Depolarisation (vgl. Malenka und Nicoll, 1999)<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> Zur Wirkung des in der vorliegenden Studie untersuchten Wachstumshormons auf den NMDA-Rezeptor siehe Kapitel 1.5.

Die komplexen Vorgänge auf zellulärer und neuronaler Ebene spiegeln den komplizierten Prozess der Gedächtniskonsolidierung wieder. Gleichzeitig stellt die deklarative Gedächtniskonsolidierung neben dem Einfluss des SWS auf die deklarative Gedächtnisbildung, die wichtigste Voraussetzung für die Durchführung der vorliegenden Studie dar.

### **1.3 Gedächtnisbildung**

Diese Arbeit befasst sich mit Prozessen des Langzeitgedächtnisses. In der Systematik des Langzeitgedächtnisses unterscheidet man zwei unterschiedliche Gedächtnissysteme: das deklarative und das nondeklarative Gedächtnis. Das deklarative Gedächtnis zeichnet sich durch die Möglichkeit aus, Fakten (semantisches Gedächtnis) und Ereignisse (episodisches oder autobiographisches Gedächtnis) bewusst abzurufen (Squire und Zola, 1991). Die deklarative Gedächtnisleistung kann beim Menschen durch Erlernen und Abfrage von Wortpaaren oder Bildern überprüft werden. Im Tierexperiment werden häufig räumliche Gedächtnisaufgaben verwendet, z.B. Nahrungssuche in einem Labyrinth (Jarrard 1993).

Das nondeklarative Gedächtnis charakterisiert sich durch Agieren ohne Zugriff auf bewusste Gedächtnisinhalte (Squire und Zola, 1996). Beispiele hierfür sind das Fahrradfahren oder das Klavierspielen. Motorische und sensorische Fähigkeiten, sowie Gewohnheiten werden unter dem Begriff „prozedurales Gedächtnis“ zusammengefasst, welches zum nondeklarativen Gedächtnis gehört. Weitere

Funktionen dieses Gedächtnissystems sind das Priming<sup>6</sup>, Konditionierung, Habituation und Sensitivierung (Squire, 1998).

Eine Zuordnung des deklarativen Gedächtnisses zu seinen anatomischen Strukturen konnte anhand eines im Tierexperiment herausgearbeiteten Modells für die Amnesie des Menschen (Mishkin et al., 1982) veranschaulicht werden. Eine bilaterale Läsion des medialen Temporallappens konnte das Unvermögen von bestimmten Amnesiepatienten erklären, komplexere Informationsinhalte nach mehreren Minuten wiederzugeben. Amnesiepatienten haben deutliche Schwächen beim Erlernen von deklarativen Tests (z.B. Wortpaarlernen), zeigen aber bei Aufgaben des nondeklarativen Gedächtnisses, einfacher Formen der Konditionierung und des Priming-Phänomens, normale Leistungen (Squire & Zola, 1996). Bei Assoziationstests bei denen die Verknüpfungen nicht offensichtlich waren und das Geforderte wegen der Wahrscheinlichkeitsstruktur nicht einfach deklarativ gelernt werden konnte, hatten Amnesiepatienten vergleichbare Ergebnisse wie die Kontrollgruppe.

Studien konnten im Tierexperiment Strukturen im medialen Temporallappen nachweisen, die mit dem deklarativen Gedächtnis assoziiert sind (vgl. Squire und Zola, 1991; Mishkin und Murray, 1994). Zu diesen Strukturen gehören der Hippocampus, der entorhinale Cortex und die angrenzenden perirhinalen und parahippocampalen Cortices. Die folgende Abbildung von Squire et al. (1998) zeigt, dass das non-deklarative Gedächtnis - im Vergleich zum deklarativen - nicht nur einem Bereich des Gehirns zugeordnet werden kann.

---

<sup>6</sup> Priming = Aktivierung von bereits im Langzeitgedächtnis gespeicherten Informationen durch sensorischen Input. Bsp.: Vervollständigen von Wortanfängen von Wörtern, die zuvor in einem anderen Kontext präsentiert wurden. (vgl. Squire et al., 1987)

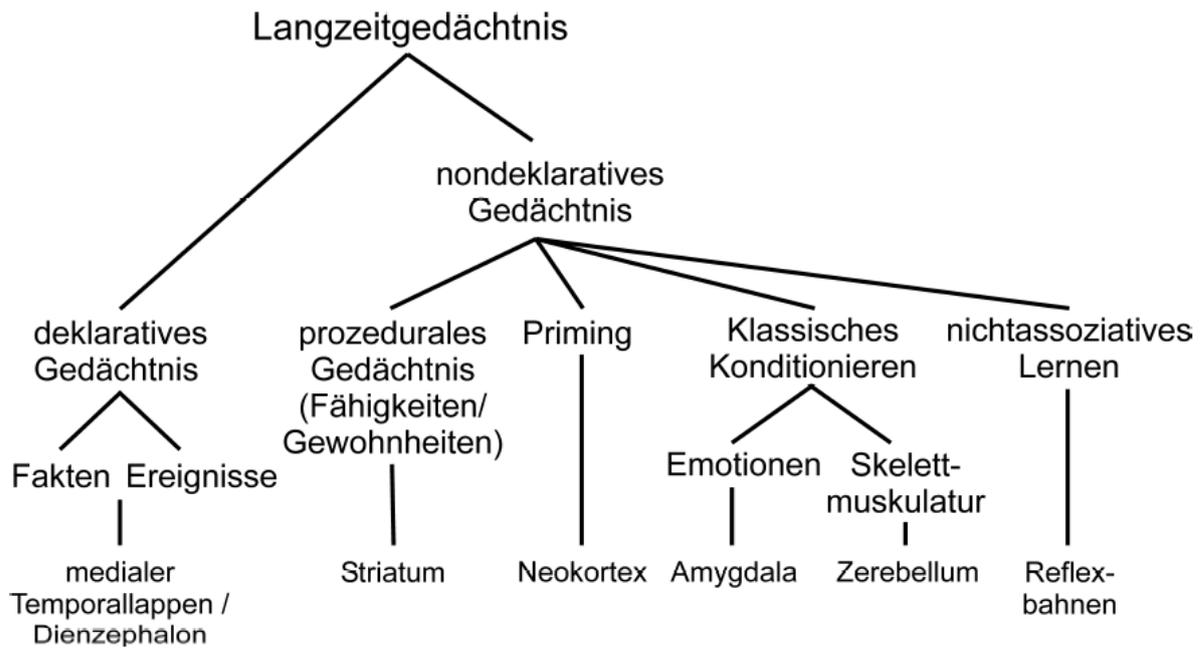


Abb. 2: Systematik des Langzeitgedächtnisses. In dieser Darstellung wird das deklarative Gedächtnis im medialen Temporallappen als homogene Einheit repräsentiert. Unter dem Begriff „nondeklaratives Gedächtnis“ fallen unterschiedliche Gedächtnissysteme, die kein verbindendes Element besitzen. (nach Squire, 1998).

Die deklarative Gedächtnisbildung basiert auf der Interaktion zwischen medialen temporalen Strukturen (v.a. Hippokampus) und ausgedehnten Bereichen des Neokortex. In diesem Zusammenhang ist das Zwei-Speicher-Modell des Gedächtnisses (Hasselmo, 1999) von entscheidender Bedeutung, welches in zwei Phasen abläuft. Nach diesem Modell werden in der ersten Phase (Wach-Zustand), Informationen aus der Umwelt in einem schnell ablaufenden Prozess durch neokortikale Strukturen kodiert, über entorhinalen Kortex und Gyrus dentatus (DG) weitergeleitet und anschließend in der CA3-Region des Hippokampus enkodiert. Während dieses Prozesses werden exzitatorische Verbindungen zwischen individuellen CA3 - Pyramidenzellen verstärkt, nachdem die Pyramidenzellen zuvor durch Informationsinput aktiviert wurden (Buzsaki, 1989). In der zweiten Phase (während des SWS) werden die gespeicherten Erinnerungen in der CA3-Region des Hippokampus aktiviert. Zu diesem Zeitpunkt kann man im EEG sog.

„Sharpwaves“ nachweisen, die von der CA3-Region über die CA1-Region zum entorhinalen Kortex und Neokortex wandern. Dieses Phänomen ermöglicht die langsame Konsolidierung des episodischen Langzeitgedächtnisses in der CA1-Region, dem entorhinalen Kortex und im assoziativen Neokortex (Hasselmo, 1999; vgl. Abb. 3). Im Neokortex werden die Informationen schließlich verarbeitet und in den Langzeitspeicher transferiert (Squire, 1998).

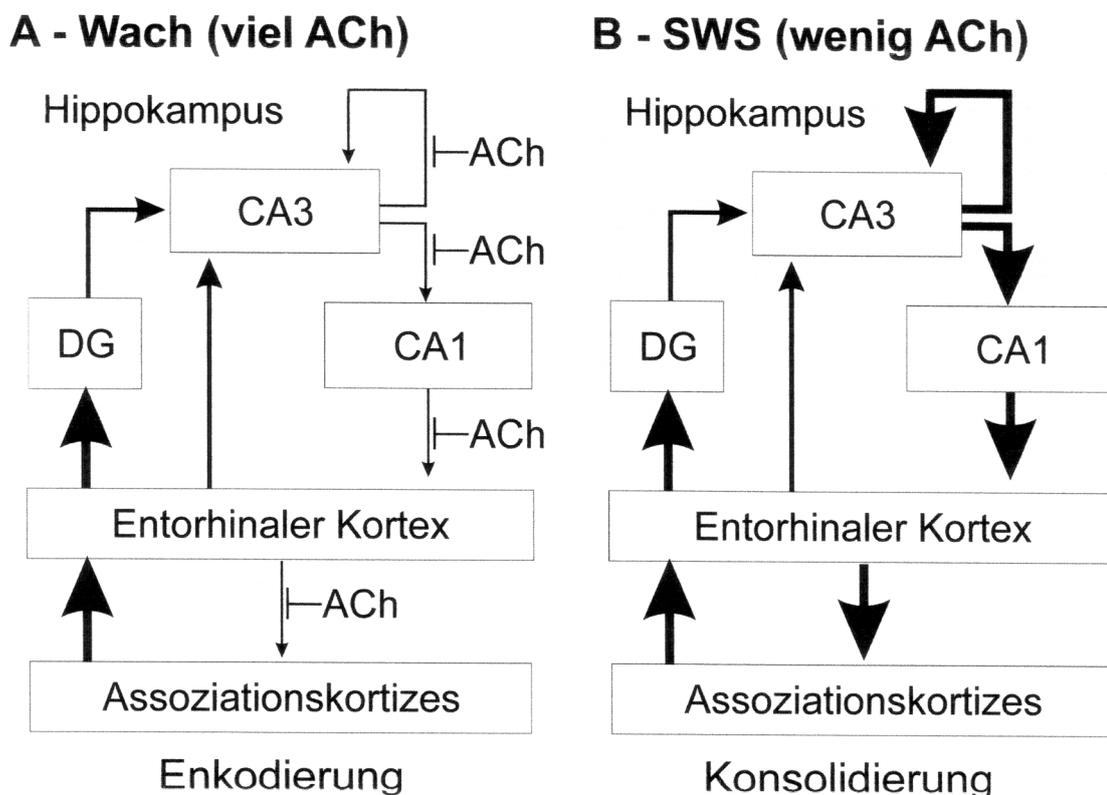


Abb. 3: Wirkung von ACh auf den Enkodierungs- / Konsolidierungsprozess. (A) Während des Wachzustandes werden durch niedrige Acetylcholin (ACh)-Spiegel die intrahippokampalen und hippokampo-neokortikalen Feedback-Synapsen gehemmt. (B) Im SWS kann durch verminderte ACh-Spiegel und somit durch Ausbleiben der negativen Feedback-Hemmung ein Informationsaustausch zwischen Hippokampus und entorhinalen Kortex bzw. dem Neokortex stattfinden (nach Hasselmo, 1999). DG = Gyrus Dentatus, CA= Kortexregion

In der Gedächtnisbildung gibt es nicht nur ein einziges Ereignis welches Gedächtnisstrukturen entstehen lässt, vielmehr sind mehrere Stadien in einem zeitlichen Kontext in der Gedächtnisbildung entscheidend (Walker und Stickgold, 2004). Der Erwerb (Enkodierung) stellt den ersten von drei Schritten dar. Hier wird die zu erlernende Materie durch Faktoren wie Aufmerksamkeit, Wiederholung,

Bekanntheit und Verarbeitungstiefe beeinflusst (Craik und Lockhart, 1972). Als zweites folgt die Konsolidierung (Festigung des Erlernten), die in eine Stabilisierungsphase während des Wach-Zustands und eine Verbesserungsphase vornehmlich während des Schlafes unterteilt werden kann (Walker et al., 2003). In der Konsolidierungsphase wird das Gelernte im Verlauf der Zeit zunehmend resistent gegen Interferenzen bzw. störende Faktoren ohne dass weitere Wiederholungen nötig werden (McGaugh, 2000). Zuletzt folgt die Abrufphase, diese ist abhängig von der Zeitspanne zwischen Enkodierung und Abruf (Ebbinghaus, 1885).

#### **1.4 Schlaf und Gedächtnis**

Der nächtliche Schlaf hat nach dem Ergebnis vieler Studien sowohl beim Menschen als auch bei Tieren einen positiven Einfluss auf das Abrufen zuvor erlernter Materie (vgl. Stickgold, 2005). REM-Schlaf, Schlafstadium 2 (S2) und SWS sind Schlafstadien, die am meisten mit der schlafabhängigen Gedächtnisbildung in Verbindung gebracht werden. In der Literatur wird nach wie vor diskutiert welches Schlafstadium den bedeutendsten Einfluss auf die Gedächtnisbildung hat. Während in Studien, die auf Tierexperimenten mit selektivem Schlafentzug aufbauten, der REM-Schlaf für die Verbesserung des Gedächtnisses verantwortlich gemacht wurde (vgl. Hars, Hennevin, & Pasques, 1985; Linden, Bern & Fishbein, 1975; Smith & Kelley, 1988; Stern, 1973), zeigten Plihal und Born (1997) eine verbesserte Gedächtnisleistung im SWS.

Es ist bekannt, dass spezifische Abläufe synchroner neuronaler Aktivität mit den Schlafstadien REM, S2 und SWS zusammenhängen, wie ponto-okzipitogeniculare Wellen und Theta-Wellen im REM-Schlaf, Schlafspindeln in Stadium 2 und Delta-

Wellen-Aktivität während des SWS (vgl. Stickgold, 2005). Das deklarative und nondeklarative Gedächtnissystem zeigen in verschiedenen Schlafphasen unterschiedliche Aktivität. Des Weiteren scheint es einen Zusammenhang zwischen deklarativem Gedächtnis und SWS zu geben, sowie zwischen nondeklarativem Gedächtnis und REM-Schlaf.

Je nach Art der Gedächtnisübung wird in der ersten Nachthälfte (SWS) vor allem das deklarative und in der zweiten Nachthälfte (REM) hauptsächlich das nondeklarative Gedächtnis gefördert. Diese Darstellung wurde von einigen Ergebnissen aus Tierstudien (vgl. Wilson & McNaughton, 1994; Karni & Sagi, 1994) und Probandenstudien (vgl. Conway & Smith, 1994) gestützt.

Die essentielle Funktion des Schlafes für die Festigung von Gedächtnisinhalten wird deutlich, wenn man die Ergebnisse von Schlaf-Deprivations-Studien betrachtet. Bei Schlafentzug ist die Aufmerksamkeit und die kognitive Leistungsfähigkeit vermindert (Stickgold et al., 2000). Stickgold et al. (2000) untersuchten mittels einer visuellen Diskriminierungsaufgabe nach Karni und Sagi (1991) den Leistungsunterschied zwischen Probanden einer Schlaf- und einer Wachgruppe. Bei einer Abruffestung am gleichen Tag war nahezu keine Verbesserung zu erkennen. Am folgenden Tag konnten die Probanden der Schlafgruppe eine hochsignifikante Leistungssteigerung verzeichnen. Wurde die Testung nicht am nächsten Tag, sondern 2-7 Tage später durchgeführt, konnte eine noch höhere signifikante Verbesserung festgestellt werden. Eine einzige Nacht Schlafentzug verhinderte eine normale Konsolidierung des Lernprozesses und führte zu keiner signifikanten Verbesserung des Tests. (vgl. Abb. 4)

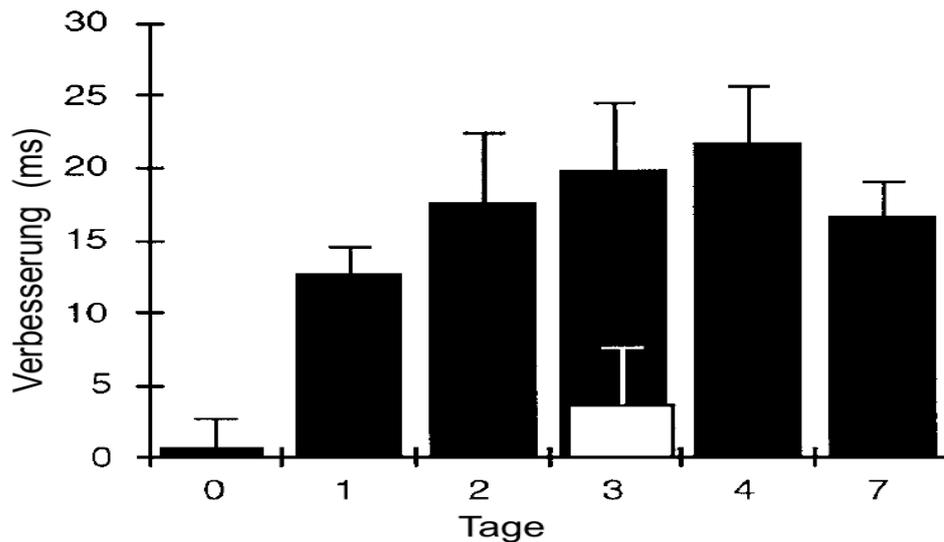


Abb. 4: Verbesserung der Probanden im Zeitverlauf über sieben Tage. Der weiße Balken an Tag drei entspricht der Wachgruppe, die von der Lernphase der ersten Versuchsnacht bis neun Uhr abends des folgenden Tages wach bleiben musste. (Stickgold et al., 2000)

Grundsätzlich gibt es nach Peigneux et al. (2001) vier Ansätze zur Erforschung der Hypothese, dass Schlaf einen positiven Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung hat.

*Erstens:* Effekte von Schlafdeprivation nach dem Lernen auf die Gedächtniskonsolidierung (vgl. Stickgold et al. 2000).

*Zweitens:* Effekte von Lernen auf den Post-Training-Schlaf (=Schlaf nach der Lernperiode). Hierbei wurde unter anderem die Auswirkung von komplexen motorischen Aufgaben (Trampolinspringen; Buchegger et al. 1988), das Erlernen von Morse Codes (Mandai et al, 1989) oder Fremdsprachen (De Koninck et al, 1989) auf den Post-Training-Schlaf untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten einen Anstieg der REM-Schlaf-Dauer und REM-Episoden (Mandai et al, 1989), sowie einen erhöhten prozentualen Anteil von REM-Schlaf am gesamten Schlaf (De Koninck et al, 1989). Mazzoni et al. (1999) wiesen eine Korrelation zwischen einer Leistungssteigerung beim Wortpaarlernen und der Anzahl und

Dauer von NREM/REM-Schlafzyklen nach. Auch in Schlafphase 2 konnte ein Anstieg der Spindelaktivität nach dem Lernen einer deklarativen Gedächtnisaufgabe nachgewiesen werden (Gais et al., 2002).

*Drittens:* Effekte von Stimulation im Schlaf auf Schlafmuster und Gedächtnisbildung während des Schlafs. Hier konnten Smith und Weeden (1990) eine signifikante Verbesserung in einer komplexen Logikaufgabe nachweisen, nachdem den Probanden Klickgeräusche während der Lernphase und später während dem REM-Schlaf präsentiert wurden.

*Viertens:* Erregung verhaltensspezifischer neuronaler Muster beim Lernen und während des Post-Training-Schlafs. Durch PET (Positronen Emissions-Tomographie) konnte die Hirnaktivität während einer nondeklarativen seriellen Reaktionszeitaufgabe mit der Hirnaktivität in der Post-Training-REM-Schlafphase verglichen werden (Maquet et al., 2000). Mit dem Ergebnis, dass einige Hirnareale die während der Reaktionszeitaufgabe aktiviert wurden, gleiche Aktivität während des REM-Schlafs zeigten.

Für die vorliegende Arbeit wurde -unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage- ein positiver Einfluss von SWS auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung vorausgesetzt, um in diesem Rahmen den Einfluss des Wachstumshormons während des SWS zu untersuchen.

## 1.5 Einfluss von Hormonen auf Schlaf und Gedächtnis

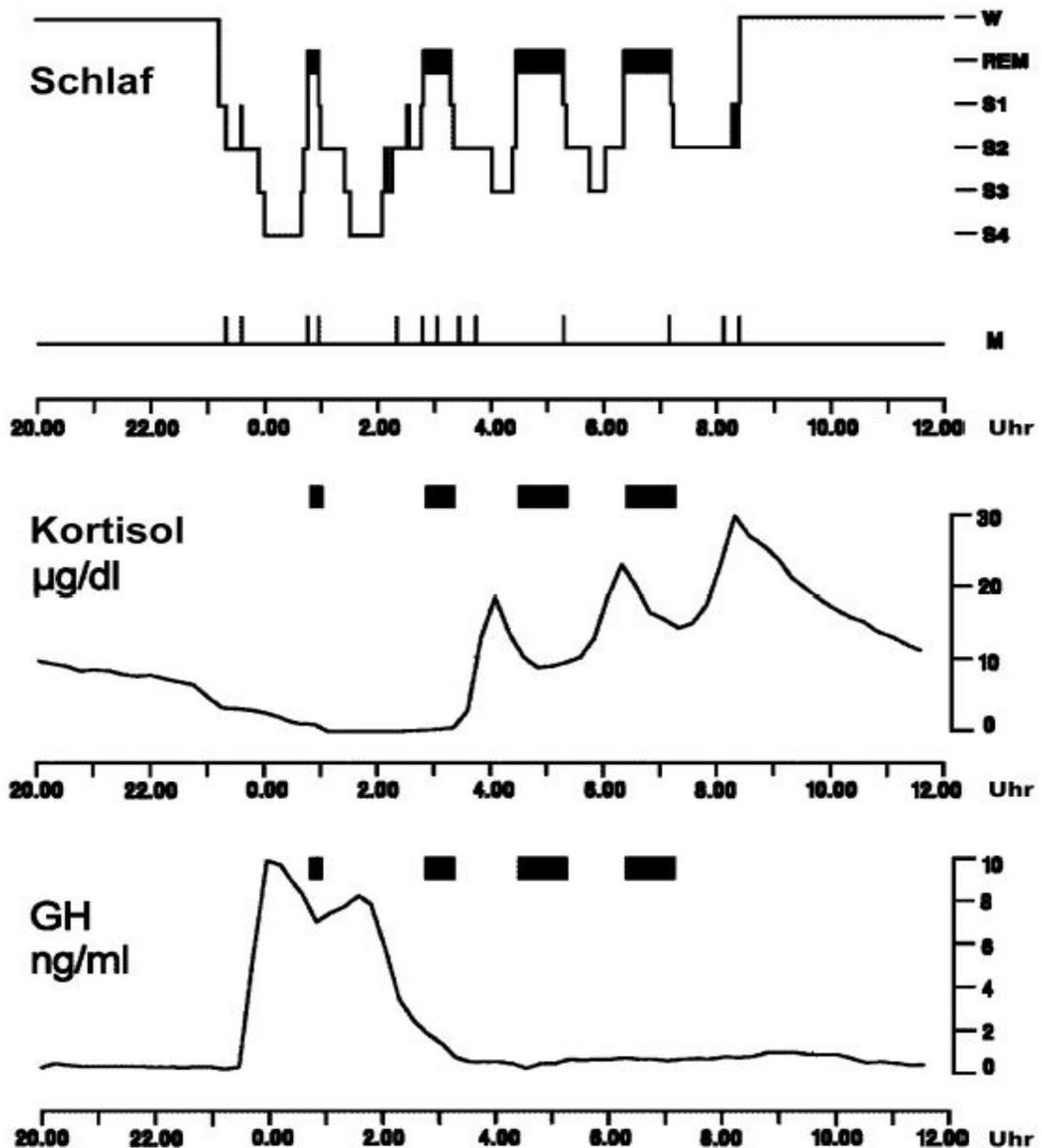


Abb. 5: Die Graphen zeigen den Verlauf von Schlaf Kortisol und Wachstumshormon (GH) während der Nacht. Der REM-Schlaf wird durch schwarze Balken symbolisiert. (W: Wachzustand, REM: rapid eye-movement sleep, S1-S4 Schlafstadium 1-4, M: movement time.) Auffällig sind die gegenläufigen Kurven von Kortisol und GH.  
(aus Born und Fehm, 1998)

### 1.5.1 Wachstumshormon (growth hormone, GH)

GH war das erste Hormon bei dem ein Zusammenhang zwischen Schlaf und Hormonsekretion nachgewiesen werden konnte (Takahashi et al., 1968; Sassin et al., 1969). Es ist ein multifaktorielles Protein-Hormon, das Wachstumsförderung von Knochen- und Weichteilgeweben bewirkt und metabolische Effekte hat (Herington, 1994). Somatostatin und GHRH (Growth hormone releasing hormone) steuern die GH-Sekretion (Wachstumshormon-Sekretion) der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. GHRH stimuliert die GH-Sekretion, Somatostatin hemmt sie (Krueger & Obal, 1993). Das Wachstumshormon wird in somatotrophen Zellen der vorderen Hypophyse produziert und außer von Somatostatin und GHRH durch einen negativen Feedbackmechanismus reguliert (Nyberg, 2000). Der Regelkreis der Wachstumshormon-Sekretion ist in Abb. 6. dargestellt.

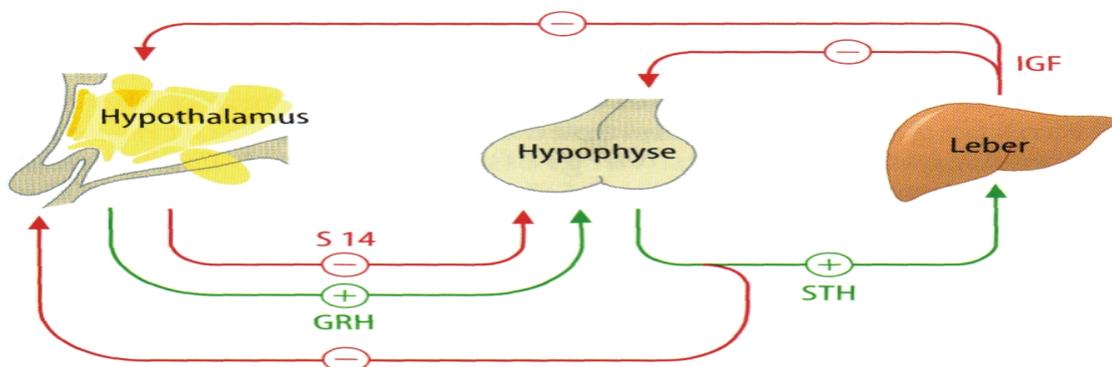


Abb. 6: Regulation der Wachstumshormon-Sekretion

STH = Somatotropes Hormon (Wachstumshormon)

GRH = Growth hormone releasing hormone (GHRH)

S14 = Somatostatin

IGF = Insulin-like growth factor (Mediator des Wachstumshormons)

(aus Löffler/Petrides, Biochemie & Pathobiochemie 2003)

Die vorliegende Studie basiert auf der Vermutung, dass das Wachstumshormon eine essentielle Funktion in der Gedächtnisbildung innehat. Die GH-Wirkung auf das Gedächtnis wird nach Nyberg (2000) durch GH-Rezeptoren im Hippokampus

vermittelt. Die Induktion von Genexpression für NMDA-Rezeptoren im Hippokampus ist ebenfalls abhängig von der Wachstumshormonwirkung (Le Greves et al., 2002; Nyberg, 2000). Des Weiteren verhindert GH den Verlust von Neuronen im Hippocampus alter Ratten (Azcoitia et al., 2005). Bei jungen Ratten wurde eine Verbesserung des Langzeitgedächtnisses in einem *One-Trail Avoidance* Konditionierungsexperiment nachgewiesen (Schneider-Rivas et al., 1995). Bei Patienten mit GH-Mangel konnte durch GH-Substitution eine Leistungssteigerung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses herbeigeführt werden (Deijen et al., 1996; Deijen et al., 1998; Arwert et al., 2005).

Eine weitere Grundlage der vorliegenden Arbeit ist der Zusammenhang zwischen GH-Sekretion und deklarativer Gedächtniskonsolidierung im Tiefschlaf (SWS). Das Wachstumshormon (GH) folgt einer an den Schlaf gebundenen zirkadianen Rhythmik und wird in der ersten Nachthälfte v.a. während des SWS am meisten freigesetzt (Van & Copinschi, 2000). Beim Menschen sind annähernd 70% der GH-Ausschüttung mit dem Auftreten von SWS<sup>7</sup> assoziiert, wobei die Menge des sezernierten Wachstumshormons mit der Dauer des SWS korreliert (Van Cauter und Plat, 1996). Gleichzeitig läuft im SWS der größte Teil der Gedächtniskonsolidierung ab (Plihal and Born, 1997), d.h. sowohl GH als auch die deklarative Gedächtniskonsolidierung sind in dieser Phase am meisten präsent. Zusammen führen diese Ergebnisse zu der Vermutung, dass die GH-Ausschüttung während des SWS zur erweiterten Gedächtniskonsolidierung in dieser Schlafphase beiträgt (Payne et al., 2005).

---

<sup>7</sup> Steiger et al. (1992) wiesen unter wiederholter Gabe von GHRH (growth hormone-releasing hormone) einen signifikanten Anstieg an SWS (slow wave sleep) und eine erhöhte GH-Sekretion nach. Eine Somatostatinsubstitution hatte keinen Effekt auf REM oder SWS-Phasen (Steiger, 1992).

### **1.5.2 Kortisol**

Kortisol beeinflusst viele Systeme des Gehirns, die im Zusammenhang mit Gedächtnisbildung stehen (Payne und Nadel, 2004). Die individuelle Reaktion auf physischen oder emotionalen Stress läuft über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) und wird durch Ausschüttung von Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und Vasopressin im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gesteuert (Chrousos und Gold, 1992). Die Interaktion dieser beiden Neurohormone mit spezifischen Rezeptoren der vorderen Hypophyse triggern die Freisetzung von Adrenocorticotropin (ACTH), welches wiederum die Sekretion von Kortisol in der Nebennierenrinde stimuliert (Crofford et al., 2004). Zusätzlich zur stressabhängigen Aktivierung unterliegt die HPA-Achse einem annähernd 24 stündigen zirkadianen Rhythmus, der beim Menschen in Licht-Dunkelheit- und Schlaf-Wach-Zyklus eingebunden ist (Czeisler, 1995). Am frühen Morgen sind höchste Kortisolwerte nachweisbar, gegen Abend sinkt die Kortisolsekretion bis zum Nadir (Van Cauter, 1990). Im Verlauf des nächtlichen Schlafs steigt Kortisol in der Mitte der Schlafperiode langsam an und entwickelt nach kurzen Schüben im REM-Schlaf, höchste Kortisolspitzen in den frühen Morgenstunden (Weitzmann et al, 1971). Obwohl nach Van Cauter und Refetoff (1985) die Cortisolsekretion unter zirkadianem Einfluss unabhängig von Schlaf oder Wachsein ist, suggerierten Bierwolf et al. (1997) eine inhibitorische Wirkung von Slow-Wave-Sleep (SWS) auf die Kortisolausschüttung. Im Elektroenzephalogramm (EEG) konnte ein Zusammenhang zwischen vermehrter SWS-Aktivität (entspricht einem tieferen Schlaf) und einer verminderten Kortisolsekretion nachgewiesen werden (Gronfier et al., 1997). Diese Ergebnisse bestätigen, dass Alternationen zwischen REM und Non-REM-Schlaf mit Änderungen in der Kortisolsekretion assoziiert sind (Born et al., 1986).

### **1.5.3 Insulin**

Die Existenz von Insulin konnte 1967 und die des Insulinrezeptor im Gehirn 1978 nachgewiesen werden. Im letzten Jahrzehnt wurden große Fortschritte in der Erforschung des Insulins und seinem vielfältigen Einfluss auf unterschiedliche Hirnregionen gemacht. Insulin regelt im Hypothalamus physiologische Prozesse wie Nahrungsaufnahme, Körpergewicht, periphere Fetteinlagerung, hepatische Glukoneogenese, reproduktive endokrine Achse, sowie kompensatorische Sekretion gegenregulatorischer Hormone bei Hypoglykämie (Niswender et al., 2004). Im Hippokampus fördert Insulin das Lernen und Gedächtnis unabhängig vom glukoregulatorischen Effekt (vgl. Gasparini et al., 2002; Gasparini und Xu 2003; Carro und Torres-Aleman, 2003; van Dam und Aleman, 2004); eine defekte Signaltransduktion am Insulinrezeptor ist assoziiert mit einer vorzeitigen Demenz durch Neurodegeneration (z.B. Alzheimer Krankheit). Wada et al. (2005) postulieren, dass Insulin und Insulin-like-Growth-Faktor-I (IGF-I) bei adulten und sich entwickelnden Neuronen, die Myelinisierung neuraler Axone, die Formierung synaptischer Netzwerke, synaptische Plastizität, kognitive Funktion, Zellüberleben und Zell-Langlebigkeit fördern.

### **1.5.4 IGF-1**

Insulin-like-Growth-Faktor-1 (IGF-1) fungiert als Mediator von GH (Growth hormone) und wird in größeren Mengen im Gehirn produziert. IGF-1 mRNA wurde hauptsächlich im Hirnstamm und Kleinhirn adulter Ratten nachgewiesen (Anlar et al., 1999). In Hippokampus, parahippokampalen Arealen, Amygdala, Cerebellum und Kortex wurden IGF-1 spezifische Rezeptoren gefunden (Adem et al., 1989). IGF-1 wird hauptsächlich in der Leber produziert und kann über Transzytose die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Coculescu, 1999). Schneider et al. (2003)

postulieren einen Einfluss von GH, IGF-1 und GHRH auf zentrale Funktionen wie Schlaf, Stimmung, kognitive Leistungen und Neuroprotektion.

## **1.6 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Erforschung des Zusammenhangs zwischen GH-Sekretion im Schlaf und der Langzeit-Gedächtniskonsolidierung während des SWS. Zahlreiche vorangegangene Studien beschäftigten sich mit GH und dessen Einfluss auf die Gedächtnisbildung. So erforschten van Dam et al. (2000) die Gedächtnisleistung bei GH-defizienten älteren Patienten unter Einfluss von Wachstumshormon. Nyberg (2000) und Azcoitia et al. (2005) fanden neuroprotektive Effekte von GH auf den Hippocampus von Ratten. Schneider-Rivas et al. (1995) konnten ebenfalls bei Ratten einen positive Wirkung von GH auf die Gedächtnisfunktion nachweisen. Viele Erkenntnisse über Wachstumshormon im Zusammenhang mit Gedächtniskonsolidierung konnten bisher nur im Tierexperiment nachvollzogen werden und nur wenige Studien wurden mit menschlichen Probanden durchgeführt. In dieser Arbeit sind die Gedächtniskonsolidierung während der Tiefschlafphase und die Wirkung von GH während dieser Zeit von vorrangigem Interesse, da ein positiver Effekt des GH auf die Gedächtnisbildung während des SWS vermutet wird. Um diesen Zusammenhang zu untersuchen wurde den Probanden Somatostatin intravenös verabreicht um die GH-Sekretion zu unterdrücken. Somatostatin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten und hat somit keinen zentralen Effekt. Im Rahmen der Hypothese dieser Arbeit wird nach erfolgreicher GH-Suppression eine Verschlechterung der deklarativen Gedächtnistests erwartet, was die essentielle Bedeutung von GH für die deklarative Gedächtnisbildung im SWS beweisen könnte.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Versuchspersonen**

An den Versuchen nahmen 15 gesunde männliche Probanden im Alter zwischen 19 und 30 Jahren teil. Sie hatten eine normale Schlafdauer von 7-9 h pro Nacht und in den letzten sechs Wochen vor den Experimenten keine schwereren Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (z.B. durch Schichtarbeit). Vor den Experimenten mussten alle Probanden eine Probenacht im Schlaflabor verbringen, um sich an die Laborumgebung und das Schlafen mit Elektroden zu gewöhnen. Die Probanden wurden instruiert, an den experimentellen Tagen morgens um 7:00 Uhr aufzustehen und weder Alkohol noch Koffein zu sich zu nehmen.

Bei allen Probanden wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und die Schlafgewohnheiten wurden dokumentiert. Eine Nüchtern-Blutzucker-Kontrolle wurde mittels HemoCue Glukose System (HemoCue GmbH, Großostheim, Deutschland) bei jedem Teilnehmer durchgeführt, um Störungen im Glukosestoffwechsel (z.B. Diabetes) auszuschließen. Nikotinkonsum, akute oder chronische Krankheiten, Blutspenden und Teilnahme an anderen Studien mit Medikamentengabe in den letzten acht Wochen vor Studienbeginn zählten zu den Ausschlusskriterien. Ein Proband wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da die Somatostatininfusion in seinem Fall keine GH-Suppression zur Folge hatte.

Die Durchführung der Experimente wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und bewilligt (27.01.2004; Aktenzeichen 04-010; siehe Anhang). Außerdem gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

## **2.2 Versuchsdesign**

Jeder Proband durchlief zwei experimentelle Nächte im Abstand von mindestens zwei Wochen. Dieser zeitliche Abstand sollte Interferenzen zwischen den einzelnen Versuchsnächten minimieren. An jedem Versuchsabend wurden deklarative und non-deklarative Gedächtnistests vor dem Schlafengehen gelernt. Der Schlaf wurde polysomnographisch aufgezeichnet. Während der ersten Nachthälfte wurde in randomisierter Abfolge Somatostatin (siehe Kap. 2.3) oder Placebo (50 ml 0,1 % Natriumchlorid-Lösung) intravenös verabreicht. Die Medikamentengabe verlief außerdem balanciert und doppelverblindet. Nach einer 3h-Schlafphase wurden die Gedächtnistests (siehe Kap 2.6) abgefragt und die Leistungssteigerung gegenüber dem Abend gemessen. Anschließend wurden die venösen Zugänge und die EEG-Elektroden entfernt und die Probanden schliefen bis zum Morgen ohne weitere Unterbrechung.

## **2.3 Versuchsablauf**

Die Probanden kamen gegen 21:00 Uhr ins Versuchslabor. Zunächst wurden zwei Venenverweilkanülen (Optiva 2, G18, Johnson & Johnson, Medical, Brüssel, Belgien) an beiden Unterarmen gelegt. Eine Kanüle diente zur späteren Medikamenteninfusion und wurde vorübergehend mit einem Mandrin verschlossen. Über die zweite Kanüle wurden im Verlauf mehrere Blutentnahmen (BE) durchgeführt. Um eine Thrombosierung des intravenösen Zugangs zu vermeiden wurde während des Versuchszeitraums 0,1% Natriumchlorid-Lösung mit ~50ml/h infundiert. Im nächsten Schritt wurden EEG-Elektroden zur Polysomnographie (Ableitungen: C3 und C4, horizontale und vertikale EOG und EMG) angelegt (siehe Kap. 2.5).

Im Zeitraum von 21:30-22:30 Uhr lernten die Probanden drei Gedächtnisaufgaben. Vor dem Schlafengehen (ca. 22:50 Uhr) wurde über die Venenverweilkanüle Blut entnommen. Um 23:00 Uhr gingen die Probanden ins Bett und das Licht wurde gelöscht. Durchschnittlich schliefen die Probanden nach 20 min ein. Direkt ab Einschlafzeitpunkt wurde Somatostatin (siehe Kap. 2.3) oder Placebo (50ml 0,1% Natriumchlorid-Lösung) über einen Zeitraum von drei Stunden infundiert. Drei Stunden nach dem Einschlafen wurden die Probanden aus Schlafstadium 1 oder 2 geweckt, um auszuschließen, dass die folgenden Gedächtnistests durch ein Erwecken aus REM oder SWS-Schlaf beeinträchtigt würden. Die anschließende Abfrage der Gedächtnistests erfolgte 30 min nach dem Aufstehen. Zusätzlich wurde ein einfacher Reaktionszeit-Test zur Prüfung der Vigilanz der Probanden durchgeführt. Am Ende der Testreihe bekamen die Probanden einen Fragebogen zur Beurteilung von subjektiver Schlafqualität, Müdigkeit und Stimmung vorgelegt.

### **2.3 Somatostatin**

Somatostatin (Somatostatin 3mg Curamed®, Halbwertszeit im Plasma 1-3 min) wurde zunächst in einer Dosierung von 6 µg pro kg Körpergewicht in 50 ml isotonischer Kochsalzlösung (0,1% NaCl-Lösung) aufgelöst. Anschließend wurde es innerhalb von drei Stunden bei 17ml/h infundiert. Somatostatin blockiert die Freisetzung von Wachstumshormon aus der Hypophyse. Als körpereigenes Hormon wird es unter physiologischen Bedingungen vom Hypothalamus freigesetzt und hat daher in der verwendeten Dosierung keine zu erwartenden Nebenwirkungen. In seltenen Fällen treten Brechreiz oder Hitzegefühl auf. Da der Blutglukosespiegel unter Somatostatingabe geringfügig gesenkt wird (siehe Kap.

3), wurde dieser Parameter kontinuierlich mittels HemoCue Glukose System kontrolliert.

## **2.4 Blutentnahme und Hormonbestimmungen**

Nach Beendigung der Gedächtnisaufgaben erfolgte die erste Blutentnahme (BE). Während der Nacht wurden drei weitere Blutentnahmen mit Hilfe eines Schlauchsystems (zwei Combidyn Druckschläuche 1,0 mm x 2,0 mm x 200 cm, Braun, Melsungen) über die Venenverweilkanüle durchgeführt. Dies erfolgte vom Nebenraum ohne den Schlaf des Probanden zu stören. Die BE erfolgten eine halbe Stunde nach dem Einschlafen und dann jede weitere Stunde. Nach der Abfrage der Gedächtnistests erfolgte die letzte Blutentnahme.

Die zu bestimmenden Blutparameter waren Cortisol, Glukose, IGF-1, Insulin, GH, ACTH und Katecholamine. Hierfür wurden zunächst 10 ml Blut mit einer Spritze abgezogen und verworfen. Anschließend wurden 4ml Blut in eine Serummonovette (S-Monovette<sup>®</sup>, 9 ml KE, Sarstedt, Nümbrecht; Inhalt: Granulat, Gerinnungsaktivator) gegeben zur Bestimmung von Cortisol und GH und weitere 1,5 ml in eine EDTA-Monovette (S-Monovette<sup>®</sup>, 2,7 ml KE, Sarstedt, Nümbrecht; Inhalt: Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure) zur Bestimmung von ACTH, Insulin und IGF-1. Zur Bestimmung der Katecholamine wurden 5ml in ein Stabilisator-Röhrchen (Blood Collection Tubes, Amersham Buchler, Braunschweig; Inhalt: Ethylenglykol-bis-aminoethylether-N,N,N,N-tetraessigsäure (EGTA); Glutathion) gegeben. Die Blutglukose wurde durch ein HemoCue Glukose System (HemoCue GmbH, Großostheim, Deutschland) unmittelbar nach der Entnahme ermittelt. Alle Proben wurden 5 min nach der Abnahme bei 4000 U/min und 4°C für 5 min zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma in Eppendorfmonovetten

abpipettiert und für spätere Analysen bei  $-70^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Alle Hormone wurden in einem kompetitiven chemolumineszenz Immunoassay mit einem Immulite System (DPC-Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt.

## **2.5 Polysomnographie**

Zur polysomnographischen Schlafaufzeichnung wurden insgesamt 10 Elektroden abgeleitet. Zwei Kanäle dienten dem Elektroenzephalogramm (EEG), hierzu wurden zwei Elektroden über den Regionen C3 und C4 des Kortex angebracht, eine Elektrode über einem Nasenflügel diente als Referenzelektrode. Für das Elektrokulogramm (EOG) wurden Elektroden am oberen und unteren Orbitalrand für vertikale Augenbewegungen und am Sphenoid auf beiden Seiten für horizontale Augenbewegungen angebracht. Auf Höhe der Foramina mandibulare wurden Elektroden zur Ableitung des Elektromyogramms (EMG) befestigt. In der Mitte der Stirn wurde eine Elektrode zur Erdung platziert. Die Elektrodenwiderstände überschritten  $5\text{k}\Omega$  zu Beginn der Ableitung nicht. Die Aufzeichnung des Polysomnogramms erfolgte digital und wurde später nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die Auswertung erfolgte mit Varianzanalysen (ANOVA = Analysis of Variance, F-Test) und t-Tests für wiederholte Messungen. Hierfür wurden die Programme SPSS 13.0 und SigmaPlot 9.0 für Microsoft Windows XP verwendet.

## **2.7 Gedächtnisaufgaben**

Es wurden eine deklarative und zwei nondeklarative Lernaufgaben verwendet, von denen bekannt ist, dass sie unterschiedlich von SWS- bzw. REM-Schlaf profitieren (Plihal und Born, 1997, Gais und Born 2004).

### **2.7.1 Deklarativer Gedächtnistest**

Als deklarative Aufgabe wurde das Wortpaarassoziationslernen verwendet (Plihal und Born, 1997), bei dem sich die Probanden 40 Paare von semantisch verbundenen Worten (z.B. Baum-Allee) merken mussten. Um Primacy- und Recencyeffekte zu vermeiden, wurden jeweils 4 zusätzliche Wortpaare am Anfang und am Ende des Tests eingeschoben, die nicht gewertet wurden.

Jedes Wortpaar wurde auf einem Computerbildschirm mit einer Darstellungsdauer von 5s und einem Interstimulusintervall von 100 ms präsentiert. Die Abfolge der Wortpaare erfolgte bei jeder Präsentation randomisiert. Nach dem Lerndurchgang erfolgte sofort die Abfrage, bei der nur das erste Wort jedes Paares auf dem Display erschien und das zweite vom Probanden genannt werden musste. Nach jeder Antwort wurde das korrekte Wort noch einmal für 2s angezeigt, somit konnten die Probanden eventuelle Fehler in ihrem Gedächtnis korrigieren. Es mussten mindestens 60% (24) korrekte Antworten gegeben werden, andernfalls wurde die Abfrage bis zum Erreichen des Kriteriums wiederholt. Nach der Schlafphase erfolgte lediglich eine Abfrage.

## **2.7.2 Nondeklarative Gedächtnistests**

### *2.7.2.1 Finger Tapping (Walker et al., 2002)*

Den Probanden wurde in einem dunklen schallisolierten Raum die Zahlenfolge 4-1-3-2-4 oder 4-2-3-1-4 auf einem 17“ Monitor (85 Hz) präsentiert. Die Zahlenfolge musste so schnell und so genau wie möglich auf einer Tastatur nachgetippt werden, mit den Fingern der nicht dominanten Hand. Zuvor konnten sich die Probanden durch fünfmaliges Wiederholen einer anderen Zahlenfolge auf den Test einstellen. Die Probanden hatten jeweils 30s Zeit um die stets gleiche Zahlenfolge einzutippen. Nach einem Durchlauf gab es eine Pause von 30s, während dieser Zeit wurden die Fehlerzahl und die Anzahl der beendeten Sequenzen angezeigt. Insgesamt musste 12 mal 30s getippt werden, wobei nur die letzten drei Durchläufe gewertet wurden. Nach dem Tiefschlaf wurde die Aufgabe mit nur drei Wiederholungen abgefragt.

### *2.7.2.2 Spiegelzeichnen (Plihal und Born, 1997)*

Hierbei mussten die Probanden eine 0,8 cm breite schwarze Linie auf einer Transparentfolie mit einem Stift mit eingebauter Photodiode so schnell und genau wie möglich nachfahren. Diese Linie war dabei ausschließlich im Spiegel zu sehen und bildete Figuren mit jeweils 25-27 Richtungswechseln. Fehler konnten mittels eines an den Stift angeschlossenen Computers bestimmt werden, ebenso die Dauer eines Durchlaufs. Bevor die Probanden die testrelevanten Figuren lernten, trainierten sie eine einfache Sternfigur, bis sie diese in weniger als 30s, unter 12 Fehlern nachfahren konnten. Danach wurde pro experimenteller Nacht eine der Figuren 1 oder 2 (siehe Anhang 7.3), in randomisierter Probandenverteilung, so schnell und akkurat wie möglich vier Mal bearbeitet. Aus den vier Durchläufen wurde der Durchschnitt gewertet.

### **2.7.3 Reaktionszeit-Test**

In 35 Durchläufen sollten die Probanden als Reaktion auf einen Stimulus auf dem Computerbildschirm, so schnell wie möglich mit der dominanten Hand eine Taste drücken. Zunächst erschien ein schwarzes Fixationskreuz in Mitte des Bildschirms auf welches ein roter Kreis von 11cm Durchmesser folgte. Nur in dieser Bedingungen sollten die Probanden die Taste drücken. In 5 Durchläufen wurde nach dem Fixationskreuz kein roter Kreis präsentiert, ein Drücken der Taste wurde in diesem Fall als Fehler gewertet.

### **2.8 Stimmungstest**

Der Stimmungstest beinhaltete die Punkte Müdigkeit, Stimmung und subjektive Schlafqualität und wurde auf einer 5-Punkte Likert Skala vor und nach dem Schlaf erhoben. (Siehe Anhang 7.2)

### 3. Ergebnisse

Die Effekte der Somatostatingabe auf periphere Hormone und Blutglukose sind in Abbildung 8 bis 11 zusammengefasst.

Die Somatostatingabe führte hauptsächlich zu einer signifikanten Reduktion der GH- und Insulin-Sekretion ( $F = 3,6$ ;  $p = 0,01$  und  $F = 11,8$ ;  $p < 0,001$  Substanz – Zeit-Interaktion / ANOVA/ siehe Abb. 8 und 9). Zusätzlich wurden leichte Änderungen der Cortisol- und Glukose-Kurven aufgrund der Somatostatingabe verzeichnet ( $F = 2,9$ ;  $p = 0,04$  und  $F = 2,5$ ;  $p = 0,06$ ). IGF-1 zeigte keinen Unterschied zwischen Placebo- und Somatostatin-Bedingung ( $F = 0,3$ ;  $p > 0,60$  für den Haupteffekt der Substanz;  $F = 0,8$ ;  $p > 0,5$  für Substanz-Zeit-Interaktion). Ein Proband zeigte keine GH-Suppression und wurde für weitere Analysen ausgeschlossen.

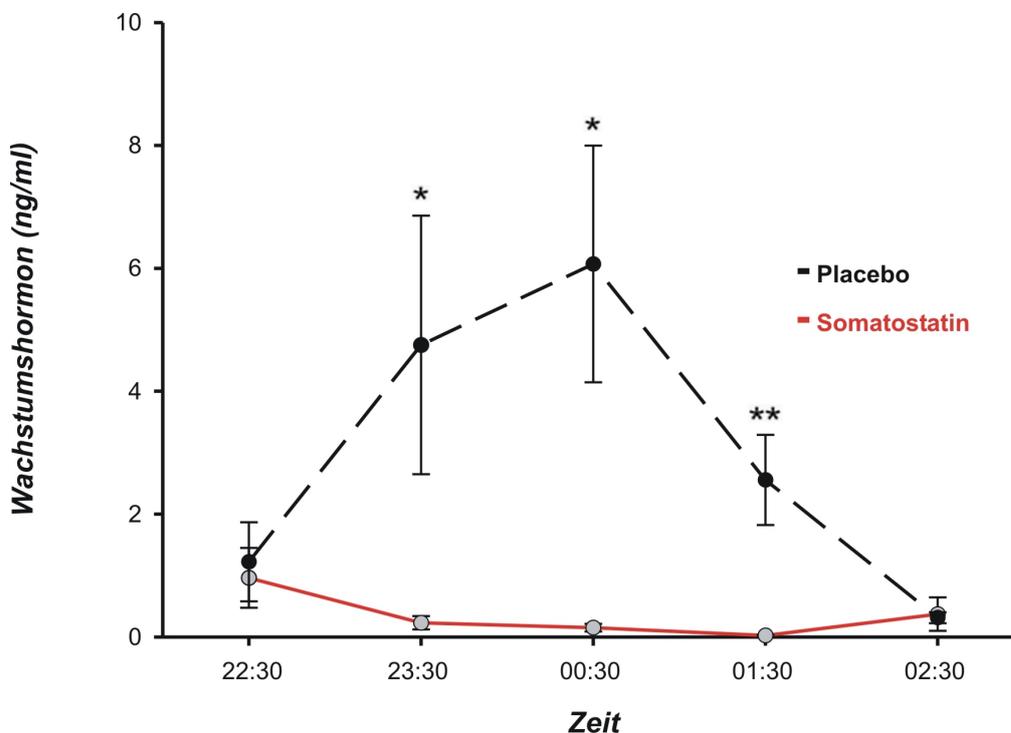


Abb. 8: Die Ausschüttung von GH konnte suffizient unterdrückt werden ( $p=0,01$ )

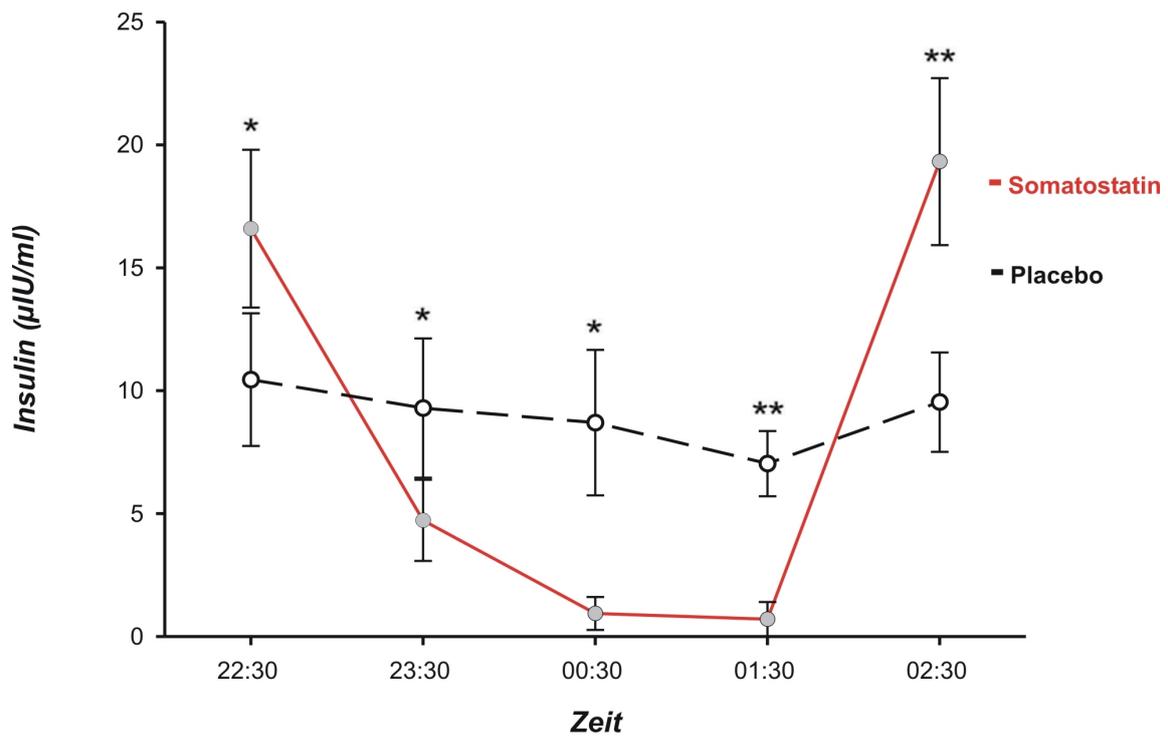


Abb. 9: Die Insulinsekretion wurde unter Somatostatingabe signifikant gesenkt ( $p < 0,001$ )

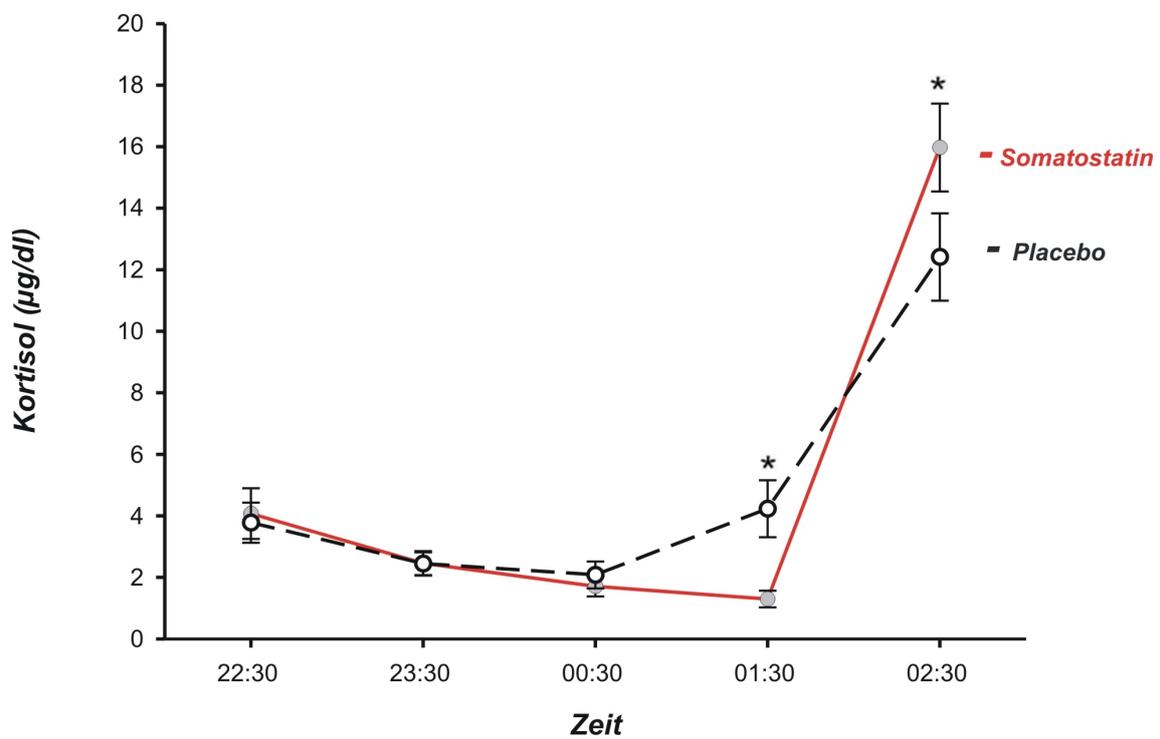


Abb. 10: Die Kortisolsekretion zeigte unter dem Einfluss von Somatostatin eine leicht signifikante Änderung ( $p = 0,04$ )

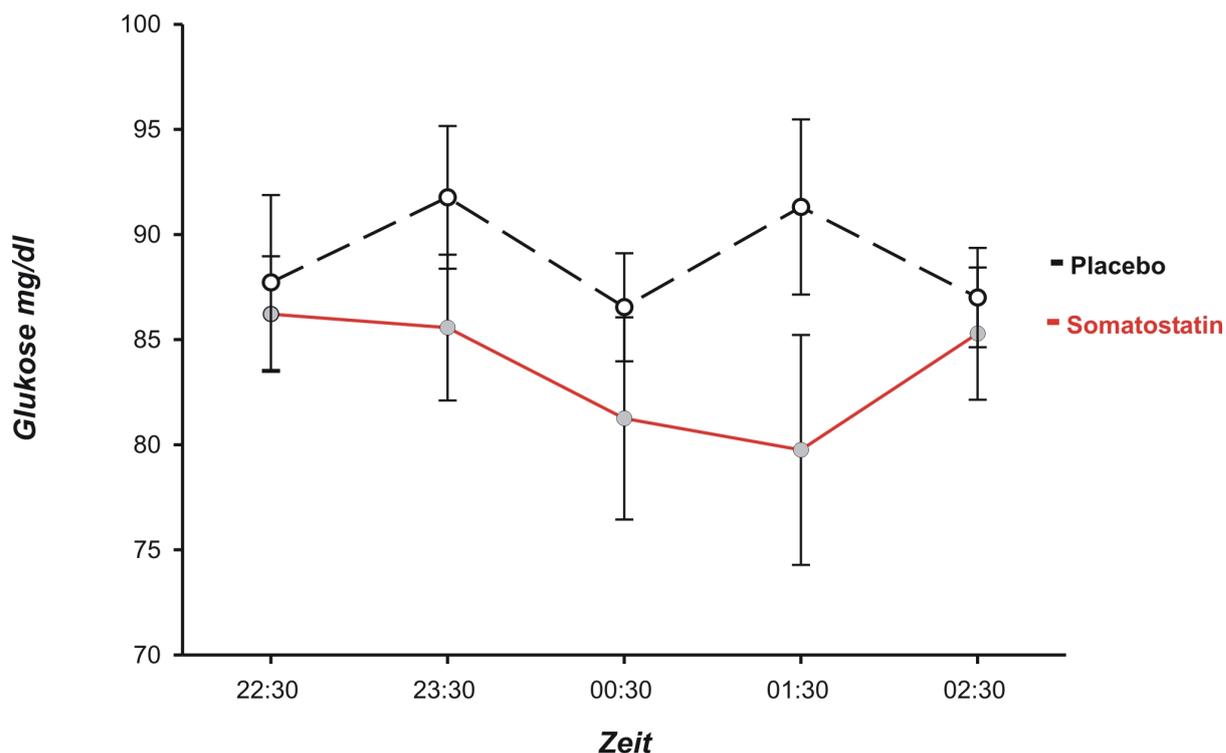


Abb. 11: Die Glukosewerte wurden in der Somatostatinbedingung geringfügig gesenkt ( $p=0,06$ )

Die Schlafphasen waren in beiden Bedingungen ähnlich und verteilt wie in Tabelle 1 dargestellt (Prozentual vom gesamten Schlaf bei Placebo vs. Somatostatin-Bedingung). Die Gesamtschlafzeit betrug  $178 \pm 4,3$ min vs.  $167 \pm 11,1$ min ( $p > 0,15$ ).

Schlaf in %		
	Placebo	Somatostatin
Wach	$1,0 \pm 0,4$	$1,7 \pm 1,0$
Stadium 1	$9,3 \pm 2,6$	$10,6 \pm 3,4$
Stadium 2	$51,2 \pm 3,9$	$47,8 \pm 3,6$
SWS	$27,9 \pm 3,8$	$28,6 \pm 3,8$
REM	$10,2 \pm 1,1$	$10,7 \pm 2,2$

Tab. 1: Schlafphasen unter Placebo und Somatostatinbedingung. Für alle Vergleiche  $p > 0,4$

Beide Aufgaben für das deklarative und das prozedurale Gedächtnis wurden durch die Somatostatinsubstitution nicht beeinflusst. Die Ergebnisse der deklarativen Gedächtniskonsolidierung waren in beiden Bedingungen annähernd identisch: die Anzahl der korrekt erinnerten Wortpaare verbesserte sich vom Lernen vor dem Schlaf zur Abfragephase nach dem Schlaf um  $3,6 \pm 0,6$  Wortpaare in der Placebo-Bedingung und um  $3,4 \pm 0,7$  Wortpaare in der Somatostatin-Bedingung ( $t=0,27$ ;  $p=0,79$ , siehe Tabelle 2). Auch die prozeduralen Gedächtnisaufgaben zeigten keinen Unterschied zwischen beiden Bedingungen: Beim Spiegelzeichnen gab es eine Verbesserung von Lernphase (vor dem Schlafen) zur Abfragephase (nach dem Schlafen) bei der Geschwindigkeit um  $6,4 \pm 2,3$ s nach Placebo und  $10,7 \pm 3,1$ s nach Somatostatingabe ( $t = 1,0$ ;  $p=0,33$ ); bei der Fehleranzahl gab es eine Verbesserung um  $-8,65 \pm 1,24$  nach Placebo und  $-8,26 \pm 2,0$  nach Somatostatingabe ( $t = -0,19$ ,  $p=0,85$ , siehe Tabelle 2).

<b>Wortpaarlernen</b>	<b>Bedingung</b>	<b>Lernen</b>	<b>Abfrage</b>	<b>Änderung</b>
<i>Erinnerte Wortpaare</i>	Placebo	$28.3 \pm 0.9$	$31.9 \pm 0.8$	$3.6 \pm 0.6$
	Somatostatin	$27.7 \pm 0.6$	$31.1 \pm 0.4$	$3.4 \pm 0.7$
<b>Spiegelzeichnen</b> <i>Geschwindigkeit</i>	Placebo	$79.4 \pm 3.7$ s	$73.0 \pm 4.6$ s	$-6.4 \pm 2.3$ s
	Somatostatin	$87.3 \pm 7.1$ s	$76.6 \pm 5.1$ s	$-10.7 \pm 3.1$ s
<b>Spiegelzeichnen</b> <i>Fehlerzahl</i>	Placebo	$23.6 \pm 2.5$	$14.9 \pm 1.8$	$-8.7 \pm 1.2$
	Somatostatin	$24.0 \pm 3.2$	$15.8 \pm 2.5$	$-8.3 \pm 2.0$

Tab. 2: Ergebnisse der deklarativen and prozeduralen Gedächtnisaufgaben. Die Unterschiede zwischen Placebo und Somatostatin-Bedingung waren nicht signifikant.

Die zweite prozedurale Aufgabe, das „Finger Tapping“ zeigte ebenfalls keine signifikante Änderung zwischen Placebo und Somatostatin-Bedingung. Während die Anzahl der Sequenzen zwischen Lernen und Abfrage unter Placebo von  $14,7 \pm 0,9$  auf  $16 \pm 1,2$  anstieg, ergab sich bei Somatostatingabe eine Steigerung von  $15,9 \pm 0,9$  auf  $16,5 \pm 0,9$  ( $t=1,16$ ;  $p = 0,27$ ). Davon waren  $12,8 \pm 1,1$  Sequenzen beim Lernen und  $14,0 \pm 1,2$  bei der Abfrage unter Placebo und  $14,1 \pm 1,0$  beim Lernen bzw.  $14,9 \pm 1,0$  bei der Abfrage unter Somatostatin korrekt bearbeitet worden ( $t=0,51$ ;  $p=0,62$ ). Daraus ergab sich eine Fehlerrate von  $0,14 \pm 0,03$  beim Lernen und  $0,13 \pm 0,03$  bei der Abfrage nach Placebo und  $0,12 \pm 0,02$  beim Lernen und  $0,10 \pm 0,03$  bei der Abfrage nach Somatostatingabe ( $t=0,17$ ;  $p=0,86$ ; siehe Tabelle 3)

<b>Finger Tapping</b>	<b>Bedingung</b>	<b>Lernen</b>	<b>Abfrage</b>	<b>Änderung</b>
<i>Anzahl der Sequenzen</i>	Placebo	$14,7 \pm 0,9$	$16 \pm 1,2$	$1,33 \pm 0,51$
	Somatostatin	$15,9 \pm 0,9$	$16,5 \pm 0,9$	$0,64 \pm 0,44$
<i>Anzahl korrekter Sequenzen</i>	Placebo	$12,8 \pm 1,1$	$14,0 \pm 1,2$	$1,22 \pm 0,73$
	Somatostatin	$14,1 \pm 1,0$	$14,9 \pm 1,0$	$0,76 \pm 0,85$
<i>Fehlerrate</i>	Placebo	$0,14 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,03$	$-0,01 \pm 0,04$
	Somatostatin	$0,12 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,03$	$-0,2 \pm 0,04$

Tab.: 3: Die „Finger-Tapping“-Aufgabe zeigte keine signifikanten Änderungen zwischen Placebo- und Somatostatin-Bedingung ( $p > 0,27$  für die Anzahl der Sequenzen;  $p > 0,62$  für die Anzahl korrekter Sequenzen;  $p > 0,86$  für die Fehlerrate).

Die subjektive Schlafqualität, Müdigkeit und Stimmung unterschieden sich in beiden Bedingungen nicht signifikant (für alle Skalenbereiche  $p > 0,49$ ; vgl. Tabelle 4).

<b>Stimmungstest</b>	<b>Bedingung</b>	<b>Werte nach der Substanzgabe</b>
<i>GS (t=-0,126; p=0,90)</i>	Placebo	15,9 ± 0,6
	Somatostatin	16 ± 0,5
<i>WM (t=-0,76; P=0,57)</i>	Placebo	11,7 ± 0,6
	Somatostatin	12,1 ± 0,7
<i>RU (t=0,71; p=0,49)</i>	Placebo	15,7 ± 0,7
	Somatostatin	15,3 ± 0,6

Tab. 4: Auch der Stimmungstest zeigte keine signifikanten Veränderungen

## 4. Diskussion

Obwohl Somatostatin in der Suppression von GH wirksam war, gab es keinen Effekt auf die Gedächtniskonsolidierung. Obwohl bei den Probanden eine Leistungsminderung bei den Gedächtnisaufgaben unter Somatostatinbedingung zu erwarten gewesen wäre, zeigten diese nahezu identische Leistungen. Dieses Ergebnis lässt eine Beteiligung des GH an der deklarativen Gedächtniskonsolidierung während der ersten Nachthälfte ausschließen. Dieses Ergebnis ist unerwartet im Hinblick auf vergangene Studien, bei denen ein Einfluss von Wachstumshormon auf die Gedächtnisfunktion nachgewiesen werden konnte: GH kann die Gedächtnisleistung bei GH-defizienten älteren Patienten verbessern (van Dam et al., 2000), es verhindert den Verlust von Neuronen im Hippokampus von Ratten (Azcoitia et al., 2005) und es beeinflusst die NMDA-Rezeptor-Transkription im Hippokampus (Le Greves et al., 2002). Des Weiteren wurden Effekte von GH auf das Gedächtnis mit GH-Rezeptoren im Hippokampus assoziiert (Nyberg und Burman, 1996), welcher als anatomische Struktur der deklarativen Gedächtnisbildung angesehen wird.

Zunächst stellt sich die Frage welchen Einfluss andere Hormonparameter auf das Versuchsdesign hatten, die nachweislich durch die Gabe von Somatostatin beeinflusst wurden. Vor allem Insulin und Cortisol zeigten einen veränderte Kurvenverlauf, im Vergleich Medikament vs. Placebo.

Als erstes wird der Einfluss von Insulin auf das Versuchsdesign untersucht. Vorherige Studien besagen, dass Insulin fördernd auf Lernen und Gedächtnis wirkt (vgl. Review, Wada et al. 2005). Wenn man sich die Hypothese der vorliegenden Arbeit vor Augen führt, (eine Hemmung von GH verschlechtert die deklarative Gedächtnisbildung während des SWS und somit auch die Ergebnisse

der deklarativen Gedächtnistests), dann würde ein erhöhter Insulinspiegel entgegen der erwarteten Leistungsminderung wirken. Da Somatostatin auf die Insulinausschüttung eher hemmend wirkte (vgl. Abb. 9), hätte ein geringerer Insulinspiegel für unser Versuchsdesign eher synergistische Effekte gehabt; d.h. man hätte eine Leistungsabnahme bei den Gedächtnisaufgaben erwartet, die durch den niedrigeren Insulinspiegel eher noch begünstigt worden wäre. Da die Probandenleistungen bei den Gedächtnisaufgaben beider Versuchsbedingungen nahezu identisch waren, hatte Insulin demnach keinen Einfluss auf das Versuchsdesign.

Als zweites wird der Einfluss von Kortisol auf das Versuchsdesign untersucht. Setzt man voraus, dass ein erniedrigter Kortisolspiegel förderlich für die deklarative Gedächtniskonsolidierung ist (vgl. Plihal und Born 1999), könnte eine Somatostatin-bedingte Senkung des Kortisolspiegels eine Verbesserung der Gedächtnistests bewirken. Dies würde entgegen der erwarteten Verschlechterung durch die Wachstumshormonhemmung wirken. Nimmt man Abbildung 10 dieser Arbeit in Augenschein, zeigt sich eine nur geringfügige Änderung der Kortisolkurve im Vergleich zum Placebo. Lediglich gegen 1:30 Uhr war ein Abfall des Kortisolspiegels zu verzeichnen. Verglichen mit den Ergebnissen von Plihal und Born (1999) ist diese Änderung zu gering um dadurch eine Verschlechterung der Tests zu kompensieren.

Das Wachstumshormon scheint nach unserem Ergebnis keinen Einfluss auf die Gedächtnisbildung und die Verarbeitung von spezifischen Gedächtnisinhalten zu haben. Folglich sollten andere GH-vermittelte Effekte auf Gehirn und ZNS, Gegenstand weiterführender Studien sein. Zum einen sind neuroprotektive Effekte von Wachstumshormon von Interesse, dies wurde bereits in vorangegangenen

Studien diskutiert (vgl. Schneider et al., 2003). Beispiele hierfür sind die GH-abhängige synaptische Verschaltung zweier Neurone (vgl. Noguchi, 1996; Mahmoud und Grover, 2006) oder die GH-induzierte Gen-Expression von NMDA-Rezeptoren im Hippokampus (Le Greves et al., 2002). Zum anderen sollte der Einfluss von GH auf den Erhalt der Gedächtnisfunktion diskutiert werden: Hierfür schufen Deijen et. al (1998) eine Grundlage, indem sie bei GH-defizienten Patienten mittels supraphysiologischer GH-Substitution eine verbesserte Gedächtnisfunktion nachweisen konnten. Le Grevès et. al (2002) konnten eine allgemeine Steigerung der kognitiven Effizienz nach GH-Gabe nachweisen.

Setzt man eine neuroprotektive Wirkung von GH voraus und nimmt GH als wichtigen Faktor in der Ausbildung neuer Synapsenverbindungen an, könnte eine längere Versuchsreihe mit mehreren experimentellen Nächten unter GH-Suppression einen nachweisbaren Effekt erzielen. Es ist bekannt, dass die Verschaltung zweier Neuronen ein langwieriger Prozess ist, der kontinuierlich abläuft (vgl. Matthews et al., 1976; Steward, 1995; Nägerl und Bonhoeffer, 2006); d.h. nur unter kontinuierlicher GH-Suppression über einen längeren Zeitraum könnten solche Langzeiteffekte nachgewiesen werden, bzw. deklarative Gedächtnistests negativ beeinflussen.

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass die somatotrope Achse das Gedächtnis durch andere Hormone als das Wachstumshormon beeinflusst. Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GHRH) und Insulin-Like-Growthfaktor-1 (IGF-1) sind die wesentlichen Hormone die in bisherigen Studien mit Gedächtnisbildung in Zusammenhang gebracht wurden (vgl. Alvarez und Cacabelos, 1990; Schneider-Rivas et al. 1995; Beck 1995 et al.; Liu et al., 2001). Die Zusammenhänge zwischen GHRH, IGF-1 und Wachstumshormon wurden in Kap.1.51 beschrieben.

GHRH ist nicht nur direkter Stimulus für die GH-Sekretion. Das Releasinghormon wurde in vergangenen Studien mit positiven Effekten auf die Gedächtnisleistung in Zusammenhang gebracht. Alvarez et al. (1990) konnten nachweisen, dass bereits eine einzelne Dosis GHRH die Gedächtnisleistung fördert. Eine weitere Studie zeigte eine gesteigerte geistige Aktivität und psychomotorische Funktion bei älteren Patienten unter GHRH-Behandlung (vgl. Schneider, 1995). Unterzieht man den Regelkreis der somatotropen Achse (siehe Abbildung 6) einer genaueren Betrachtung, wäre in unserem Versuchsdesign mit einem erhöhten GHRH-Spiegel im Blut zu rechnen gewesen. Nachdem die GH-Ausschüttung durch Somatostatin gänzlich unterdrückt ist, kann nach dem Schema in Abb. 6 ebenfalls kein IGF-1 mehr gebildet werden. Dadurch fällt die negative Feedback-Hemmung durch IGF-1 weg und GHRH wird im Überschuss vom Hypothalamus freigesetzt. Auch wenn GH nicht mehr auf das Gedächtnis wirken konnte, lässt eine erhöhte GHRH-Präsenz ein gewisses kompensatorisches Potential im Hinblick auf die Verarbeitung deklarativer Gedächtnisinhalte vermuten. Bisher ist der Einfluss von GHRH auf die deklarative Gedächtnisbildung im SWS noch nicht ausreichend geklärt und sollte Gegenstand weiterführender Studien sein.

Es ist bekannt, dass GH einer an den Schlaf gebundenen zirkadianen Rhythmik folgt und ein Zusammenhang zwischen Schlaf und GH-Sekretion besteht (Zhang et al, 1998). In der ersten Nachthälfte, die hauptsächlich durch das Auftreten von SWS gekennzeichnet ist, wird am meisten GH freigesetzt (Van Cauter & Copinschi, 2000). 70% der GH-Ausschüttung sind mit SWS assoziiert und die Menge des sezernierten Wachstumshormons korreliert mit der Dauer des SWS (Van Cauter et. al, 1996). Ähnlich wie in vorangegangenen Studien (vgl. Steiger et al., 1992; Kupfer et al., 1992) hatte die Somatostatin-vermittelte Hemmung der

GH-Ausschüttung während des Schlafes keinen Einfluss auf die Dauer einzelner Schlafphasen oder auf die Schlafqualität. Lediglich die Gesamt-Schlafzeit war unter Somatostatin geringfügig verkürzt. Da vornehmlich der Tiefschlaf als wichtige Schlafphase für die deklarative Gedächtniskonsolidierung angesehen wird, hatte eine Verkürzung der Gesamtschlafzeit in der Somatostatinbedingung keinen Einfluss auf das Versuchsdesign.

Zusammenfassend konnte diese Studie keine nachweisbaren Effekte einer gehemmten GH-Sekretion auf die Gedächtniskonsolidierung während der ersten Nachthälfte feststellen. Die Begleitwirkungen von Somatostatin auf Insulin und Kortisol zeigten ebenfalls keine Auswirkungen auf die Gedächtnisbildung.

## 5. Zusammenfassung

Auf der Suche nach Mechanismen, welche die Gedächtniskonsolidierung im Tiefschlaf (SWS) beeinflussen, ist das Wachstumshormon (GH) in neueren Studien in den Vordergrund gerückt. GH wird beim Menschen vornehmlich während des SWS ausgeschüttet, eine Schlafphase die mit der deklarativen Gedächtniskonsolidierung assoziiert ist. Positive GH-Effekte auf die Gedächtnisleistung konnten bereits bei GH-defizienten älteren Patienten gezeigt werden. Auch die Bildung von NMDA-Rezeptoren im Hippokampus (anatomische Struktur der deklarativen Gedächtnisbildung) ist GH-abhängig.

In der vorliegenden Studie wurde die GH-Sekretion während des Tiefschlafs mittels intravenöser Gabe von Somatostatin unterdrückt, unter der Vorstellung eine Verschlechterung der deklarativen Gedächtnisaufgaben zu erreichen. Dies könnte die essentielle Funktion des Wachstumshormons bei der Gedächtniskonsolidierung im SWS nachweisen. Hierfür nahmen 15 junge gesunde männliche Probanden an der randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie teil. In einer Versuchsnacht wurde während der ersten Nachthälfte die hypophysäre GH-Ausschüttung durch Somatostatin unterdrückt. In der anderen Versuchsnacht wurde Placebo verabreicht. Die deklarative Gedächtniskonsolidierung im SWS wurde mit dem Wortpaarlernen getestet, die prozedurale mittels Spiegelzeichnen und Fingertapping.

Obwohl die GH-Freisetzung effektiv unterdrückt wurde, blieb sowohl die Gedächtnisleistung, als auch der Schlaf völlig unbeeinträchtigt. Entgegen den Erwartungen, schließt dieses Ergebnis eine Beteiligung des Wachstumshormons an der deklarativen Gedächtniskonsolidierung, während der ersten Nachthälfte, bei erwachsenen Menschen, aus.

## 6. Quellenverzeichnis

**Achermann, P. & Borbely, A. A.** (2003). Mathematical models of sleep regulation. *Front. Biosci.* 8, 683–693.

**Adem, A., Jossan, S.S., d'Argy, R., Gillberg, P.G., Nordberg, A., Winblad, B. et al.** (1989). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptors in the human brain : quantitative autoradiographic localization. *Brain Research* 503: 299-303.

**Alberin, C.M., Ghirardi, M., Metz, R., Kandel, E.R.** (1994). C/EBP is an immediate-early gene required for the consolidation of long-term facilitation in Aplysia. *Cell* 76, 1099-1114.

**Alvarez, X.A. und Cacabelos, R.** (1990). Effects of GRF (1-29) NH2 on short term memory: neuroendocrine and neuropsychological assessment in healthy young subjects. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 12, 493-499.

**Anlar, B., Sullivan, K.A., Feldman, E.L.** (1999). Insulin-like growth factor-I and central nervous system development. *Hormone and Metabolic Research*, 31: 120-125.

**Arwert, L.I., Deijen, J.B., Muller, M., Drent, M.L.,** (2005). Long-term growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10-year follow-up study in GH-deficient adult men. *Horm. Behav.* 47, 343-349.

**Azcoitia, I., Perez-Martin, M., Salazar, V., Castillo, C., Ariznavarreta, C., Garcia-Segura, L.M., Tresguerres, J.A.** (2005). Growth hormone prevents neuronal loss in the aged rat hippocampus. *Neurobiol. Aging* 26, 697-703.

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

**Beck, K.D., Powell-Braxton, I., Widmer, H.R., Valverde, J., Hefti, F.** (1995). IGF 1 gene disruption results in reduced brain size. CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parv-albumin-containing neurons. *Neuron*, 14, 717-730.

**Berger, R.J., Phillips, N.H.** (1995). Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res*, 69 (1-2), 65-73.

**Bierwolf, C., Struve, K., Marshall, L., Born, J., Fehm, H.** (1997). Slow wave sleep drives inhibition during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 352-358.

**Borbely, A.A.** (1984). Das Geheimnis des Schlafs: Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. *Deutsche Verlagsanstalt*, Stuttgart.

- Born, J., Kern, W., Bieber, K., Fehm-Wolfsdorf, G., Schiebe, M., Fehm, H.L.** (1986). Nighttime plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol. Psychiatry*. 21: 1415-1424.
- Buchegger, J., Meier-Koll, A.** (1988). Motor learning and ultradian sleep cycle: an electroencephalographic study of trampoliners. *Percept Mot Skills* 63: 415-423.
- Buzsaki, G.** (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience* 31: 551-570.
- Carro, E und Torres-Aleman, I.** (2004)The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 490, 127-133.
- Chrousos, G.P., Gold, P.W.** (1992). The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 267, 1244-1252.
- Cipolli, C.** (1995). Sleep, dreams and memory: an overview. *J Sleep Res*, 4, 2-9.
- Coculescu, M.** (1999). Blood-brain barrier for human growth hormone and insulin-like growth factor-I. *J Ped Endocrinol Metab* 12:113-124.
- Conway, J., & Smith, C.** (1994). REM sleep and learning in humans: A sensitivity to specific types of learning tasks. *J. Sleep Res.*, 3, 48.
- Craik, F.I., Lockhart, R.S.** (1972). Levels of processing : a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, 11: 671-684.
- Crofford, L.J., Young, E.A., Engleberg, N.C., Korszun, A., Brucksch, C.B., McClure, L.A., Brown, M.B., Demitrack, M.A.** (2004). Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in oatients with fibromylgia and/or chronic fatigue syndrom. *Brain, Behavior, and Immunity* 18, 314-325.
- Czeisler, C.A.**, (1995). The effect of light on the human circadian pacemaker. In: Chadwick, D.J., Ackrill, K. (Eds.), *Circadian Clocks and their Adjustments*. *John Wiley & Sons, New York, Ciba Foundation Symposium* 183, pp. 254-302.
- Deijen, J.B., de Boer, H., Blok, G.J., van der Veen, E.A.** (1996) Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men.21 (3), 313-22.
- Deijen, J.B., de Boer, H., van der Veen, E.A.** (1998). Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. *Psychoendocrinol* 23(1):45-55.
- De Koninck, J., Lorrain, D., Christ, G., Proulx, G., Coulombe, D.** (1989). Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *Int J Psychophysiol*, 8: 43-47.
- Dudai, Y.** (1996). Consolidation: Fragility on the road to the engram. *Neuron* 17, 367-370.

- Ebbinghaus, H.** (1885). Über das Gedächtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie. Leipzig: Duncker & Humblot.
- Eiland, M.M., Ramanathan, L., Gulyani, S., Gilliland, M., Bergmann, B.M., Rechtschaffen, A., Siegel, J.M.** (2002). Increases in amino-cupric-silver staining of the supraoptic nucleus after sleep deprivation. *Brain Res.* 945, 1–8.
- Everson, C.A., Smith, C.B. & Sokoloff, L.** (1994). Effects of prolonged sleep deprivation on local rates of cerebral energy metabolism in freely moving rats. *J. Neurosci.* 14, 6769–6778.
- Everson, C. A., Laatsch, C. D., Hogg, N.** (2005). Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 288, R374–R383.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., Born, J.** (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci.*, 22 (15), 6830-6834.
- Gais, S., Born, J.,** (2004). Declarative memory consolidation: mechanism acting during human sleep. *Learn. Mem.* 11, 679-685.
- Gasparini, L., Netzer, W.J., Greengard, P., Xu, H.** (2002). Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol. Sci.*, 23, 288-293.
- Gasparini, L. und Xu, H.** (2003). Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.*, 26, 404-406.
- Gillberg, M., Akerstedt, T.** (1982). Body temperature and sleep at different times of day. *Sleep*, 5 (4), 378-388.
- Goelet, P., Castellucci, V.F., Schacher, S., Kandel, E.R.** (1986). The long and the short of long-term memory – A molecular framework. *Nature*, 322, 419-422.
- Graves, L., Pack, A., Abel, T.** (2001) Sleep and memory: a molecular perspective. *TRENDS in Neurosciences* Vol.24 No.4.
- Gronfier, C., Luthringer, R., Follenius, M., et al.** (1997) Temporal relationships between pulsatile cortisol secretion and electroencephalographic activity during sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 103: 405-408.
- Guzman-Marin, R., Suntsova N., Stewart, D.R., Gong, H., Szymusiak R., McGinty, D.** (2003). Sleep deprivation reduces proliferation of cells in the dentate gyrus of the hippocampus in rats. *J. Physiol.* 549, 563–571.
- Hars, B., Hennevin, E., & Pasques, P.** (1985). Improvement of learning by cueing during postlearning paradoxical sleep. *Behavioral Brain Research*, 18, 241–250.
- Hasselmo, M.E.** (1999). Neuromodulation: Acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.*, 3, 351-359.

**Hebb, C.O., Konzett, H.** (1949). The effect of certain analgesic drugs on synaptic transmission as observed in the perfused superior cervical ganglion of the cat. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.*, 35(3):213-7.

**Herington, A.C.** (1994). New frontiers in the molecular mechanisms of growth hormone action. *Mol Cell Endocrinol*, 100: 29-44.

**Hobson, J.A.**, (2005). Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature* 437: 1254-1256.

**Horne, J.** (1988). Why we sleep: The functions of sleep in humans and other mammals. *Oxford University Press*, Oxford England.

**Jarrard, L.E.** (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav Neural Biol.* 60(1), 9-26.

**Karni, A., & Sagi, D.** (1991). Where practice makes perfect in texture discrimination: Evidence for primary visual cortex plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88, 4966–4970.

**Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J. M., & Sagi, D.** (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265, 679–681.

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

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

**Krueger, J.M., und F. Obál, Jr.** (1993). Growth-hormone releasing hormone and interleukin 1 in sleep regulation. *FASEB J.* 7: 645-652.

**Kupfer, D.J., Jarrett, D.B., Ehlers, C.L.** (1992). The Effect of SRIF on the EEG sleep in normal men. *Psychoendocrinology* 17: 37-43.

**Lechner H.A., Squire L.R., Byrne J.H.** (1999). 100 Years of Consolidation – Remembering Müller and Pilzecker. *Learning & Memory* 6: 77-87.

**Le Grevès, M., Steensland, P., Le Grèves, P., Nyberg, F.** (2002). Growth hormone induces age-dependent alteration in the expression of hippocampal growth hormone receptor and N-methyl-D-aspartate receptor subunits gene transcripts in male rats. *PNAS*, Vol 99, 10: 7119-7123.

**Linden, E.R., Bern, D., & Fishbein, W.** (1975). Retrograde amnesia: Prolonging the fixation phase of memory consolidation by paradoxical sleep deprivation. *Physiology and Behavior*, 14: 409–412.

**Liu, X.F., Fawcett, J.R., Thorne, R.G., DeFor T.A., Frey, W.H.** (2001). Intranasal administration of insulin-like growth-factor I bypasses the blood-brain barrier and protects against focal cerebral ischemic damage. *J. Neurolog. Science.*, 187, 91-97.

**Löffler, G., Petrides, P.E.** (2003). Regelkreis der Wachstumshormon-Sekretion. *Biochemie und Pathobiochemie, Springer-Verlag, Berlin*, S. 905.

**Mahmoud, G.S., Grover L.M.** (2006). Growth Hormone Enhances Excitatory Synaptic Transmission in Area CA1 of Rat Hippocampus. *J. Neurophysiol.* 95(5), 2962-74.

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

**Mandai, O., Guerren, A., Sockeel, P., Dujardin, K., Leconte, P.** (1989). REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol. Beh.* 46: 639-642.

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

**Maquet, P., Laurey, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van der Linden, M., Smith, C., Cleeremans, A.** (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neurosci*, 3: 831-836.

**Maquet, P., Ruby, P., Schwartz, S., Laureys, S., Albouy, G., Dang-Vu, T., Desseilles, M., Boly, M., Melchior, G., Peigneux, P.** (2004). Regional organisation of brain activity during paradoxical sleep (PS). *Arch. Ital. Biol.*, 142(4), 413-419.

**Matthews, D.A., Cotman, C., Lynch, G.** (1976). An electron microscopic study of lesion-induced synaptogenesis in the dentate gyrus of the adult rat. II. Reappearance of morphologically normal synaptic contacts. *Brain Res.*, 115, 23-41.

**Mazzoni, G., Gori, S., Formicola, G., Gneri, C., Massetani, R., Murri, L., Salzarulo, P.** (1999). Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *J Sleep Res* 8: 185-188.

**Mc Gaugh, J.L.** (2000). Memory – a Century of Consolidation. *Science* 287 (5451):248-251.

**Mishkin, M., Murray, E.A.** (1994). Stimulus recognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 200-206.

**Mishkin, M., Spiegler, B.J., Saunders, R.C., Malamut, B.J.** (1982). An animal model of global amnesia in Towrd a trement of Lazheimers's disease (S. Corkin, K.L. Davism L.H. Growdon, E.J. Usdin, R.J. Wurtman, eds.). Raven Press, New York.

**Nägerl, U.V., Bonhoeffer, T.** (2006). Morphologische Plastizität in Neuronen und ihre Konkurrenz um synaptische Proteine. *Tätigkeitsbericht, Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried*.

**Nakanishi, H., Sun, Y., Nakamura, R.K., Mori, K., Ito, M., Suda, S., Namba, H., Storch, F.I., Dang, T.P., Medleson, W., Mishkin, M., Kennedy, C., Gillin, J.C., Smith, C.B., Sokoloff, L.** (1997). Positive correlations between cerebral protein synthesis rates and deep sleep in *Macaca mulatta*. *Eur. J. Neurosci.*, 9, 271-279.

**Nicolau, M.C., Akaarir, M. Gamundi, A., Gonzalez, J., Rial, R.V.** (2000). Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Prog. Neurobiol.*, 62(4),379-406.

**Niswender, K.D., Baskin, D.G., Schwartz, M.W.** (2004). Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 15: 362-369.

**Nofzinger, E. A., Buysse, D.J., Germain, A., Price, J.C., Miewald, J.M., Kupfer B.A.,Kupfer D.J.** (2004).Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am. J. Psychiatry* 161, 2126–2128.

**Noguchi, T.** (1996). Effects of growth hormone on cerebral development: morphological studies. *Horm Res.* 45(1-2), 5-17.

**Nyberg, F.** (2000). Growth hormone in the brain: Characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 21: 330-348.

**Nyberg, F., Burman, P.,** (1996). Growth hormone and its receptor in the central nervous system – Location and functional significance. *Horm Res*, 45: 18-22.

**O’Leary, F.A., Byrne, J.H, Cleary L.J.** (1995). Long-term structural remodelling in Aplysia sensory neurons requires de novo protein synthesis during a critical time period. *J. Neurosci.*, 15, 3519-3525.

**Payne, J.D., Nadel, L.** (2004). Sleep, dreams, and memory consolidation: The role of the stress hormone cortisol. *Learn. Mem.* 11:671-678.

**Payne, J.D., Britton, W.B., Bootzin, R.R., Nadel, L.** (2005). Beyond acetylcholine: Next steps for sleep and memory research. *Behav. Brain Sci.* 28, 77.

**Plihal, W., Born, J.** (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.* 9, 534-547.

**Plihal, W., Born, J.** (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *NeuroReport* 10, 2741-2747.

- Ramanathan, L., Gulyani, S., Nienhuis, R., Siegel, J. M.** (2002). Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport* 13,1387–1390.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A.** (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: *Brain Information Service, University of California*.
- Ryan, T., Mlynczak, S., Erickson, T., Man, S.F., Man, G.C.** (1989). Oxygen consumption during sleep: influence of sleep stage and time of night. *Sleep*, 12 (3), 201-210.
- Sassin, J. F., Parker, D. C., Mace, J. W., Gotlin, R. W., Johnson, L. C. und Rossman, L. G.** (1969). Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. *Science* 165: 513–515, 1969.
- Schneider, H.J. Pagatto, U., Stalla, G.K.** (2003). Central effects of the somatotropic system. *Europ Jor Endocrinol* 149: 377-392.
- Schneider-Rivas, S., Rivas-Arancibia, S., Vázquez-Pereyra, F., Vázquez-Sandoval, R., Borgonio-Pérez, G.** (1995). Modulation of long-term memory and extinction responses induced by growth hormone (GH) and growth hormone releasing hormone (GHRH) in rats. *Life Sciences*, 56, 22: 433-441.
- Scoville, W.B., Milner, B.** (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 20, 11-21.
- Siegel, J.M.** (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437,1264-1271.
- Sejnowski, T.J., Destexhe A.** (2000). Why do we sleep? *Brain Res* 886, 208–223.
- Smith, C., & Kelly, G.** (1988). Paradoxical sleep deprivation applied two days after end of training retards learning. *Physiology and Behavior*, 43, 213–216.
- Smith, C., Weeden, K.,** (1990). Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans. *Psychiatr J Univ Ottawa*, 15: 85-90.
- Squire, L.R., Shimamura, A.P., Graf, P.** (1987). Strength and duration of priming effects in normal subjects and amnesic patients. *Neuropsychologia* 25(1B):195-210
- Squire, L.R., Zola, S.M.** (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science* Sep 20;253(5026):1380-6.
- Squire, L.R.** (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev.*, 99: 195-231.
- Squire, L.R. und Alvarez, P.** (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 5, 169-177.

- Squire L.R., Zola S.M.** (1996). Structure and function of deklarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 93, 13515-13522.
- Squire, L.R.**, (1998). Memory systems. *C. R. Acad. Sci. III* 321, 153-156.
- Steiger, A., Guldner, J., Hemmeter, U., Rothe, B., Wiedemann, K., Holsboer, F.** (1992). Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology* 56: 566-573.
- Stern, W. C.** (1973). Effects of desynchronized sleep deprivation upon startle response habituation in the rat. *Psychonomic Science*, 23, 31–32.
- Steward, O.** (1995). The process of reinnervation in the dentate gyrus of adult rats: gene expression by neurons during the period of lesion-induced growth. *J. Comp. Neurol.*, 359, 391-411.
- Stickgold, R., James, L.T., Hobson, J.A.** (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nature*, 3, 12, 1237-1238.
- Stickgold, R.** (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437, 27, 1272-1278.
- Takahashi, Y., Kipnis, D. M. und Daughaday, W. H.** (1968). Growth hormone secretions during sleep. *J. Clin. Invest.* 47: 2079–2090.
- Tully, T., Preat, T., Boynton, S.C., Del Vecchio, M.** (1995). Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila*. *Cell* 79, 35-47.
- Van Cauter, E., Refetoff, S.** (1985). Multifactorial control of the 24-hour secretory profiles of pituitary hormones. *J Endocrinol Invest.* 8: 381-391.
- Van Cauter, E.** (1990). Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res.* 34: 45-53.
- Van Cauter, E., Plat, L.** (1996). Physiology of growth hormone secretion during sleep. *J. Pediatr.* 128(5 Pt 2):S32-7.
- Van Cauter, E., Copinschi, G.** (2000). Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Horm IGF Res.*, 10, B, 57-62.
- Van Dam, P.S. Aleman, A., de Vries, W.R., Deihen, J.B., van der Veen, E.A., de Haan, E.H., Koppeschaar, H.P** (2000). Growth hormone, insulin-like growth factor I and cognitive function in adults. *Growth Horm IGF Res.*, 10 B, 69-73.
- Van Dam, P.S., Aleman, A.** (2004). Insulin-like growth factor I, cognition and brain aging. *Eur J Pharmacol.*, 490, 87-95.

**Verret, L., Leger, L., Fort, P., Luppi, P.H.** (2005). Cholinergic and noncholinergic brainstem neurons expressing Fos after paradoxical (REM) sleep deprivation and recovery. *Eur. J. Neurosci.* 21, 2488–2504.

**Villablanca, J.R.** (2004). Counterpointing the functional role of the forebrain and of the brainstem in the control of the sleep-waking system. *J. Sleep Res.* 13, 179–208.

**Wada, A., Yokoo, H., Yanagita, T., Kobayashi, H.** (2005). New twist on neuronal insulin receptor signaling in health disease and therapeutics. *J Pharmacol Sci*, 99, 128-143.

**Walker, M.P., Brakefield, T., Morgan A, Hobson, J., Stickgold, R.** (2002) Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, Jul 3, 35 (1): 5-7.

**Walker, M.P., Brakefield, T., Hobson, J., Stickgold, R.** (2003) Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425: 616-620.

**Walker, M.P., Stickgold, R.** (2004) Sleep-Dependent Learning and Memory Consolidation. *Neuron*, Vol. 44: 121-133.

**Weitzmann, E.D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T.F., Hellman, L.** (1971). Twenty-four-hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33: 14-22.

**Wilson, M. A., & McNaughton, B. L.** (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676–679.

**Zhang, J., Chen, Z., Taishi, P., Obál, F., Jr., Fang, J., Krueger, J.M.** (1998). Sleep deprivation increases rat hypothalamic growth hormone-releasing hormone mRNA. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 275:1755-1761.

## 7. Anhang

### 7.1 Testbögen ( PAL)

Version A:

Macht - Herrscher  
Schmetterling -Blüte  
Traum – Wirklichkeit  
Sprache – Akustik  
Prüfung – Misserfolg  
Postkutsche – Pferd  
Tier – Frosch  
Anforderung - Schwierigkeit  
Frage – Einwand  
Gras – Vieh  
Anstand – Sitte  
Begrüßung – Freundlichkeit  
Kritik – Zweifel  
Freund – Vertrauen  
Gnade- Barmherzigkeit  
Verlust – Abnahme  
Schicksal – Ironie  
Berg – Hütte  
Gespenst – Erscheinung  
Fass – Keller  
Ehe – Verlobung  
Seegang – Dampfer  
Disziplin – Gehorsam  
Maler – Pianist  
Auswertung – Ergebnis  
Verschleierung – Kopftuch  
Neffe – Großmutter  
Erlösung – Himmelreich  
Zuwachs – Fortschritt  
Blick – Perspektive  
Dämmerung – Morgengrauen  
Illusion – Wahrnehmung  
Komödie – Drama  
Uhr – Kirche  
Bungalow – Siedlung  
Härte – Kraft  
Kriterium – Auswahl  
Tal – Wiese  
Haut – Blut  
Geisel – Gefangener

Version B:

Anführer – Chef  
Angebot - Markt  
Gedicht - Liebe  
Salat – Garten  
Göttin - Gebet  
Moor – Sumpf  
Bettler – Unglück  
Begabung – Vererbung  
Stirn - Kinn  
Angst – Schlange  
Gruppe - Versammlung  
Schüler- Dozent  
Betrag – Wechsel  
Ergänzung – Zusatz  
Musiker – Akkordeon  
Ziel – Richtung  
Mönch – Nonne  
Labyrinth – Suche  
Laune – Humor  
Aufgabe – Erledigung  
Zimmer – Ecke  
Diamant – Gold  
Genuss – Zigarre  
Besessenheit – Teufel  
Himmel – Firmament  
Dickicht – Wald  
Nagel – Metall  
Fahne – Eroberung  
Erforschung – Patent  
Glück – Zufall  
Theorie – Auswahl  
Polizist – Wache  
Geschichte – Entwicklung  
Diener – Haltung  
Schlemmer – Leckerbissen  
Klippe – Abgrund  
Andeutung – Verdacht  
Sauerstoff – Luft  
Merkmal – Detail  
Verrat – Treue

## 7.2 Befindlichkeitsbogen (MDBF)

### MDBF

Code/ Name:

Datum:  Alter:  Jahre

Geschlecht: w  m

#### Instruktion

Im folgenden finden Sie eine Liste von Wörtern, die verschiedene Stimmungen beschreiben.

Bitte gehen Sie die Wörter der Liste nacheinander durch und kreuzen Sie bei jedem Wort das Kästchen an, das die augenblickliche Stärke Ihrer Stimmung am besten beschreibt.

**Ein Beispiel:**

Im Moment fühle ich mich

	überhaupt nicht				sehr
	1	2	3	4	5
wohl	<input type="radio"/>				

Angenommen, Sie würden sich momentan äußerst wohl fühlen, dann würden Sie den Kreis unter Ziffer 5 ankreuzen

Im Moment fühle ich mich

	überhaupt nicht				sehr
	1	2	3	4	5
wohl	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

#### Bitte beachten Sie dabei folgende Punkte:

- In der Liste sind mehrere Adjektive enthalten, die möglicherweise dieselbe oder eine ähnliche Stimmung beschreiben. Lassen Sie sich dadurch nicht verwirren, und geben Sie Ihre Antwort bei jedem Adjektiv unabhängig davon, wie Sie bei einem anderen Adjektiv geantwortet haben.
- Beurteilen Sie nur, wie Sie sich **augenblicklich** fühlen, nicht wie Sie sich im allgemeinen oder gelegentlich fühlen.
- Wenn Ihnen die Antwort schwerfallen sollte, geben Sie die Antwort, die am **ehesten** zutrifft.

Geben Sie bitte bei jedem Wort ein Urteil ab und lassen Sie keines der Wörter aus.

### MDBF-Kurzform A

Datum und Uhrzeit:

Im Moment fühle ich mich	überhaupt nicht					sehr
	1	2	3	4	5	
1. zufrieden	<input type="radio"/>					
2. ausgeruht	<input type="radio"/>					
3. ruhelos	<input type="radio"/>					
4. schlecht	<input type="radio"/>					
5. schlapp	<input type="radio"/>					
6. gelassen	<input type="radio"/>					
7. müde	<input type="radio"/>					
8. gut	<input type="radio"/>					
9. unruhig	<input type="radio"/>					
10. munter	<input type="radio"/>					
11. unwohl	<input type="radio"/>					
12. entspannt	<input type="radio"/>					

überhaupt nicht

sehr

GS

WM

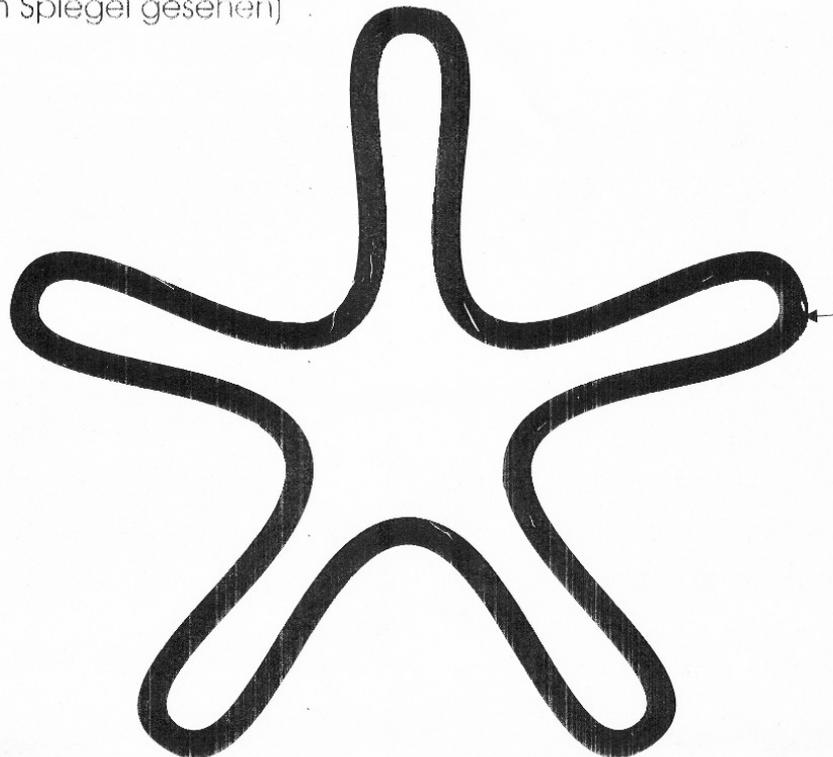
RU




© by Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen • Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten • Best.-Nr. 0117504

## 7.3 Spiegelzeichen (mirror tracing) Figuren

oben (im Spiegel gesehen)



ST



## **7.4 Abbildungen**

- Abb.1: Typisches Schlafdiagramm eines jungen gesunden Probanden
- Abb. 2: Systematik des Langzeitgedächtnisses
- Abb. 3: Wirkung von Ach auf den Enkodierungs- / Konsolidierungsprozess
- Abb. 4: Verbesserung der Probanden im Zeitverlauf über sieben Tage
- Abb. 5: Verlauf von Kortisol und Wachstumshormon (GH) im Schlaf
- Abb. 6: Regulation der Wachstumshormon-Sekretion
- Abb. 7: Schematische Darstellung unterschiedlicher Neurotransmitterniveaus in den einzelnen Schlafstadien
- Abb. 8: Ergebnis: Gh-Ausschüttung
- Abb. 9: Ergebnis: Insulinsekretion
- Abb. 10: Ergebnis: Kortisolsekretion
- Abb. 11: Ergebnis: Glukosewerte

## **7.5 Tabellen**

- Tab. 1: Schlafphasen unter Placebo und Somatostatinbedingung
- Tab. 2: Ergebnisse der deklarativen and prozeduralen Gedächtnisaufgaben
- Tab.: 3: „Finger-Tapping“-Aufgabe
- Tab. 4: Stimmungstest

## 7.6 Genehmigung der Ethikkommission



# Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn  
Gais  
Institut für Neuroendokrinologie

im Hause

Bearbeiter: Frau Erdmann  
Telefon: (0451) 500- 4639  
Fax: (0451) 500- 3026  
email: erdmann@zuv.uni-luebeck.de

Datum: 03.02.2004  
Aktenzeichen:  
(Immer angeben!) 04-010

nachrichtlich:  
Herr Prof. Born  
Direktor des Institutes für Neuroendokrinologie

**Sitzung der Ethik-Kommission am 27. Januar 2004**  
**Antragsteller: Herr Gais / Herr Prof. Born**  
**Titel: Wirkung von Somatostatin auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf**

Sehr geehrter Herr Dr. Gais,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat keine Bedenken.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich  
Ihr

Prof. Dr. phil. Dietrich von Engelhardt  
Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

Prof. Dr. D. von Engelhardt  
(Geschichte der Medizin, Vorsitzender)  
 Prof. Dr. F. Hohagen  
(Psychiatrie)  
 Prof. Dr. Dominiak  
(Pharmakologie)

Frau H. Müller  
(Pflege)  
 Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe  
(Sozialmedizin)  
 Herr Schneider  
(Vors. Richter am Landgericht Lübeck)

Herr Prof. Dr. H. L. Fehm  
(Medizinische Klinik I)  
 Frau Prof. Dr. M. Schrader  
(Plastische Chirurgie)  
 Herr Dr. Schultz  
(Kinder- und Jugendmedizin)  
 Herr D. Stojan  
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

## **8. Danksagung**

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Born für die Überlassung des Dissertationsthemas und Erlaubnis die Einrichtungen und Materialien des Schlaflabors nutzen zu dürfen.

Besonderen Dank an meine Betreuer Dr. Steffen Gais für die Einarbeitung in die Abläufe der Versuchsnächte und Datenerhebung. Vielen Dank für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die lehrreiche Einführung in die EEG-Auswertung. Auch für die Unterstützung und hilfreichen Korrekturen bei der Entstehung dieser Arbeit möchte ich mich bedanken.

Bei Björn Rasch möchte ich mich für die hilfreichen Tipps vor allem für die Präsentation meiner Arbeit bedanken, die mir auch für die Strukturierung der Arbeit hilfreich waren.

Frau Anja Otterbein danke ich für die weiterführende Einführung in die EEG-Auswertung und die stetige Unterstützung bei der Beschaffung neuer Materialien.

Besonders möchte ich mich auch bei Frau PD Lisa Marschall bedanken die mir während einer Computerstörung die Fortführung meiner Versuchsnächte ermöglicht hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Ulrich Wagner bedanken, der stets bereit war kleinere Fragen zu beantworten.

Dem gesamten Team der Forschergruppe schulde ich Dank für eine stets freundliche und hilfsbereite Art, die wesentlich zum Gelingen des experimentellen Teils dieser Arbeit beigetragen hat.

Meiner Freundin danke ich für ihre aufbauenden Worte und zahlreichen Tipps, die mich während der gesamten Entstehungsphase dieser Arbeit begleitet haben.

Meinen Eltern gilt besonderer Dank für die Unterstützung, die dieses Studium erst möglich gemacht hat und meinem Vater und meinem Bruder danke ich herzlich für das Korrekturlesen.

## 9. Lebenslauf

<b>Name</b>	Philipp Hüllemann
<b>Geburtsdatum</b>	16.12.1981
<b>Geburtsort</b>	München
<b>Anschrift</b>	Körnerstr.9 23564 Lübeck
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Konfession</b>	evangelisch
<b>Eltern</b>	Prof. Dr. Klaus-Diethart Hüllemann; Facharzt für Innere Medizin; FA Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Dr. Brigitte Hüllemann, geb. Schube; Fachärztin für Innere Medizin; FÄ Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

### Schulbildung

1988-1992	Grundschule Bergen
1992-2001	Staatliches Landschulheim Marquartstein
6/2001	Abitur, am 20.06.2001

### Studium

2001-2003	Studium der Humanmedizin an der Albert Szent-Györgyi Universität Szeged, Ungarn
ab 2003	Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
2004-2006	Famulaturen in den Fachbereichen Innere und Psychotherapeutische Medizin, Psychosomatik, Chirurgie, Radiologie, Neuroendokrinologie und Neurologie
2006-2007	PJ- Chirurgie Universitätsklinik Wellington, Neuseeland (15.08-10.10.2006) Universitätsklinik Sydney, Australien (11.10.-13.12.2006) PJ- Innere Medizin Universitätsklinik Lübeck (14.12.-01.04.2007) PJ- Neurologie Universitätsklinik Lübeck (02.04.-07.2007)

### Examina

06/2003	Vorklinisches Examen (Physikum)
10/2007	voraussichtlich Staatsexamen

### **Dissertationsarbeit**

2003-2005 Durchführung der Versuchs Nächte  
2006-2007 Verfassung der Dissertation

### **Veröffentlichungen**

Gais, S., Hulleman, P., Hallschmid, M., Born J. (2006). Sleep-dependent surges in growth hormone do not contribute to sleep-dependent memory consolidation. *Psychoendocrinol.* 31 (6): 786-91.