Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. H. J. Fehm

Wirkung von Vasopressin auf das deklarative Gedächtnis in der frühen und späten Schlafphase

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Marcel Sommer
aus St.Ingbert

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. J. Born

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ch. Helmchen

Tag der mündlichen Prüfung: 18.09.2007

Zum Druck genehmigt: 16.05.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhalt:

Abkürzungsverzeichnis ***4***

1. Einleitung ***5***

1.1 Vasopressin 7

1.2 Vasopressin und Gedächtnis 9

1.3 Das deklarative und das prozedurale Gedächtnissystem 10

1.4 Schlaf und Gedächtnis 11

1.5 Ziel der vorliegenden Doktorarbeit 13

2. Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen 14

2.2 Schlaflabor 14

2.3 Schlafelektroenzephalogramm 15

2.4 Angewendete Testverfahren

Paar-Assoziierte Wortliste 16

Mirror Tracing 17

2.5 Testsubstanz 18

2.6 Versuchsdesign und Vorgehensweise 18

2.7 Abhängige Variabeln und Datenanalyse 20

3. Ergebnisse

3.1 Schlaf 21

3.2 Cortisol 22

3.3 Paarassoziierte Wortlisten 23

3.4 Mirror Tracing 24

3.5 Wach-EEG 24

4. Diskussion ***24***

5. Zusammenfassung ***28***

6. Literaturverzeichnis ***29***

7. Anhang

7.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen 41

7.2 Abbildungen und Tabellen 42

8. Danksagungen ***50***

9. Lebenslauf ***51***

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
CRH	Cortison Releasing Hormon
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
Fz, F3, F4, C3, C4	EEG Ableitungspunkte
MT	Movement time (Bewegungszeit)
PAL	Paar-assoziierte Wortliste
REM	Rapid-eye-movement
S 1-4	Schlafstadium 1-4
SWS	Slow Wave Sleep (Tiefschlaf)
TSZ	Totale Schlafzeit
VP	Vasopressin
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung:

Die Bedeutung des Neuropeptids Vasopressin für verschiedene Funktionen des Zentralnervensystems, insbesondere für die Interaktion von Schlaf und Gedächtnis wurde in den letzten Jahren zunehmend erkannt. (Born et al., 1986, Born et al., 1992, Born et al., 1998, Perras et al., 1996, Perras et al., 1999, Rödder, 2001). Aus diesen Forschungsergebnissen ergaben sich sehr interessante Ansätze bezüglich der Wirkung von Vasopressin sowohl auf die Gedächtnisfunktion, als auch auf den Schlaf beim Menschen. Die therapeutische Gabe von Vasopressin war bislang immer erschwert durch die systemischen Nebenwirkungen, so dass eine Gabe zur ausschließlichen Beeinflussung der zentralnervösen Funktion wie Schlaf und Gedächtnis nicht möglich war. In Experimenten fanden Born et al. vor einigen Jahren aber einen direkten Zugang zum Zentralnervensystem über eine intranasale Applikation von Vasopressin und anderen Stoffen, der eine viel spezifischere, vielleicht in der Zukunft auch therapeutisch nutzbare Einsatzmöglichkeit dieser Stoffe ermöglicht. (Pietrowsky et. al., 1996a, Pietrowsky et al., 1996b, Pietrowsky et al., 1996c, Born et al., 2002)

Im klinischen Kontext können Gedächtnisstörungen bei verschiedensten Krankheiten auftreten, hauptsächlich ist hier aber die Demenzerkrankung zu nennen. Demenz wird definiert als eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen (Gedächtnis und Denkvermögen) mit Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens. Es werden verschiedene Formen und Schweregrade der Demenz beschrieben, mit zum Teil sehr unterschiedlichen Ursachen. Demenzen werden mit zunehmendem Lebensalter häufiger. Durch den wachsenden Anteil der alten Menschen an der Gesamtbevölkerung wird die Zahl der Demenzen in der Zukunft also ansteigen. (aus Ebert, 2005)

Therapeutisch gibt es derzeit keine Substanz, die die kognitiven Verluste bei einer Demenz kausal behandeln kann. Nicht alle Demenzformen sind behandelbar, so dass vor der Behandlung eine umfangreiche Diagnostik zur genaueren Einordnung der Erkrankung erfolgen sollte. Aufgrund der schwierigen therapeutischen Möglichkeiten und der ansteigenden Inzidenz der Demenzen erscheint es besonders wichtig, die neurophysiologischen Zusammenhänge bei der Gedächtnisbildung zu erforschen und

besser zu verstehen, um auf diesem Weg möglicherweise neue Behandlungsansätze zu erhalten.

Auch Schlafstörungen sind sehr häufig. Sie können Symptom einer psychischen oder körperlichen Erkrankung sein und werden nur gesondert diagnostiziert, wenn keine andere psychische oder körperliche Erkrankung den Schlaf beeinträchtigt. Bei Schlafstörungen sollte daher immer zunächst eine Grunderkrankung gesucht und dann behandelt werden. Bei primären Insomnien setzt sich die Behandlung der Wahl derzeit aus einer Kombination zwischen verhaltenstherapeutischen und pharmakotherapeutischen Interventionen zusammen. Viele der vorhandenen Pharmaka zur Behandlung der Schlafstörungen führen allerdings zu einer Veränderung der Schlafstruktur und zu zahlreichen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Tagesmüdigkeit. Es erscheint also auch hier wichtig, nach neuen Behandlungswegen zu suchen und den Schlaf in seiner Komplexität besser zu verstehen. Zahlreiche Studien haben außerdem einen Einfluss von Schlaf und der verschiedenen Schlafstadien auf die Lernvorgänge bei der Gedächtnisbildung und die Gedächtniskonsolidierung gefunden. (Paller und Voss, 2004; Gais und Born, 2004; Maquet, 2001) Es gibt allerdings diesbezüglich durchaus auch Gegenmeinungen, so kommt zum Beispiel eine Arbeit von Vertes zu dem Schluss, dass es keine überzeugende Evidenz geben würde, welche eine Beziehung zwischen Schlaf und Gedächtniskonsolidierung unterstützen würde. (Vertes, 2004)

Die Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtnisbildung sind also weiterhin Gegenstand der Forschung und werden kontrovers diskutiert und es ist unklar, inwieweit verschiedene Neurotransmitter wie zum Beispiel Vasopressin an der Steuerung dieser Prozesse mitbeteiligt sind.

Ich werde im Folgenden zunächst auf einige Vorstudien näher eingehen, da die mögliche Beeinflussung der Gedächtniskonsolidierung durch Vasopressin seit längerer Zeit Gegenstand von Diskussionen ist. (Bohus et al., 1972; Born et al, 1998)

Einige Studien zeigten eine gedächtnissteigernde Wirkung der Vasopressingabe auf das deklarative, im allgemeinen vom Hippocampus abhängige, Gedächtnis bei Nagetieren (Alescio-Lautier et al., 2000; Dietrich,Allen, 1997) und bei Affen (Sollertinskaya, 1997). Bei jungen und gesunden menschlichen Probanden differieren die Studien erheblich. Verschiedene Forschergruppen fanden keinen steigernden Effekt von Vasopressin auf das Gedächtnis (Fehm-Wolfsdorf und Born, 1991; Jenkins et al., 1982; Beckwith et al, 1995), oder nahmen zumindest an, dass unspezifische Einflüsse auf die Wachheit und

Aufmerksamkeit in erster Linie für die verbesserte Durchführung der Gedächtnistests nach Vasopressingabe verantwortlich sein könnten (Snel et al., 1987). Andere Studien fanden allerdings einen verbesserten Aufruf der Gedächtnisinhalte nach Vasopressingabe (Medvedev et al, 1980; Weingartner et al, 1981).

Eine Ursache für die Streuung der Ergebnisse in den Experimenten liegt wohl darin, dass die Einflüsse von Lernen, Gedächtniskonsolidierung und Aufruf der Inhalte vermischt worden sind. Die Gabe von Vasopressin direkt vor einer Lernaufgabe mit sofortiger anschließender Testung, wie in den meisten Studien mit Probanden geschehen, kann verschiedene (unvorhersehbare) Einflüsse haben. Eine zweite mögliche Erklärung für die voneinander abweichenden Resultate könnte die Vielfalt von Gedächtnisaufgaben sein, die angewendet wurden.
Gedächtnistests sprechen mehrere anatomisch und neurophysiologisch unterschiedliche Gedächtnissysteme an, am besten unterteilt in deklaratives und nicht deklaratives Gedächtnis.

Die vorliegende Studie konzentriert sich auf den Einfluss von Vasopressin auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung. Es besteht die Annahme, dass der Schlaf insbesondere die Gedächtniskonsolidierung unterstützt (Buzsaki, 1998; Gaffori und De Wied, 1986; Plihal und Born, 1997), daher verglichen wir die Effekte von Vasopressin und Placebo auf die Gedächtniskonsolidierung zu verschiedenen Nachtzeiten bei Probanden, die entweder schliefen oder wach blieben. Des Weiteren wurden die Perioden von frühem oder spätem Speicherungsschlaf verglichen mit den verschiedenen Einflüssen von Vasopressin auf die Gedächtniskonsolidierung in diesen Schlafphasen (Plihal und Born, 1997). Darüber hinaus wurde das Vasopressin nach dem Lernen intranasal appliziert, um die Passage des Peptides in das Gehirn zu erleichtern.

1.1 Vasopressin:

Vasopressin, auch unter dem Namen ADH (**A**nti**D**iuretisches**H**ormon) bekannt, ist ein Peptidhormon aus neun Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von etwa 1 kD (siehe auch Abbildung 5 im Anhang auf Seite 43), welches in den magnozellulären Perikaryia des Nucleus paraventricularis und des Nucleus supraopticus des Hypothalamus produziert wird (Weindl und Sofroniew,1985). Diese Neurone haben das axonale Ende in der

Neurohypophyse. Dort wird das Vasopressin gespeichert und bei Bedarf in den Blutkreislauf freigesetzt. (siehe auch Abbildung 4 im Anhang auf Seite 42) Geringe Mengen des Vasopressins enstehen auch in anderen als den oben genannten Kerngebieten, wie zum Beispiel im Nucleus suprachiasmaticus (Silvermann und Zimmermann, 1983). Die Innervation dieser Nuclei erfolgt hauptsächlich über noradrenerge Fasern aus dem Hirnstamm und dem dorsalen Vaguskern (Weindl und Sofroniew, 1985).

Die Freisetzung von Vasopressin aus der Neurohypophyse wird unter anderem durch folgende physiologische Reize stimuliert (nach Vokes und Robertson, 1985):

- Zunahme des osmotischen Drucks extrazellulärer Flüssigkeiten
- Abnahme des Blutdrucks oder des Blutvolumens (z.B. Schock)
- Übelkeit und Erbrechen
- Hypoglykämische Zustände
- Acetylcholin, Morphin und Nicotin
- Im Hypothalamus neben CRH Reiz für die ACTH Ausschüttung, die in der Nebennierenrinde zur Ausschüttung von Kortisol führt

Die peripheren Wirkungen des Vasopressins sind vielfältig. Eine wichtige Funktion ist die Regulation der Wasserrückresorption in den Sammelrohren der Nieren, wobei Vasopressin dadurch die Menge des ausgeschiedenen Urins vermindert. Aus dieser Funktion resultieren auch mehrere Störungen. Ist die Produktion des Hormons gestört, führt dies zu einer stark gesteigerten Urinausscheidung in Verbindung mit großem Durst, auch bekannt als Diabetes insipidus. Das gegenteilige Krankheitsbild geht mit einer erhöhten ADH Konzentration einher mit der Folge einer übermäßigen Retention von Wasser und wird Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion oder auch Schwarz-Barter Syndrom genannt.

Weiterhin bewirkt Vasopressin in höherer Konzentration auch eine Vasokonstriktion. Vasopressin reguliert zusammen mit CRH (**C**ortisol **R**eleasing **H**ormon) als ein wichtiges hypophyseotropes Hormon die Regulierung der ACTH Sekretion (**A**dreno **C**ortico **T**ropes **H**ormon).

Außer diesen hauptsächlich peripheren Wirkungen des Vasopressin werden dem Hormon noch Beteiligungen an verschiedenen ZNS-Funktionen zugeschrieben, wie zum Beispiel an

der Temperaturregulation, am Trinkverhalten und an Gedächtnisprozessen. Letztere Wirkung des Vasopressin ist seit Jahren Gegenstand intensiver Forschung sowohl an Tieren als auch am Menschen.

1.2 Vasopressin und Gedächtnis

Außer den oben beschriebenen peripheren Wirkungen, übt Vasopressin als Neuropeptid auch diverse Transmitterfunktionen im Gehirn aus, die seit geraumer Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Forschung sind (Weindl et al, 1985; Philips et al., 1990; Van Wimersma Greidanus et al., 1986).

Seit mehreren Jahrzehnten werden die verschiedenen Funktionen des Vasopressin an Tieren, hauptsächlich Ratten, untersucht. In vielen Versuchen an Ratten ist nach Gabe von Vasopressin eine höhere Gedächtnisleistung nachgewiesen worden. Aufgrund dieser positiven Ergebnisse gab es verschiedene Studien mit Menschen, um ähnlich positive Ergebnisse zu produzieren. Es ist aber so, dass die Resultate dieser Versuche weit weniger erfolgreich zu sein scheinen. Ein Grund dafür liegt sicherlich in den limitierten Möglichkeiten bei Experimenten auf das Vasopressinsystem im Gehirn selbst einzuwirken. Während bei Tierstudien das Hormon direkt in die zugehörigen Hirnstrukturen injiziert wird, applizierte man beim Menschen das Vasopressin hauptsächlich intravenös. Das Hauptproblem hierbei ist, dass es zwar einen Carrier-getriggerten Transport durch die Bluthirnschranke gibt (Banks und Kastin, 1987; Zlokovic et al, 1990), ein großer Teil des Vasopressins die Bluthirnschranke aber nicht passiert (Ermisch et al, 1985 und 1993). Ein weiteres Problem der systemischen Gabe waren die peripheren Wirkungen des Vasopressin, die sich vor allem bei höheren Plasmaspiegeln bemerkbar machten (Ettenberg et al, 1983; Ebenezer, 1994).

Um diese Probleme zu vermeiden wurde das Vasopressin intranasal verabreicht. Riekkinen, P. et al. (1987) haben gezeigt, dass Vasopressin nach intranasaler Gabe in das Liquorsystem eindringt. Dieses Resultat wurde durch weitergehende Studien sowohl für Vasopressin (Pietrowsky, R. et al., 1996), als auch für andere Peptide wie CRH, Cholezystokinin und Insulin bestätigt (Pietrowsky et al., 1997; Kern et al., 1998, Born et al 2002).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass auch beim Menschen Vasopressin einen Einfluss auf das Gedächtnis zu haben scheint. Dieser Effekt soll sich hauptsächlich auf das deklarative Gedächtnissystem auswirken, welches zu großen Teilen vom Hippocampus abhängig ist.

1.3 Das deklarative und das prozedurale Gedächtnissystem:

Man unterteilt im Allgemeinen das Gedächtnis in das Ultrakurzzeitgedächtnis, das Kurzzeitgedächtnis und das Langzeitgedächtnis. Die Unterscheidung erfolgt nach der Zeitspanne, in der die Informationen gespeichert werden. In dem Ultrakurzeitgedächtnis wird eine Information nur wenige Sekunden gespeichert. Dann geht sie entweder verloren oder wird in das Kurzzeitgedächtnis transferiert, welches eine Speicherdauer von wenigen Minuten hat. Da das Kurzzeitgedächtnis aber nur eine begrenzte Kapazität hat, findet vor dem Eintritt eine erste Selektion der Information statt. Die eigentliche Gedächtniskonsolidierung erfolgt aber erst bei dem Transfer in das Langzeitgedächtnis. Im Langzeitgedächtnis wird die Information in bestimmten Gedächtnisspuren permanent gespeichert. Die Konsolidierung der Information hängt von der Zeit ab, die sie im Kurzzeitgedächtnis verbringt. Wird zum Beispiel eine bestimmte Telephonnummer mehrmals wiederholt, formt sich eine Gedächtnisspur für diese Nummer und sie geht in das Langzeitgedächtnis über und kann auch nach Jahren noch abgerufen werden.

Unabhängig von der gespeicherten Zeit unterscheidet man zwei Gedächtnisformen, das deklarative und das prozedurale Gedächtnis (Schacter, 1987; Squire, 1992). Das deklarative Gedächtnis ist für die Aneignung von neuen Fakten (semantisches Gedächtnis) und spezifischen Ereignissen (episodisches Gedächtnis) zuständig. Der Sitz dieser Gedächtnisform ist wahrscheinlich im Hippocampus anzusiedeln (Zola-Morgan und Squire, 1984; Squire 1992). Inhalte die im deklarativen Gedächtnis gespeichert sind, können bewusst erinnert werden.

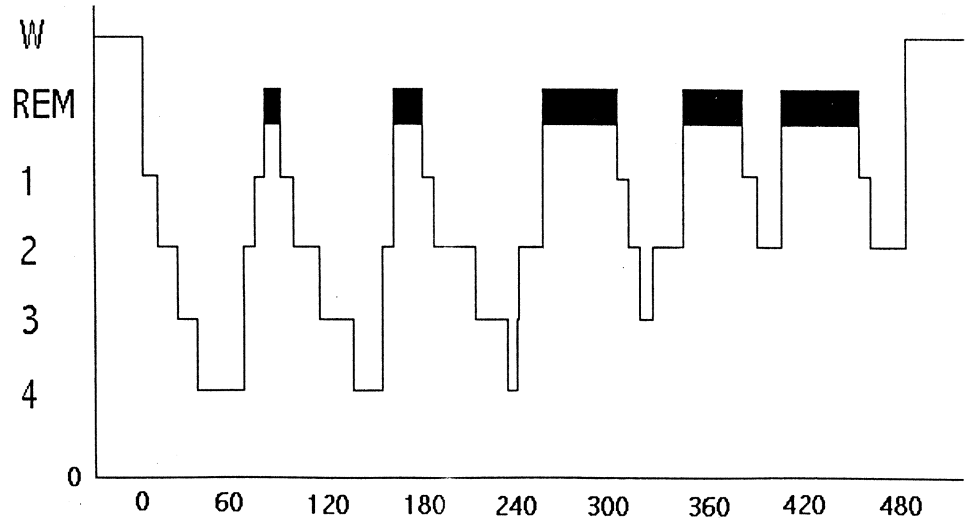
Das prozedurale Gedächtnis hingegen sorgt für die Aneignung von motorischen (Brooks und Baddeley,1976), kognitiven (Squire und Frambach, 1990), perzeptuellen (Cohen und Squire, 1980) und perzeptuo-motorischen (Nissen und Bullemer, 1987) Fähigkeiten durch wiederholtes Üben (zum Beispiel „Skifahren lernen“). Dieses durch Übung angeeignete Wissen wird unbewusst abgerufen und wiedergegeben. Auch anatomisch ist das

prozedurale Gedächtnis getrennt von dem deklarativen Gedächtnis, wahrscheinlich sind je nach Aufgabenart folgende Hirnareale beteiligt: Amygdala (Davis, 1986; LeDoux, 1987), der primäre motorische Cortex (Karni et al, 1995), das Cerebellum (Thompson, 1986) und der visuelle Cortex (Bertini et al, 1995).

1.4 Schlaf und Gedächtnis

Es existieren zahlreiche Studien, die darauf hingewiesen haben, dass eine der wichtigsten Aufgaben von Schlaf die Stärkung des Gedächtnisses ist (Cipolli, 1995; Dujardien, Guerrien, Leconte, 1990). Erste Hinweise für einen Zusammenhang von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung und deren Verbesserung durch Schlaf fanden sich schon in Experimenten von Jenkins und Dallenbach im Jahr 1924. Weitere wichtigeEntdeckungen in der Schlafforschung waren zum Beispiel der Nachweis des Zusammenhangs von EEG - Amplitude und -Frequenz mit der Schlaftiefe (Loomis et al, 1937) oder auch die Entdeckung des REM-Schlafes (Aserinsky und Kleitmann, 1953).
Heute wird der Schlaf gemäß einer internationalen Klassifikation (Rechtschaffen und Kales, 1968) in fünf Stadien eingeteilt. Diese Schlafstadien werden in den paradoxen oder REM-Schlaf und den orthodoxen Schlaf (Schlafstadien 1-4, Non-REM-Schlaf) eingeteilt. Diese verschiedenen Schlafphasen werden während der Nacht in bestimmten Zyklen mehrfach durchlaufen.

Abbildung 1: *Schematische Darstellung der Schlafstruktur*



Zu Beginn des Schlafes steht die Einschlafphase (Stadium 1), welche durch eine Reduktion des Anteils von Alpha-Wellen (8-13 Hz, 20-100 μV Amplitude) und das erste Auftreten von Theta-Wellen (4-7 Hz, 20-70 μV) im EEG charakterisiert wird. Im Elektrookulogramm (EOG) sieht man wellenförmige Augenbewegungen. Kurz vor dem Übergang in das Schlafstadium 2 finden sich Vertex Wellen (Vertex sharp waves mit hoher Frequenz und Amplitude) im EEG. Im leichten Schlaf (Stadium 2) nehmen die Augenbewegungen und der Muskeltonus ab, im EEG zeigen sich Schlafspindeln (12-14 Hz, 10-60 μV). Die Schlafstadien 3 und 4, auch slow wave sleep (SWS) genannt, sind die eigentlichen Tiefschlafphasen und durch besonders langsame Delta-Wellen mit einer hohen Amplitude (0,5-3 Hz, 50-350 μV) im EEG gekennzeichnet. Im EOG sind keine Augenbewegungen mehr sichtbar und die Muskelaktivität geht weiter zurück.
Im Gegensatz dazu findet man im REM-Schlaf im EEG eine Desynchronisierung und höhere Frequenzen, so dass ein ähnliches Bild wie beim Einschlafen entsteht. Benannt wird diese Schlafphase aber nach den charakteristischen Augenbewegungen, welche im EOG sichtbar werden. Die Muskelaktivität sinkt auf das niedrigste Niveau während des gesamten Schlafes, außer den Augenbewegungen ist die Skelettmuskulatur praktisch gelähmt. Der REM-Schlaf ist gleichzeitig die Schlafphase in der geträumt wird und ähnlich wie im SWS ist der Proband schwer erweckbar, wacht aber von sich aus häufiger auf (siehe auch Tabelle 3 im Anhang auf Seite 48).

Der Anteil und die Zusammensetzung der verschiedenen Schlafphasen unterliegen verschiedenen Parametern: So tritt der REM-Schlaf vermehrt in den frühen Morgenstunden auf, das heißt zum Morgen hin verlängern sich die REM-Phasen gegenüber den übrigen Schlafstadien (Weitzmann et al., 1970, 1974; Taub und Berger, 1973; Carskadon und Dement, 1975; Hume und Mills, 1975). Weiterhin werden die Schlaftiefe und die Einschlaflatenz stark durch die Dauer der vorhergehenden Wachzeit beeinflusst. Nach langem Wachsein steigt der Anteil an SWS und die Einschlaflatenz (Dauer bis zum ersten Einschlafen) nimmt ab (Webb und Agnew, 1975).

Die meisten der vorliegenden Studien haben sich auf die verschiedenen Schlafphasen und deren Einfluss auf die Gedächtnisbildung und Konsolidierung konzentriert.
Um die Bedeutung von REM-Schlaf auf das Gedächtnis zu untersuchen wurde hauptsächlich mit Versuchdesigns gearbeitet, welche eine REM-Schlaf Deprivation zum Inhalt hatten. Man fand sowohl einen negativen Effekt des fehlenden REM-Schlafes auf

die Gedächtniskonsolidierung für das deklarative Gedächtnis (Empson, Clarke, 1970; Tilley, Empson, 1978) als auch auf die Erinnerung prozeduraler Gedächtnisinhalte (Karni et al., 1994).

Es existieren allerdings auch eine Reihe von Studien, welche keinen negativen Einfluss der REM-Schlaf Deprivation auf das deklarative Gedächtnissystem zeigen. (Ekstrand et al, 1971; Lewin, Glaubmann, 1975) Es ist also fraglich, ob die Methode der REM-Schlaf Deprivation die richtige Methode zur Erforschung des Einflusses von REM-Schlaf auf das Gedächtnis ist. Daher beschäftigten sich zahlreiche Studien mit den Auswirkungen von ungestörtem Schlaf in der frühen Schlafphase mit mehr Slow Wave Sleep im Vergleich zur späten Schlafphase mit mehr REM Schlaf. (Barret, Ekstrand, 1972; Ekstrand et al., 1977; Fowler et al. 1973; Yaroush et al., 1971)
Es zeigte sich als Ergebnis ein Vorteil des Slow Wave Sleep der frühen Schlafphase auf die Gedächtniskonsolidierung deklarativer Inhalte gegenüber dem REM-Schlaf in der späten Schlafphase. Weitergehende Studien unter Einschluss von Versuchen zur Testung des prozeduralen Gedächtnisses haben ergeben, dass der REM Schlaf zu einer verbesserten Konsolidierung genau dieser Gedächtnisinhalte führt (Plihal, Born, 1997).

1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit stellt sich zur Aufgabe, die Ergebnisse der Einflüsse von Vasopressin und von Schlaf auf die verschiedenen Gedächtnisformen zu untersuchen und aufzuklären. Die intranasale Gabe von Vasopressin erfolgte zu diesem Zweck sowohl in der frühen Nachtphase und in der späten Nachtphase. Aufgrund der oben dargestellten Studien könnte man annehmen, dass Vasopressin seinen steigernden Einfluss auf das deklarative Gedächtnis vor allem in der frühen Schlafphase ausüben würde und im Gegensatz dazu in der späten Schlafphase einen geringeren Effekt zeigen würde. Diese Koppelung von Schlaf und Hormongabe wurde für Vasopressin bisher noch nicht durchgeführt und ist ein weiterer Schritt in der Erforschung des Hormons in Bezug auf die Gedächtniskonsolidierung.

2. Methoden:

2.1 Versuchspersonen:

Die Versuchspersonen waren gesunde, nicht rauchende Männer im Alter von 19 bis 27 Jahren und hatten in der Vergangenheit keine Anzeichen einer Schlafstörung.
23 Männer wurden in der frühen Schlafphase getestet und 19 männliche Versuchspersonen in der späten Schlafphase. Die Versuchspersonen wurden per Aushang an der Universität zu Lübeck gesucht und erhielten für die Teilnahme an dem Experiment eine Aufwandsentschädigung. Sie waren verpflichtet, an den Untersuchungstagen vor 7.00 Uhr aufzustehen, tagsüber nicht zu schlafen und im Tagesverlauf auf Kaffee, Alkohol und sonstige Drogen zu verzichten.
Alle Probanden verbrachten zur Eingewöhnung eine Nacht unter experimentellen Bedingungen inklusive der Platzierung der Elektroden und Ableitung der EEG-, EOG-, und EMG- Kurven im Schlaflabor der Klinischen Forschergruppe auf dem Universitätsgelände. Die polysomnographischen Ableitungen dieser Nächte wurden zwar nicht hinsichtlich der einzelnen Schlafphasen ausgewertet, gaben aber einen Hinweis darauf, ob die Versuchspersonen unter diesen Bedingungen im Schlaflabor gut schlafen können. Die Studie wurde von der zuständigen Ethik Kommission der Universität zu Lübeck genehmigt. Alle Teilnehmer unterzeichneten eine Einverständniserklärung und wurden informiert, dass Sie die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch abbrechen konnten.

2.2 Schlaflabor

Die Probe- und Versuchsnächte wurden im Schlaflabor der Klinischen Forschergruppe an der Universität zu Lübeck durchgeführt. Das Labor besteht aus drei aneinander grenzenden Räumen. Zwei Schlafräume, die mit allen nötigen Geräten für eine polysomnographische Schlafableitung ausgestattet sind, wie zum Beispiel einer Nachtsichtkamera zur Überwachung und schallisolierte Türen. Diese Räume konnten komplett verdunkelt werden. Der dritte Raum ist ein Überwachungsraum, der durch eine kleine Öffnung (10 x 10 cm) mit den Versuchsräumen in Verbindung steht. Durch diese Öffnung wird das Verbindungskabel zur polysomnographischen Registrierung vom Kopfende des Probandenbettes zum EEG Registriergerät im Überwachungsraum geführt. Zwecks

besserer Schallisolierung wurden diese Öffnungen nachts mit Schaumstoff isoliert. Im Überwachungsraum befanden sich weiterhin die Monitore der Nachsichtkameras, so dass eine kontinuierliche Überwachung des Schlafes ohne Störung der Probanden gewährleistet war.

2.3 Schlafelektroenzephalogramm

Die polysomnographische Schlafregistrierung umfasste EEG, EMG- und EOG-Aufzeichnungen (siehe Abbildung im Anhang). Für das EEG wurden je zwei Klebeelektroden am Scheitel (C3, C4) und an der Nase befestigt. Die EOG-Ableitung bestand aus zwei Achsen. Hierzu wurde je eine Elektrode links und rechts am lateralen Augenwinkel (horizontale Achse) und je eine Elektrode oberhalb und unterhalb eines Auges (vertikale Achse) befestigt. Zur Registrierung des EMG wurde je eine Elektrode lateral unterhalb der beiden Mundwinkel angebracht. Eine Erdungselektrode wurde auf die Stirnmitte geklebt. Bei den Ableitungen handelte es sich um bipolare Ableitungen. Dies bedeutet, dass die Potentiale, die unter einer Elektrode messbar sind, mit den Potentialen unter einer anderen Elektrode verglichen werden. Die Differenz aus beiden Potentialen wird angezeigt und stellt den Messwert dar.
Die etwa 1,2 m langen Kabel verliefen gebündelt zu einer Steckdose, die wiederum über ein abgeschirmtes Kabel durch die Wandöffnung mit einem Verstärker und Mehrkanalschreiber im Arbeitsraum verbunden war. Durch die Länge des Kabels war eine ausreichende Bewegungsfreiheit der Probanden gewährleistet.
Kontinuierlich aufgezeichnet wurde das Schlaf-EEG im Gerät der Firma Nicolet (EEG 1A97, Fa. Nicolet, Madison, USA) mit einer Papiergeschwindigkeit von 1 cm/s. Zur Bestimmung der verschiedenen Schlafstadien wurden die Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) benutzt (siehe Tabelle 3 auf Seite 48 im Anhang). Hier wurden neben dem Frequenzspektrum und der Amplitude des EEG auch der Muskeltonus sowie die Augenbewegung zur Einteilung in verschiedene Schlafstadien herangezogen.

Die visuelle Auswertung der Kurven erfolgte durch den Versuchsleiter. Das Schlafprotokoll wurde in 30-Sekunden Intervallen in die oben beschriebenen Schlafstadien klassifiziert.

2.4 Angewendete Testverfahren

Um den Lernerfolg des deklarativen Gedächtnisses zu überprüfen, wurde eine Paar-Assoziierte Wortliste (PAL) verwendet und die Testung der prozeduralen Gedächtnisform erfolgte mittels eines Spiegelbild Zeichnentest (Mirror Tracing).

2.41 Paar-Assoziierte Wortliste

Zwei unterschiedliche Paar-Assoziierte Wortlisten wurden verwendet, so dass in beiden Versuchsnächten Messungen möglich waren. (siehe Tabelle 4 im Anhang auf Seite 49). Die Zuteilung der Listen zu den jeweiligen Nächten erfolgte nach einem randomisierten Schema. Jede Liste bestand aus 36 Paaren von deutschen Substantiven, welche zuvor in einer Normativstudie bewertet wurden (Naumann & Bartussek, nicht veröffentlicht). Die Stimuluswörter und die entsprechenden Wiedergabewörter waren einander in Länge, Emotionalität, und Bedeutung angepasst worden. Zusätzlich zu den 36 Wortpaaren, die erinnert werden mussten, wurden zu Beginn und am Ende jeweils 4 Wortpaare als Puffer eingefügt, die nicht erinnert werden mussten. Die Probanden wurden hiervon nicht unterrichtet. Die Wiedergabewörter stellten Beispiele für die dazugehörigen Stimuluswörter dar (zum Beispiel: Tier – Hund; Vogel – Adler).
Die Reihenfolge, in der die Wortpaare angezeigt wurden, wurde bei jedem Lerndurchgang verändert, um zu vermeiden, dass die Probanden sich die Worte als Serie einprägen konnten.

In der Lernbedingung wurde die jeweilige Liste auf einem PC mit Farbmonitor dargeboten. Jedes Wortpaar wurde fünf Sekunden gezeigt und die Zeit zwischen den Paaren betrug 100 Millisekunden. Danach wurden nur die 36 Stimuluswörter angezeigt und die Versuchspersonen mussten die dazugehörigen Wiedergabewörter über die Tastatur des Computers eingeben. Dabei wurde die Reihenfolge der Stimuluswörter im Vergleich zu der ersten Präsentation geändert und die Probanden hatten unbegrenzt Zeit, um die Wörter zu ergänzen. Die Auswertung der Antworten erfolgte sofort durch den Computer. Lag das Ergebnis unter 60%, startete das Programm automatisch einen neuen Lern- und Testdurchgang. Dies wiederholte sich, solang bis über 60% der Wortpaare richtig erinnert wurden.

Nach der Konsolidierungsphase wurden die 36 Stimuluswörter dann wieder in einer zufällig veränderten Reihenfolge dargeboten und die Probanden mussten ohne Zeitlimit die passenden Wiedergabewörter erinnern.
Um Fehler durch korrekt erinnerte, aber falsch eingegebene Wörter zu verhindern, wurden die Wortpaare hinterher noch durch den Versuchsleiter manuell kontrolliert.

2.42 Spiegelbild Zeichnen Test

Um die Messung in zwei Versuchsnächten zu ermöglichen, wurde wiederum auf zwei unterschiedliche Sets mit 7 Figuren zurückgegriffen. Das erste Set bestand aus einem mit Strichen gezeichnetem Stern und sechs auf gleiche Weise gezeichneten Figuren. Die Figuren waren aus 26 bis 28 Linien gezeichnet, welche durch 25 bis 27 Winkel miteinander verbunden waren. Im zweiten Set wurden die gleichen Figuren benutzt, die Ecken wurden aber abgerundet (siehe Abbildung 7 Seite 45 im Anhang). Die Figuren waren 15 Zentimeter breit und 20 Zentimeter hoch und die gezeichneten Linien waren 0,8 Zentimeter dick.
Das Gerät zur Durchführung des Mirror Tracing Test bestand aus einer 33 x 33 Zentimeter großen Glasplatte aus Milchglas, welche von unten durch Glühlampen beleuchtet wurde. Um die Platte von dem direkten Blick der Probanden abzuschirmen, war auf einer Seite eine nicht durchsichtige Plastikplatte befestigt, die 31 x 33 Zentimeter groß war. Diese Platte wurde so hoch über der Milchglasplatte befestigt, dass der Sensorstift bequem senkrecht zwischen beide Platten passte. Die einzige Möglichkeit für die Probanden auf die Milchglasplatte und die darauf liegenden Zeichnungen zu blicken, bestand durch einen 12 x 18 Zentimeter großen Spiegel, der an einem Ende des Gerätes an einer 16 x 20 Zentimeter großen Winkelkonstruktion aus Stahl befestigt war. Der Spiegel konnte von den Probanden verstellt werden, um eine bessere Sicht zu erhalten. Der Sensorstift funktionierte über einen Lichtsensor und konnte sowohl die Anzahl der Abweichungen von der Linie messen (Fehlerzahl), als auch die Zeit, in der sich der Stift nicht auf der Linie befand (Fehlerzeit). Die Zeitmessung erfolgte über eine an den Stift angeschlossene elektronische Stoppuhr, die auch die gesamte benötigte Zeit pro Zeichnung aufzeichnete (siehe Abbildung 6 des Gerätes im Anhang Seite 44).

Zuerst wurde immer der Stern präsentiert. Der Proband durfte sich einen Startpunkt aussuchen und musste dann den Stern einmal komplett umfahren, möglichst ohne von der

gezeichneten Linie abzuweichen. Der elektronische Sensorstift maß dabei die Gesamtzeit, die Anzahl der Fehler und die Fehlerzeit. Es wurde dabei die Fehlerzeit der einzelnen Abweichungen automatisch zu einer Gesamtfehlerzeit umgerechnet. Der Stern musste von den Probanden so oft gezeichnet werden, bis Sie höchstens sechs Fehler dabei machten. Die Zeit spielte bei dieser Aufgabe keine Rolle. Danach mussten die Probanden die sechs Figuren eine nach der Anderen nachzeichnen. Jede Figur wurde nur einmal gezeichnet und den Probanden wurde mitgeteilt, dass es nun auch auf die Gesamtzeit ankommt.
Nach der Konsolidierungsphase wurde zuerst wieder der Stern vorgelegt, um gleiche Bedingungen zu schaffen. Danach wurden wieder die sechs Figuren nachgezeichnet und zwar in einer randomisierten Reihenfolge. Wiederum wurden die Gesamtzeit, die Fehlerzeit und die Fehlerzahl gemessen. Als Maß für die Leistung in diesem Test wurde jeweils der Mittelwert dieser drei Parameter für alle sechs Figuren genommen.

2.5 Testsubstanz

Die Probanden wurden randomisiert aufgeteilt und erhielten in einem doppelblinden Versuchsaufbau entweder 40 IU Vasopressin (Arginine-Vasopressin, Fa. Sigma, Deutschland) oder Placebo in der ersten Versuchsnacht. In der zweiten Versuchsnacht wurde dann umgekehrt vorgegangen, sprich diejenigen Probanden, die in der ersten Nacht Vasopressin erhalten hatten bekamen jetzt Placebo und umgekehrt. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte bei den Versuchspersonen der ersten Nachthälfte ca. um 22:50 Uhr, bei den Versuchspersonen der zweiten Nachthälfte um 02:50 Uhr. Die Gabe der Substanz erfolgte jeweils intranasal durch zwei Hübe aus einer Sprayflasche.

2.6 Versuchsdesign und Vorgehensweise:

Die Probanden wurden jeweils um 21:00 Uhr in das Schlaflabor der Klinischen Forschergruppe auf dem Gelände der Universität zu Lübeck einbestellt. In allen drei Nächten wurden die Versuchsteilnehmer dann für den Versuch vorbereitet. Zur polysomnographischen Ableitung mussten zehn Elektroden befestigt werden. Das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde durch zwei auf der Kopfhaut angebrachte Elektroden gegen eine Referenzelektrode auf der Nase abgeleitet. Das Elektrookulogramm (EOG) wurde mittels horizontal über und unter einem Auge angebracht Elektroden gemessen und vertikal über Elektroden jeweils seitlich außen an beiden Augen abgeleitet.

Das Elektromyogramm (EMG) wurde auf der rechten und linken Seite direkt über der Kaumuskulatur abgeleitet.

In der Probenacht wurden die Probanden an das Aufzeichnungsgerät angeschlossen, die Widerstände der Elektroden wurden nochmals überprüft. Daraufhin wurde das Licht ausgeschaltet und die Probanden konnten die gesamte Nacht durchschlafen. In den ersten drei Schlafstunden lief die polysomnographische Papieraufzeichnung mit, um die Schlafqualität der Teilnehmer unter Experimentalbedingungen grob zu überprüfen.

Die 23 Probanden, die an dem Versuch in der frühen Schlafphase teilnahmen, hatten in den Versuchsnächten die Lernphase der beiden Tests zwischen 22:20 Uhr und 22:40 Uhr. Danach wurde um 22:50 das Vasopressin (40 IU Arginine-Vasopressin, Firma Sigma, Deutschland) oder in der anderen Nacht Placebo intranasal verabreicht. Die Gabe von Vasopressin oder Placebo erfolgte nach einem doppelblinden Versuchsaufbau. Nach der Medikamentengabe wurden 13 der Probanden an das Aufzeichnungsgerät angeschlossen und schliefen für drei Stunden beginnend um 23:00 Uhr. Die restlichen 10 Versuchsteilnehmer der frühen Schlafphase blieben in dieser Zeit wach.

Nach dem Wecken um 02:00 wurde um 02:15 Uhr mit der Testphase der beiden Aufgaben begonnen. Auch die Wachprobanden begannen zur gleichen Zeit mit der Testphase. Da das Aufwecken in bestimmten Schlafphasen die darauf folgende Erinnerung beeinflussen könnte (Stones, 1977), wurden alle Probanden ausnahmslos aus den Schlafphasen 1 oder 2 geweckt und erst 15 Minuten nach dem Wecken getestet. Die Zuordnung der Probanden in die Schlaf- oder die Wachgruppe erfolgte nach dem Zufallsprinzip.

Die 19 Versuchsteilnehmer in der späten Schlafphase wurden erst in der zweiten Nachthälfte getestet. Dennoch mussten auch diese Probanden um 21:00 Uhr im Schlaflabor erscheinen und schliefen dann unter kontrollierten Bedingungen zwischen 23:00 Uhr und 02:00 Uhr (sowohl die Probanden der Schlafgruppe, als auch die der Wachgruppe). Nach dem Wecken um 02:00 Uhr begann der eigentliche Versuch mit der Lernphase zwischen 02:20 Uhr und 02:40 Uhr, danach erfolgte die jeweils die Gabe des Vasopressin oder des Placebo um 02:50 Uhr. 10 Probanden schliefen dann wieder während der Konsolidierungsphase zwischen 03:00 Uhr und 06:00 Uhr, die restlichen 9 blieben in dieser Zeit wach. Um 06:15 begann dann für alle Probanden die Testphase. Auch hier

erfolgte die Gabe von Vasopressin oder Placebo nach einem doppelblinden Versuchsdesign und auch sonst wurde der Versuchsablauf genau wie in der frühen Schlafphase durchgeführt. (siehe auch Tabelle 2 im Anhang auf Seite 47)

Um den Cortisolgehalt der Probanden zu bestimmen, wurde jeweils vor und nach der Lernphase und der Testphase eine Speichelprobe mittels einer Speichelsalivette entnommen (Sarstedt Inc., Rommelsdorf, Deutschland). Dabei kaute der Proband ungefähr eine Minute auf einem Wattestück, welches hinterher zentrifugiert wurde, um den Speichel zu gewinnen. Die Speichelproben wurden dann bis zur Auswertung bei –20 Grad Celsius aufbewahrt. Die Auswertung erfolgte mit einem Radioimmunoassay (Coat-A-Count, DPC-Biermann, Deutschland).

Bei den Wachprobanden in der Gruppe, die in der späten Schlafphase teilnahm, wurde während des im Wachzustand verbrachten Konsolidierungsintervalls zusätzlich noch eine Minute spontane EEG – Aktivität abgeleitet. Dazu wurden zusätzliche EEG – Elektroden geklebt, so dass ein 13 – Kanal EEG abgeleitet werden konnte. Die Probanden sollten in der Zeit die Augen geschlossen halten und sich entspannen.

2.7 Datenreduktion und statistische Auswertung

Das EEG in der Konsolidierungsphase wurde digital mit 100 Hz aufgenommen und die Energiespektren wurden mit Hilfe der Fast Fourier Transform errechnet. Die Bandstärke wurde errechnet für delta (0,5-4 Hz), theta (4,5-8 Hz), alpha1 (8,5-10 Hz), alpha2 (10,5-12,5 Hz), beta1 (13-17,5 Hz) und beta2 (18-30 Hz) Bänder. Die Signifikanz wurde mit der Zweifaktor GLM (Kanäle und Substanz) für jedes Band getestet.

Die allgemeinen statistischen Berechnungen erfolgten anhand des General Linear Model (GLM) mit drei Faktoren. Ein Faktor war bei allen Probanden gegeben (Vasopressin / Placebo), in den anderen beiden Faktoren unterschieden sich die Probanden und konnten miteinander verglichen werden (Schlaf / Wachheit; Frühe- / Späte Schlafphase).
Die polysomnographischen Ableitungen des Schlafes wurden für die drei Stunden Konsolidierungsphase bei allen Schlafprobanden ausgewertet. Bei den Probanden der späten Schlafphase wurden weiterhin die drei Stunden Schlaf ausgewertet, die dem Versuch vorausgingen. Es wurde die Gesamtschlafzeit ermittelt und die Zeit, die in den

Schlafstadien 1, 2, 3, 4 und im REM – Schlaf verbracht wurde. Weiterhin wurde wir der prozentualen Anteil der verschiedenen Schlafstadien berechnet. Der Slow wave sleep (SWS) wurde durch Addition der Schlafphasen 3 und 4 erhoben.

Die Bestimmung des Cortisolwertes im Speichel wurde durch einen Radioimmunoassay (Hermann Biermann, Bad Nauheim, Deutschland; Sensitivität 0,01 µg/dl, Abweichungskoeffizient zwischen den Assays < 3% zwischen 0,1 und 5 µg/dl, sonst < 10%) durchgeführt.

Bei dem Test mit den Paar-Assoziierten Wortlisten wurden die Ergebnisse des Lernversuches mit denen des Testdurchganges verglichen und weiterhin wurden die Ergebnisse mit Vasopressingabe und mit Placebogabe verglichen.
Die Messdaten für den Lerndurchgang waren: a) die Anzahl der Durchgänge bis 60% der Antworten stimmten und b) die Anzahl der richtigen Antworten im letzten Lerndurchgang. Messdaten für den Testdurchgang waren: a) die Zahl der richtig erinnerten Wortpaare und b) die Differenz zwischen den ermittelten Zahlen für das Lernen und das Testen. Diese Differenz wurde auch prozentual ausgedrückt.

Bei dem Spiegelbild Zeichnen Test wurden folgende Parameter zur Auswertung herangezogen. Für die Lernphase a) die Anzahl der Versuche, um den Stern mit weniger als sechs Fehlern zu zeichnen, b) der Mittelwert der Zeichenzeit, c) der Mittelwert der Fehlerzeit und d) der Mittelwert der Fehlerzahl. b) bis d) wurden sowohl für den Stern als auch für die sechs Figuren ermittelt. Für die Testphase wurden die gleichen Parameter erhoben und die Verbesserung wurde durch Vergleich der Daten errechnet und wiederum auch prozentual ausgedrückt.

3. Ergebnisse:

3.1 Schlaf:

Die Auswertung der polysomnographischen Ableitungen erfolgte mittels eines festgelegten Manuals. (Rechtschaffen und Kales, 1967) Die Ergebnisse der Schlafauswertung sind nachfolgend in Tabelle 1 dargestellt. Vasopressin hat den Schlaf während der

Konsolidierungsphase in keiner Weise verändert. Die totale Schlafzeit blieb konstant und der Prozentsatz der Zeit, die in den unterschiedlichen Schlafphasen verbracht wurde unterschied sich nicht signifikant zwischen der VP- und der Placebobedingung. Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte zeigten, wie erwartet, einen größeren Prozentsatz an SWS (Schlafstadien 3 und 4) während der ersten Nachthälfte und einen höheren Prozentsatz von REM Schlaf in der zweiten Nachthälfte.

Tabelle 1: *Prozentsatz der Zeit, die in den individuellen Schlafstadien während der frühen und späten Nachtphase verbracht wurden. Paarweise Vergleiche zwischen Vasopressin- und Placebobedingungen waren nicht signifikant. TSZ: Totale Schlafzeit, S 1-4: Schlafstadien 1-4, REM: Rapid eye movement Schlaf, MT: Movement time*

	Erste Nachthälfte		Zweite Nachthälfte	
	Placebo	Vasopressin	Placebo	Vasopressin
TSZ	2:50 h ± 0:03 h	2:55 h ± 0:04 h	2:55 h ± 0:03 h	2:54 h ± 0:02 h
Wach	1,7 % ± 1,7 %	1,0 % ± 0,3 %	1,3 % ± 0,9 %	0,3 % ± 0,3 %
S1	7,0 % ± 1,8 %	2,7 % ± 1,7 %	10,7 % ± 2,3 %	13,3 % ± 4,4 %
S2	46,8 % ± 3,3 %	46,0 % ± 2,5 %	53,3 % ± 4,2 %	50,8 % ± 3,0 %
S3	17,5 % ± 1,8 %	15,9 % ± 2,0 %	8,7 % ± 3,0 %	6,8 % ± 1,8 %
S4	15,0 % ± 3,6 %	17,1 % ± 3,1 %	0,3 % ± 0,3 %	0,5 % ± 0,3 %
REM	9,0 % ± 1,5 %	9,2 % ± 1,7 %	21,7 % ± 2,1 %	24,3 % ± 2,2 %
MT	1,0 % ± 0,3 %	1,0 % ± 0,3 %	1,2 % ± 0,4 %	0,7 % ± 0,3 %

3.2 Cortisol:

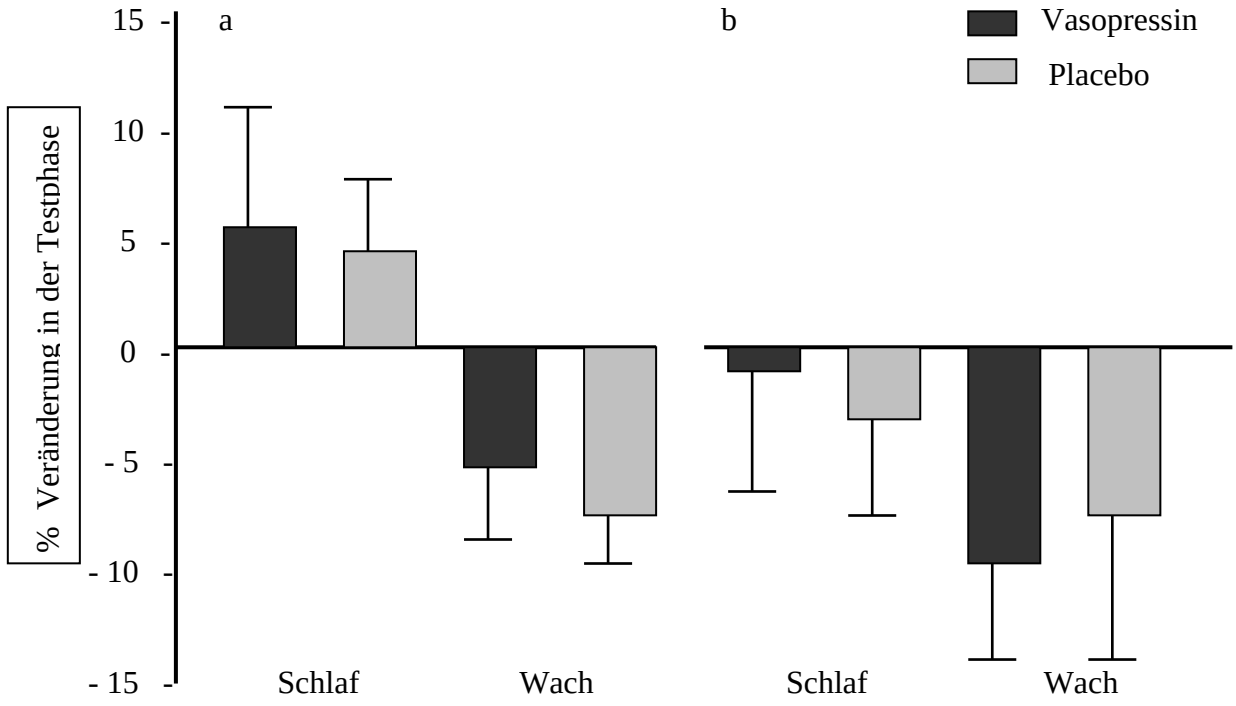
Die Speichelcortisolwerte unterschieden sich, wiederum wie erwartet, zwischen der ersten und der zweiten Nachthälfte (Mittelwert ± Standardabweichung: 0,09 ± 0,02 µg/dl gegenüber 0,21 ± 0,03 µg/dl; $F(1,35) = 26,30$, ($p< 0.001$) und zwischen der Schlaf- und der Wachbedingung (0,16 ± 0,03 µg/dl gegenüber 0,12 ± 0,02 µg/dl; $F(1,35) = 9,20$, ($p< 0,01$). Es ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen der Vasopressingabe und

der Placebogabe (0,13 ± 0,02 µg/dl gegenüber 0,14 ± 0,02 µg/dl; $p > 0{,}20$, für die Hauptwirkung und die Wechselwirkungen).

3.3 Paarassoziierte Wortliste:

Die Gedächtniskonsolidierung in der Testphase war durch das Vasopressin nicht zu beeinflussen. Aus einer vorhergehenden Studie (Plihal und Born, 1997) war bekannt, dass die Erinnerung am besten nach Schlaf in der ersten Nachthälfte war, was wir durch unser Experiment bestätigen konnten (siehe Abbildung 3). Der Schlaf hat die Gedächtniskonsolidierung in der frühen Nachtphase signifikant gesteigert ($F(1,15) = 5{,}30$, $p < 0{,}05$), während in der späten Nachtphase keinerlei Einfluss auf die Konsolidierung sichtbar wurde.
Es gibt keinen Effekt von Vasopressin auf die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses ($p > 0{,}75$ für die Hauptwirkung und Wechselwirkungen zweiter Ordnung).

Abbildung 3: *Darstellung der prozentualen Veränderungen des Reproduktionsergebnisses der PAL in der Testphase für die Vasopressin- und Placebobedingung in der frühen (a) und späten (b) Nachtphase*



3.4 Spiegelbild Zeichnen Test:

Vasopressin- und Placebogabe führten zu keinen signifikanten Veränderungen in den Ergebnissen des Mirror Tracing Tests. Wir haben auch keine signifikanten Effekte, sowohl des Schlafzeitpunktes (Früh versus Spät), als auch der Schlafgruppen (Wach versus Schlaf) auf die Fehlerzeit und die Fehleranzahl gefunden. Allein die Gesamtzeit verkürzte sich signifikant (F=7,505, p< 0,05) in der späten Nachthälfte im Vergleich von Lernphase zur Testphase in beiden Schlafgruppen (wach und schlaf).

3.5 Wach-EEG:

Das Ruhe-EEG, welches bei den Wachprobanden der späten Schlafphase in der Konsolidierungsphase aufgezeichnet wurde zeigte einen aktivierenden Einfluss des Vasopressin, nämlich auf die Amplitude in dem beta1 Band, welche sich signifikant erhöhte (Substanz x Kanalwechselwirkung: $F(10,80) = 2,936$, $p < 0,05$; signifikante t-Tests für frontale [Fz, F3, F4] und zentrale [C3, C4] Ableitungen, $p < 0,05$), während in den weiteren Frequenzbänder keine signifikanten Veränderungen durch Vasopressin nachweisbar waren.

4. Diskussion:

Die vorliegende Studie zeigte, dass die Gedächtniskonsolidierung nach intranasaler Gabe von Vasopressin im Vergleich zur Placebobedingung unverändert blieb. Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass die in vielen anderen Studien gefundenen Einflüsse von Vasopressin auf das Gedächtnissystem hauptsächlich hervorgerufen sind durch einen Wechsel in der Aufmerksamkeit und der Aktivierung zum Zeitpunkt des Lernens (Fehm-Wolsdorf und Born, 1991; Snel et al., 1987). In diesen beiden Studien wurde das Vasopressin jeweils vor dem Lernen verabreicht, wohingegen in unserem Versuch die intranasale Gabe des Hormones erst nach dem Lernen erfolgte. Dadurch ließen sich die Einflüsse auf die Konsolidierung von den während des Lernens aktivierten Prozessen unterscheiden. In der vorliegenden Studie zeigte sich ja auch ein aktivierender Effekt des

Vasopressins im Wach-EEG bei den Probanden in der späten Nachthälfte, dieser konnte sich aber auf die Lernleistung nicht auswirken, da ja das Lernen bei den Probanden schon stattgefunden hatte. Es existiert allerdings auch eine Studie, die einen Effekt von Vasopressingaben nach dem Lernen (also in der Konsolidierungsphase) an Ratten nachweist (Gaffori und de Wied, 1986).
In einer weiteren für unsere Arbeit wichtige Studie wurden gesunde männliche Probanden aufgefordert Gedichte auswendig zu lernen und bekamen im Anschluss Vasopressin oder Placebo intranasal. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Vasopressin keinen Effekt für die Erinnerung der Texte brachte, was sich mit den Ergebnissen unserer Arbeit deckt. (Beckwith et al, 1995)
Die Diskrepanz der Ergebnisse hängt möglicherweise von Unterschieden in den verwendeten Tests, bei der Dosierung des Vasopressin, bei dem exakten Zeitpunkt der Vasopressingabe und nicht zuletzt möglicherweise von der unterschiedlichen Regulation bei Menschen und Nagetieren ab. Die Studie an Ratten von Gaffori und de Wied (1986) benutzte als Test ein aversives Konditionierungsexperiment, während in unserer Arbeit ein nicht emotionaler deklarativer Lernversuch verwendet wurde. Dies sollte bei der Beurteilung der Ergebnisse in besonderem Maße relevant sein, da Vasopressin als Antwort auf verschiedenste emotionale Stimuli vom Körper selbst ausgeschüttet wird (Landgraf et al., 1998). Es ist also wahrscheinlich, dass man die Ergebnisse unserer Studie mit denen der Studie von Gaffori und de Wied (1986) nur eingeschränkt vergleichen kann. Gerade die Testauswahl in der Vergleichsstudie führt zu Einschränkungen bei den Ergebnissen. Durch den emotionalen Anteil des Experimentes kommt es sehr wahrscheinlich zu einer ungewollten zusätzlichen intrinsischen Vasopressinausschüttung und damit erscheinen die Ergebnisse nur noch eingeschränkt verwertbar.

Die eigentlichen Schlafparameter, das heißt EEG, EOG und EMG, blieben unter Gabe von Vasopressin unverändert. Auf den ersten Blick scheint sich dieses Ergebnis von dem anderer vergleichbarer Studien zu unterscheiden, bei denen Vasopressin nach intravenöser Gabe die REM-Schlafphase signifikant verkürzt und die Zeit der späten Schlafphase verlängert hat (Born et al., 1992). Es gibt allerdings noch eine andere Studie, in welcher auch der intranasale Applikationsweg für die Substanzgabe benutzt wurde: Wie in der vorliegenden Studie wurden ebenfalls keine Veränderungen in der Architektur des Schlafes nach Vasopressingabe nachgewiesen (Timsit-Berthier et al., 1982).

Die intranasale Darreichung des Medikamentes ermöglicht direkteres Eindringen des Peptides in das Liquorsystem des Gehirns (Fehm et al., 2000).
Daher kann es sein, dass in vorangegangenen Studien beobachtete Reduzierung des REM-Schlafes nach der intravenösen Gabe von Vasopressin einen systemischen Effekt des Vasopressins repräsentiert, der eigentlich ausgeschlossen werden sollte (Born et al., 1998). Es war ja gerade ein großer Vorteil unseres Versuchsablaufes, dass möglichst viele Faktoren, die in den Vorstudien zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben, verringert werden konnten. Gerade die intranasale Gabe erlaubt es uns, eine Aussage zu den direkten Einflüssen von Vasopressin auf das ZNS zu treffen und die zahlreichen systemischen Wirkungen der Substanz dabei zu minimieren.

In der vorliegenden Studie führte Vasopressin zu einer signifikanten Erhöhung der Amplitude im Ruhe-EEG während der Konsolidierungsphase bei den Wachprobanden der späten Schlafphase, vor allen Dingen in dem unteren Beta-Band. Man kann diese Veränderung als einen Indikator für einen aktivierenden Effekt von Vasopressin deuten, übereinstimmend mit anderen Studien, die eine Beziehung zwischen Vasopressin und Anzeichen von Aufmerksamkeit und Aktivierung hergestellt haben. (Born et al., 1986; Snel et al., 1987; Timsit-Berthier et al., 1982) Wie oben schon dargelegt, würde dies die Theorie unterstützen, dass Vasopressin seine gedächtnissteigernde Wirkung in der Phase der Aquisition der Lerninhalte über eine Steigerung der Aufmerksamkeit und der Konzentration erreicht.

Weiterhin gab es auch keinen Hinweis darauf, dass von Vasopressin das prozedurale Gedächtnis beeinflusst, was wir mit Hilfe des Mirror Tracing Tests überprüft haben. Da nach Gabe von Vasopressin aber bisher eher ein Effekt auf das deklarative Gedächtnis und nicht auf prozedurale Gedächtnisinhalte berichtet wurde, überrascht dieses Ergebnis nicht. Nicht in Übereinstimmung mit Vorstudien ist allerdings der Effekt der Nachtzeit auf die Zeichenleistung beim Mirror Tracing. In den Vorstudien wurde eigentlich eher ein Effekt des Schlafes auf die Ergebnisse des Mirror Tracing berichtet. Diese Abweichung lässt sich schwer interpretieren.

Zusammengefasst sprechen diese Ergebnisse gegen einen substanziellen zentralnervösen Einfluss von Vasopressin auf die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnissystems beim

Menschen. Sie sprechen eher für die Ansicht, dass Vasopressin die Gedächtnisfunktion hauptsächlich im Stadium der Speicherung der Information beeinflusst.
Dennoch gibt es einige Faktoren, die den Effekt von Vasopressin auf die Gedächtniskonsolidierung modulieren könnten, welche hier nicht getestet wurden, als da wären Veränderung der Vasopressindosis, des Gedächtnistestes, verschiedene Tageszeiten und das Geschlecht der Versuchspersonen (Bruins, 1991).

Für zukünftige Studien wäre es also interessant diese hier nicht getesteten Faktoren zu modulieren, um eine bessere Einschätzung des Effekt von intranasaler Vasopressingabe auf die Gedächtniskonsolidierung zu bekommen.

In der Einleitung zu dieser Arbeit wurde versucht, eine Überleitung der bisherigen Forschungsergebnisse bezüglich der Wirkung von Vasopressin auf das ZNS und einem in der Zukunft möglichen klinischen Einsatz der Substanz aufzuzeigen. Eine große Barriere auf dem Weg dorthin stellt weiterhin die Vielfalt der unterschiedlichen Ergebnisse und die teilweise schlechte Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse dar. Es ist bis heute nicht endgültig geklärt über welche Mechanismen Vasopressin auf höhere kognitive Prozesse wie das Gedächtnis Einfluss nimmt. Es gibt zwar zahlreiche Hinweise darauf, dass die Gedächtnisbildung unterstützt wird (hauptsächlich im Tierversuch), unsere Arbeit und die Arbeit von Beckwith et al (1995) sprechen aber klar gegen eine Wirkung von Vasopressin bei der Gedächtniskonsolidierung beim Menschen.

Der Ablauf der Gedächtniskonsolidierung des deklarativen Gedächtnis und die Rolle der daran beteiligten Substanzen ist immer noch in vielen Anteilen unbekannt und bleibt damit weiter Gegenstand der Forschung, wie auch aktuelle Studien zeigen. (Gais et al., 2006; Benedict et al, 2004) Der Anteil den das Neuropeptid Vasopressin daran hat, scheint beim Menschen doch eher gering zu sein.

5. Zusammenfassung

Tierexperimentelle Studien haben einen gedächtnissteigernden Effekt von Vasopressin insbesondere auf das deklarative Gedächtnis nachgewiesen, entsprechende Humanstudien haben diesen Effekt nur teilweise bestätigen können.

In der vorliegenden Studie sollte der Einfluss einer intranasalen Gabe von 40 IU Vasopressin nach dem Lernen auf die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten bei gesunden jungen Männern in verschiedenen Nachthälften unter Schlaf- und Wachbedingungen mit Hilfe einer Lernaufgabe (Paar-Assoziierte Wortliste) untersucht werden. Zusätzlich wurden mögliche Auswirkungen auf das prozedurale Gedächtnis mit einem Spiegelbild Zeichnen Test überprüft.
Im Rahmen einer polysomnographischen Ableitung wurden neben Routineschlafparametern die Ergebnisse der deklarativen und prozeduralen Lernaufgabe sowohl unter Vasopressin als auch unter Placebogabe in verschiedenen Nachtphasen unter Schlaf- und Wachbedingungen erhoben und statistisch ausgewertet. Insgesamt wurden 42 Versuchspersonen untersucht, davon 23 in der frühen und 19 in der späten Nachthälfte.

Im Ergebnis konnte kein Effekt von Vasopressin auf die Gedächtniskonsolidierung festgestellt werden, weder in der deklarativen noch in der prozeduralen Lernaufgabe. Es fand sich allerdings ein signifikanter aktivierender Effekt des Vasopressins im nach Vasopressingabe abgeleiteten Ruhe-EEG. (Amplitudenerhöhung im Beta2 Band).

Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass Vasopressin die Gedächtnisbildung am wahrscheinlichsten in der Phase des Lernens über eine gesteigerte Konzentration und Aufmerksamkeit verbessert und nicht, wie bisher in einigen Studien angenommen, in der Phase der Gedächtniskonsolidierung.

6. Literaturverzeichnis:

1. Alescio-Lautier B, Paban V, Soumireu-Mourat B:
Neuromodulation of memory in the hippocampus by vasopressin.
Eur J Pharmacol 405, 63-72 (2000)

2. Aserinsky E, Kleitma N:

Regulary occuring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep.

Science 118, 273-274 (1953)

3. Banks WA, Kastin AJ:
Saturable transport of peptides across the blood brain barrier.
Life Sci 41, 1319-1339 (1987)

4. Barrett TR, Ekstrand BR:
Effect of sleep on memory: III.Controlling for time-of-day effects.
J Exp Psychol 96, 321-327 (1972)

5. Beckwith BE, Petros TV, Bergloff PJ, Swenson RR, Paulson R:
Failure of posttrial administration of Vasopressin analogue (DDAVP) to influence memory in healthy, young, male volunteers.
Peptides 16, 1327-1328 (1995)

6. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W:
Intranasal Insulin improves memory in humans.
Psychoneuroendocrinology 29, 1326-1334 (2004)

7. Bertini G, Karni A, De Weerd P, Desimone R, Ungerleider LG:

Abstr Soc Neurosci 21, 276 (1995)

8. Bohus B, Adler R, de Wied D:
Effects of vasopressin on active and passive avoidance behavior.
Horm Behav 3, 191-197 (1972)

9. Born J, Fehm-Wolfsdorf G, Lutzenberger W, Voigt KH, Fehm HL:
Vasopressin and electrophysiological signs of attention in man.
Peptides 7, 189-193 (1986)

10. Born J, Kellner C, Uthgenannt D, Kern W, Fehm HL:
Vasopressin regulates human sleep by reducing rapid-eye-movement sleep.
Am J Physiol 262, 295-300 (1992)

11. Born J, Pietrowsky R, Fehm HL:
Neuropsychological effects of vasopressin in healthy humans.
Prog Brain Res 119, 619-643 (1998)

12. Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL:
Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain.
Nat Neurosci 5, 514-516 (2002)

13. Bruins J:
Desglycinamide-(Arg8)-Vasopressin and Cognitive Processes in Healthy subjects.
Med. Diss. Utrecht (1991)

14. Buzsaki G:
Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective.
J Sleep Res 7, 17-23 (1998)

15. Carskadon MA, Dement WC:

Sleep studies on a 90-minute day.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 39, 145-55 (1975)

16. Cipolli C:
Sleep, dreams and memory: An overview.
J Sleep Res 4, 2-9 (1995)

17. Cohen NJ, Squire LR:
Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that.
Science 210, 207-210 (1980)

18. Davis M:
Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm.
Behav Neurosci 100, 814-824 (1986)

19. Dietrich A, Allen JD:
Vasopressin and memory. I. The vasopressin analogue AVP4-9 enhances working memory as well as reference memory in the radial arm maze.
Behav Brain Res 87, 195-200 (1997)

20. Dietrich A, Allen JD:
Vasopressin and memory. II. Lesions to the hippocampus block the memory enhancing effects of AVP4-9 in the radial arm maze.
Behav Brain Res 87, 201-208 (1997)

21. Dujardin K, Guerrien A, Leconte P:
Sleep, brain activation and cognition.
Physiol Behav 47, 1271-1278 (1990)

22. Ebenezer IS:
The effects of subcutaneous administration of vasopressin on the electroencephalogramm of conscious rats are mediated by peripheral vasopressin V1 receptors.
Methods Find Exp Clin Pharmacol 16, 315-321 (1994)

23. Ebert D:
Psychiatrie systematisch, 59-63
6. Auflage, Uni-Med Verlag Bremen (2005)

24. Ekstrand BR, Barrett TR, West JN, Maier WG:
The effect of sleep on human longterm memory.
In: Drucker-Colin RR, McGaugh JL (eds):
Neurobiology of sleep and memory, 419-438,
New York, Academic Press (1977)

25. Ekstrand BR, Sullivan MG, Parker DF, West JN:
Spontaneus recovery and sleep.
J Exp Psychol 88, 142-144 (1971)

26. Empson JAC, Clark PRF:
Rapid eye movment and remembering.
Nature 227, 287-288 (1970)

27. Ermisch A, Rühle H J, Landgraf R, Hess J:
Blood-brain barrier and peptides.
J Cereb Blood Flow Metab 5, 350-357 (1985)

28. Ermisch A, Brust P, Kretschmar R, Rühle HJ:
Peptides and blood-brain barrier transport.
Physiol Rev 73, 489-527 (1993)

29. Ettenberg A, van der Kooy D, Le Moal M, Koob GF, Bloom FE:
Can aversive properties of (peripherally injected) vasopressin account for its putative role in memory?
Behav Brain Res 7, 331-350 (1983)

30. Fehm-Wolfsdorf G, Born J:
Behavioral effects of neurohypophyseal peptides in healthy volunteers: 10 years of research.
Peptides 12, 1399-1406 (1991)

31. Fehm HL, Perras B, Smolnik R, Kern W, Born J:
Manipulating neuropeptidergic pathways in humans: a novel approach to neuropharmacology?
Eur J Pharmacol 405, 43-54 (2000)

32. Fowler MJ, Sullivan MG, Ekstrand BR:
Sleep and memory.
Science 179, 302-304 (1973)

33. Gaffori OJ, de Wied D:
Time-related memory effects of vasopressin analogues in rats.
Pharmacol Biochem Behav 25, 1125-1129 (1986)

34. Gais S, Born J:
Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep.
Learn Mem 11, 679-685 (2004)

35. Gais S, Hullemann P, Hallschmid M, Born J:
Sleep dependent surges in growth hormone do not contribute to sleep dependent memory consolidation.
Psychoneuroendocrinology 31, 786-791 (2006)

36. Graves L, Pack A, Abel T:
Sleep and memory: a molecular perspective.
Trends Neurosci 24, 237-243 (2001)

37. Hume K, Mills J:

A split investigation of the relative effects of time of day and duration of prior

wakefulness on the sleep process.

J Sleep Res 4, 226 (1975)

38. Jenkins J, Dallenbach K:

Oblivescence during sleep and waking.

Am J Psychol 35, 605-661 (1924)

39. Jenkins JS, Mather HM, Coughlan AK:
Effect of desmopressin on normal and impaired memory.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 45, 830-831 (1982)

40. Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJM, Sagi D:
Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perpetual skill.
Science 265, 679-681 (1994)

41. Karni A, Meyer G:

Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning.

Nature 377, 155-158 (1995)

42. Kern W, Born J, Schreiber H, Fehm HL:
Central nervous effects of intranasally administered insulin during euglycemia in humans. Diabetes 48, 557-563 (1999)

43. Kuhne-Velte P:
Gedächtnis-Konsolidierung in Abhängigkeit von Schlaf und Cortisol-Plasmaspiegel.
Med. Diss. Lübeck (2002)

44. Landgraf R, Wotjak CT, Neumann ID, Engelmann M:
Release of VP within the brain contributes to neuroendocrine and behavioral regulation.
Prog Brain Res 119, 201-220 (1998)

45. LeDoux JE:

Emotion

In: Brookhart JM, Mountcastle VB (eds):Handbook of physiology: The nervous system

V. Higher junctions of the nervous system.

Bethesda MD, American Physiological Society (1987).

46. Lewin I, Glaubmann H:
The effect of REM deprivation: Is it detrimental, beneficial or neutral?
Psychophysiology 12, 349-353 (1975)

47. Löffler G, Petrides P:
Biochemie und Pathobiochemie
5. Auflage, Springer Verlag Berlin (1997)

48. Loomis A, Harvey E:

Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials.

J Exp Psychol 21, 127-144 (1937)

49. Maquet P:

The role of sleep in learning and memory.

Science 294, 1048-1052 (2001)

50. Medvedev VI, Bakharev VD, Grechko AT, Nezovibatko VN:
Effect of vasopressin and adrenocorticotrophic hormone fragment ACTH(4)-(7) on human memory.
Hum Physiol 6, 307-310 (1980)

51. Nissen M, Bullemer P:

Attentional requirements of learning: evidence from performance measures.

Cognit Psychol 19, 1-32 (1987)

52. Paller KA, Voss JL:
Memory reactivation and consolidation during sleep.
Learn Mem 11, 664-670 (2004)

53. Perras B, Mölle M, Born J, Fehm HL:
Sleep and signs of attention during 3 month of intranasal vasopressin: a pilot study in two elderly subjects.
Peptides 7,189-193 (1996)

54. Perras B, Pannenborg H, Marshall L, Pietrowsky R, Born J, Fehm HL:
Beneficial treatment of age-related sleep disturbances with prolonged intranasal vasopressin.
J Clin Psychopharmacol 19, 28-36 (1999)

55. Pietrowsky R, Born J, Kern W, Fehm HL:
Funtional evidence for a transmission of peptides along the olfactory systems into the brain in healthy humans.
In: Krisch B, Mentlein R: The peptidergic neuron. 291-296
Birkhäuser, Basel (1996)

56. Pietrowsky R, Thiemann A, Kern W, Fehm HL, Born J:
A nose-brain pathway for psychotropic peptides: Evidence from a brain evoked potential study with cholecystokinin.
Psychoneuroendocrinology 21, 559-572 (1996)

57. Pietrowsky R, Strüben C, Mölle M, Fehm HL, Born J:
Brain potential changes after intranasal vs. intravenous administration of vasopressin: Evidence for a direct nose-brain pathway for peptide effects in humans.
Biol Psychiatry 39, 332-340 (1996)

58. Pietrowsky R, Rudolf S, Mölle M, Fehm HL, Born J:
Cholezystokinin-induced effects on selective attention depend on activation level. Neuropsychobiology 36, 87-95 (1997)

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

60. Rechtschaffen A, Kales A:
A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
US Government Printing Office, 1-12
Washington DC (1968)

61. Riekkinen P, Legros JJ, Sennef C, Jolkkonnen J, Smitz S, Soininen H:
Penetration of DGAVP (Org 5667) across the blood-brain barrier in human subjects.
Peptides 8, 261-265 (1987)

62. Rödder K:
Wirkungen von Arginin-Vasopressin nach subchronischer, intranasaler Applikation auf den Schlaf und die nächtliche Hormonsekretion bei alten, gesunden Menschen.
Med. Diss. Lübeck (2001)

63. Silverman AJ, Zimmerman EA:

Magnocellular neurosecretory system.

Annu Rev Neurosci 6, 357-380 (1983)

64. Squire LR:

Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans.

Psychol Rev 99, 195-231 (1992)

65. Squire LR, Frambach M:

Cognitive skill learning in amnesia.

Psychobiology (Austin, Tex) 18, 109-117 (1990)

66. Snel J, Taylor J, Wegman M:
Does DGAVP influence memory, attention and mood in young healthy men? Psychopharmacology (Berl) 92, 224-228 (1987)

67. Sollertinskaya TN:
Comparative physiological features of the regulatory effect of vasopressin on higher nervous activity in an ascending series of mammals.
Neurosci Behav Physiol 27, 734-742 (1997)

68. Taub JM, Berger RJ:

Sleep stage patterns associated with acute shifts in the sleep-wakefulness cycle.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 35, 613-619 (1973)

69. Thompson RF:

The neurobiology of learning and memory.

Science 233, 941-947 (1986)

70. Tilley AJ, Empson JA:
REM sleep and memory consolidation.
Biol Psychol 6, 293-300 (1978)

71. Timsit-Berthier M, Mantanus H, Devos JE, Spiegel R:
Action of lysine-vasopressin on human electroencephalographic activity. Night sleep pattern, auditory evoked potential, contingent negative variation.
Neuropsychobiology 8, 248-258 (1982)

72. Van Wimersma Greidanus TB, Burbach JP:
Vasopressin and oxytocin. Their presence in the central nervous system and their functional significance in brain processes related to behaviour and memory.
Acta Endocrinol Suppl (Copenh) 276, 85-94 (1986)

73. Vertes RP:
Memory consolidation in Sleep: Dream or reality.
Neuron 44, 135-148 (2004)

74. Vokes T, Robertson G:
Physiology of secretion of vasopressin.
In: Czernichow PR, Robinson AG (eds): Diabetes insipidus in man. 127-155
Karger, Basel (1985).

75. Webb WB, Agnew HW:
Sleep efficiency for sleep-wake cycles of varied length.
Psychophysiology 12, 637-641 (1975)

76. Weindl A, Sofroniew M:
Neuroanatomical pathways related to vasopressin.
In: Ganten D, Pfaff D (eds): Neurobiology of vasopressin. 137-196
Springer, Berlin (1985).

77. Weingartner H, Gold P, Ballenger JC, Smallberg SA, Summers R, Rubinow DR, Post RM, Goodwin FK:
Effects of vasopressin on human memory functions.
Science 211, 601-603 (1981)

78. Weitzman ED, Kripke DF:

Acute reversal of the sleep-waking cycle in man. Effect on sleep stage patterns.

Arch Neurol 22, 483-489 (1970)

79. Weitzman ED, Nogeire C:

Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man.

J Clin Endocrinol Metab 38, 1018-1030 (1974)

80. Yaroush R, Sullivan MJ, Ekstrand BR:
Effect of sleep on memory: II. Differential effect of the first and second half of the night.
J Exp Psychol 88, 361-366 (1971)

81. Zlokovic BV, Segal MB, Davson H, Lipovac MN, Hyman S, McComb JG:
Circulating neuractive peptides and the blood brain cerebrospinal fluid barriers.
Endocrinology Exp 24, 9-17 (1990)

82. Zola-Morgan S, Squire LR:

Preserved learning in monkeys with medial temporal lesions: sparing of motor and cognitive skills.

J Neurosci 4, 1072-1085 (1984)

7. Anhang

7.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Schlafstruktur (Seite 11)

Abbildung 2: Platzierung der EEG-Elektroden (Seite 15)

Abbildung 3: Veränderungen beim Erinnern der PAL in der Testphase (Seite 23)

Abbildung 4: Physiologischer Sekretionsmechanismus von Vasopressin. (Seite 42)

Abbildung 5: Chemische Struktur von Vasopressin. (Seite 43)

Abbildung 6: Fotographie Mirror Tracing Apparatur. (Seite 44)

Abbildung 7: Figuren für das Mirror Tracing. (Seite 45)

Abbildung 8: Beispiele für EEG-Aufzeichnungen. (Seite 46)

Tabelle 1: Schlafparameter in den beiden Versuchsnächten. (Seite 22)

Tabelle 2: Studiendesign (Seite 47)

Tabelle 3: Rechtschaffen und Kales, Schlafstadienbestimmung. (Seite 48)

Tabelle 4: Auszug einiger Wortpaare, die beim PAL verwendet wurden. (Seite 49)

7.2 Abbildungen und Tabellen

Abbildung 4: Physiologischer Sekretionsmechanismus von Vasopressin.

Genstruktur und Biosynthese von Vasopressin. Das Vasopressin-Gen enthält 2 Introns und 3 Exons. Nach prä-, posttranskriptionaler und posttranslationaler Prozessierung entsteht das Arginin-Vasopressin, das Neurophysin II sowie eine Glykoprotein
(aus Löffler Petrides: Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer Verlag)

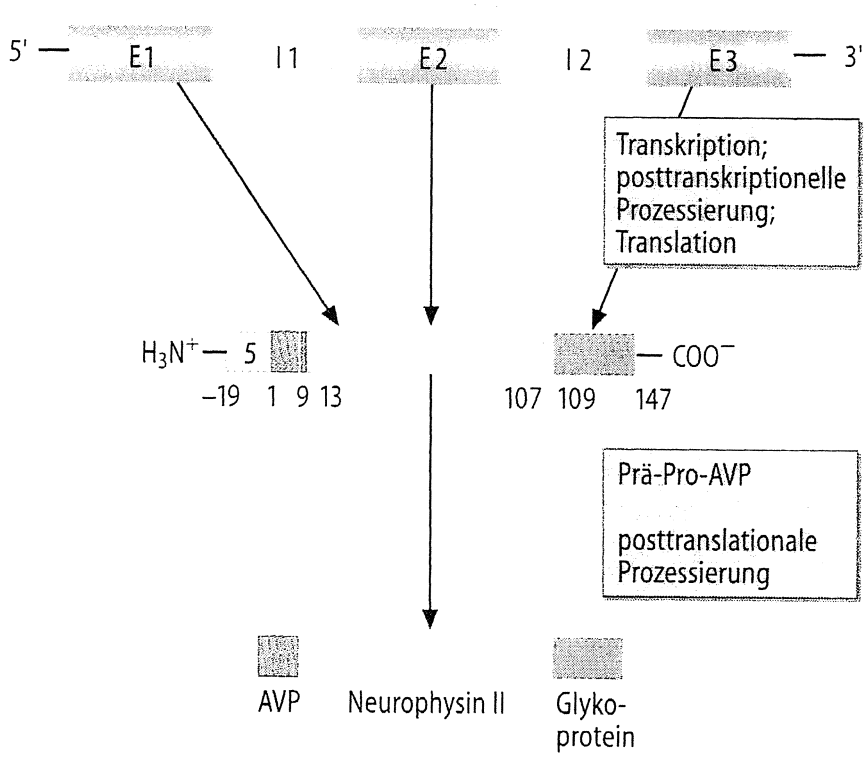


Abbildung 5: Chemische Struktur von Vasopressin.

Das Nonapeptid Vasopressin mit charakteristischer Ringstruktur.
Die Cysteinreste in Position 1 und 6 sind durch die Disulfidbrücke verknüpft, so dass eine cyclische Struktur entsteht.
(aus Löffler Petrides: Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer Verlag)

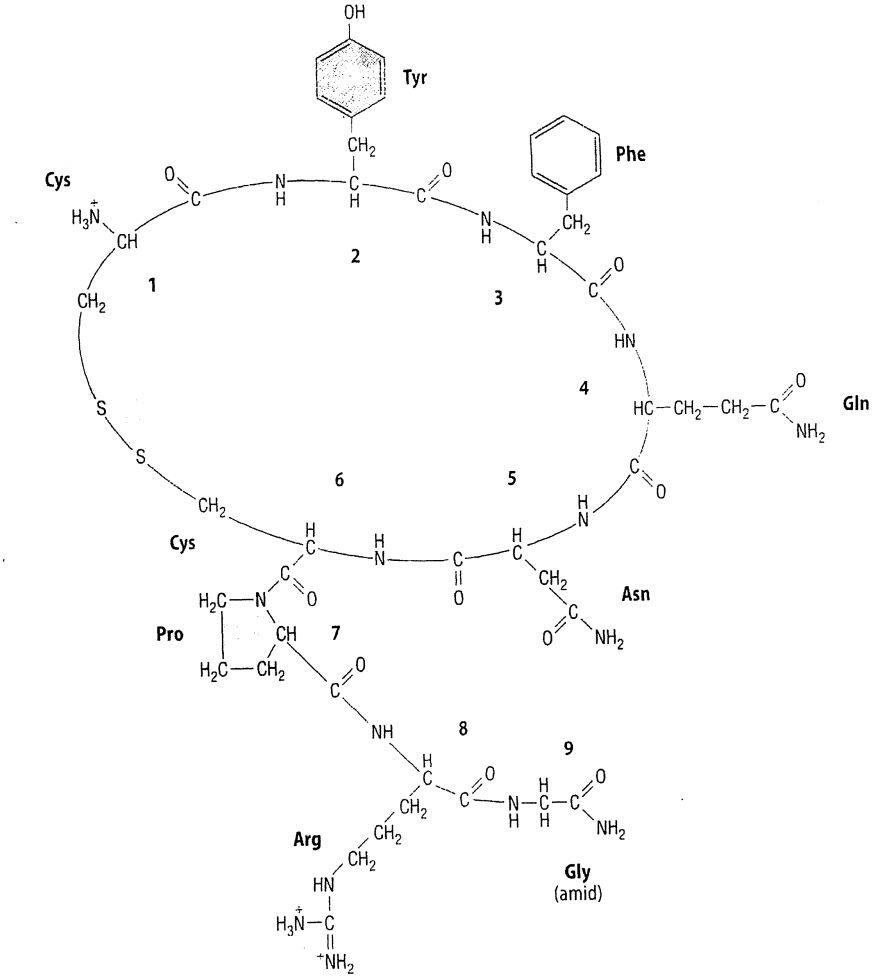


Abbildung 6: Fotographie Mirror Tracing Apparatur.

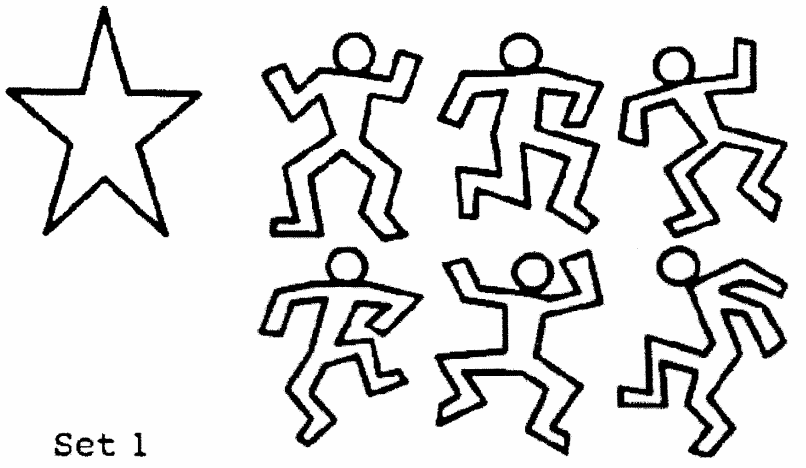
Foto Mirrortracinggerät (genauere Beschreibung siehe Text Seite 17)



Abbildung 7: Figuren für das Mirror Tracing.

Figuren für das Mirror Tracing. (aus Kuhne-Velte, P., 2002)

7.2. Abbildungen und Tabellen



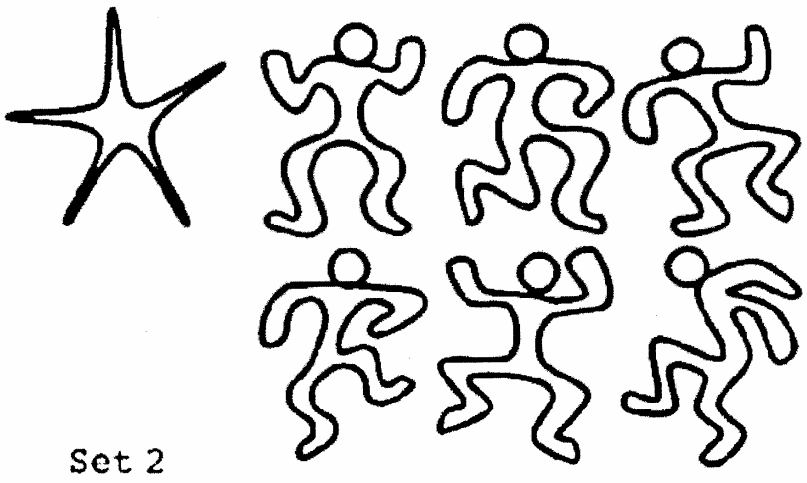


Abbildung 7: *Figuren für den Spiegelzeichnen-Test. In jeder Versuchsnacht wurde randomisiert entweder das eckige oder das runde Set gelernt.*

47

Abbildung 8: Beispiele für EEG-Aufzeichnungen.

Beispiele für EEG-Aufzeichnungen. Die Aufzeichnungen begannen jeweils mit dem Ausschalten des Lichtes, in a) um 22:55 Uhr und in b) um 23:05 Uhr. Das Aufwecken fand in a) um 02:22 Uhr und in b) um 02:15 Uhr statt.

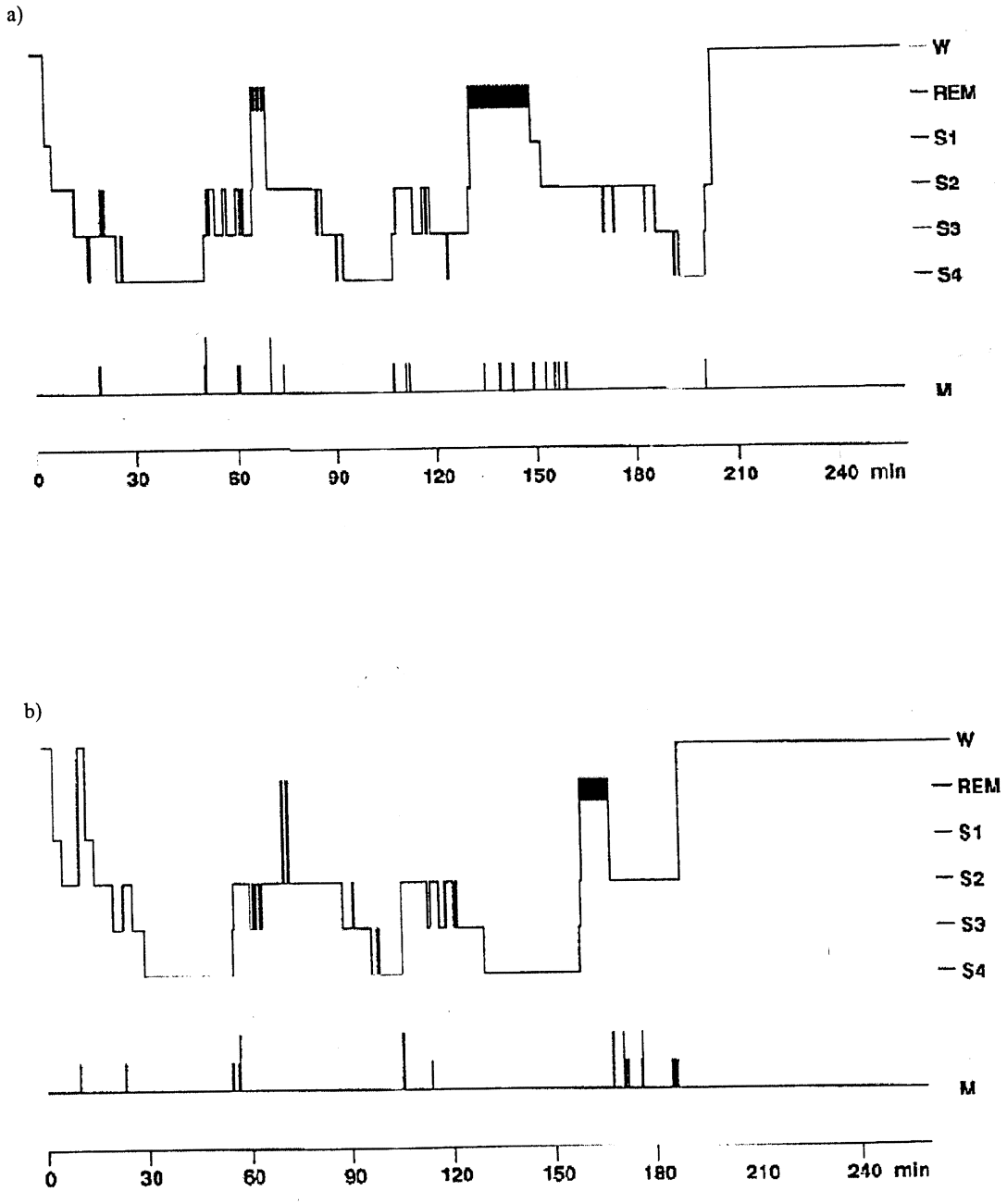


Tabelle 2: Studiendesign – genauere Beschreibung vorne im Text

		22:15 - 23:00	22:50 - 23:00	23:00 -02:00	02:15- 03:00
				Frühe Schlafgruppe	
Nacht 1		Lernen MirrorTracing PAL	Vasopressin/ Placebo	Konsolidierungsphase Frühe Schlafphase	Testen PAL MirrorTracing
Nacht 2		Lernen PAL MirrorTracing	Vasopressin/ Placebo	Konsolidierungsphase Frühe Schlafphase	Testen Mirror Tracing PAL
				Frühe Wachgruppe	
Nacht 1		Lernen Mirror Tracing PAL	Vasopressin/ Placebo	Konsolidierungsphase Wachheit	Testen PAL Mirror Tracing
Nacht 2		Lernen PAL Mirror Tracing	Vasopressin/ Placebo	Konsolidieungsphase Wachheit	Testen Mirror Tracing PAL
	23:00 -02:00	**02:15- 03:00**	**02:50 - 03:00**	**03:00-06:00**	**06:15 - 07:00**
				Späte Schlafgruppe	
Nacht 1	Schlaf	Lernen Mirror Tracing PAL	Vasopressin/ Placebo	Konsolidierungsphase Späte Schlafphase	Testen PAL Mirror Tracing
Nacht 2	Schlaf	Lernen PAL Mirror Tracing	Vasopressin/ Placebo	Konsolidierungsphase Späte Schlafphase	Testen Mirror Tracing PAL
				Späte Wachgruppe	
Nacht 1	Schlaf	Lernen Mirror Tracing PAL	Vasopressin/ Placebo	Konsolidierungsphase Wachheit	Testen PAL Mirror Tracing
Nacht 2	Schlaf	Lernen PAL Mirror Tracing	Vasopressin/ Placebo	Konsolidierungsphase Wachheit	Testen Mirror Tracing PAL

Tabelle 3: Rechtschaffen und Kales, Schlafstadienbestimmung.

Übersicht über die wichtigsten Merkmale zur Definition der einzelnen Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968)

Stadium	**EEG**	**EOG**	**EMG**
Stadium W	α-Wellen im entspannten Wachzustand; β-Wellen bei Aufmerksamkeit; niedrige Amplitude	wechselnd schnelle Augenbewegungen	hohe Amplitude
Stadium I	gemischtes Frequenzspektrum; niedrige Amplitude	langsame, rollende Augenbewegungen	hohe Amplitude
Stadium II	Schlafspindeln: 12-14 Hz, Länge >0,5s; K-Komplexe; gemischtes Frequenzspektrum; einzelne Delta-Wellen	wenige, allenfalls langsame Bewegungen	mittlere Amplitude
Stadium III	mindestens 20% Delta-Wellen: Frequenz <2 Hz, Amplitude>75 μV	wenige, allenfalls langsame Bewegungen	niedrige bis mittlere Amplitude
Stadium IV	mindestens 50% Delta-Wellen	wenige, allenfalls langsame Bewegungen	niedrige bis mittlere Amplitude
Stadium REM	gemischtes Frequenzspektrum; niedrigste Amplitude	häufige, sehr rasche Bewegungen	sehr niedrige Amplitude

Tabelle 4: Auszug einiger Wortpaare, die beim PAL verwendet wurden.

Jede Liste wurde in einer der beiden Versuchsnächte angeboten. Die Reihenfolge wurde randomisiert.

Liste 1			**Liste 2**	
Wort 1	Wort 2		Wort 1	Wort 2
Anstand	Wahrheit		Angabe	Zweifel
Meer	Flut		Tier	Fuchs
Familie	Ehe		Straße	Auto
Verordnung	Bescheid		Aufstand	Polizist
Diamant	Härte		Bündnis	Verrat
Mutter	Kind		Möbel	Stuhl
Insekt	Raupe		Körper	Blut
Fluß	Schiff		Heer	Admiral
Küste	Strand		Freund	Treue
Ergebnis	Wirkung		Ereignis	Vorfall
Revolver	Kugel		Vogel	Lerche
Schmied	Metall		Feier	Alkohol
Wohnung	Zimmer		Reptil	Frosch
Gebäude	Halle		Getreide	Hafer
Regen	Überschwemmung		Gelenk	Fußknöchel
Allee	Dickicht		Maler	Gemälde
Flasche	Trinkspruch		Gedanke	Sprichwort
Beruf	Fleischer		Fabrik	Meister
Buch	Geschichte		Pflanze	Blüte
Gruppe	Person		Glaube	Verzicht

Abbildung 2:

Plazierung der Elektroden

EEG: 1 C_3 Elektrode

10 C_4 Elektrode

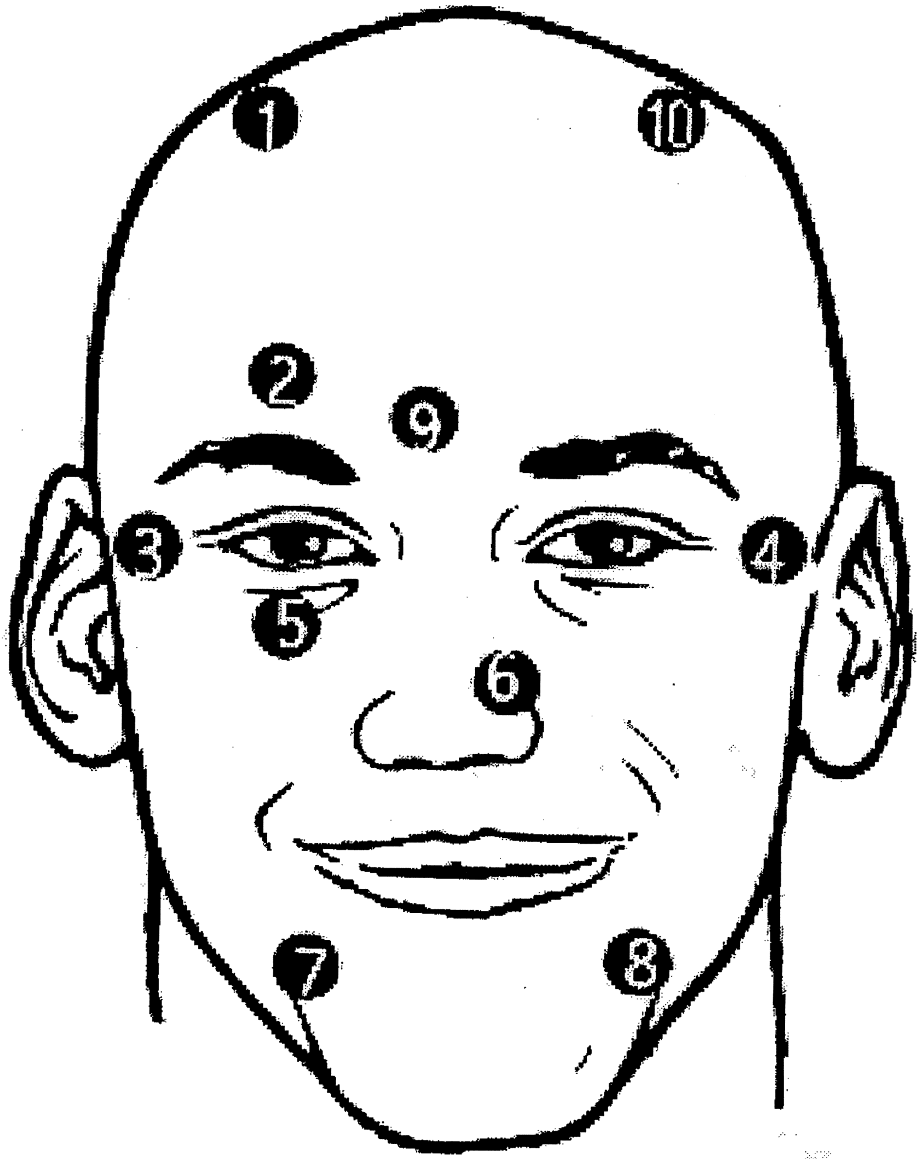
6 Referenzelektrode

EOG: 3, 4 horizontal

2, 5 vertikal

EMG: 7, 8

Erdung: 9



8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.
Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm, Direktor der Medizinischen Klinik I, der in mir das Interesse an der Neuroendokrinologie weckte. Seine Unterstützung und Förderung sowie die hervorragenden Bedingungen des Schlaflabors der Klinischen Forschergruppe waren Vorraussetzung für das Gelingen der Arbeit.

Hr. Dr. Steffen Gais und Hr. Ulrich Wagner danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung, dem Auswerten der Ergebnisse sowie der Unterstützung bei der Publikation und dem Verfassen der Dissertation.
Ganz besonders möchte ich Hr. Prof. Jan Born, dem Leiter der klinischen Forschergruppe danken, der die Idee für die vorliegende Arbeit hatte und mich bei der Durchführung immer unterstützt hat.

Weiterhin möchte ich mich bei Fr. A. Otterbein und Fr. K. Trompf für die Einweisung in die Auswertungsmethode der Polysomnographie sowie ihre tatkräftige sonstige Unterstützung und bei allen hier nicht genannten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinischen Forschergruppe bedanken.

Ich möchte mich auch bedanken bei meinem jetzigen Chefarzt Prof. Dr. A. Broocks, Ärztlicher Direktor der Carl-Friedrich-Flemming Klinik Schwerin, der bei mir wieder das Interesse für die Forschung geweckt und mich beim Abschluss dieser Arbeit motiviert und in jeder Hinsicht unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, bei meiner Frau Karin Sommer, meinen beiden Söhnen, die immer wieder auf meine Anwesenheit zuhause verzichten mussten und bei meinen Eltern, Hr. Dr. med. A. Sommer und meiner verstorbenen Mutter Fr. U. Sommer, die mir immer wieder Selbstvertrauen gegeben haben und die Entstehung dieser Arbeit immer positiv begleitet haben.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Marcel Sommer
Geburtsdatum:	29.04.1974
Geburtsort:	St. Ingbert/Saarland
Wohnung:	Schlossgartenallee 19b, 19061 Schwerin, Tel.: 0385/3035985
Familienstand:	verheiratet, zwei Söhne (Jannik Sommer * 30.11.2000) (Tim Sommer * 01.04.2004) eine Tochter (Paula Sommer * 13.07.2007)

Schulausbildung

1980 – 1984	Grundschule in Dillingen/Saar
1984 – 1989	Staatl. Gymnasium Dillingen
1989 – 1990	San Joaquin Memorial High School in Fresno/Kalifornien
1990 – 1993	Staatl. Gymnasium Dillingen Abitur: Note: 2,2

Zivildienst

1993 – 1994	Im Pflegedienst auf einer allgemeinchirurgischen Station am Caritas Krankenhaus Dillingen

Studium

1994 – 2001	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
1997	Ärztliche Vorprüfung
1998	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2000	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2001	DritterAbschnitt der ärztlichen Prüfung

Dissertation

1999 – 2007	Untersuchung des Einflusses von intranasaler Vasopressingabe auf das deklarative Gedächtnis in der frühen und späten Schlafphase bei Prof. Jan Born, Klinische Forschergruppe Neuroendokrinologie der Klinik für Innere Medizin an der Universität zu Lübeck, abgeschlossen mit Titel Dr. med. am 18.09.2007

Famulaturen

1997	Kardiologie / St. Elisabeth Klinik Saarlouis
1999	Psychiatrie / Universtätsnervenklinik Köln
1999	HNO / Universitätsklinik Murcia / Spanien
2000	Psychiatrie / Nervenärztliche Praxis Schwerin

Praktisches Jahr

2000 – 2001	Chirurgie / Städtisches Krankenhaus Süd
2001	Innere Medizin / Städt. Krankenhaus Süd
	Psychiatrie / Universität zu Lübeck

Ärztliche Tätigkeit

2002 – 2003	Klinik für Psychiatrie der Universität zu Lübeck, davon ein Jahr Durchführung einer Studie zur Erforschung der noradrenergen Sekretion bei Ausdauersportlern versus untrainierten Probanden (Arbeitsgruppe von Prof. Broocks)
2002	Im Rahmen der genannten Studie dreimonatige Tätigkeit am Institut für Sport und Bewegungsmedizin der Universität

	Hamburg (Leitung: Prof. Braumann)
2003 – 2004	Anstellung als Assistenzarzt an der Klinik für Psychiatrie der Universität zu Lübeck
2004 – 2006	Seit Juni Arbeit als Stationsarzt an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Carl-Friedrich-Flemming Klinik Schwerin
2006 – 2007	Seit August einjährige Tätigkeit in der neurologischen Klinik der Helios Kliniken Schwerin
2007	Seit August erneut Arbeit als Stationsarzt an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Carl-Friedrich-Flemming Klinik Schwerin

Veröffentlichungen

2002	Post-trial administration of vasopressin in humans does not enhance memory formation, Peptides 2002; 23: 581-583

Kenntnisse

Sprachen:	Englisch (fließend, einjähriger USA –Aufenthalt)
	Französisch (7 Schuljahre)
PC:	EDV (Microsoft Word, Exel, Powerpoint, SPSS)