

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

---

**Der Einfluss deklarativen Lernens auf die  
Spindelaktivität im Schlaf-EEG des Menschen**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von  
Kay Helms  
aus Berlin

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Born

2. Berichterstatter: Prof. Dr.med. G. Seidel

Tag der mündlichen Prüfung: 03. November 2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

gez.

- Dekan der Medizinischen Fakultät-

# Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Der Schlaf . . . . .   | 1         |
| 1.1.1    | Allgemeines . . . . .  | 1         |
| 1.1.2    | Schlafstadien . . . . .  | 2         |
| 1.1.3    | Die zeitliche Struktur des Schlafes . . . . .                    | 5         |
| 1.1.4    | Das thalamokortikale System . . . . .                            | 6         |
| 1.1.5    | Kortikale Erregungsmuster im<br>NonREM-Schlaf . . . . .          | 7         |
| 1.2      | Das Gedächtnis . . . . .   | 11        |
| 1.2.1    | Plastizität des zentralen Nervensystems                          | 11        |
| 1.2.2    | Gedächtnissysteme . . . . .                                      | 15        |
| 1.2.3    | Das hippocampale Gedächtnissystem                                | 19        |
| 1.2.4    | Gedächtniskonsolidierung und die<br>Rolle des Schlafes . . . . . | 24        |
| 1.3      | Fragestellung . . . . .  | 28        |
| <b>2</b> | <b>Material und Methoden</b>                                     | <b>30</b> |
| 2.1      | Versuchspersonen . . . . .                                       | 30        |
| 2.2      | Versuchsanordnung . . . . .                                      | 30        |
| 2.3      | Datenreduktion und Auswertung . . . . .                          | 34        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>36</b> |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>41</b> |

|          |                             |           |
|----------|-----------------------------|-----------|
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b>      | <b>57</b> |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b> | <b>59</b> |
| <b>7</b> | <b>Danksagung</b>           | <b>72</b> |
| <b>8</b> | <b>Lebenslauf</b>           | <b>73</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Der Schlaf

### 1.1.1 Allgemeines

Der periodische, sich synchron mit dem Rhythmus von Tag und Nacht vollziehende Wechsel von Aktivität und Inaktivität scheint uns ein grundlegendes Merkmal allen tierischen Lebens zu sein. Das Wachsein, das durch eine aktive Auseinandersetzung mit der Umwelt, durch bewusstes Wahrnehmen, Denken, Fühlen, Erinnern, Sprechen und motorische Handlungen gekennzeichnet ist, wird abgelöst durch Phasen des Schlafes, wobei die Schleusen der Wahrnehmung für die Reize der Außenwelt weitgehend geschlossen werden, die motorische Aktivität stark minimiert wird und eine einzigartige Facette des Daseins zum Vorschein kommt - das Träumen.

Schon Insekten zeigen schlafartige Ruhephasen mit einer generellen Verminderung von Aktivität und Reaktivität in den meisten Körperfunktionen. Im Zuge der evolutionären Höherentwicklung der Arten hat sich auch eine immer komplexere Phänomenologie des Schlafes bis hin zum charakteristischen phasischen Schlafverlauf der Warmblüter herausgebildet.

Zu allen Zeiten hat es Versuche gegeben, Erklärungen für die Entstehung und den Zweck des Schlafes zu finden. So glaubten die griechischen Atomisten, dass der Schlaf einträte, wenn mehr feurige Seelenatome den Körper verlassen, als in ihn eintreten. Autoren des 17. Jahrhunderts erklärten den Schlaf durch eine Erschlaffung der Hirnfasern, eine Verkleinerung der Hirnventrikel oder sogar eine Kontraktion des Gehirns. Solche Konzepte spiegeln den naturwissenschaftlichen Horizont ihrer Zeit wider und zeigen, dass dem Geheimnis des Schlafes durch bloßes Beobachten nicht beizukommen ist.

Erst nachdem Berger in den Zwanzigerjahren des letzten Jahrhunderts die Elektroenzephalographie als experimentelle Methode eingeführt hatte, war dem Verständnis der dem Schlaf zugrundeliegenden Prozesse eine Tür geöffnet worden. Neben der Beobachtung der wechselnden Aktivität der Großhirnrinde über die Schädelableitungen (Elektroenzephalogramm - EEG) wurden später für genauere Untersuchungen zusätzlich das Elektroofokulogramm (EOG), welches Potentialschwankungen, die bei der Bewegung der Augen entstehen, registriert, und das Elektromyogramm (EMG), das Auskunft über den allgemeinen Muskeltonus gibt, abgeleitet. Die gleichzeitige Aufzeichnung von EEG, EOG und EMG während des Schlafes bezeichnet man als Polysomnographie. Diese ist auch heute noch die Standardmethode zur Stadieneinteilung des Schlafes.

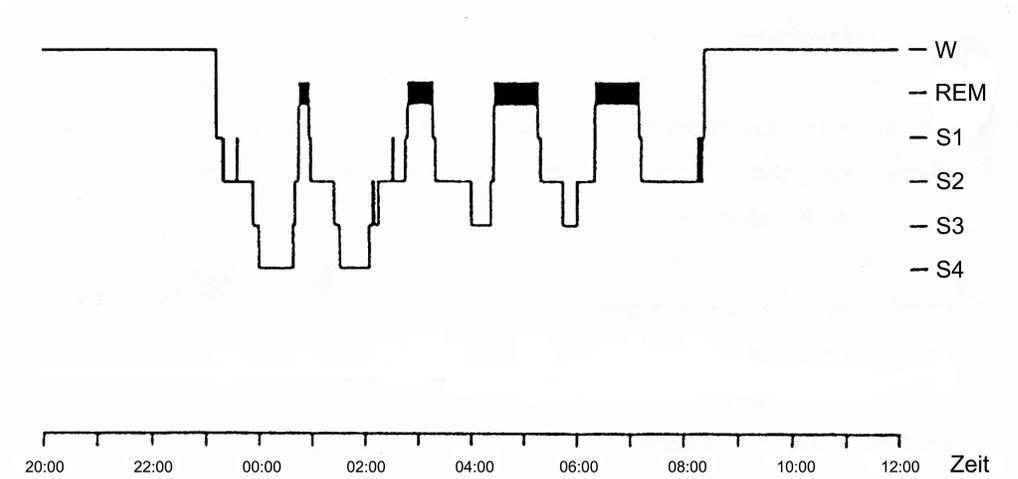
### **1.1.2 Schlafstadien**

Beim Übergang vom Wachsein zum Schlafen vollziehen sich im EEG charakteristische Veränderungen (Loomis et al.

1937). Die schnellen, niederamplitudigen Aktivitäten werden schrittweise durch langsamere ersetzt, es tauchen typische phasische Muster wie Schlafspindeln und K-Komplexe auf, bis im vollen Tiefschlaf das Bild von sehr langsamen Wellen mit hoher Amplitude geprägt ist. Viele Untersucher definierten anhand dieser EEG-Zeichen verschiedene Schlafstadien. Die heutige Einteilung stützt sich im Wesentlichen auf die Kriterien, die Rechtschaffen und Kales (1968) in ihrem Standard-Manual niedergelegt haben. Dabei werden 5 Schlafstadien unterschieden: S1 bis S4 und das REM-Stadium. Das Schlafstadium S1 ist ein Übergangsstadium, das von vielen Untersuchern noch nicht als echter Schlaf angesehen wird. Im EEG wird der im ruhigen Wachsein vorherrschende Alpha-Rhythmus allmählich durch gemischte langsamere Frequenzen ersetzt, die Augen zeigen langsame, rollende Bewegungen, das Bewusstsein verändert sich, es kommt zu traumartigen „hypnagogen“ Erlebnissen. Dieses Stadium hält meist nur einige Minuten an. Das Stadium S2 wird durch das Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen definiert. Die ersten hohen, langsamen Delta-Wellen (0.5 bis 4 Hz, 75 bis 100  $\mu\text{V}$ ) treten auf, dürfen aber definitionsgemäß zeitlich nicht mehr als 20% ausmachen. Das Bewusstsein erlischt, die Augen haben aufgehört, sich zu bewegen. Die Schlafstadien S3 und S4 sind durch eine weitere Zunahme langsamer Wellen gekennzeichnet. Die Delta-Wellen machen im Stadium S3 über 20% der Zeit aus und bestimmen im Stadium S4 mit über 50% das Bild des EEG. Daher werden diese beiden Stadien zum Slow-Wave-Sleep (SWS) oder Delta-Schlaf zusammengefasst. Der Muskeltonus nimmt ab, die Weckschwelle erreicht den höchsten Wert der Nacht und das Bewusstsein ist ganz erloschen. Er-

weckt man Versuchspersonen aus dieser Schlafphase, berichten sie nur sehr selten über Traumerlebnisse (Aserinsky und Kleitman 1953). Man spricht daher auch vom Tiefschlaf.

Das fünfte Stadium, der REM-Schlaf, unterscheidet sich grundlegend von den vorher genannten. Es ist erst 1953 beschrieben worden (Aserinski und Kleitmann 1953) und nach den in dieser Schlafphase auftretenden schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements, REM) benannt. Das EEG in diesem Stadium setzt sich aus Wellen gemischter Frequenzen und niedriger Amplituden zusammen und erinnert an die Aktivität des wachen Hirns oder die des Schlafstadiums S1. Damit im Einklang steht die Beobachtung, dass in dieser Phase die eigentliche Traumaktivität stattfindet, wobei höhere, kortikale Hirnfunktionen, die das Assoziieren, das subjektive Erleben oder das Fühlen repräsentieren, ähnlich aktiv wie im Wachzustand sind. Versuchspersonen, die aus dem REM-Stadium geweckt werden, berichten regelmäßig über Träume, die durch intensives emotionales Erleben halluzinierter Szenen gekennzeichnet sind. Dagegen kommt es zu einer drastischen Reduktion des Muskeltonus und der Reflexerregbarkeit, die durch eine aktive Hyperpolarisierung der Alpha-Motoneurone im Rückenmark bewirkt wird (Hobson 1988). Von dieser „Lähmung“ ausgenommen sind lediglich Teile der Atemmuskulatur und die Augenmuskeln. Wegen dieser speziellen Eigenschaften wird der REM-Schlaf auch als „paradoxe Schlaf“ bezeichnet. Die Schlafphasen S1 bis S4 werden diesem als orthodoxer oder NonREM-Schlaf (NREM) gegenübergestellt.



**Abbildung 1:** Typisches Schlafprofil einer jungen Versuchsperson. W: Wach, S1-S4: NonREM-Stadien 1-4. (Aus: Born et al. 1995, S.71)

### 1.1.3 Die zeitliche Struktur des Schlafes

In Abbildung 1 ist das Schlafprofil einer jungen Versuchsperson dargestellt. Man erkennt deutlich die zyklische Struktur des Schlafes, die Einteilung in Unterperioden, die jeweils mit einer REM-Phase enden. Die Länge dieser Schlafzyklen, ca. 80 bis 100 min, weist eine bemerkenswerte interindividuelle Konstanz auf und ist Ausdruck einer ultradianen Rhythmik, die von Taktgebern im Hirnstamm gesteuert wird (McCarley und Massaquoi 1986). Weiterhin fällt auf, dass die einzelnen Schlafstadien nicht gleichmäßig über die Nacht verteilt sind. In der ersten Nachthälfte herrscht der Tiefschlaf vor, die REM-Phasen sind noch kurz. Die zweite Hälfte der Nacht wird von den Stadien REM und S2 dominiert, die REM-Phasen werden länger. Analog dazu herrschen im EEG der frühen Nachtstunden die Delta-Wellen vor, und ihre Aktivität nimmt zum Morgen hin ab, wegen die Aktivität der Salven schneller Augenbewegungen

(„REM bursts“) zum Ende der Nacht zunimmt. Die einzelnen Schlafstadien verteilen sich beim jungen Erwachsenen etwa folgendermaßen auf die Gesamtschlafzeit: S1 5%, S2 50%, S3 und S4 jeweils 10% und REM 25%. Diese Werte variieren je nach Lebensalter, nach Länge der Wachperiode vor dem Schlaf und der Tageszeit, zu der geschlafen wird.

#### **1.1.4 Das thalamokortikale System**

Die im EEG ableitbaren Schwingungsmuster entstehen dadurch, dass große Populationen von kortikalen Neuronen zeitlich synchron aktiviert werden. Das Spektrum reicht dabei von Frequenzen von mehr als 40 Hz (Gamma-Wellen), die eine hohe lokale Spezifität aufweisen, bis zu Frequenzen von weniger als 1 Hz, die im Schlaf mit großer räumlicher und zeitlicher Kohärenz nahezu den gesamten Kortex erfassen. Generiert werden diese Muster in neuronalen Netzwerken, die sich weit über den Kortex erstrecken können und auch subkortikale Strukturen mit einbeziehen. Durch Erweiterung der experimentellen Forschung um Einzelzellableitungen mit Mikroelektroden, durch in-vitro-Untersuchungen an Hirnpräparationen und Erkenntnisse, die anhand von Computersimulationen der beteiligten Netzwerke gewonnen wurden, sind die zellulären Mechanismen, die den verschiedenen Oszillationen zugrundeliegen, heute besser verstanden.

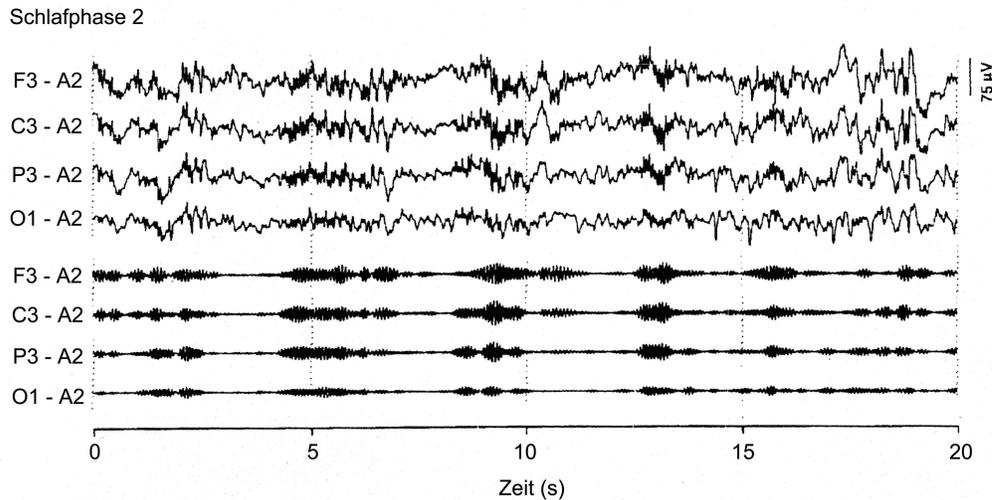
Als Taktgeber der typischen EEG-Muster des Schlafes fungieren der Thalamus und der Kortex. Der Thalamus (thalamos (griech.) - innere Kammer) ist eine Struktur des Zwischenhirns, die mit der Großhirnrinde eine anatomische und funktionelle Einheit bildet. Beide Hirnareale sind über zahl-

reiche reziproke Projektionen miteinander verbunden. Der Thalamus steuert abhängig vom Aktivierungszustand des Individuums den Impulseinstrom von peripheren Afferenzen zum Neokortex und ist damit gleichsam das „Tor zum Großhirn“. Im Wachzustand werden afferente Impulse im Thalamus umgeschaltet und über spezifische Projektionen in den Neokortex weitergeleitet. Das Wach-EEG zeigt ein gemischtes Bild hoher Frequenzen bei insgesamt niedriger Amplitude und wird als „desynchronisiert“ bezeichnet.

Die reziproken Aktivitäten des ventrolateralen präoptischen Nukleus (VLPO) und des aufsteigenden Aktivierungssystems (ARAS) im oberen Hirnstamm steuern die unterschiedlichen Schlaf-Wach-Phasen (Gallopín et al. 2000, Saper et al. 2001). Die Schlaf anstoßenden Neurone des VLPO erhöhen ihre Feuerrate bei Einsetzen des Schlafes und steigern diese proportional zur Schlaftiefe. Das Gegenteil gilt für die ARAS-Neurone, die mit zunehmender Schlaftiefe immer niedrigere Aktivität zeigen. Aufgrund des nachlassenden exzitatorischen Einflusses des Hirnstammes auf den Thalamus werden die thalamokortikalen Neurone mehr und mehr hyperpolarisiert (Steriade et al. 1993a, Hirsch et al. 1983). Dadurch werden deren Entladungseigenschaften so verändert, dass afferente Signale unterdrückt und rhythmische Aktivitätsmuster in den intrathalamischen und thalamokortikalen Netzwerken erzeugt werden (s. unten).

### **1.1.5 Kortikale Erregungsmuster im NonREM-Schlaf**

Die ersten eindrucklichen Erscheinungen im EEG nach Einsetzen des Schlafes sind die Schlafspindeln. Sie wurden 1933 erstmals von Hans Berger beschrieben, der Begriff „Spindel“



**Abbildung 2:** Schlafspindeln im EEG des Schlafstadiums 2. Oben sind vier bipolare Ableitungen des normalen Schlaf-EEGs abgebildet, unten das Bandpass-gefilterte Signal im Bereich von 11-16 Hz. (Aus: Werth et al. 1997)

wurde 1935 von Loomis eingeführt (Berger 1933, Loomis et al. 1935). Schlafspindeln sind phasische Ereignisse im EEG des NonREM-Schlafes. Sie bestehen aus Gruppen rhythmischer Wellen im Frequenzbereich von 11 bis 16 Hz, die typischerweise eine an- und absteigende Amplitude aufweisen. Sie haben eine Länge von 0.5 bis 3 s und treten im SWS im Mittel alle 6-10 s auf (s. Abb. 2). Das Schlafstadium S2 ist reicher an Spindeln als der nachfolgende Delta-Schlaf, wobei die Spindelaktivität im Laufe der Nacht zunimmt und ihren Peak im 3. Schlafzyklus erreicht (DeGennaro et al. 2000). Schlafspindeln treten mit der höchsten Dichte in den zentroparietalen Ableitungen in der Mittellinie des Kopfes auf (Ableitungen Cz und Pz im 10/20-System). Zusätzlich hat eine Vielzahl von Studien gezeigt, dass sich im Schlaf-EEG zwei in ihrem topographischen und zeitlichen Auftreten unterschiedliche Spindelarten nachweisen lassen (Gibbs und

Gibbs 1950, Jobert et al. 1992). Es gibt schnelle Spindeln mit einer mittleren Frequenz von etwa 14 Hz, die vor allem zentroparietal lokalisiert sind und langsamere Spindeln mit einer mittleren Frequenz von etwa 12 Hz mit einem frontalen Maximum (De Gennaro 2000, Anderer et al. 2001, Werth et al. 1997).

Die Spindelmuster im kortikalen EEG sind Ergebnis des Zusammenspiels von inhibitorischen Zellen des Nucleus reticularis thalami und thalamokortikalen Zellen sowie deren beider reziproker Vernetzung mit Pyramidenzellen im Neokortex. Retikuläre thalamische Zellen generieren aufgrund intrinsischer Membraneigenschaften im hyperpolarisierten Zustand des NonREM-Schlafes rhythmische Entladungsmuster im Frequenzbereich der Schlafspindeln (11-16 Hz). Durch inhibitorische Verbindungen mit thalamokortikalen Zellen wird in diesen ein spannungsabhängiger Kalziumstrom aktiviert, der zu synchronen, kurzen Entladungssalven führt. Diese erregen rhythmisch die Pyramidenzellen im Neokortex wodurch die Spindeln im kortikalen EEG sichtbar werden (Steriade et al. 1993a, McCormick und Bal 1997).

Trotz des zunehmenden Wissens um die elektrophysiologischen Zusammenhänge der Entstehung von Schlafspindeln gibt es bisher nur Spekulationen über deren Funktion für das schlafende Hirn. Es wurde vermutet, dass Schlafspindeln eine schlafprotektive Wirkung haben, indem sie verhindern, dass afferente Signale über den Thalamus den Kortex erreichen (Elton et al. 1997, Cote et al. 2000). Auf Grundlage dieser Annahme wurde auch die schlafunterstützende Wirkung von Benzodiazepinen mit deren Eigenschaft erklärt, die Spindelaktivität des nachfolgenden Schlafes zu erhöhen

(Borbély et al. 1985, Aeschbach et al. 1994). Des Weiteren gibt es experimentelle Hinweise dafür, dass die hochfrequenten Erregungssalven thalamokortikaler Neurone an den Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen zu einem massiven Kalziumeinstrom führen. Dies könnte als potentes Signal zur Veränderung synaptischer Verbindungen und damit zur Reorganisation von Gedächtnisinhalten wirken (Sejnowski und Destexhe 2000, Gosh und Greenberg 1995).

Im Zuge der weiteren Vertiefung des Schlafes hin zu den Schlafstadien S3 und S4 wird das EEG zunehmend von den niederfrequenten und hochamplitudigen Deltawellen bestimmt. Durch intrazelluläre Einzelzelleitungen an thalamokortikalen Neuronen von Versuchstieren *in vitro* und *in vivo* konnte gezeigt werden, dass die Zellen ab einem bestimmten Grad an Hyperpolarisation spontan beginnen, Oszillationen im Frequenzbereich der Deltawellen (0.5-4 Hz) zu erzeugen (Steriade et al. 1991). Die Deltawellen erfassen in bemerkenswerter räumlicher und zeitlicher Kohärenz nahezu den gesamten Kortex. Dies wird durch Synchronisation und Verstärkung dieser Oszillationen in den kortikalen Netzwerken sowie durch die rückwirkenden kortikothalamischen Verbindungen und starken intrathalamischen Quervernetzungen erreicht (Contreras et al. 1997a). Deltawellen sind, wie bereits beschrieben, ein Phänomen des Tiefschlafes, der zum überwiegenden Teil in der ersten Nachthälfte auftritt (s. Abb. 1). Für dieses Verteilungsmuster scheint eine zunehmende Hyperpolarisation der Thalamusneurone beim Übergang vom Stadium S2 zum Stadium S4 und die damit veränderte Aktivität einzelner spannungsabhängiger Ionenkanäle verantwortlich zu sein. Zu Beginn des Nachtschlafes liegt also ein höheres Hyperpolarisationsniveau tha-

lamischer Neurone vor als in der zweiten Nachthälfte.

Eine dritte, langsame Oszillation („slow oscillation“) von kortikalen Neuronen im Tiefschlaf wurde 1993 zunächst in Einzelzelleableitungen beim Versuchstier entdeckt und später auch im EEG und Magnetenkephalogramm nachgewiesen (Steriade 1993b, Achermann und Borbély 1997). Dieses Schwingungsmuster entsteht in intrakortikalen Netzwerken und ist dort auch nach Zerstörung thalamokortikaler Verbindungen nachweisbar. Durch die reziproke Vernetzung von Thalamus und Neokortex wird die langsame Oszillation auch auf den Thalamus übertragen und bewirkt eine Synchronisation der kortikalen und thalamischen Netzwerkeignisse. So lässt sich in EEG-Studien am Menschen zeigen, dass Schlafspindeln und Deltawellen vorwiegend phasengleich mit dem depolarisierenden Anteil der langsamen Oszillation auftreten (Mölle et al. 2002).

Insgesamt offenbart sich selbst im Tiefschlaf ein unerwartet komplexes Bild von kortikaler Aktivität, über deren Funktion jedoch noch keine Klarheit besteht. Es gibt Hinweise, dass die rhythmischen Erregungssalven, die im Neokortex im Zusammenhang mit Schlafspindeln, Deltawellen und der langsamen Oszillation auftreten, eine Rolle bei der Reorganisation von Gedächtnisinhalten spielen.

## **1.2 Das Gedächtnis**

### **1.2.1 Plastizität des zentralen Nervensystems**

Von zentraler Bedeutung für das Leben ist die Fähigkeit der Adaptation an die Gegebenheiten der Umwelt. Gerade

höhere Lebewesen müssen in der Lage sein, das Repertoire ihres Verhaltens über angeborene instinktive Muster hinaus ständig zu erweitern und anzupassen. Dazu bedarf es eines Gedächtnisses, das so strukturiert ist, dass es einerseits die Reaktionen auf Umweltreize zum Besten des Individuums beeinflussen und andererseits auf neue Reizkonstellationen hin neue Verhaltensweisen etablieren kann. Erste Voraussetzung dafür ist die grundsätzliche Fähigkeit des Zentralnervensystems zur Plastizität, d.h. zur Form- und Veränderbarkeit seiner Strukturen.

Grundlegende plastische Veränderungen vollziehen sich im Rahmen embryonaler Wachstumsvorgänge des ZNS. Bis zum Ende des zweiten Schwangerschaftsdrittels kommt es beim menschlichen Fetus zu einer regen Teilung von Nervenzellen. Deren synaptische Verbindungen werden teilweise im Überschuss produziert, so dass sich in manchen Hirnregionen während der Entwicklung mehr als doppelt so viele Synapsen finden wie später im Erwachsenenalter (Lichtmann 1999). Solche Wachstumsvorgänge sind allerdings an eine entsprechende sensorische und motorische Stimulation des Individuums gebunden und damit schon Ausdruck von Adaptations- und Lernvorgängen. Dies lässt sich in Deprivationsexperimenten nachweisen. So zeigen beispielsweise Versuchstiere, denen nach der Geburt ein Auge verschlossen wird, in den abhängigen Hirnarealen Atrophien im Vergleich zur sich normal entwickelnden Gegenseite.

Aber auch Deprivation von einer stimulierenden Umgebung führt zum Ausbleiben solcher Wachstumsvorgänge. Im Experiment zeigen Ratten, die in einer Umgebung aufwachsen, die anregend ist, zum Spielen und zur sozialen Ausein-

andersetzung einlädt, bis zu 10% schwerere Hirnrinden als gleichaltrige Artgenossen, die allein und unter sensorisch verarmten Bedingungen aufwachsen. Histologisch zeigen sich bei den spielenden Ratten schon nach einigen Tagen deutlich dickere Zellkörper der Kortexneurone, vermehrte dendritische Fortsätze und verdickte postsynaptische Membranen. Das Erlernen neuer Verhaltensmuster geht also damit einher, dass die kortikalen Netzwerke auf der Ebene der synaptischen Verbindungen umstrukturiert werden. Die Veränderungen, die sich dabei an den Synapsen vollziehen, können sehr unterschiedlich sein: Die Effizienz der synaptischen Übertragung kann beispielsweise durch vermehrte Ausschüttung von Transmittermolekülen oder durch Modifikation der Rezeptordichte in der postsynaptischen Membran verstärkt werden. Desweiteren können einzelne Axone die Anzahl ihrer Synapsen mit der Zielzelle erhöhen. Überdies werden neue synaptische Verbindungen ausgebildet oder stille Verbindungen aktiviert, wodurch neue Assoziationen oder Verhaltensweisen etabliert werden können. Aber auch Elimination von Synapsen oder sogar der programmierte Zelltod einzelner Neurone führt zur Ausdifferenzierung von funktionellen Neuronenpopulationen und ist Ausdruck von Adaptationsvorgängen.

Der Neokortex fungiert als ein System aus sich teilweise überlappenden Informationsverarbeitungseinheiten. Es gibt Strukturen zur Verarbeitung sensorischer Information, Strukturen für Wahrnehmungs- und motorische Prozesse sowie andere Strukturen, die mit der Steuerung von kognitiven und Verhaltensfunktionen betraut sind.

Die Erregungskonstellationen, die mit bestimmten senso-

rischen Stimuli oder Vorstellungen verbunden sind, bilden spezifische Erregungsmuster entlang ausgedehnter Neuronenverbände, sogenannter Zell-Ensembles. Ein Gedächtnisinhalt wird dabei durch das kohärente Entladen eines bestimmten Ensembles in einer spezifischen Frequenz repräsentiert. Da kortikale Zellen mit bis zu 10.000 anderen Neuronen synaptisch verbunden sein können, kann jede Zelle an unzähligen verschiedenen Neuronenkreisen beteiligt sein, was eine unermesslich große Zahl an Verschaltungen und damit letztlich einen unendlichen Reichtum an Erleben und Verhalten ermöglicht. Durch die weitläufigen Vernetzungen zwischen kortikalen Nervenzellen können sich solche synchronen Entladungsmuster je nach Stärke der Erregung oder Verstärkung durch Aufmerksamkeitsprozesse bis in andere Kortexareale ausbreiten und dort wiederum assoziierte Erregungsmuster in anderen Netzwerken hervorbringen. Beispielsweise ruft der Anblick des geschriebenen Wortes *Brot* ein bestimmtes, einzigartiges Muster hervor, das mit dem Muster für das Aussprechen dieses Wortes in den sprachmotorischen Kortexarealen verbunden sein muss sowie auch mit einem anderen Muster, worin ein visuelles Konzept eines Brotes repräsentiert ist. Beide Muster können auch durch einen olfaktorischen Reiz, nämlich den Geruch eines Brotes hervorgerufen werden.

Nach den gängigen Theorien über die Physiologie des Gedächtnisses vollziehen sich bei jeder Informationsverarbeitung an den beteiligten Synapsen schwache adaptive Veränderungen, die bewirken, dass deren Verbindung gestärkt und damit die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass die entsprechenden Erregungsmuster synchron aktiviert werden.

Der kanadische Psychologe Donald Hebb veröffentlichte schon 1949 sein berühmt gewordenes Postulat, in dem er die Konditionen, die solchen synaptischen Lernvorgängen zugrunde liegen müssten, formulierte: *„Wenn ein Axon des Neurons A das Neuron B erregt und wiederholt oder anhaltend das Feuern, d.h. die überschwellige Erregung von Neuron B bewirkt, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einem der beiden Neurone erhöht.“* (Hebb 1949).

Wie genau die von Hebb angenommenen Wachstumsprozesse vermittelt werden, ist noch nicht im Detail geklärt. Dass bei deren Vermittlung jedoch spezielle Wachstumshormone, die Neurotrophine, mitwirken, lässt sich aus einer Anzahl experimenteller Befunde ableiten (Kang und Schuman 1995, McAllister et al. 1996, Ghosh et al. 1994)

Im Verlaufe der Zeit kumulieren die kleinen adaptiven Veränderungen, die sich bei synchroner Aktivierung kortikaler Nervenzellen und Neuronennetze vollziehen und bilden die Basis für sich verfestigende Engramme, für motorische oder kognitive Fähigkeiten. Jedoch werden diese Konsolidierungsvorgänge je nach beteiligter Gedächtnismodalität verschieden verwirklicht und vollziehen sich in unterschiedlichen Zeitrahmen (s. unten).

### **1.2.2 Gedächtnissysteme**

Der Eindruck, dass das menschliche Gedächtnis ganz verschiedene Arten von Information speichern und hervorrufen kann, hat schon im 19. Jh. dazu geführt, verschiedene

Gedächtnissysteme anzunehmen. So postulierte der Philosoph Maine de Biran drei Arten von Gedächtnis: das repräsentative Gedächtnis für das Speichern und Wiedergeben von Ereignissen und Ideen, das mechanische Gedächtnis, in dem die motorischen Fertigkeiten niedergelegt sind und das sensitive Gedächtnis für die Erinnerung an unsere Gefühle. Andere Autoren unterschieden zwischen einem „zeitlichen“ Gedächtnis für autobiographische Inhalte und Erlebnisse und einem „kategorischen“ Gedächtnis für Fakten und Kenntnisse oder generell zwischen dem „Wissen wie“ und dem „Wissen, dass“. Die moderne Hirnforschung konzentriert sich abseits dieser philosophischen Kategorien auf die Suche nach verschiedenen funktionellen Systemen, die im Experiment durch unterschiedliche Aufgabenklassen zu testen sind und die Grundlage für verschiedene Gedächtnissysteme darstellen. Derzeit werden trotz andauernder Forschung auf diesem Gebiet zumindest fünf Gedächtnissysteme unterschieden:

**Das Episodische Gedächtnis** ist das explizite Gedächtnis für Ereignisse, die an einem bestimmten Ort zu einem bestimmten Zeitpunkt der persönlichen Vergangenheit stattgefunden haben. Dabei werden die einzelnen sensorischen Aspekte des entsprechenden Kontextes wie räumliche Strukturen, Objekte, Gesichter, Geräusche, Gerüche etc. zu einer „Episode“ verbunden. Kennzeichnend ist der flexible Zugang zu den Gedächtnisinhalten, wobei die Erinnerung an einen Teilaspekt die gesamte Szene wieder hervorrufen kann. Eine Zerstörung der Hippokampusformation resultiert in einem weitestgehenden Verlust dieser Gedächtnisfunktion. Weiterhin sind Teile des präfrontalen Kortex beteiligt, wie sich aus Untersuchungen an Patienten mit selektiver

Schädigung dieser Regionen sowie aus PET-Studien zeigen ließ (Ungerleider 1995).

**Das Semantische Gedächtnis** bezieht sich auf das Wissen um Fakten und Konzepte, wobei der räumlich-zeitliche Kontext des Wissenserwerbs keine Rolle spielt. Patienten mit einem amnestischen Syndrom aufgrund einer Schädigung des medialen Temporallappensystems sind auch beim Neuerwerb semantischer Gedächtnisinhalte stark gestört. Da es sich beim Erinnern von semantischen wie episodischen Gedächtnisinhalten um einen bewussten Vorgang handelt, werden beide zum expliziten oder deklarativen Gedächtnis zusammengefasst.

**Das Perzeptuelle Repräsentationssystem** dient als Gedächtnissystem der Identifikation von visuellen Objekten oder akustischen Informationen anhand spezifischer Formen und Strukturen. Hierbei handelt es sich um Verarbeitungsprozesse auf Wahrnehmungsebene, die der semantischen Ebene vorgeschaltet sind, also unabhängig vom medialen Temporallappensystem funktionieren. PET-Studien und Untersuchungen an Patienten mit Hirnläsionen zeigen, dass Teile des extrastriatalen Okzipitalkortex sowie Regionen im unteren Temporallappen beteiligt sind. Untersucht wird dieses System häufig mit Hilfe von Primingtests. Hierbei werden Probanden beispielsweise Wörter oder Objekte zunächst zur Betrachtung vorgelegt, von denen in einem zweiten Schritt dann jeweils nur Teile gezeigt werden. Priming- oder Bahnungseffekte führen hier zu einer Verbesserung der Fähigkeit, aus diesen Teilen das Original zu identifizieren. Dieses Gedächtnissystem arbeitet unbewusst, d.h. Primingeffekte zeigen sich auch dann, wenn die Pro-

banden keine Erinnerung daran haben, das entsprechende Material studiert zu haben. Patienten mit Temporallappenamnesie sind dementsprechend in diesem Gedächtnissystem nicht beeinträchtigt.

**Das Prozedurale Gedächtnis** dient dem Erlernen von Fertigkeiten und Gewohnheiten. Die Veränderung der synaptischen Verbindungen, die dem neu erlernten Verhalten zugrunde liegt, geschieht graduell und langsam während eines Trainingsprozesses. Unabhängig davon, ob die erlernten Fertigkeiten eine motorische Komponente haben oder nicht, ist das kortikostriatale System an prozeduralen Gedächtnisprozessen beteiligt. So schneiden Patienten mit Morbus Huntington oder Morbus Parkinson, beides Krankheiten, bei denen die Basalganglienfunktionen beeinträchtigt sind, bei prozeduralen Gedächtnisaufgaben schlechter ab als normale Probanden oder Patienten mit amnestischem Syndrom (Knowlton et al. 1996).

Deklaratives und Prozedurales Gedächtnis werden zum Langzeitgedächtnis zusammengefasst. Dem steht **das Kurzzeitgedächtnis** oder Arbeitsgedächtnis gegenüber. Damit wird die Fähigkeit bezeichnet, Information im Kortex für einige Sekunden stabil zu halten und so der weiteren kognitiven Verarbeitung zur Verfügung zu stellen. Die gespeicherten Informationen haben dabei schon Enkodierungsprozesse der primären und sekundären sensorischen Systeme durchlaufen und sind zu Wissensseinheiten (Chunks) geordnet. Das Kurzzeitgedächtnis wirkt gleichzeitig als Tor zum Langzeitgedächtnis, d.h. vertiefende Reizanalyse und Wiederholung und damit Vergrößerung des assoziierten Kontextes (zeitlich, räumlich, semantisch) können Informatio-

nen weiter stabilisieren. Warrington und Shallice (1969) berichten von einem Patienten, der nach Verletzung des linken Parietallappens durch einen Motorradunfall trotz erhaltenen Sprachverständnisses nicht mehr in der Lage war, Wörter mit mehr als einer Silbe korrekt zu wiederholen. Entsprechend gestört war das Langzeitgedächtnis für verbales Material bei erhaltener Fähigkeit andere Informationen ins Langzeitgedächtnis zu integrieren. Patienten mit organischer Amnesie nach medialen Temporallappenläsionen können Gelerntes dagegen für kürzere Zeitspannen ohne Probleme behalten und wiedergeben. Sie unterscheiden sich darin nicht von gesunden Probanden. PET-Studien und Untersuchungen an Patienten mit Hirnläsionen haben gezeigt, dass je nach Art der primären sensorischen Qualität des zu speichernden Materials unterschiedliche weitverzweigte Kortexareale, vor allem Teile des Parietallappens und des unteren Präfrontalkortex mit Funktionen des Kurzzeitgedächtnisses betraut sind.

### **1.2.3 Das hippokampale Gedächtnissystem**

Eine der eindrucksvollsten Beobachtungen der Gedächtnisforschung und gleichzeitig eine ihrer reichhaltigsten Quellen für die Untersuchung der Grundmechanismen des Gedächtnisses ist die nach bilateraler Zerstörung der Hippokampusregion auftretende Amnesie. Berühmt wurde der Fall des H.M., eines jungen Mannes, der nach operativer beidseitiger Entfernung des medialen Temporallappens bei unheilbarer Epilepsie ein schweres amnestisches Syndrom mit ansonsten unveränderter Intelligenz und Persönlichkeit entwickelte. Der Betroffene war postoperativ nicht mehr in der Lage,

sich an Erlebnisse, die nur ein paar Minuten zurücklagen, zu erinnern. Das Kurzzeitgedächtnis und das nicht-deklarative Gedächtnis sowie normale kognitive, sensorische und motorische Funktionen blieben unbeeinflusst.

Diese „anterograde“ Amnesie wurde ergänzt durch das Bild einer zeitlich gestaffelten retrograden Amnesie. D.h. das Gedächtnis für Ereignisse aus der Zeit vor dem Eingriff war um so mehr gestört, je kürzer diese zeitlich zurücklagen. Erinnerungen an die Kindheit und früher erworbenes allgemeines Wissen blieben vorhanden (Scoville und Millner 1957). Es ließ sich daraus ableiten, dass die entfernten Anteile des medialen Temporallappens nur zu einer bestimmten Gedächtnismodalität beitrugen, und zwar zum bewussten, deklarativen Gedächtnis und dass zweitens die genannte Region nur eine zeitlich limitierte Rolle bei der Speicherung von Gedächtnisinhalten spielen kann, sie diese also schrittweise in andere Hirnareale übertragen muss (Squire 1992).

Da die Möglichkeiten, grundlegende Gedächtnisforschung am Menschen zu betreiben, durch methodische und ethische Beschränkungen sowie durch die Vielzahl von kognitiven und sprachlichen Einflüssen bei entsprechenden Tests begrenzt sind, war es nötig, Tiermodelle zu entwickeln. Hierzu wurden vor allem an Affenmodellen durch verschiedene sorgsam konzipierte visuelle Wiedererkennungstests die am deklarativen Gedächtnis beteiligten Hirnstrukturen identifiziert (Zola-Morgan und Squire 1990). Das hippokampale Gedächtnissystem besteht danach aus der Hippokampusformation und der angrenzenden parahippokampalen Region. Afferenzen aus allen sensorischen Assoziationsarealen, dem Präfrontalkortex sowie aus dem Cingulum, der Inselrinde

und subkortikalen Kerngebieten erreichen das Hippokampussystem über die Strukturen der parahippokampalen Region. Diese haben starke reziproke Verbindungen vor allem zur Hippokampusregion wie auch untereinander. Gleichzeitig aber projizieren sie wieder in dieselben Kortexareale zurück, von denen sie Zustrom erhalten (Amaral und Insausti 1990, Burwell und Witter 2002). Dieser hierarchische Aufbau des hippokampalen Gedächtnissystems spiegelt sich nach Ansicht vieler Forscher auch in seiner funktionalen Struktur wider. Hiernach übernehmen die verschiedenen Anteile der Parahippokampalregionen eher Aufgaben in der Aufrechterhaltung und Assoziation von Gedächtnisrepräsentationen einzelner Objekte oder Stimuli, wobei der übergeordnete Hippokampus diese verschiedenen Repräsentationen zu einem Kontext, einem Erlebnis zusammenbindet (Mishkin et al. 1997, Eichenbaum 2002). Dies geschieht mit einem hohen Maß an Konvergenz, an Kompression der eingehenden Informationsflut auf wenige Neurone des Hippokampus. So ist die Dichte an feuernden Neuronen im entorhinalen Kortex, dem Anteil des parahippokampalen Systems, wo die afferenten Projektionen in Richtung Hippokampus letztlich zusammenlaufen, weitaus höher als im Hippokampus selbst (Barnes et al. 1990).

Gestützt werden diese Vorstellungen durch elektrophysiologische Untersuchungen am Hippokampus von Ratten. Bei Einzelzelleableitungen an Hippokampusneuronen von Ratten, die sich frei in einer Testumgebung bewegen konnten, fanden O'Keefe und Dostrovsky 1971 einzelne Zellen („place cells“), die selektiv aktiviert wurden, wenn sich die Ratte an einer bestimmten Stelle ihrer Umgebung, dem entsprechenden „place field“ befand (O'Keefe und Dostrovsky 1971).

Dies führte zunächst zu der Vorstellung, dass der Hippokampus bei Ratten primär Aufgaben der räumlichen Repräsentation übernimmt, und Ratten mit selektiver Zerstörung des Hippokampus sind in der Tat gestört beim Absolvieren räumlicher Lerntests (Morris et al. 1982). Darüber hinaus zeigte sich jedoch bei einer Reihe weiterer Untersuchungen, dass auch zeitliche, motivatorische oder sensorische Aspekte sich in der Aktivität einzelner Hippokampusneurone widerspiegeln. So findet man Zellen, die immer wieder bei allgemeinen Testsituationen wie dem Annähern an einen Fressplatz oder der Aufnahme eines bestimmten Geruches aktiv sind, während andere Zellen spezifische Verbindungen eines bestimmten Ortes mit einer bestimmten Geruchskomposition oder einer bestimmten konditionierten Handlung repräsentieren (Wiener et al. 1989, Wood et al. 1999). Dabei sind die einzelnen Neurone jeweils Teil eines hippokampalen Netzwerkes, in welchem aus dem Muster der Einzelaspekte das Gesamtbild eines spezifischen Erlebnisses, eines deklarativen Gedächtnisinhaltes generiert wird. Durch Stabilisierung der synaptischen Verbindungen zwischen den Einzelneuronen wird das gesamte Erregungsmuster stabilisiert und kann so leichter als ganzes reetabliert werden, auch wenn nur Teile des Musters aktiv sind. So kann beispielsweise der Anblick eines schneebedeckten Berges auf einem Bild die Erinnerung an eine Wanderung in den Alpen während des letzten Urlaubs hervorrufen.

Ein wesentliches Charakteristikum des deklarativen Gedächtnisses ist es, dass schon ein einmaliges Ereignis eine feste Gedächtnisspur hinterlassen kann. Die synaptischen Verbindungen zwischen den Hippokampusneuronen, die an der Repräsentation eines solchen Ereignisses beteiligt

sind, müssen also ad hoc durch das zugrundeliegende Erregungsmuster selbst so veränderbar sein, dass ein für längere Zeit stabiles Engramm resultiert. 1973 beschrieben Bliss und Lømo erstmals eine langanhaltende aktivitätsabhängige Verstärkung der synaptischen Übertragung an Hippokampusneuronen des Kaninchens. Die Erhöhung der postsynaptischen Potentiale nach einmaliger präsynaptischer Stimulation mit einem kurzen hochfrequenten Reizmuster hielt beim anästhesierten Tier für Stunden, beim wachen Tier bis mehrere Wochen an (Bliss und Lømo 1973, Bliss und Collinridge 1993). Dieses Phänomen wurde **Long Term Potentiation** (LTP) genannt und ist seither an vielen anderen Neuronen, wie im peripheren Nervensystem, in neokortikalen und subkortikalen Neuronen von Säugetieren oder an neuromuskulären Synapsen von Arthropoden nachgewiesen worden. Es bietet ideale Voraussetzungen, um die Grundlage für die hippokampale Kodierung von Informationen zu bilden. Und tatsächlich werden im Hippokampus hochfrequente, kurz anhaltende Entladungsmuster generiert, die mit Konsolidierungsprozessen in Zusammenhang gebracht werden (s. unten).

Bei der Vielzahl der molekularen Prozesse, die der LTP zugrunde liegen, ist es jedoch schwierig, experimentelle Ansätze zu finden, mit denen sich direkte Auswirkungen auf das Lernen und das Gedächtnis untersuchen lassen. Bei Experimenten mit Knockout-Mäusen, denen ein bestimmter Rezeptortyp im Hippokampus fehlt, der an der Induktion der LTP beteiligt ist, konnte jedoch unter anderem eine verringerte Leistung bei räumlichen Lernaufgaben nachgewiesen werden (Wilson und Tonegawa 1997). Doch viele Fragen sind hier weiterhin offen und Gegenstand derzeitiger

Forschung.

#### **1.2.4 Gedächtniskonsolidierung und die Rolle des Schlafes**

Es ist seit langem bekannt, dass der Schlaf als wichtiger Faktor zum Lernen und zur Gedächtnisbildung beiträgt. Der Erklärung dieses Phänomens wurde versucht sich auf unterschiedlichen Ebenen zu nähern, so von Seiten der Verhaltensforschung über Untersuchungen der beteiligten neuronalen Strukturen bis hin zu elektrophysiologischen Computermodellen und Betrachtung der synaptischen Plastizität im Zusammenhang mit den spezifischen Gegebenheiten des Schlafes. Nach der Entdeckung des REM-Schlafes hatte man sich vorwiegend der Untersuchung dieses Schlafstadiums im Zusammenhang mit der Gedächtnisbildung zugewandt. Bei Versuchstieren (v.a. Ratten) zeigt sich nach intensivem Training verschiedener Lernaufgaben ein größerer Anteil an REM-Phasen im nachfolgenden Schlaf (Smith und Lapp 1986). Diese Zunahme des REM-Schlafes hält für einige Zeit an, bis die Tiere die Aufgabe gelernt haben (Hennevin et al. 1971). Wird der REM-Schlaf in diesem Zeitfenster gestört oder selektiv entzogen, machen die Tiere keine Fortschritte beim Erlernen der Aufgaben (Smith 1985). Weiterhin findet sich keine Verlängerung des REM-Schlafes bei Tieren, die entweder die Aufgaben nicht gelernt haben oder die an Kontrollversuchen teilgenommen hatten, bei denen unter gleichen Stressbedingungen kein Material zum Lernen geboten wurde (Hennevin und Leconte 1977).

Auch beim Menschen führen verschiedene Trainingsbedingungen zu einem verlängerten REM-Schlaf in der folgenden Nacht (Smith 2001, DeKoninck et al. 1989, Buchegger und

Meier-Koll 1988). Gleichzeitig zeigen sich in manchen Studien ebenso deletäre Effekte auf die Gedächtnisbildung bei REM-Schlafentzug. Jedoch waren solche Ergebnisse vor allem für deklarative Gedächtnisaufgaben nicht immer konstant reproduzierbar (Lewin und Glaubmann 1975). Besonders die Methode des selektiven REM-Schlafentzugs geriet in die Kritik aufgrund unspezifischer emotionaler und stressbedingter Einflüsse auf die Verarbeitungsprozesse im Schlaf.

Eine andere Methode um den Beitrag von REM-Schlaf und Tiefschlaf zu Gedächtnisprozessen voneinander abzugrenzen, wurde anfang der 70er Jahre von Ekstrand und Mitarbeitern eingeführt. Hierbei wurden Probanden entweder vor der ersten oder zwischen der ersten und zweiten Hälfte des Nachtschlafes mit dem Lernmaterial konfrontiert und entsprechend nach einer ungestört durchgeschlafenen ersten oder zweiten Nachthälfte wieder kontrolliert. Da die erste Nachthälfte wie oben gezeigt hauptsächlich durch lange Phasen von SWS und die zweite Hälfte durch lange REM-Phasen gekennzeichnet ist, lassen sich die unterschiedlichen Effekte somit gut differenzieren. Man konnte zeigen, dass die SWS-reiche erste Nachthälfte vor allem die Leistungen bei deklarativen Lernaufgaben verbessert (Yaroush et al. 1971). Überdies konnten Plihal und Born (1997) nachweisen, dass Probanden, die eine prozedurale Lernaufgabe bewältigen mussten, nur von der zweiten REM-reichen Nachthälfte profitierten und sich nach einer ungestörten ersten Nachthälfte keine Verbesserung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Probanden, die gar nicht geschlafen hatte, einstellten.

Die Frage nach den zugrundeliegenden Mechanismen der

Gedächtniskonsolidierung führt zurück zu Arbeiten von Forschergruppen, die anhand von Ableitungen von extra- und intrazellulären Potentialen die neuronalen und Netzwerkeigenschaften des medialen Temporallappensystems vor allem an Ratten untersucht haben.

Während des aufmerksamen Wachseins ist die neuronale Aktivität des Hippokampus von langsamen Theta-Wellen und schnelleren Gamma-Oszillationen geprägt. Diese gehen von Neuronen des entorhinalen Kortex aus. Wie oben erläutert, ist der Informationsfluss dabei vom Neokortex über die Strukturen des parahippokampalen Systems in den Hippokampus gerichtet, wo episodische Gedächtnisinhalte generiert werden (Buszaki 1998). Wenn im Schlaf oder während kurzer Ruhephasen die afferente Erregung des Hippokampus nachlässt, kommt es ausgehend von bestimmten Subpopulationen von Neuronen aus der CA3-Region des Ammonshornes zu kurzen, schnellen Entladungen, den **Sharp Waves** (SPW) und damit assoziierten 200 Hz-Salven, den sogenannten **Ripples**. Diese werden über reziproke Verbindungen in den entorhinalen Kortex übertragen und weisen damit zurück in Richtung Neokortex (Chrobak und Buszaki 1994). Während dieser SPW-Entladungen sind die Netzwerke innerhalb des Hippokampus in hohem Maße synchronisiert. Mittels multipler Einzelzelleableitungen an Hippokampusneuronen der Ratte konnte gezeigt werden, dass diese Entladungen nicht wie zufällig den Hippokampus „überschwemmen“, sondern in komplexe räumliche und zeitliche Muster geordnet sind. Pavlides und Winson (1989) fanden, dass bestimmte „Place cells“ der CA1-Region des Hippokampus von Ratten (s. oben), die während eines Tests im Gelände durch wiederholten Aufenthalt der

Ratte im entsprechenden „Place field“ selektiv erregt worden waren, im nachfolgenden Schlaf auch intensiver feuerten. Wilson und McNaughton (1994) konnten darüber hinaus zeigen, dass Paare von Place cells mit überlappenden Place fields, die während des Aufenthaltes der Ratte in einem Labyrinth synchron erregt wurden, auch in der nachfolgenden Ruhephase mit höherer Wahrscheinlichkeit gemeinsam aktiv waren. Diese Korrelationen traten vor allem im Rahmen der oben beschriebenen „Sharp wave-Entladungen“ auf. Solche Entladungssalven können an ihren postsynaptischen Zielzellen starke depolarisierende Effekte hervorrufen und schaffen so ideale Voraussetzungen für die Modifikation synaptischer Verbindungen im Hippokampus (Chrobak und Buszaki 1994).

Diese erstaunlichen Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass Gedächtnisinhalte, die während des aufmerksamen Wachseins im Hippokampus gespeichert werden, in den nachfolgenden Ruhe- und Tiefschlafphasen reaktiviert und durch reziproke Verbindungen des Hippokampus über die Parahippokampalregion in den Neokortex übertragen werden, wo sie graduell an der Veränderung der Netzwerkverbindungen teilnehmen, die das Langzeitgedächtnis repräsentieren. Diese Hypothese ist einerseits konsistent mit der Beobachtung, dass vor allem der SWS an der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte beteiligt ist und könnte andererseits erklären, warum das hippokampale Gedächtnissystem hierbei nur eine zeitlich begrenzte Rolle spielt.

Im Rahmen vieler Studien sind diese Reaktivierungsprozesse an unterschiedlichen Spezies und in verschiedenen Hirnarealen untersucht worden.

Dabei fand man unter anderem, dass während einer Schlafphase Muster reaktiviert wurden, die verschiedenen, unterschiedlich lang vergangenen Ereignissen zugeordnet werden konnten (Kudrimoti et al. 1999), was die Hypothese unterstützt, dass sich die Gedächtniskonsolidierung schrittweise über einen längeren Zeitraum hin vollzieht.

Gleichzeitige Ableitungen an kortikalen und hippocampalen Zellverbänden konnten nachweisen, dass die Reaktivierungsmuster im Hippokampus mit ebensolchen Reaktivierungsmustern im Kortex verbunden sind (Qin et al. 1997). Weiterhin konnte in einer anderen Tierstudie gezeigt werden, dass das Auftreten von Sharp-Wave-Entladungen im Hippokampus zeitlich eng mit dem von kortikalen Spindeln im Präfrontalkortex gekoppelt ist (Siapas und Wilson 1998). Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass die im Hippokampus beobachtete Reaktivierung von während der Wachphase etablierten Entladungsmustern tatsächlich mit kortikalen Verarbeitungsprozessen im Schlaf in Verbindung steht, die womöglich an der Veränderung der intrakortikalen Netzwerke und damit des Langzeitgedächtnisses beteiligt sind.

### **1.3 Fragestellung**

Die tierexperimentellen Arbeiten zum deklarativen Gedächtnis und zum Einfluss des Schlafes heben, wie oben gezeigt, nicht nur die Rolle der Hippokampusformation an den Verarbeitungsprozessen hervor, sondern geben überdies Hinweise auf eine Vernetzung mit kortikalen Prozessen, die sich in veränderter Schlafarchitektur

oder einer engen zeitlichen Koppelung von hippokampalen und kortikalen Netzwerkaktivitäten (v.a. Schlafspindeln) niederschlägt. Weiterhin wurden durch Untersuchungen der neuronalen Prozesse, die den Hirnaktivitäten im Schlaf zugrunde liegen, deren Einfluss auf die synaptische Plastizität kortikaler Netze aufgezeigt.

Beim Menschen sind die Möglichkeiten zur Untersuchung neuronaler Netzwerkaktivitäten im Schlaf dagegen auf indirekte Verfahren wie die Auswertung des Schlaf-EEGs oder auf funktionelle MRT-Studien beschränkt. Die Zahl der Arbeiten, die dabei den Zusammenhang von deklarativen Lernprozessen mit der Veränderung der Hirnaktivität im Schlaf untersucht haben, ist bisher sehr klein.

In der vorliegenden Studie sollen anhand der Auswertung des Schlaf-EEGs junger Probanden nach Bewältigung einer klassischen Wortpaar-Lernaufgabe folgende Fragen adressiert werden:

- Ändert sich nach intensivem deklarativem Lernen die allgemeine Schlafarchitektur in der nachfolgenden Nacht?
- Lassen sich im Zusammenhang mit deklarativem Lernen Veränderungen in der Häufigkeit oder lokalen Verteilung von Schlafspindeln nachweisen?
- Zeigen sich nach intensivem deklarativem Lernen Verschiebungen im Frequenzspektrum des Schlaf-EEGs als Hinweis veränderter kortikaler Verarbeitungsprozesse?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Versuchspersonen**

An den Untersuchungen nahmen 8 weibliche und 8 männliche Versuchspersonen freiwillig und gegen Bezahlung teil. Ihr Alter betrug zwischen 18 und 30 Jahren, der Altersdurchschnitt lag bei 24.8 Jahren. Die Probanden waren gesunde Nichtraucher, nahmen keine Medikamente ein und wiesen keine neurologischen Krankheiten in der Anamnese auf. Ferner hatten sie einen geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus und sollten innerhalb der letzten sechs Wochen vor den Versuchen keine Nacharbeit geleistet haben. Um die Vergleichbarkeit der EEG-Daten zu gewährleisten, waren Linkshänder von der Studie ausgeschlossen. Die Versuchspersonen waren angewiesen, 24 Stunden vor Versuchsbeginn keinen Alkohol, keinen Tee oder Kaffee mehr zu sich zu nehmen und tagsüber nicht zu schlafen. Den Experimenten wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck zugestimmt.

### **2.2 Versuchsanordnung**

Die Probanden wurden nach der Reihenfolge ihrer Anmeldung für die Studie und nach ihrem Geschlecht abwech-

selnd zwei Versuchsgruppen zugeteilt, so dass jede Gruppe aus vier männlichen und vier weiblichen Teilnehmern bestand. Die Versuche fanden im Schlaflabor des Instituts für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck statt, wo jeder Proband drei Nächte zubrachte. Die erste Nacht diente lediglich der Gewöhnung an die Umgebung und an die EEG-Ableitung während des Schlafes. Die zweite und dritte Nacht, die einen zeitlichen Abstand von mindestens sieben Tagen hatten, galten als Versuchsnächte, wobei die Teilnehmer vor dem Schlafen je eine Stunde lang eine Kognitionsaufgabe erfüllten. Im Sinne eines Messwiederholungsdesigns („within-subject-Studie“) absolvierte jeder Proband in der einen Versuchsnacht eine Lernaufgabe zum Wortpaarassoziierten Lernen und in der anderen eine Zähltaufgabe als Kontrollbedingung (s. unten). Die Reihenfolge der Versuchsnächte wurde zwischen den Gruppen variiert. Die Probanden absolvierten die Aufgaben in einem schallgeschützten, verdunkelten Raum, wo sie in einem Entspannungssessel saßen und angewiesen waren, sich für die Zeit des Versuches möglichst nicht zu bewegen. Vor ihnen befand sich in etwa einem Meter Entfernung ein Computermonitor. Außerdem war der Versuchsraum über eine Wechselsprechanlage mit dem Nebenraum verbunden, wo der Versuchsleiter die Stimme des Probanden hören konnte. Der formale Ablauf und die äußeren Bedingungen von Lern- und Zähltaufgabe waren gleich, der Unterschied ergab sich erst aus der Instruktion der Probanden vor dem Versuch. Vor jedem Versuch wurden aus einer Datei von 336 Substantiven zufällig 168 Wortpaare generiert und diese in 21 Listen zu je 8 Wortpaaren geordnet. Die Substantive waren einer evaluierten Testwortliste entnommen und so ausgewählt worden, dass

sie emotional möglichst wenig bedeutsam waren, möglichst konkrete Dinge bezeichneten und eine Länge von 5 bis 11 Buchstaben hatten. In zwei Durchgängen wurden den Probanden auf dem Bildschirm nacheinander die 21 Wortlisten präsentiert, im ersten Durchgang für je 106 Sekunden und im zweiten Durchgang für 70 Sekunden pro Liste, so dass sich eine Gesamtdauer von etwa einer Stunde für den Versuch ergab. Zwischen den Durchgängen hatten die Probanden zwei Minuten Zeit sich zu entspannen. Für die Lernaufgabe wurden die Probanden aufgefordert, sämtliche Wortpaare auswendig zu lernen, so dass sie nach dem Versuch in der Lage wären, wenn sie das erste Wort eines Wortpaares auf dem Bildschirm lesen würden, das zweite aus dem Gedächtnis zu nennen. Sie sollten sich dafür visuell eine Verbindung zwischen den bezeichneten Dingen vorstellen.

Dem Versuch schloss sich unmittelbar eine Kontrolle an, in welchem Umfang das Lernmaterial behalten wurde. Der Proband blieb dafür vor dem Computermonitor sitzen, wobei ihm in zufälliger Reihenfolge die jeweils ersten Wörter der zuvor gelernten Wortpaare in Blöcken zu je 16 Wörtern pro Bildschirmseite gezeigt wurden. Er war angehalten, dem Versuchsleiter nacheinander die Wörter auf dem Bildschirm vorzulesen und das jeweils dazugehörige Wort aus dem Gedächtnis zu ergänzen. Vom Versuchsleiter wurden dabei auf einem Protokoll die richtigen und falschen Antworten markiert. Am folgenden Morgen, etwa eine halbe Stunde nach dem Aufstehen, wurde diese Kontrolle noch einmal durchgeführt. Als Ergebnis von Vorstudien wurde der Umfang des Lernmaterials so gewählt, dass ca. 60-90% der Wortpaare korrekt wiedergeben werden konnten. So sollte sichergestellt werden, dass die Probanden für die Zeit des

Versuches mit intensivem assoziativen Lernen beschäftigt waren.

Die Kontrollbedingung bestand in einer Zählaufgabe. Dazu wurden dem Probanden zunächst Großbuchstaben, die nur aus geraden Linien bestehen, als „gerade Buchstaben“ definiert (W,H,E...), alle anderen als „runde Buchstaben“. Die Aufgabe bestand darin, alle „runden Buchstaben“ in den Wortlisten, die nur in Großbuchstaben geschrieben waren, zu zählen und, am Ende einer Liste angelangt, deren Anzahl laut zu sagen, so dass der Versuchsleiter sie über die Wechselsprechanlage im Nebenraum hören konnte. Danach sollte der Proband sofort erneut mit dem Zählen beginnen und jedesmal, wenn er dabei das Ende der Wortliste erreicht, den Kontrollwert laut sagen, solange bis die nächste Wortliste erscheint. Ob die Probanden jedesmal richtig gezählt hatten, wurde nicht kontrolliert, sie sollten lediglich das Gefühl haben auch bei der Zählaufgabe einer Kontrolle zu unterliegen, um für beide Aufgaben das Anspannungsniveau etwa gleich hoch zu halten. Nach Beendigung des Versuches, bei der Lernbedingung noch vor der Abfrage, mussten die Teilnehmer einen Fragebogen ausfüllen, auf dem sie die vorangegangene Aufgabe bewerten sollten. Sie sollten jeweils auf einer Skala von eins bis fünf markieren, wie schwer, aktivierend, anstrengend, ermüdend und langweilig diese empfunden wurde. Um ca. 23 Uhr gingen die Teilnehmer zu Bett, und es wurde mit der polysomnographischen Aufzeichnung des Schlafes begonnen. Ca. 8 Stunden nach dem Einschlafen wurden die Probanden geweckt und die Aufzeichnung beendet.

### 2.3 Datenreduktion und Auswertung

Die EEG-Ableitung erfolgte an 28 Positionen auf Grundlage des erweiterten 10/20-Systems mittels Ag/AgCl-Elektroden. Zur Befestigung der Elektroden über den entsprechenden Ableitpositionen wurde das Haubensystem Easy-Cap (Falk Minow Services, München) verwendet. Die Referenzelektroden wurden beidseits über dem Mastoid angebracht. Weiterhin wurden die horizontalen und vertikalen Augenbewegungen (EOG) und die Muskelaktivität (EMG) am Kinn und über der Streckmuskulatur des Halses abgeleitet. Die digitale Aufzeichnung der EEG-, EOG- und EMG-Signale erfolgte mit Hilfe eines SynAmps EEG-Verstärkers (NeuroScan Inc., Sterling, VA). Die Abtastfrequenz betrug 500 Hz. EEG und EOG wurden in einer Bandbreite von 0.15 bis 70 Hz und das EMG in einer Bandbreite von 10 bis 100 Hz aufgezeichnet. Die Auswertung der Schlaf-EEGs hinsichtlich der einzelnen Schlafphasen erfolgte visuell auf Grundlage der Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968). Die Daten von drei Probanden mussten aufgrund schlechter Aufzeichnungsqualität oder unzureichender Qualität des Schlafes von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Die Zählung der Schlafspindeln erfolgte mittels eines automatischen Zählverfahrens. Dafür wurden die EEG-Daten zuerst von Störungen, die sich aus der Überlagerung mit Augenbewegungen ergaben, befreit (Gratton et al. 1993) und alle 30s-Epochen, in denen Bewegungsartefakte auftraten, von der Analyse ausgeschlossen. Dann wurden in einem zweiten Schritt aus dem so aufbereiteten Gesamtspektrum des EEG-Signals mittels eines Bandpassfilters der Frequenzbereich von 12-15 Hz extrahiert, das Fre-

quenzband, in dem sich charakteristischerweise die Schlafspindeln zeigen. Das Signal dieses Bandes wurde dann quadriert, über jedes Intervall von 100 ms der Durchschnitt berechnet und aus diesem wieder die Quadratwurzel gezogen (Root-Mean-Square-Verfahren, RMS). Eine Schlafspindel wurde jedesmal gezählt, wenn der so berechnete Wert für 0.5 bis 3.0 s die Schwelle von  $10 \mu\text{V}$  überschritt. Mit diesem Verfahren wurde in Stichproben eine Übereinstimmung mit der konventionellen, visuellen Spindelzählung von mehr als 95% erreicht. Die statistischen Aussagen bezüglich der Spindelaktivität beruhen auf einem 2-seitigen t-Test wobei Ergebnisse mit einem p-Wert  $\leq 0,05$  als signifikant gelten. Zusätzlich wurde eine Spektralanalyse einzeln für alle 28 EEG-Ableitungen vorgenommen. Dafür wurde das EEG-Signal mit einem 30 Hz Tiefpassfilter von hochfrequenten Signalen befreit und für jedes Intervall von 5.12 s eine Fast-Fouriertransformation berechnet. Die durchschnittlichen Frequenzspektren wurden über alle EEG-Epochen einer Nacht, die die gleiche Schlafphase zeigten, ermittelt, wobei Epochen, welche Bewegungsartefakte enthielten, nicht berücksichtigt wurden. Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer Varianzanalyse (ANOVA). Dazu wurden als erster Faktor die Versuchsbedingung in der Ausprägung Lernbedingung und Zählbedingung, als zweiter Faktor die Schlafstadien in den Ausprägungen REM, S2 und SWS und als dritter Faktor die Frequenzbänder in den Ausprägungen Deltaband (1-4 Hz), Thetaband (4-8 Hz), Alphaband (8-12 Hz), Sigmapband (12-14 Hz) und Betaband (14-20 Hz) verwendet. Zusätzlich wurde ein zweiseitiger t-Test für alle Schlafphasen, Frequenzbänder und Ableitpositionen berechnet.

### 3 Ergebnisse

Der Anteil der von den Probanden korrekt wiedergegebenen Wortpaare betrug in den Kontrollen am Lernabend  $76.2\% \pm 4.4\%$  (Durchschnitt  $\pm$  SEM<sup>1</sup>). Dieses Ergebnis lag damit im vorgegebenen Rahmen von 60-90%. Am folgenden Morgen wurden durchschnittlich  $76.3\% \pm 4.4\%$  der Wortpaare richtig erinnert. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0.89$ ).

Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass die Probanden beide Aufgaben als gleich schwer ( $3.0 \pm 0.4$  vs.  $2.9 \pm 0.3$ ), gleich anstrengend ( $4.0 \pm 0.2$  vs.  $4.0 \pm 0.2$ ) und gleich ermüdend ( $3.8 \pm 0.3$  vs.  $3.9 \pm 0.2$ ) einschätzten. Die Lernaufgabe wurde lediglich als weniger langweilig empfunden als die Zählaufgabe ( $2.7 \pm 0.3$  vs.  $4.0 \pm 0.4$ ). Die Angaben in Klammern sind die Durchschnittswerte des 5-Punkte-Rankings, wobei zuerst die Angaben zur Lernaufgabe und dann die zur Kontrollaufgabe aufgeführt sind  $\pm$  SEM.

Alle Probanden hatten einen normalen Schlafrhythmus. Tabelle 1 zeigt die prozentualen Anteile der einzelnen Schlafphasen an der Gesamtschlafdauer für die Lern- und die Zählbedingung. Alle Ergebnisse liegen im Normbereich des gesunden Schlafes, und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Versuchsbedingungen.

---

<sup>1</sup>standard error of the mean = Standardfehler der Mittelwerte

**Tabelle 1:** Durchschnittlicher zeitlicher Anteil der einzelnen Schlafphasen nach der Lern- und Kontrollbedingung

| <i>Schlafstadium</i> | <i>Lernen</i> | <i>Kontrolle</i> |
|----------------------|---------------|------------------|
| W                    | 3.0 ± 1.2%    | 1.1 ± 0.4%       |
| S1                   | 4.2 ± 0.9%    | 4.7 ± 0.8%       |
| S2                   | 56.3 ± 1.7%   | 56.0 ± 1.1%      |
| S3                   | 9.4 ± 1.3%    | 10.2 ± 1.2%      |
| S4                   | 7.3 ± 1.1%    | 7.3 ± 1.1%       |
| REM                  | 19.0 ± 1.7%   | 19.9 ± 1.4%      |
| SL                   | 13.6 ± 3.3min | 12.3 ± 2.8min    |

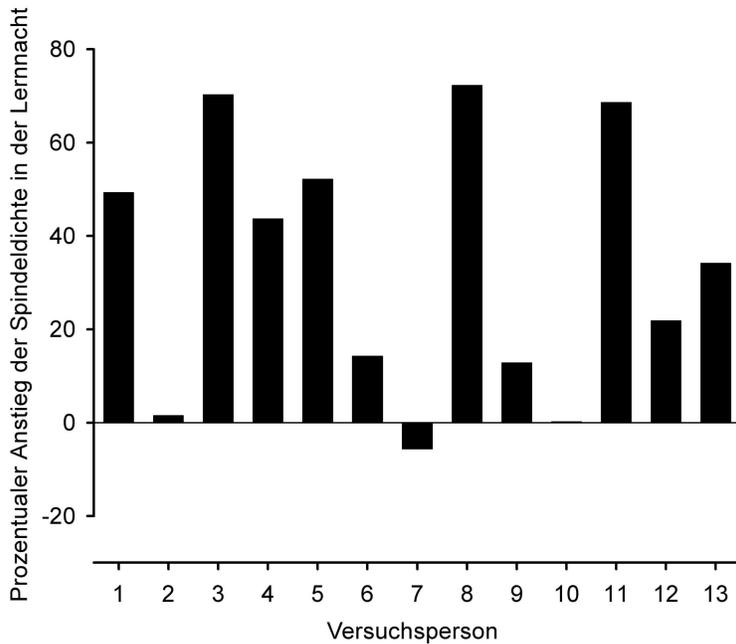
Keiner der paarweisen Vergleiche ist signifikant ( $p > 0.30$ )

Angaben der Durchschnittswerte ± SEM; W: Wach, S1-S4: NonREM-Stadien 1-4

SL: Schlaflatenz

Zusätzlich ist die Schlaflatenz angegeben, womit die Dauer vom Schließen der Augen bis zum ersten Auftreten einer Schlafphase 1, die von einer Schlafphase 2 gefolgt wird, bezeichnet ist. Auch hierfür ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen.

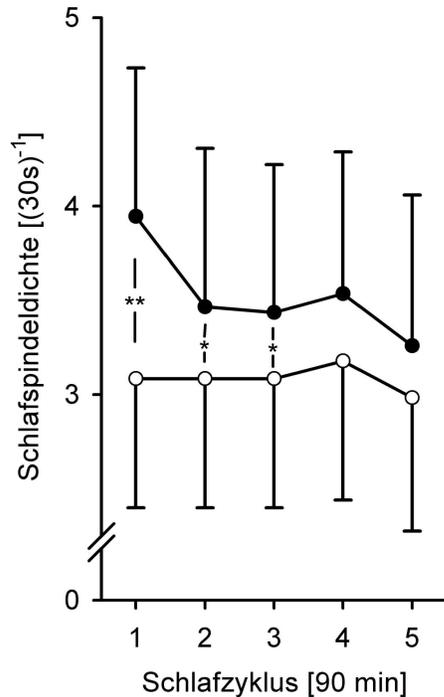
Die höchste durchschnittliche Spindelaktivität zeigte sich in der Ableitung Cz. Über beide Bedingungen gemittelt, ergaben sich hier für das Schlafstadium S2  $4.2 \pm 0.7$  Spindeln pro 30s-Epoche (SpE), für das SWS-Stadium  $3.3 \pm 0.8$  SpE und für das REM-Stadium  $0.2 \pm 0.2$  SpE. Für die Ableitung Fz ergaben sich im Mittel folgende Werte: S2-Stadium:  $3.3 \pm 0.7$  SpE, SWS-Stadium:  $3.2 \pm 1.0$  SpE, REM-Stadium:  $0.2 \pm 0.003$  SpE. Die Ergebnisse der Spindelzählung an den übrigen Ableitpositionen brachten vergleichbare Ergebnisse und werden hier nicht weiter spezifiziert. Die Spindelaktivität nahm erwartungsgemäß mit dem Abstand vom Vertex



**Abbildung 3:** Prozentualer Anstieg der Spindeldichte an der Ableitung Fz während des S2 Schlafes der ersten 90 min der Lernnacht im Vergleich zur Kontrollnacht bei den einzelnen Versuchspersonen. Der durchschnittliche Anstieg der Spindeldichte ( $\pm$  SEM) beträgt  $33.5 \pm 7.8\%$

ab. An den Positionen T2 und T3 wurden durchschnittlich nur 0.2 Spindeln pro Epoche registriert.

Als zentrales Ergebnis zeigte sich in der Lernnacht eine signifikant höhere Spindelaktivität während des S2-Schlafes als in der Zählnacht. Teilt man zur genaueren zeitlichen Analyse die Schlafzeit in 5 Perioden zu 90 min, beginnend mit dem Einschlafzeitpunkt (Zeitlhofer et al. 1997), so zeigte sich dieser Effekt am ausgeprägtesten an der Ableitung Fz während der ersten 90 min des Schlafes:  $3.9 \pm 0.8$  SpE während der Lernnacht gegenüber  $3.1 \pm 0.7$  SpE während der Zählnacht;  $p < 0.01$ . Das entspricht einer Steigerung der Spindelaktivität um  $33.5 \pm 7.8\%$ . An der Ableitung Cz zeigte sich dabei eine Steigerung von  $4.0 \pm 0.6$  SpE in der Zählnacht



**Abbildung 4:** Die durchschnittliche Anzahl von Schlafspindeln an der Ableitung Fz pro 30s-Epoche im S2-Schlaf im Verlauf der Nacht. Die schwarzen Punkte bezeichnen die Ergebnisse der Lernnacht, die weißen die der Kontrollnacht. Die Balken geben die entsprechenden SEM-Werte an. (\*\* $p < 0.01$ ; \* $p < 0.05$ )

auf  $4.6 \pm 0.7$  SpE in der Lernnacht;  $p = 0.06$ . Wie Abbildung 4 zeigt, verringerte sich dieser Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen im Verlauf der Nacht. Während der zweiten und dritten 90 min der Lernnacht zeigten sich noch signifikant häufiger Schlafspindeln an Fz als im Vergleichszeitraum der Zählnacht, wogegen der Unterschied für die letzten beiden Perioden sich noch verkleinerte und nicht mehr signifikant wurde (Fz:  $3.3 \pm 0.8$  SpE gegenüber  $3.1 \pm 0.8$  SpE,  $p > 0.55$ ). Weiterhin fällt auf, dass die Schlafspindeldichte des S2-Schlafes an der Ableitung Fz im Verlauf der Lernnacht abnahm ( $p < 0.01$ ), die der Zählnacht jedoch konstant blieb.

Für die anderen Schlafphasen REM und SWS ließ sich keine signifikante Veränderung der Spindelaktivität zwischen den Versuchsbedingungen feststellen.

Als ein weiteres Ergebnis fand sich eine signifikante Korrelation der mittleren Spindeldichte an der Ableitung Cz mit der Gedächtnisleistung im Wortpaar-Lerntest, d.h. Probanden, die einen hohen Anteil der gelernten Wortpaare richtig wiedergeben konnten, hatten auch eine insgesamt höhere Spindelaktivität an Cz ( $r=0.56$ ,  $p < 0.05$ ). Für die Ableitung Fz wurde das Signifikanzniveau hierbei nicht erreicht, es zeigt sich aber dennoch eine Tendenz zur Korrelation ( $r=0.52$ ,  $p=0.06$ ).

In der statistischen Auswertung der Frequenzanalyse, die für die standardisierten Frequenzbänder an allen 28 Ableitpositionen für die einzelnen Schlafphasen (REM, S2, SWS) durchgeführt wurde, ließen sich keine signifikanten Effekte zwischen Lern- und Zählbedingung nachweisen ( $p > 0.10$ ). Allein an der Ableitposition Oz zeigte sich eine signifikant höhere Aktivität im Deltaband für den S2-Schlaf in der Lernnacht.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass intensives deklaratives Lernen im Vergleich zu einer ähnlich anstrengenden Vergleichsaufgabe zu messbaren Veränderungen der Struktur des nachfolgenden Schlafes führt.

Aktivitätsabhängige Veränderungen der Schlafstruktur sind in einer Vielzahl von Studien für Menschen und Versuchstiere beschrieben worden. Sie werden von manchen Forschern als Ausdruck schlafhomöostatischer Prozesse gewertet. Abhängig von der Art der Stimulation wird die veränderte neuronale Schlafaktivität hierbei auf die vermehrte Aktivierung der beteiligten neuronalen Verbindungen während der Wachphase zurückgeführt. Es werden vor allem restaurative Prozesse angenommen, die durch die resultierende veränderte Schlafaktivität befördert werden, um eine optimale neuronale und synaptische Funktion zu gewährleisten bzw. wiederherzustellen.

So zeigten Probanden nach einer 6-stündigen Vibrationsstimulation der rechten Hand im nachfolgenden NonREM-Schlaf eine erhöhte Deltaaktivität über den kontralateralen zentralen Ableitungen (Kattler et al. 1994). Auch nach 6-stündiger auditiver Stimulation mit mehreren Tonfolgen wurde im NonREM-Schlaf von Versuchspersonen eine erhöhte Aktivität im Frequenzbereich von 8-15 Hz (Alpha-

und Sigmaband) nachgewiesen (Cantero et al. 2002). Desgleichen fand man bei Ratten, denen einseitig die Spürhaare entfernt wurden, eine niedrigere Aktivität langsamer EEG-Frequenzen im Schlaf über dem dadurch unterstimulierten sensorischen Hirnareal (Vyazovskiy et al. 2000).

Andererseits gibt es Schlafveränderungen, die im Zusammenhang mit Anpassungsvorgängen des Individuums an neue Umgebungsreize oder mit dem Erlernen neuer Fähigkeiten und Strategien auftreten. Die veränderte zerebrale Aktivität im Schlaf wird hier als Ausdruck von Integrations- und Konsolidierungsprozessen der neuen Information in die vorhandene neuronale Struktur des Gedächtnisses verstanden. Ob es sich hierbei um grundsätzlich andere Prozesse als die zuvor genannten handelt, ist jedoch noch unklar. Die klassischen experimentellen Protokolle konfrontieren ein Versuchstier oder einen Probanden mit einer Lernaufgabe und kontrollieren nach einer oder mehreren Schlafphasen, in welchem Maße eine Verhaltensänderung (in der Regel eine Verbesserung bei der Lösung der Aufgabe) mit Veränderungen regionaler Hirnaktivitäten oder der Schlafstruktur einhergeht.

So zeigen Ratten nach dem Training verschiedener Lernaufgaben eine Erhöhung der REM-Schlafdauer (Bloch 1970, Leconte et al. 1974). Diese Veränderungen sind keine unspezifischen stressbedingten Erscheinungen, sondern sind abhängig vom erfolgreichen Erlernen der Aufgabe (Hennevin und Leconte 1977, Smith et al. 1980).

Bei Studien am Menschen, die die Veränderung der Schlafarchitektur im Zusammenhang mit prozeduralen Aufgaben wie intensivem Trampolintraining, Erlernen des Morseal-

phabetes oder dem Umlernen der visuell-motorischen Koordination, die durch Prismabridlen gestört wurde, untersucht haben, fand sich ebenfalls eine verlängerte REM-Schlafdauer bzw. eine erhöhte Intensität der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf in der Lerngruppe (Zimmermann et al. 1971, Mandai et al. 1989, Smith et al. 2004). Im Gegensatz zur o.g. Restaurations-Hypothese werden solche Ergebnisse dahingehend interpretiert, dass der kompensatorisch verlängerte REM-Schlaf Prozesse beinhaltet, die an der Verarbeitung prozeduraler Gedächtnisspuren beteiligt sind.

Die hier vorgestellten Ergebnisse sowie eine Reihe anderer Arbeiten geben andererseits Hinweise darauf, dass deklarative Gedächtnisprozesse im Schlaf vorrangig an die Gegebenheiten des NonREM-Schlafes gebunden sind.

Plihal und Born (1997) konnten zeigen, dass Probanden, die eine Wortpaarliste auswendig gelernt hatten, nach einer darauf folgenden ungestört durchgeschlafenen ersten Nachthälfte eine deutliche Verbesserung bei Abfrage der Wortpaare demonstrierten, wogegen eine Kontrollgruppe, die zunächst für 3 Stunden geschlafen, dann die Wortpaarliste gelernt und erneut für 3 Stunden geschlafen hatte, in der nachfolgenden Abfrage kaum Verbesserungen zeigte, ebenso wie eine weitere Gruppe, die zwischen Lernen und Abfrage überhaupt nicht geschlafen hatte. Es wurde geschlussfolgert, dass die Schlafphasen 3 und 4 (SWS), die die erste Nachthälfte dominieren, eine entscheidende Rolle für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte spielen im Gegensatz zum REM-Schlaf, der in der zweiten Nachthälfte vorherrscht.

In einer weiteren Studie zum deklarativen Gedächtnis fanden Meier-Koll und Mitarbeiter (1999) bei Probanden, die während eines 8-stündigen Trainings lernen mussten, sich in einer computergenerierten Stadt zurechtzufinden und die diesen virtuellen Stadtplan auch erfolgreich verinnerlicht hatten, eine signifikante Verlängerung des S2-Schlafes.

In der hier vorliegenden Arbeit ließ sich zwischen der Lern- und der Kontrollgruppe keine signifikante Verlängerung einzelner Schlafphasen nachweisen (s. Tab.1). Dies kann zum einen daran liegen, dass im Gegensatz zur oben genannten Arbeit verbales Lernmaterial statt einer Aufgabe zum räumlichen Gedächtnis dargeboten wurde. Auf der anderen Seite waren die Probanden in der o.g. Studie über acht Stunden statt wie in der vorliegenden Studie nur eine Stunde lang mit intensivem Lernen beschäftigt. Hierdurch könnten adaptive Prozesse, in einem viel höheren Maße aktiviert worden sein, was zu der beobachteten Verlängerung des S2-Schlafes geführt haben könnte.

Es zeigte sich bei den Versuchspersonen der vorliegenden Studie jedoch eine signifikante Erhöhung der Spindelaktivität in der Schlafphase S2 der Lernnacht. Da die äußeren Gegebenheiten für die Lern- und Kontrollbedingung gleich waren, können unspezifische Einflüsse für diesen Effekt weitestgehend ausgeklammert werden. Überdies wurden beide Bedingungen von den Probanden als gleich schwer, gleich ermüdend, gleich aktivierend und gleich anstrengend bewertet. Dass die Lernaufgabe als weniger langweilig empfunden wurde, ist am ehesten der Tatsache geschuldet, dass hierbei eine vielfältigere und kreativere Auseinandersetzung mit dem Material stattgefunden hat als bei der Zählaufga-

be, die ja im fortwährenden Abarbeiten eines sehr einfachen Algorithmus bestand.

Es sind in neueren Studien beim Menschen im Zusammenhang mit verschiedenen Lernaufgaben erhöhte Schlafspindelaktivitäten im nachfolgenden Schlaf beobachtet worden. Die o.g. Gruppe um Meier-Koll hat neben der erwähnten Verlängerung des S2-Schlafes nach 8-stündigem räumlichen Lernen auch eine vermehrte Spindeldichte in der Schlafphase S2 beschrieben. Ausgewertet wurden allerdings nur beliebig ausgewählte, jeweils 5-minütige Abschnitte aus dem Schlaf-EEG an der zentralen Ableitung C3 (Meier-Koll et al 1999). In einer weiteren Untersuchung wurden Probanden an verschiedenen motorisch-prozeduralen Lernaufgaben trainiert, nachdem sie eine Adaptationsnacht und eine „Baseline-Nacht“ im Schlaflabor verbracht hatten (Fogel et al. 2001). Diese Probanden zeigten in der Nacht nach dem Training eine durchschnittliche Erhöhung der Spindelaktivität von 42% im Schlafstadium S2 im Vergleich zur Baseline-Nacht. Bei einer Kontrollgruppe, die nicht gelernt hatte, fand sich keine Veränderung der Spindelaktivität.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit neueren elektrophysiologischen Untersuchungen, die Schlafspindeln in Zusammenhang mit Prozessen der Gedächtniskonsolidierung und der synaptischen Plastizität bringen (Steriade und Timofeev 2003). Intrazelluläre Messungen an Kortexneuronen von Versuchstieren konnten zeigen, dass die hochsynchronen Entladungen thalamokortikaler Zellen während einer Schlafspindel zu starker Depolarisation und einem hohen Einstrom von Kalziumionen an den Dendriten der kortikalen Zielzellen führen (Contreras et al. 1997b). Dieser

Kalziumeinstrom ist in der Lage, als „second messenger“ weitere intrazelluläre Mechanismen zu aktivieren, die im Zusammenhang mit spezifischen Netzwerkentladungen plastische Veränderungen der beteiligten Synapsen bewirken können. Die Vorstellung ist, dass die neokortikalen Synapsen im Rahmen der Spindelentladungen aktiviert werden, um an der Konsolidierung von Gedächtnisspuren, die während des NonREM-Schlafes reaktiviert werden, teilzuhaben (Sejnowski und Destexhe 2000). Tatsächlich konnte in einer neueren Untersuchung von Rosanova und Ulrich (2005) an Hirnpräparationen von Ratten *in vitro* nachgewiesen werden, dass die spezifische zeitliche Struktur der Spindelentladungen zur Induktion einer „Long Term Potentiation“ (s. oben) an exzitatorischen kortikalen Synapsen führte. In einer anderen Studie haben Timofeev und Mitarbeiter (2002) bei *in-vivo*-Messungen in kortikothalamischen Netzwerken von Katzen nachweisen können, dass die mit den Schlafspindeln assoziierten Entladungswellen exzitatorischer und inhibitorischer Potentiale zu einer bis 15 min anhaltenden Übererregbarkeit bestimmter Kortexneurone führte, was in Zusammenhang mit der Aktivierung intrazellulärer Kaskaden gebracht wurde, die in plastischen Veränderungen der beteiligten Synapsen resultieren.

Die in der vorliegenden Studie verwendete Wortpaaraufgabe ist ein klassischer deklarativer Gedächtnistest. Die Probanden mussten neue Assoziationen zwischen den zufällig zusammengestellten Wörtern eines Wortpaares herstellen, wobei das hippokampale Gedächtnissystem an der Verarbeitung und Speicherung solcher Verbindungen beteiligt ist (Squire 1991). Die einzelnen Wörter waren so ausgewählt worden, dass sie möglichst wenig emotionale Bedeutung hat-

ten, da es Hinweise gibt, dass die Gedächtnisverarbeitung emotionaler Inhalte andere Hirnareale involviert und überdies durch den Schlaf auch anders beeinflusst wird als die Verarbeitung neutraler Stimuli (Wagner et al. 2001).

Im Stadium des aufmerksamen Wachseins und im REM-Schlaf herrscht im Hippokampus ein Thetarhythmus vor, und der Informationsfluss ist vom Neokortex in den Hippokampus gerichtet, wo ein Abbild sensorischer und anderer kortikaler Zustände als Gedächtnisspur gespeichert wird. Dagegen treten in Phasen der Entspannung und während des NonREM-Schlafes ausgehend von der CA1-Region des Hippokampus kurze Entladungssalven, sogenannte „Sharp Waves“ und hochfrequente Netzwerkentladungen („Ripples“) im Hippokampus auf. Der Informationsfluss wird hierbei umgekehrt, und der Neokortex, der durch die hyperpolarisierten thalamischen Relaisneurone von sensorischer Information über die Außenwelt abgeschirmt ist, erhält Zustrom aus dem Hippokampus (Buzsaki 1996). Wilson und McNaughton (1994) konnten zeigen, dass es überwiegend während der Sharp-Wave-Entladungen im NonREM-Schlaf zur Reaktivierung von Entladungsmustern hippokampaler CA1-Neuronen kam, die im Rahmen explorativen Verhaltens zuvor etabliert wurden. Weiterführende Arbeiten konnten zusätzlich die Reetablierung lernabhängiger Muster im Schlaf auch im Neokortex und im Thalamus nachweisen (Qin et al. 1997, Ribeiro et al. 2004). Dies wurde als ein „Playback“ hippokampaler Gedächtnisinhalte gewertet, wodurch es schrittweise zur Verfestigung synaptischer Verbindungen im Neokortex kommt, wo diese Informationen als Inhalte des Langzeitgedächtnisses gespeichert werden (Buzsaki 1998). Die o.g. Ergebnisse stammen überwiegend aus

Experimenten an Ratten, bei denen über Mikroelektroden lokale Feldpotentiale oder intrazelluläre Potentiale aus entsprechenden Hirnregionen abgeleitet werden können. Beim Menschen kann mithilfe von funktionellen MRT-Messungen hochauflösend der aktivitätsabhängige Blutfluss im Gehirn bestimmt werden. Peigneux und Mitarbeiter (2004) haben hiermit nachweisen können, dass dieselben Hippokampusareale, die bei Versuchspersonen während einer deklarativen räumlichen Lernaufgabe aktiviert worden waren, im nachfolgenden SWS reaktiviert wurden. Das Ausmaß der hippokampalen Aktivität im Schlaf korrelierte dabei mit dem Lernerfolg, der am folgenden Tag kontrolliert wurde. Diese Ergebnisse stützen die These, dass auch beim Menschen hippokampusabhängige deklarative Gedächtnisinhalte während des NonREM-Schlafes reaktiviert werden, um schrittweise im kortikalen System des Langzeitgedächtnisses konsolidiert zu werden.

Einen wichtigen Beitrag zur Beantwortung der Frage, wie diese Konsolidierungsprozesse hippokampaler Information im Neokortex organisiert sind, konnten zwei Arbeiten leisten, in denen nachgewiesen wurde, dass die *Sharp Waves* und die damit assoziierten *Ripples* als dominierende Netzwerkeignisse des Hippokampus während des NonREM-Schlafes zeitlich eng an das Auftreten von Schlafspindeln im Neokortex gekoppelt sind (Siapas und Wilson 1998, Sirota et al. 2003). Die Koppelung fand nicht nur in einem groben Zeitraster von 1-2 s statt, sondern es zeigte sich, dass die mit den Spindeln assoziierten rhythmischen kortikalen Entladungssalven den hippokampalen Entladungsspitzen regelmäßig um ca. 50 ms vorausgingen (Sirota et al. 2003).

Diese Ergebnisse implizieren eine funktionelle Verbindung von hippokampaler und kortikaler Aktivität im NonREM-Schlaf, wobei durch einen zeitlich koordinierten Informationstransfer im Rahmen der hochsynchronen Hirnaktivität Gedächtnisinhalte in den Neokortex übertragen und dort konsolidiert werden könnten. Weiterhin geben diese Ergebnisse Hinweise auf die Bedeutung der Schlafspindeln bei diesem Prozess. Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene lernabhängige Erhöhung der Spindelaktivität im frühen Schlaf könnte eben Ausdruck einer gesteigerten Aktivität solcher Konsolidierungsprozesse sein.

Ein grundlegendes Phänomen, das bei der Untersuchung von Schlafspindeln beim Menschen immer wieder beobachtet wurde, ist die ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Spindeldichte. So haben beispielsweise Zeitlhofer und Mitarbeiter (1997) bei zehn jungen Probanden im Alter von 20 bis 35 Jahren zwischen 100 und 1476 Spindeln pro Nacht gezählt. Innerhalb der einzelnen Individuen blieb die Spindelaktivität während verschiedener Nächte dabei weitgehend konstant. Die Ursachen dieser individuell unterschiedlich ausgeprägten Schlafspindelaktivität sind bisher ungeklärt, es gibt jedoch neuere Hinweise, dass sie im Zusammenhang mit der individuellen Lerndisposition der Versuchspersonen stehen.

Als ein weiteres Ergebnis hat sich auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass Probanden mit einer hohen Schlafspindeldichte im Wortpaar-Lerntest signifikant besser abschnitten. Dieser Zusammenhang ist in jüngerer Zeit von mehreren Forschergruppen untersucht worden. Nader und Smith (2001) haben Probanden zunächst einem Intelligenz-

test (Multidimensional Aptitude Battery II) unterzogen und in den zwei nachfolgenden Nächten die Spindelaktivität im Schlafstadium S2 sowie die entsprechende Frequenzaktivität im Sigmapband bestimmt. Dabei ließ sich zeigen, dass ein höherer Intelligenzquotient auch mit einer höheren Spindelaktivität sowie einer größeren Sigmaaktivität korreliert war. Desgleichen haben Schabus und Mitarbeiter (2006) bei 48 Versuchspersonen zunächst Tests zu kognitiven Fähigkeiten und zur Gedächtnisleistung (Raven's Advanced Progressive Matrices und Wechsler Memory Scale - revised respektive) durchgeführt und danach für 2 Nächte die polysomnographischen Daten erfasst. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Aktivität langsamer sowie schneller Schlafspindeln und den kognitiven als auch den Gedächtnisleistungen der Probanden. Clemens und Mitarbeiter (2005) konnten in einer Studie an 19 Probanden ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen der Spindeldichte über frontalen und zentralen Ableitungen und dem Abschneiden bei einer Wortlernaufgabe nachweisen.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass, wie hier gezeigt, die Schlafspindeldichte nach deklarativem Lernen zunimmt und weiterhin höhere kognitive und Gedächtnisleistungen von Versuchspersonen mit einer höheren individuellen Schlafspindeldichte korreliert sind, lässt sich schlussfolgern, dass die mit den Schlafspindeln verknüpften elektrophysiologischen Prozesse an den synaptischen Konsolidierungsprozessen des Langzeitgedächtnisses im Kortex beteiligt sind.

Der Zahlenwert der gemessenen Spindeldichte ist abhängig von den verwendeten Detektionsverfahren. Studien, bei de-

nen die Schlafspindeln visuell identifiziert wurden, haben für den S2-Schlaf in vergleichbaren Kollektiven Spindeldichten von 3.6/min (Nicolas et al. 2001) oder 4.7/min (De Gennaro et al. 2000) gefunden. Bei automatischen, computerbasierten Detektionsverfahren hängt der Wert der Spindeldichte damit zusammen, ab welcher Amplitude, ab welcher Frequenz und Dauer eine Schlafspindel als solche gezählt wird. Zeitlhofer und Mitarbeiter haben ein Verfahren benutzt, das Spindeln in einem Frequenzbereich von 11.5 - 16 Hz oberhalb einer Amplitude von  $25\mu V$  und einer Dauer von 0.5s detektiert. Die dabei gemessene mittlere Spindeldichte für den S2-Schlaf an der Ableitung Pz betrug 2.7/min (Zeitlhofer et al. 1997). Gaillard und Blois (1981) haben ebenfalls mit einem automatischen Verfahren aber breiterem Frequenzbereich (11.6 – 17.2 Hz) und geringerer Cut-off-Amplitude mit 5.2 Schlafspindeln/min in der Schlafphase S2 eine deutlich höhere Anzahl ermittelt.

Die von uns gemessene durchschnittliche Spindeldichte im S2-Schlaf betrug an der Ableitung Cz 8,4/min. Dieser im Vergleich mit den vorhergenannten Arbeiten relativ hohe Wert erklärt sich aus der gewählten Cut-off-Amplitude von  $10\mu V$ , wodurch deutlich mehr Spindeln, auch solche, die der visuellen Detektion entgehen, gezählt werden können. Zygierewicz und Mitarbeiter (1999) haben für die Spindelzählung ein automatisches hochauflösendes Dekompositionsverfahren benutzt, welches Schlafspindeln ab einer Amplitude von  $15\mu V$  detektiert und damit eine Spindeldichte im S2-Schlaf zwischen 4 und 12/min gemessen. Die durchschnittliche Amplitude aller gemessenen Schlafspindeln betrug dabei  $23.6 \pm 7.6\mu V$ , was zeigt, dass ein Großteil unterhalb der Schwelle von  $25\mu V$ , die für die visuelle Detektion

üblich ist, liegt.

Als zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit konnte herausgestellt werden, dass die Probanden in der Nacht nach Absolvierung der Lernaufgabe eine signifikant erhöhte Schlafspindeldichte über den frontalen Arealen während des S2-Schlafes zeigten. Dieser Effekt war am ausgeprägtesten in den ersten 90min des Schlafes und verringerte sich im Verlauf der Nacht, bis er ab dem vierten Schlafzyklus von 90min nicht mehr signifikant war.

Schon Gibbs und Gibbs (1950) haben beschrieben, dass es langsame Schlafspindeln um ca. 12 Hz mit einem mehr frontalen Maximum und Spindeln um 14 Hz mit zentroparietalem Maximum gibt. Dieser Befund ist in zahlreichen Studien bestätigt worden (Jobert et al. 1992, Werth et al. 1997, Anderer et al. 2001, Zeitlhofer et al. 1997). Die langsamen und schnellen Schlafspindeln haben nicht nur eine unterschiedliche topographische Verteilung, sondern treten auch in einem abweichenden zeitlichen Muster auf. Werth und Mitarbeiter (1997) haben in einer topographischen Analyse der Aktivität der Schlafspindelfrequenzen und ihrem zeitlichen Verlauf zeigen können, dass das langsamere Aktivitätsmaximum im ersten Schlafzyklus am deutlichsten ausgeprägt ist und im Verlauf der Nacht immer mehr abnimmt. Das zentroparietale Maximum in den höheren Spindelfrequenzen nimmt dagegen zum Morgen hin an Aktivität zu. Diese Ergebnisse wurden in einer neueren Arbeit bestätigt, bei der nicht die Frequenzaktivität im Sigmaband zugrunde gelegt, sondern visuell die Verteilung schneller und langsamer Spindeln untersucht wurde (Himanen et al. 2002). Weiterhin fanden Werth und Mitarbeiter (1997), dass von 20 Proban-

den 14 ein Aktivitätsmaximum im Frequenzbereich um 11.5 Hz an der Ableitung F3 zeigten, welches das zweite Aktivitätsmaximum um 13 Hz, was an dieser Ableitung bei 16 Probanden nachweisbar war, an Intensität überstieg. Nur 4 Probanden zeigten an der Ableitung F3 ein dominierendes Aktivitätsmaximum im Frequenzbereich der schnellen Spindeln. An der Ableitung C3 ließen sich noch bei 11 Probanden lokale Aktivitätsmaxima im Bereich der langsamen Spindeln nachweisen, wobei nur ein Proband hier ein dominierendes langsames Maximum aufwies. Zusammenfassend ergibt sich daraus, dass die langsamen Schlafspindeln nur zu Beginn der Nacht und hauptsächlich an den frontalen Ableitungen auftreten. Sie liefern aber auch einen Beitrag zu der zentral abgeleiteten Spindeldichte. Diese zeitlich-räumliche Verteilung der langsamen Schlafspindeln entspricht exakt der in der vorliegenden Arbeit gefundenen Verteilung der erhöhten Spindelaktivität nach deklarativem Lernen. Bei dem oben beschriebenen Übergewicht der langsamen Spindeln an den frontalen Ableitungen zu Beginn der Nacht ist es höchstwahrscheinlich, dass die dort abgeleitete vermehrte Spindeldichte auf eine Aktivitätserhöhung der langsamen Schlafspindeln zurückzuführen ist. Dafür spricht weiterhin, dass sich an der Ableitung Cz noch eine nahezu signifikante Erhöhung der Spindeldichte im ersten Zyklus findet ( $p=0.06$ ), was auf den Beitrag der langsamen Spindeln zurückzuführen wäre.

Eine selektive Aktivitätserhöhung der langsamen Schlafspindeln führt dann zu der Annahme zweier funktionell getrennter Spindelgeneratoren. Es gibt mehrere experimentelle Belege, die für eine solche Annahme sprechen.

Zunächst konnte in einer Vielzahl von Studien gezeigt werden, dass langsame und schnelle Frequenzaktivität im Spindelspektrum auch unterschiedlich von endogenen zirkadianen Phasen (Aeschbach et al. 1997), vom Alter (Landolt et al. 1996, Shinomiya et al. 1999), von bestimmten Medikamenten (Aeschbach et al. 1994) sowie vom Menstruationszyklus (Driver et al. 1996) beeinflusst werden.

Zygierewicz und Mitarbeiter (1999) haben in ihrem Probandenkollektiv gefunden, dass schnelle Spindeln im Mittel mit einer Periode von  $3.9 \pm 0.3$ s auftraten, wogegen die frontalen Spindeln keine Tendenz eines regelmäßigen Auftretens zeigten. Durch ein spezielles Verfahren zur hochauflösenden Dekomposition des Schlaf-EEGs ist es den Autoren gelungen, bei sich überlagernden schnellen und langsamen Spindeln, die einen Anteil von ca. 5% an der Gesamtheit der Schlafspindeln ausmachen, deren langsamen und schnellen Anteil getrennt darzustellen. Dabei fanden sie, dass die schnelle Komponente an der Ableitung Pz im Mittel  $0.45 \pm 0.04$ s vor der langsamen Komponente an der Ableitung Fz auftrat, was als Anhalt für eine schwache funktionelle Kopplung der beiden angenommenen Spindelgeneratoren gewertet wurde, unter der Vorstellung, dass der schnelle Generator unregelmäßig von Zeit zu Zeit den langsamen Generator antreibt.

Anderer et al. (2001) haben mithilfe der zeitlich hoch, räumlich jedoch niedrig auflösenden elektromagnetischen Hirntomographie (LORETA) die unterschiedliche räumliche Ausbreitung schneller und langsamer Schlafspindeln im Kortex spezifizieren können. Dabei konnten für die langsamen Spindeln die Brodman-Areale 9 und 10 im Präfrontalkortex und

für die schnellen Spindeln der Precuneus im Parietalkortex (Brodman-Areal 7) als hauptsächliche Quellen ausgemacht werden. Beide Areale haben Verbindung zum dorsalen Thalamus, wo die Schlafspindeln generiert werden (s. oben), Brodman-Areal 9 und 10 sind jedoch mit dem mediodorsalen Kern und Brodman-Areal 7 mit den posterolateralen und dorsolateralen Kernen des Thalamus verbunden. Der mediodorsale Kern des Thalamus bei Tieren ist genau wie der Präfrontalkortex weit geringer ausgeprägt, was erklärt, dass bei Versuchstieren (hauptsächlich Nagetieren und Katzen) keine langsamen und schnellen Spindeln mit verschiedener topographischer Ausbreitung gefunden wurden. Die tierischen Spindeln scheinen dabei analog zu den menschlichen schnellen Spindeln zu sein.

Die in der vorliegenden Studie gefundene selektive Aktivitätserhöhung der frontalen Spindeln könnte daher einen Hinweis geben auf einen spezifischen thalamischen Spindelgenerator, der selektiv den mit der Integration von höheren geistigen Fähigkeiten betrauten Präfrontalkortex aktiviert.

Diese Annahme wird unterstützt von einer Studie, bei der die Entwicklung der frontalen und parietalen Spindeln in der Altersgruppe von 4 bis 24 Jahren untersucht wurde (Shinomiya 1999). Hierbei zeigte sich, dass bei jüngeren Kindern im Gegensatz zu Jugendlichen und Erwachsenen die Aktivität der frontalen Spindeln weitaus höher als die der parietalen Spindeln ist. Bei einigen Kindern zwischen 4 und 6 Jahren konnten ausschließlich langsame Spindeln mit frontalem Maximum abgeleitet werden. Die Aktivität der langsamen Spindelfrequenzen nimmt bis zum Alter von 13 – 15 Jahren stark ab, wogegen die der schnelleren Spin-

deln annähernd gleich bleibt. Hieraus lässt sich ein funktioneller Zusammenhang zwischen den langsamen Schlafspindeln im Frontalhirn und plastischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit dem enormen Wissenszuwachs im Kindesalter stehen, vermuten.

Weiterführende Untersuchungen sollten daher mithilfe von Frequenzmessungen klären, ob die lernabhängig vermehrten frontalen Spindeln tatsächlich den langsamen Schlafspindeln zuzuordnen sind.

Dass in den Spektralanalysen der verschiedenen EEG-Bänder keine signifikanten Unterschiede zwischen der Lern- und der Kontrollbedingung herausgestellt werden konnten, mag zum einen daran liegen, dass die Ergebnisse der einzelnen Schlafphasen über den Verlauf der gesamten Nacht gemittelt wurden, wodurch Veränderungen, die beispielsweise nur zum Beginn der Nacht auftreten, nicht zu einer signifikanten Veränderung der Mittelwerte führen. Zweitens ist es möglich, dass sich phasische Ereignisse wie Schlafspindeln vor der tonischen Restaktivität des Sigmabandes nicht ausreichend hervorheben, um eine signifikante Veränderung der Gesamtleistung zu bewirken.

## 5 Zusammenfassung

In den letzten drei Jahrzehnten haben sich die experimentellen Hinweise verdichtet, dass der Schlaf eine wesentliche Rolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten spielt. Die Frage, wie sich die verschiedenen Schlafphasen dabei auf die einzelnen Gedächtnismodalitäten auswirken, ist besonders in das Zentrum des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Mit neueren Methoden der Einzelzelleableitung bei Versuchstieren und durch den technischen Fortschritt, der es erlaubt, große Datenmengen zu speichern und zu analysieren sowie andererseits neuronale Netzwerke zu simulieren, ist es gelungen, Einblicke in die elektrophysiologischen Grundlagen von Schlaf- und Gedächtnisprozessen zu erlangen. Dabei sind vor allem Schlafspindeln als charakteristische Aktivitätsmuster des NonREM-Schlafes mit Prozessen der Konsolidierung hippocampusabhängiger Gedächtnisinhalte in Zusammenhang gebracht worden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Zusammenhang von deklarativen Gedächtnisprozessen und dem Auftreten von Schlafspindeln im Schlaf-EEG des Menschen zu untersuchen. Hierzu wurden die polysomnographischen Daten von 16 jungen Probanden nach Absolvieren einer Wortpaar-Lernaufgabe mit denen nach Absolvieren einer Zählauflage, die von den Versuchspersonen als gleich schwer bewertet

wurde, verglichen.

Dabei fand sich im S2-Schlaf der ersten Nachthälfte bei der Lerngruppe ein signifikanter Anstieg von Schlafspindeln in der frontalen Ableitung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Desweiteren ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Spindelaktivität und der Lernleistung der Probanden, gemessen an der Anzahl richtig erinnerter Wortpaare, nachweisen. Die Schlafarchitektur im Sinne der prozentualen Verteilung der einzelnen Schlafphasen war für die Lern- und Kontrollbedingung gleich.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Rolle des NonREM-Schlafes bei der Verarbeitung und Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte, wie sie vorher schon für den Menschen festgestellt wurde. Desweiteren werden hiermit tierexperimentelle Befunde und theoretische Konzepte untermauert, nach denen besonders die Schlafspindeln und die damit verbundenen exzitatorischen Entladungssalven plastische Veränderungen an den neokortikalen Synapsen bewirken können, die zur Veränderung des Langzeitgedächtnisses beitragen. Dass nur die Aktivität der Spindeln über den frontalen Ableitungen erhöht war, spricht für die selektive lernabhängige Aktivierung eines frontalen Spindelgenerators, jedoch muss weitergehende Forschung diesen Befund bestätigen.

## 6 Literaturverzeichnis

Achermann P., Borbély A.A. (1997). Low-frequency (< 1Hz) oscillations in the human sleep EEG. *Neuroscience* 81:213-222

Aeschbach D., Dijk D.J., Trachsel L., Brunner D., Borbély A.A. (1994). Dynamics of slow-wave activity and spindle frequency activity in the human sleep EEG: effect of midazolam and zopiclone. *Neuropsychopharmacology* 11:237-24

Aeschbach D., Dijk D.J., Borbély A.A. (1997). Dynamics of EEG spindle frequency activity during extended sleep in humans: relationship to slow-wave activity and time of the day. *Brain Research* 748:131-136

Anderer P., Klösch G., Gruber G., Trenker E., Pascual-Marqui R.D., Zeitlhofer J., Barbanoj M.J., Rappelsberger P., Saletu B. (2001). Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience* 103(3):581-592

Amaral D.G., Insausti R. (1990). The human hippocampal formation. In: *The human nervous system* (Paxinos G. Hrsg.) pp. 711-755, Academic Press, San Diego

Aserinsky E., Kleitman N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118:273-274

- Barnes C.A., McNaughton B.L., Mizumori S.J.Y., Leonard B.W., Lin L.H. (1990). Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing. *Progress in Brain Research* 83:287-300
- Berger H. (1933). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. Sechste Mitteilung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 99:555-574
- Bliss T.V.P., Lømo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology (London)* 232:357-371
- Bliss T.V.P., Collinridge G.L. (1993). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:31-39
- Bloch V. (1970). Facts and hypothesis concerning memory consolidation processes. *Brain Research* 24:561-575
- Borbély A.A., Mattmann P., Loepfe M., Strauch I., Lehmann D. (1985). Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Human Neurobiology* 4:189-194
- Born J., Pietrowsky R., Plihal W., Fehm H.L. (1995). Neuroendokrine Funktion des Schlafes. *Forum Streß und Schlaforschung* 1:68-96
- Buchegger J., Meier-Koll A. (1988). Motor learning and ultradian sleep cycle: an electroencephalographic study of trampoliners. *Perceptual and Motor Skills* 67:635-645
- Burwell R.D., Witter M.P. (2002). Basic anatomy of the parahippocampal region in monkeys and rats. In: *The Parahippocampal Region* (Witter and Wouterlood Hrsg.) pp.35-60,

Oxford University Press, New York

Buzsaki G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex* 6:81-92

Buzsaki G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *Journal of Sleep Research* 7:17-23

Cantero J.L., Atienza M., Salas R.M., Dominguez-Marin E. (2002). Effects of prolonged waking-auditory stimulation on electroencephalogram synchronization and cortical coherence during subsequent slow-wave sleep. *Journal of Neuroscience* 22:4702-4708

Chrobak J.J., Buzsaki G. (1994). Selective activation of deep layer retrohippocampal neurons during hippocampal sharp waves. *Journal of Neuroscience* 14:6160-6170

Clemens Z., Fabó D., Halász P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 132:529-535

Contreras D., Destexhe A., Sejnowski T.J., Steriade M. (1997a). Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *Journal of Neuroscience* 17(3):1179-1196

Contreras D., Destexhe A., Steriade M. (1997b). Intracellular and computational characterization of the intracortical inhibitory control of synchronized thalamic inputs in vivo. *Journal of Neurophysiology* 78:335-350

McCormick D.A., Bal T. (1997). Sleep and arousal: Thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 20:185-215

Cote K.A., Epps T.M., Campbell K.B. (2000). The role of the spindle in human information processing of high-

intensity stimuli during sleep. *Journal of Sleep Research* 9:19-26

DeKoninck 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. *International Journal of Psychophysiology* 8:43-47

Driver H.S., Dijk D.J., Werth E., Biedermann K., Borbély A.A. (1996). Sleep and the sleep encephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81:728-735

Eichenbaum H. (2002). Memory representation in the parahippocampal region. In: *The Parahippocampal Region* (Witter and Wouterlood Hrsg.) S.165-184, Oxford University Press, New York

Elton M., Winter O., Heslenfeld D., Loewy D., Campbell K.B., Kok A., (1997). Event-related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *Journal of Sleep Research* 6:78-83

Fogel S., Jacob J., Smith C. (2001). Increased sleep spindle activity following simple motor procedural learning in humans. *Actas de Fisiologia* 7:123

Gaillard J.M., Blois R. (1981). Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep* 4:385-391

Gallopín T., Fort P., Eggermann E., Caull B., Luppi P.H., Rossier J., Audinat E., Muhlethaler M., Serafin M. (2000). Identification of sleep promoting neurons in vitro. *Nature* 404:992-995

DeGennaro L., Ferrara M., Bertini M. (2000). Topographical distributions of spindles: variations between and within

- NREM sleep cycles. *Sleep Research Online* 3(4):155-160
- Gibbs F.A., Gibbs E.L. (1950). *Atlas of encephalography*. Addison-Wesley, Reading
- Gosh A., Carnahan J., Greenberg M.E. (1994) Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science* 263: 1618-1623
- Gosh A., Greenberg M.E. (1995). Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences, *Science* 286:239-247
- Gratton G., Coles M.G., Donchin E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Encephalography and Clinical Neurophysiology* 55:468-484
- Hebb D.O. (1949). *The Organization of Behavior*. S.62. Wiley (Interscience), New York
- Hennevin E., Leconte P., Bloch V. (1971). (Effect of acquisition level on the increase of paradoxical sleep duration due to an avoidance conditioning in the rat.) *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 273:2595-2598
- Hennevin E., Leconte P. (1977). Study of the relations between paradoxical sleep and learning processes. *Physiology and Behavior* 18:307-319
- Himanen S.-L., Virkkala J., Huhtala H., Hasan J. (2002). Spindle frequencies in sleep EEG show U-shape within first four NREM sleep episodes. *Journal of Sleep Research* 11:35-42
- Hirsch J.C., Fourment A., Marc M.E. (1983). Sleep-related variations of membrane potential in the lateral geniculate body relay neurons of the cat. *Brain Research* 259:308-312

- Hobson J.A. (1988). *The dreaming brain*. Basic Books, New York
- Jobert M., Poiseau E., Jähnig P., Schulz H., Kubicki S. (1992). Topographic analysis of sleep spindle activity. *Neuropsychobiology* 26:210-217
- Kang H., Schuman E.M. (1995) Long lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science* 267:1658-1662
- Kattler H., Dijk D., Borbély A.A. (1994). Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep EEG in humans. *Journal of Sleep Research* 3:159-164
- Knowlton B.J., Mangels J.A., Squire L.R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273: 1399-1402
- Kudrimoti H.S., Barnes C.A., McNaughton B.L. (1999). Re-activation of hippocampal cell assemblies: Effects of behavioral state, experience and EEG dynamics. *Journal of Neuroscience* 19:4090-4101
- Landolt H.-P., Dijk D.J., Achermann P., Borbély A.A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle aged men. *Brain Research* 738:205-212
- Leconte P., Hennevin E., Bloch V. (1974). Duration of paradoxical sleep necessary for the acquisition of conditioned avoidance of the rat. *Physiology and Behavior* 13:676-681
- Lewin I., Glaubmann H. (1975). The effect of REM sleep deprivation: is it detrimental, beneficial or neutral? *Psychophysiology* 12:349-353
- Lichtmann J.F. (1999). Synapse Formation and Elimination

on, in: *Fundamental Neuroscience* (Zigmont, Bloom, Landis, Roberts, Squire Hrsg.) S.547-580, Academic Press, London

Loomis A.L., Harvey E.N., Hobart G.A. (1935). Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81:597-598

Loomis A.L., Harvey E.N., Hobart G.A. (1937). Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology* 21:127

Mandai O., Guerrien A., Sockeel P., Dujardin K., Leconte P. (1989). REM sleep modification following a Morse code learning session in humans. *Physiology and Behavior* 46:639-642

McAllister A.K., Katz L.C., Lo D.C. (1996). Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity. *Neuron* 17:1057-1064

McCarley, R.W.; Massaquoi, S. (1986). A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system. *American Journal of Physiology* 251, R1011-1029

Meier-Koll A., Bussmann B., Schmidt C., Neuschwander D. (1999). Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Perceptual and Motor Skills* 88:1141-1159

Mishkin M., Suzuki W.A., Gadian D.G., Vargha-Khadem F. (1997) Hierarchical organisation of cognitive memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 352:1461-1467

Möller M., Marshall L., Gais S., Born J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-REM sleep. *Journal of Neuroscience* 22:10941-10947

Morris R.G.M., Garrud P., Rawlins J.N.P. , O'Keefe J.

- (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297:681-683
- Nader R.S., Smith C.T. (2001). The relationship between stage 2 sleep spindles and intelligence. *Sleep* 24(Suppl.):A160
- Nicolas A., Petit D., Rompré S., Montplaisir J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology* 112:521-527
- O'Keefe J., Dostrovsky J. (1971). The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research* 34:171-175
- Pavlidis C., Winson J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *Journal of Neuroscience* 8:2907-2918
- Peigneux P., Laureys S., Fuchs S., Collette F., Perrin F., Reggers J., Phillips C., Degueldre C., Del Fiore G., Aerts J., Luxen A., Maquet P. (2004) Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* 44(3):535-45
- Plihal W., Born J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9:534-547
- Qin Y.-L., McNaughton B.L., Skaggs W.E., Barnes C.A. (1997). Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 352:1525-1533
- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep

stages of human subjects. Washington DC: U.S. Government Printing Office

Ribeiro S., Gervasoni D., Soares E.S., Zhou Y., Lin S.C., Pantoja J., Lavine M., Nicolelis, M.A. (2004). Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *Public Library of Science. Biology.* 2: E24

Rosanova M., Ulrich D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *Journal of Neuroscience* 25(41):9389-9405

Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences* 24:726-731

Schabus M., Hodlmoser K., Gruber G., Sauter C., Anderer P., Klosch G., Parapatics S., Saletu B., Klimesch W., Zeitlhofer J. (2006). Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *European Journal of Neuroscience* 23(7):1738-46

Scoville W.B., Milner B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesion. *Journal of neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 20:11-21

Sejnowski T.J., Destexhe A. (2000). Why do we sleep? *Brain Research* 886:208-223

Shinomiya S., Nagata K., Takahashi K., Masumura T. (1999). Development of sleep spindles in young children and adolescents. *Sleep* 30:39-43

Siapas A.G., Wilson M.A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 21:1123-1128

- Sirota A., Csicsvari J., Buhl D., Buzsaki G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100:2065-2069
- Smith C.T. (1985). Sleep states and learning: A review of the animal literature. *Neurosci Biobehav Rev* 9:157-168
- Smith C.T. (2001). Sleep states and memory processes in humans: Procedural vs. declarative memory systems. *Sleep Med Rev* 5:491-506
- Smith C.T., Nixon M.R., Nader R.S. (2004). Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learning and Memory* 11:714-719
- Smith C., Young J., Young W. (1980). Prolonged increases in paradoxical sleep during and after avoidance-task acquisition. *Sleep* 3:67-81
- Smith C., Lapp L. (1986). Prolonged increases in both PS and a number of REMs following a shuttle avoiding task. *Physiol Behav* 36:1053-1057
- Squire L.R., Zola-Morgan S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380-1386
- Squire L.R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Reviews* 99: 195-231
- Steriade M., Curró Dossi R., Nuñez A. (1991). Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J Neurosci* 11:3200-3217

- Steriade M., McCormick D.A., Sejnowski T.J. (1993a). Thalamocortical oscillation in the sleeping and aroused brain. *Science* 262:679-685
- Steriade M., Nuñez A., Amzica F. (1993b). A novel slow ( $\approx 1$  Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience* 13:3252-3265
- Steriade M., Timofeev I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 37:563-576
- Timofeev I., Grenier F., Bazhenov M., Houweling A., Sejnowski T.J., Steriade M. (2002). Short- and medium-term plasticity associated with augmenting responses in cortical slabs and spindles in intact cortex of cats in vivo. *Journal of Physiology* 542:583-598
- Ungerleider L.G. (1995). Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science* 270:760-775
- Vyazovskiy V., Borbély A.A., Tobler I. (2000). Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *Journal of Sleep Research* 9:367-371
- Wagner U., Gais S., Born J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning and Memory* 8:112-119
- Warrington E.K., Scoville H.M. (1964). Lobotomy and memory. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 27:249-252
- Warrington E.K., Scoville H.M. (1969). The selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Brain* 92:885-896
- Werth E., Achermann P., Dijk D.J., Borbély A.A. (1997). Sleep and circadian rhythms in the rat. *Journal of Sleep Research* 6:31-40

Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 103:535-542

Wiener S.I., Paul C.A., Eichenbaum H. (1989). Spatial and behavioral correlates of hippocampal neuronal activity. *Journal of Neuroscience* 9:2737-2763

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

Wilson M.A., Tonegawa S. (1997). Synaptic plasticity, place cells and spatial memory: Study with second generation knockouts. *Trends in Neuroscience* 20(3):102-106

Wood E.R., Dudchenko P.A., Eichenbaum H. (1999). The global record of memory in hippocampal neuronal activity. *Nature* 397:613-616

Yaroush R., Sullivan M.J., Ekstrand B.R. (1971). Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *Journal of Experimental Psychology* 88:361-366

Zeitlhofer J., Gruber G., Anderer P., Asenbaum S., Schimicek P., Saletu B. (1997). Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *Journal of Sleep Research* 6:149-155

Zimmermann J., Stoyva J., Metcalf O. (1971). Distorted visual feedback and augmented REM sleep. *Psychophysiology* 7:298-300

Zola-Morgan S., Squire L.R. (1990). The primate hippocampal formation: Evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 250:288-290

Zygierewicz J., Blinowska K.J., Szelenberger W., Niemcewicz S., Androsiuk W. (1999). High resolution study of sleep spindles. *Clinical Neurophysiology* 110:2136-2147

## 7 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Jan Born für die Überlassung des Arbeitsthemas sowie für den zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz am Institut für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck bedanken.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. Steffen Gais für dessen geduldige und qualifizierte Betreuung dieser Arbeit sowie für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten verpflichtet.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Anja Otterbein und Frau Katja Trompf, die mir die technischen Grundlagen der EEG-Ableitung beibrachten und während der Durchführung der Experimente stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatten.

Schließlich möchte ich meiner Familie und insbesondere Christine dafür danken, dass sie mich während der Fertigstellung der Arbeit so geduldig und liebevoll unterstützt haben.

## 8 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

|                |  |
|----------------|--|
| Name:          | Kay Helms  |
| Geburt:        | 06.10.1974 in Berlin   |
| Familienstand: | ledig  |
| Eltern:        | Dr.med. Christine Helms, geb. Müller<br>Dr.med. Harald Helms |
| Email:         | helmskay@med.uni-rostock.de                                  |

### AUSBILDUNG

|             |   |
|-------------|---|
| 1981 – 1983 | Polytechnische Oberschule Leen Kullman,<br>Schwerin   |
| 1983 – 1991 | Polytechnische Oberschule Juri Gagarin,<br>Klasse mit erweitertem Sprachunterricht,<br>Schwerin |
| 1991 – 1993 | Sprachgymnasium Schwerin  |
| 1993 – 1995 | Zivildienst am Krankenhaus Schwerin   |
| 1995 – 2003 | Studium der Humanmedizin an der Uni-<br>versität zu Lübeck                                      |
| 1997        | Ärztliche Vorprüfung  |
| 1998        | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung   |
| 2001        | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  |
| 2003        | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  |

**BERUFLICHE AUSBILDUNG**

Seit 2003

Assistenzarzt an der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock, Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Leiter: Prof. Dr. Thomas Mittlmeier

**VERÖFFENTLICHUNGEN**

Gais S., Mölle M., Helms K., Born J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *Journal of Neuroscience* 22:6830-34