

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

**Der Einfluss von Schlaf auf die zeitliche Komponente des
deklarativen Gedächtnisses**

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

vorgelegt von:
Eike Windau (geb. Vahlenkamp)
aus
Oldenburg (Oldb)

Lübeck 2008

Inhaltsverzeichnis

<u>1 Einleitung</u>	<u>7</u>
<u>2 Theoretischer Teil</u>	<u>8</u>
<u>2.1 Gedächtnis</u>	<u>8</u>
<u>2.1.1 Gedächtnissysteme</u>	<u>9</u>
<u>2.1.2 Grundlagen der Gedächtnisbildung</u>	<u>10</u>
<u>2.1.3 Das Neuropsychologische Modell der Langzeitpotenzierung (LTP)</u>	<u>11</u>
<u>2.2 Schlaf</u>	<u>14</u>
<u>2.2.1 Schlafstadien</u>	<u>14</u>
<u>2.2.2 Schlafzyklen</u>	<u>16</u>
<u>2.3 Gedächtnis und Schlaf</u>	<u>17</u>
<u>2.3.1 Der Einfluss von Schlaf auf das Gedächtnis</u>	<u>17</u>
<u>2.3.2 Mechanismen der deklarativen Gedächtniskonsolidierung im Schlaf</u>	<u>19</u>
<u>2.4 Fragestellung und Hypothesen</u>	<u>20</u>
<u>3 Methoden</u>	<u>22</u>
<u>3.1 Stichprobenbeschreibung</u>	<u>22</u>
<u>3.2 Untersuchungsdesign</u>	<u>22</u>
<u>3.3 Versuchsablauf</u>	<u>23</u>
<u>3.4 Aufgabe</u>	<u>25</u>
<u>3.5 Kontrollparameter</u>	<u>28</u>
<u>3.5.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest</u>	<u>28</u>
<u>3.5.2 Befindlichkeitsfragebögen</u>	<u>28</u>
<u>3.5.3 Polysomnographie</u>	<u>28</u>
<u>3.5.4 Speichelkortisolmessung</u>	<u>30</u>
<u>3.5.5 Actiwatch®</u>	<u>31</u>
<u>3.6 Statistische Auswertung</u>	<u>31</u>
<u>4 Ergebnisse</u>	<u>32</u>
<u>4.1 Memorytest</u>	<u>32</u>
<u>4.2 Kognitive Funktion (Regensburger Wortflüssigkeitstest n. Aschenbrenner)</u>	<u>34</u>
<u>4.3 Selbsteinschätzung</u>	<u>34</u>
<u>4.4 Physiologische Messungen</u>	<u>35</u>
<u>5 Diskussion</u>	<u>36</u>
<u>6 Zusammenfassung</u>	<u>41</u>

<u>7 Anhang.....</u>	<u>42</u>
<u>7.1 Instruktionen.....</u>	<u>42</u>
<u>7.1.1 Instruktionen zur Lernaufgabe.....</u>	<u>42</u>
<u>7.1.2 Instruktionen zum direkten Memorytest.....</u>	<u>43</u>
<u>7.1.3 Instruktionen zum Memorytest.....</u>	<u>44</u>
<u>7.2 Liste der Worttriplets.....</u>	<u>45</u>
<u>7.3 Fragebögen.....</u>	<u>46</u>
<u>7.4 Genehmigung der Ethikkommission.....</u>	<u>53</u>
<u>8 Literaturverzeichnis.....</u>	<u>54</u>
<u>9 Danksagung.....</u>	<u>64</u>
<u>10 Lebenslauf.....</u>	<u>65</u>
<u>11 Publikationsliste.....</u>	<u>65</u>
<u>11.1 Originalarbeiten.....</u>	<u>65</u>
<u>11.2 Kongressbeiträge.....</u>	<u>65</u>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Speichermodell des menschlichen Gedächtnisses.....	8
Abbildung 2: Gedächtnissubsysteme (modifiziert nach Squire 1992).....	9
Abbildung 3: Hebb´sche Regel.....	11
Abbildung 4: Induktion der LTP (nach Malenka und Nicoll 1999).	12
Abbildung 5: EEG-Aktivität der Schlafstadien.....	15
Abbildung 6: Hypnogramm eines normalgesunden Probanden.....	16
Abbildung 7: Graphische Darstellung des zeitlichen Ablaufs des Experimentes.....	22
Abbildung 8: Ablauf der Lernphase der Worttriplett-Lernaufgabe.....	25
Abbildung 9: Ablauf der ersten Abfrage (direkter Memorytest).....	26
Abbildung 10: Ablauf des Gedächtnistests bei der Abfrage.....	27
Abbildung 11: Schema der Elektrodenanordnung zur Polysomnographie.....	29
Abbildung 12: Salivette.....	30
Abbildung 13: Actiwatch.....	31
Abbildung 14: Graphische Darstellung der erinnerten Worte.....	33

Abkürzungsverzeichnis

α	Alpha
β	Beta
Δ, δ	Delta
θ	Theta
μ	my (Vorsilbe für mikro-)
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
Abb	Abbildung
Ach	Acetylcholin
Ag	Silber (chem. Element)
A/K	AMPA/Kainat
AMPA bzw.	Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Issooxazolpropionsäure beziehungsweise
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
Cl	Chlorid (chem. Element)
Dopa	Dopamin
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elekromyelogramm
EOG	Elektrookulogramm
EPSP	Exitatorisches postsynaptisches Potenzial
FH	Fachhochschule
GC	Guanylatcyclase
Glu	Glutamat
GRND	Ground
h	Uhr
Hz	Hertz (SI-Einheit)
K	Kalium (chem. Element)
k Ω	Kilohm
LTP	Long-term potentiation (Langzeitpotenzierung)
PC	Personal Computer
Mg	Magnesium (chem. Element)
NA	Noradrenalin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NREM	Non rapid eye movement
REF	Reference

REM	Rapid eye movement
RSD	REM-Sleep Deprivation
S1 - S4	Schlafstadium 1 bis 4
SD	Sleep deprivation
SEM	Standartfehler des Mittelwerts (standard error of mean)
SL	Sleep
SWS	Slow wave sleep
Uni	Universität
usw	und so weiter
W	Wake
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Der Mensch verbringt einen Großteil seines Lebens schlafend. Da diese Zeit mit Bewusstseinsverlust einhergeht, ist lange Zeit davon ausgegangen worden, dass das Gehirn während dieser Zeit ruht. Doch für Bewusstlosigkeit muss auch eine Zeit des Bewusstseins vorhanden sein und für dieses Bewusstsein ist das Vorhandensein eines Gedächtnisses unabdingbar. Nachdem die Forschung sich seit Beginn des letzten Jahrhunderts mit dem Phänomen des Schlafes beschäftigt hat, mehren sich die Hinweise für die Theorie, dass der Schlaf für die Gedächtnisbildung zumindest indirekt notwendig ist (Heine, 1914; Jenkins und Dallenbach, 1924; Van Ormer, 1932; Ekstrand 1967; Ekstrand et al., 1971; Ekstrand 1977; Gais und Born, 2004). (Siehe auch 2.3.1).

Das Gedächtnis beinhaltet drei Teilprozesse. Als erstes ist Lernen vonnöten, das heißt die Enkodierung der Information in eine Gedächtnisspur. Darauf folgt die Konsolidierung. (Mc Gaugh, 2000). Die Aufgabe der Konsolidierung ist also, gegen das Vergessen anzusteuern oder das vorhandene Wissen zu festigen. Hierunter wird zum einen die Festigung der neuronalen Gedächtnisspur sowie die Verknüpfung der neuen Informationen mit bereits im Langzeitgedächtnis vorhandenen Inhalten verstanden (Dudai, 2004). Der dritte Teilbereich des Gedächtnisses ist der spätere Abruf der gespeicherten Informationen.

Offenbar ist die neuronale Sequenz nach der Enkodierung noch sehr vulnerabel. Die Minderung dieser Fragilität scheint einer der Vorgänge zu sein, welcher während des nächtlichen Schlafes stattfindet. Die Theorie, dass neue Gedächtnisinhalte erst gefestigt werden müssen, bis sie stabil überdauern, ist bereits über 100 Jahre alt und wurde als erstes von Müller und Pilzecker (1900) postuliert. Sie führten auch den heute dafür gebräuchlichen Begriff der Konsolidierung ein.

2 Theoretischer Teil

Der folgende Theorieteil soll einen Einblick in den derzeitigen Stand der Wissenschaft geben und soweit als möglich erklären, welche Gedächtnisprozesse während des menschlichen Schlafes ablaufen und inwiefern sie zur Gedächtniskonsolidierung beitragen.

2.1 Gedächtnis

Das menschliche Gedächtnis wird je nach Länge der Speicherzeit in verschiedene Bereiche eingeteilt. Es gibt das Ultrakurzzeitgedächtnis, welches lediglich Inhalte im Sekundenbereich speichert, das Kurzzeitgedächtnis, welches im Bereich von Minuten speichert, und das so genannte Langzeitgedächtnis (Marshall und Born 2007). Dieses speichert je nach Gedächtnisleistung und Relevanz der Gedächtnisinhalte über lange Zeiträume hinweg und ist das, was im Allgemeinen als „das Gedächtnis“ bezeichnet wird.

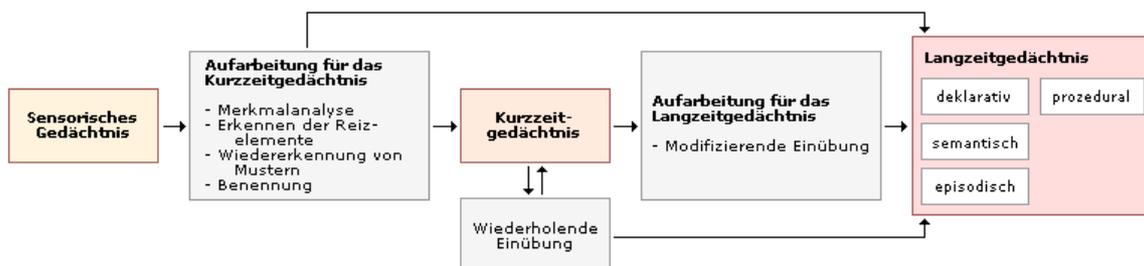


Abbildung 1: Speichermodell des menschlichen Gedächtnisses

Für diese Studie ist lediglich das Langzeitgedächtnis von Interesse, so dass hier im weiteren Verlauf der Begriff Gedächtnis für den Begriff Langzeitgedächtnis verwendet wird.

2.1.1 Gedächtnissysteme

Die wissenschaftlichen Gedächtnisuntersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, dass das Gedächtnis nicht als einheitlich angesehen werden kann, sondern sich in einzelne Teilbereiche aufgliedert. Je nach Art der zu speichernden Information wird ein anderer Teilbereich angesteuert (Tulving, 1999). Diese Teilbereiche basieren in ihrer Funktion auf unterschiedlichen neurophysiologischen Phänomenen. Daher ist davon auszugehen, dass der Schlaf das Gedächtnis ebenfalls auf verschiedenen Wegen beeinflusst. Die derzeit schlüssigste Theorie von Squire (1992) teilt die Gedächtnissysteme in folgende Teilbereiche ein.

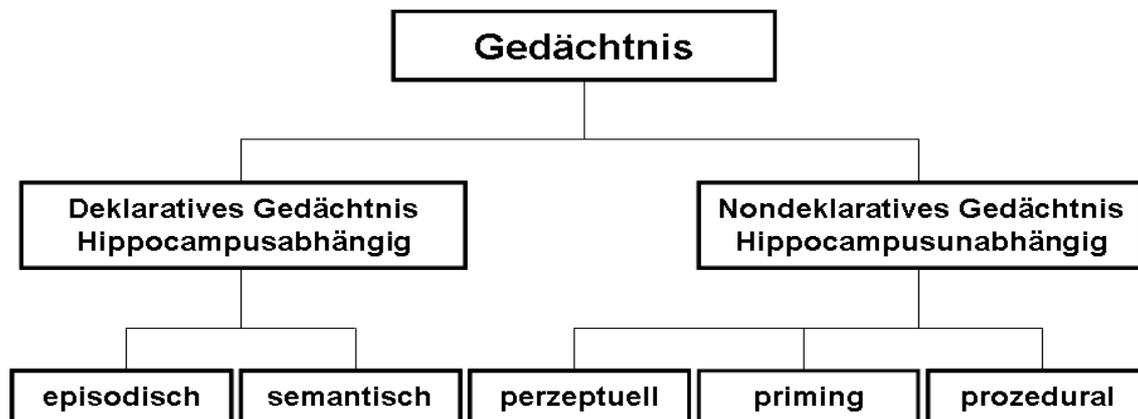


Abbildung 2: Gedächtnissubsysteme (modifiziert nach Squire 1992)

Es gibt zum einen das explizite Gedächtnis (auch deklaratives genannt) und das implizite Gedächtnis (auch non-deklaratives genannt). Das non-deklarative Gedächtnis beinhaltet die Teilbereiche des perzeptuellen und prozeduralen Gedächtnisses, sowie die des Primings. Der perzeptuelle Gedächtnisbereich dient der Einordnung von Gedächtnisinhalten zu bestimmten Familien. Das ermöglicht dem Menschen z.B. unter einer Reihe Autos verschiedenster Modelle und Ausführungen diese alle als Autos zu erkennen bzw. auch eine Zeichnung eines Autos als solches zu identifizieren. Das prozedurale Gedächtnis beschäftigt sich hingegen mit der Speicherung von erlernten Fähigkeiten, wie z.B. dem Fahren eines Autos oder dem Erlernen eines Instrumentes. Das Priming bezeichnet das Phänomen der Bahnung. Also, dass es durch wiederholte Stimulierung gleicher Nervenbahnen zu einer Erniedrigung der Reizschwelle kommt. Ein Reiz gleicher Stärke wird also stärker beantwortet

bzw. der Reiz wird schon durch einen schwächeren Stimulus ausgelöst. In Bezug auf Gedächtnisinhalte bedeutet das, wenn ein bestimmter Stimulus erst aktualisiert wird kommt es zu einem bevorzugten Abruf. Beispiel: Es wird einer Versuchsperson ein Mercedes Benz auf einem Foto gezeigt, oder er liest dieses Wort in einem Text und wird dann kurze Zeit Später gebeten einige Fahrzeughersteller zu nennen, dann wird sie mit großer Wahrscheinlichkeit zuerst Mercedes Benz nennen.

Das deklarative Gedächtnis teilt sich in zwei Bereiche auf. Zum einen in den semantischen Teil und zum anderen in den episodischen. Der semantische Teil befasst sich mit der Speicherung von Fakten. Also ganz alltäglichen Dingen, wie z.B.: „Ich habe eine Mutter und einen Vater“ oder „Berlin ist die Hauptstadt von Deutschland“ oder auch solche Dinge wie mathematische Formeln. Der episodische Teil hingegen bezieht sich auf Ereignisse, individuelle Erlebnisse und deren Zusammenhänge, wie z.B. eine Erinnerung an einen Urlaub in Berlin mit den Eltern. Um derartige Lebenserlebnisse speichern zu können, bedarf es zusätzlich zu den Fakten einer räumlichen und zeitlichen Zuordnung.

Das non-deklarative Gedächtnis erfordert im Gegensatz zum deklarativen nicht die bewusste Aufmerksamkeit des Menschen.

2.1.2 Grundlagen der Gedächtnisbildung

Ein weiterer entscheidender Unterschied zwischen deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis ist die Abhängigkeit vom Hippocampus. Das deklarative Gedächtnis ist Hippocampus-abhängig, während das non-deklarative nicht vom Hippocampus abhängig arbeitet und eher auf Kleinhirn, Neocortex und Basalganglien angewiesen ist. Möglich wurde diese Unterteilung durch die Studien von Squire und Zola-Morgan (1991), Squire, (1992), Squire und Zola-Morgan (1996). Diese belegten die Theorie von Müller und Pilzecker (1900), und postulierten weiterhin, dass der Gedächtniskonsolidierung von deklarativen Inhalten vornehmlich ein Hippocampo-Neocortikaler Kommunikationsprozess zugrunde liegt (siehe auch 2.3.2). Dies wurde durch entsprechende Versuche mit Affen und Menschen, bei denen Hippocampusläsionen vorlagen, belegt (Alvarez-Royo et al., 1991). Während der deklarative Teil der Konsolidierung bei den Versuchsobjekten gestört war, funktionierte der non-deklarative weiterhin normal.

Die Aufgabe des Hippocampus besteht darin, dass er im Prinzip im menschlichen Gehirn die Stellung des „Arbeitsspeichers“ eines PC's im technischen Modell einnimmt. Das heißt, er kann innerhalb von kurzer Zeit eine begrenzte Menge an Informationen aufnehmen.

Werden diese dann nicht auf die „Festplatte“ bzw. den Neokortex übertragen, gehen Informationen verloren oder es kommt zur Interferenz durch neue Gedächtnisinhalte. Damit dies nicht passiert, kommt es zum Übertragungsvorgang in den Neokortex (McClelland et al., 1995).

Ein weiterer Beleg für diese Theorie ist die Tatsache, dass Patienten mit Hippocampusläsionen unter einer retrograden Amnesie leiden. Sie können sich also nicht mehr an die Dinge erinnern, welche sich kurz vor der Schädigung zugetragen haben. Dies liegt daran, dass nach der Schädigung die Hippocampal-neocortikale Kommunikation erloschen ist. Anders ist es bei Patienten mit einer Schädigung des Neokortex. Sie leiden unter einer anterograden Amnesie, während sie sich an Dinge, die gerade erst passiert sind, noch erinnern, fehlt es an älteren Gedächtnisinhalten. (Zola-Morgan, 1986; Ward, 2003). Durch diese für die betroffenen ungünstigen Umstände lassen sich die speziellen Funktionen einzelner Hirnareale isolieren. Eine wichtige Komponente bezüglich des zeitlichen und räumlichen Gedächtnisses scheint unter anderem die CA-1 Region des Hippocampus zu sein. Denn Patienten mit Läsionen dieser Region haben Probleme mit eben dieser Informationsverarbeitung. Dies äußert sich in der Unfähigkeit des Wiederfindens eines Gegenstandes oder zuvor gegangenen Weges, sowie das Erinnern eines Termines (Vargha-Khadem et al., 1997; Fortin et al., 2002). Ebenso wahrscheinlich scheint an diesem Prozess die Beteiligung des CA-3 Kerns und des gyrus dentatus zu sein (Lisman et al. 2005). Diese spielen eine entscheidende Rolle beim Erlernen von Sequenzen.

Mit dem Verständnis dieses speziellen Teils des deklarativen Gedächtnisses und seiner Beeinflussung durch den Schlaf befasst sich die vorliegende Studie.

2.1.3 Das Neuropsychologische Modell der Langzeitpotenzierung (LTP)

1890 stellte William James in seinem Buch „The principles of Psychology“ die These auf, dass es bei gleichzeitiger oder zeitnaher Aktivierung zweier Hirnprozesse zu einer Weiterleitung der Informationen untereinander kommt. Donald Olding Hepp erweiterte diese 1949 zu der nach ihm benannten Hebb'schen Regel.

$$\Delta w_{ij} = \eta \cdot a_j \cdot o_i$$

Abbildung 3: Hebb'sche Regel

Diese besagt, dass es sich bei Δw_{ij} um die Veränderung der Gewichtung zwischen den Neuronen i und j handelt, η ist die Lernrate (also eine Konstante), a_j stellt die Aktivierung von Neuron j dar und o_i die Ausgabe des Neurons i , welches mit Neuron j in Verbindung steht. Das heißt in der Folge, dass je häufiger das Neuron j gleichzeitig mit Neuron i aktiv ist, desto mehr kommt es zu einer Reaktion der zusammengehörigen Neuronen aufeinander ("what fires together, wires together").

Der Nachweis dieser Regel beruht auf Versuchen bezüglich der synaptischen Übertragung durch Bliss und Lomo (1973). Sie entwickelten das heute noch gängige Modell der Langzeitpotenzierung, welche ich im Folgenden näher erklären werde.

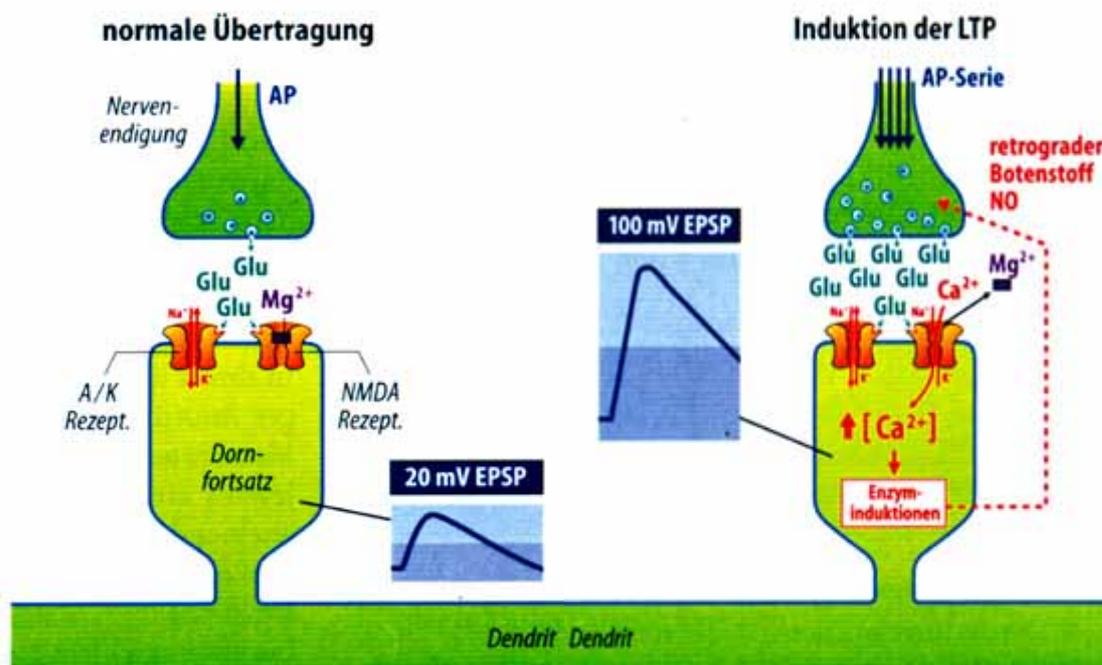


Bild: Ruhr Universität Bochum: Michael Quandt

Abbildung 4: Induktion der LTP. Eine Erregung der präsynaptischen Zelle führt zu einem Aktionspotential (links). Bei mehrfacher Erregung kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Glutamat (Glu) sowie erhöhter Durchflussrate durch die A/K-Rezeptoren (rechts). Dies bewirkt eine Erhöhung des Exzitatorischen Postsynaptischen Potentials (EPSP). Dadurch wird das Mg²⁺, welches den NMDA-Kanal blockiert, aus seiner Bindung gelöst und dieser ist nun für den Durchfluss von Ca²⁺-Ionen geöffnet. Der Ca²⁺-Einstrom aktiviert die NO-Synthase, welche dann in die Präsynapse diffundiert und die Guanylatcyclase (GC) aktiviert. Die GC wiederum beginnt daraufhin mit der Synthese des second messengers cyclisches Guaninmonophosphat (cGMP), welches die weitere Ausschüttung von Glu induziert (nach Malenka und Nicoll 1999).

Durch vermehrte präsynaptische Glutamatausschüttung kommt es nach dem in Abb. 4 beschriebenen Modell zur Induktion der LTP. Das heißt, eine einzelne Erregung der präsynaptischen Membran reicht nicht aus. Es muss zu mehrfacher Entladung kommen, um das EPSP soweit zu steigern, dass sich der Mg^{2+} -Block vom NMDA-Kanal löst.

Der darauf folgende vermehrte Einstrom von Ca^{2+} -Ionen sorgt für die Aktivierung der NO-Synthase. Das nun entstandene NO diffundiert zur benachbarten exzitatorischen Zelle und sorgt dort über eine Second-Messenger-Kaskade für die notwendige vermehrte Ausschüttung von Glutamat. Experimentell wurde dieses erhöhte EPSP durch die so genannte Theta-Burst-Stimulation nach Larson und Lynch (1988) herbeigeführt. Sie stimulierten die Zellen mit andauernd hohen oder rhythmischen niederfrequenten Salven. Dies führte ebenfalls zu einer ausreichenden Erhöhung des EPSP. Der Unterschied in den Salven bedingt die Art der LTP. Es gibt zwei Phasen der LTP, die frühe und die späte LTP. Die frühe wird durch die niederfrequenten Salven erzeugt und hält ca. 2 Stunden lang an. Die späte wird durch wiederholte hochfrequente Reizung induziert und hält über 24 Stunden an (Frey und Morris, 1997). Am besten nachgewiesen ist die LTP im Hippocampus (Bliss und Collingridge, 1993), welcher bei der deklarativen Gedächtniskonsolidierung eine entscheidende Rolle spielt. Martin et al. (2000) brachten daher die Diskussion des direkten Zusammenhanges zwischen LTP und dem Lernen in Gang. Aber die LTP wurde auch in anderen Hirnregionen, wie z.B. dem visuellen Kortex und bei Ratten auch im somatosensorischen Kortex nachgewiesen (Bear und Kirkwood, 1993; Bear, 1996). Auch für den Konsolidierungsprozess non-deklarativer Gedächtnisinhalte wird derzeit davon ausgegangen, dass die LTP maßgeblich beteiligt ist (Calabresi et al., 1996; Asanuma und Pavlides, 1997). Beeinflussbar ist die Langzeitpotenzierung durch verschiedene Neurotransmitter, wie z.B. Acetylcholin (ACh), Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) und Dopamin (Dopa) (Bear und Singer, 1986; Edagawa et al., 1998; Pittenger und Kandel, 1998; Kirkwood et al., 1999; Centonze et al., 2001), so auch Kortison (Garcia, 2001). Bei einer Studie von Alfarez et al. (2002) wurden Versuchstiere unter Stress gesetzt, oder ihnen wurde Kortison zugeführt. Beide Versuchsgruppen wiesen deutlich weniger LTP auf als die Vergleichsgruppe, welche keinen Stress und kein Verum erhielt.

2.2 Schlaf

Lange Zeit wurde der Schlaf lediglich als die Zeit angesehen, in welcher der Mensch nicht bewusst am Leben teilnimmt. Daher ging auch niemand davon aus, dass er eine besondere Rolle spiele. Schließlich ist der Mensch zu dieser Zeit „bewusstlos“. In den 50er und 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde diese Ansicht jedoch revolutioniert und der Schlaf als aktiver Prozess beschrieben. Zunächst befasste man sich mit der Frage, welche Einflüsse zum Schlaf führen und welche Funktionen er hat. Schlafregulierende Einflüsse sind zum einen die circadiane Rhythmik, welche den Zeitpunkt, wann geschlafen wird, beeinflusst und zum anderen homeostatische Prozesse, welche die Dauer des Schlafes bestimmen. (Borbely, 1998). Wie wichtig der Schlaf für Lebewesen ist, zeigte eine Tierstudie von Everson et al, (1989). Dieser hielt Ratten dauerhaft unter Schlafentzug. Die Tiere starben alle nach 11-32 Tagen an den Folgen von Infekten. Teilweise wurden diese durch opportunistische Keime verursacht (ähnlich einem HIV-Patienten). Anatomisch hatten die Tiere keinerlei erkennbare Schäden erlitten. Warum das Immunsystem unter Schlafdeprivation so schwach wird, ist auch heute noch Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Studien.

2.2.1 Schlafstadien

Der Schlaf des Menschen lässt sich mit Hilfe der Elektroencephalographie (EEG) ableiten, ohne ihn wesentlich zu stören. Er teilt sich in 5 Schlafstadien ein. Schlafstadium 1 bis 4 und den REM-Schlaf. Die Schlafstadien 1-4 (S1, S2, S3 und S4) werden zusammenfassend als Non-REM-Schlaf (NREM) dem REM-Schlaf gegenübergestellt. Die Schlafstadien 3 und 4 werden auch als Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet. Alle Stadien lassen sich anhand spezifischer Merkmale erkennen (Rechtschaffen & Kales 1968).

Wach



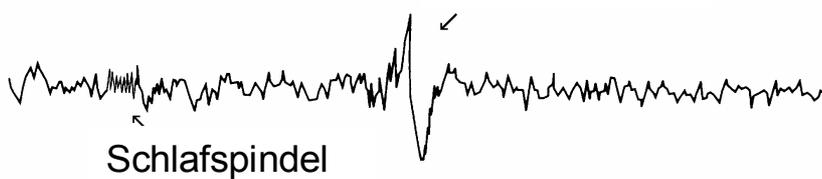
α - Aktivität

β - Aktivität

Schlafstadium 1



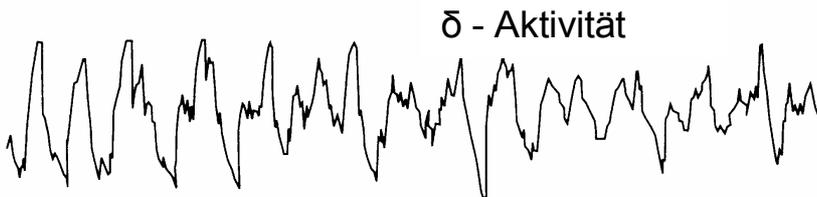
Schlafstadium 2



K-Komplex

Schlafspindel

Slow Wave Sleep



δ - Aktivität

REM-Schlaf



θ - Aktivität

β - Aktivität

0 1 2 3 4 5 sec

Abbildung 5: EEG-Aktivität der Schlafstadien

Das Schlafstadium 1 (S1) kennzeichnet sich im EEG durch so genannte α -Wellen. Diese haben eine Amplitude von $50-75\mu\text{V}$ und eine Frequenz von $2-7\text{ Hz}$. Weiterhin sind charakteristische rollende Augenbewegungen im EOG zu sehen. Im Schlafstadium 2 (S2) bleiben Frequenz und Amplitude gleich, aber es treten zusätzlich K-Komplexe und Schlafspindeln auf. K-Komplexe sind große Zacken im EEG, deren Frequenz sehr langsam ist. Die Amplitude hingegen ist über $75\mu\text{V}$. Schlafspindeln sind dagegen sehr hochfrequent ($\geq 14\text{ Hz}$) und von niedriger Amplitude. Der Tiefschlaf, also die Schlafstadien 3 und 4,

weisen die charakteristischen δ -Wellen auf. Ihre Amplituden sind größer als $75 \mu\text{V}$ und haben eine deutlich geringere Frequenz als die anderen Wellen (2 Hz). K-Komplexe und Schlafspindeln sind zwar kein klassisches Charakteristikum für diese Stadien, können aber vorkommen. Bei einer δ -Aktivität von 20-50% im EEG liegt das Schlafstadium 3 vor. Bei einer δ -Aktivität $\geq 50\%$ das Stadium 4. Der REM-Schlaf hat ebenfalls einige klassische Charakteristika aufzuweisen. Als erstes sei hier das auffälligste und auch namensgebende, nämlich die schnellen Augenbewegungen, genannt. Es zeigen sich im EOG sehr schnelle und sehr viele Augenbewegungen. Das EEG weist θ -Aktivität auf und das EMG hat eine sehr geringe Amplitude.

2.2.2 Schlafzyklen

Des Weiteren verfügt der menschliche Schlaf über eine ganz spezielle Schlafarchitektur. Es werden der Reihe nach alle bekannten Schlafstadien durchlaufen. Also vom Schlafstadium 1 (S1) bis zum Schlafstadium 4 (S4) und dem so genannten REM-Schlaf. Von S1 ausgehend sinkt im Verlauf eines solchen Schlafzyklus die Weckschwelle immer weiter ab, um dann wieder mit dem REM zu steigen. Ein solcher Schlafzyklus dauert bei einem normal gesunden Menschen ca. 1,5 Stunden und wird in einer Nacht ca. 4- bis 5-mal durchlaufen, wobei sich, wie eingangs bereits erwähnt, die Schwerpunkte der Schlafstadien verlagern. Im Laufe der Nacht nehmen die REM-Phasen zu Ungunsten des SWS an Dauer zu. Zu Beginn der Nacht beträgt sie etwa 5-10 Minuten, um sich dann auf etwa 20-30 Minuten zu verlängern. Im Verlauf des Lebens nehmen die Gesamtdauer des Schlafes und auch die Dauer des SWS erheblich ab. (Schmidt et al. 2005).

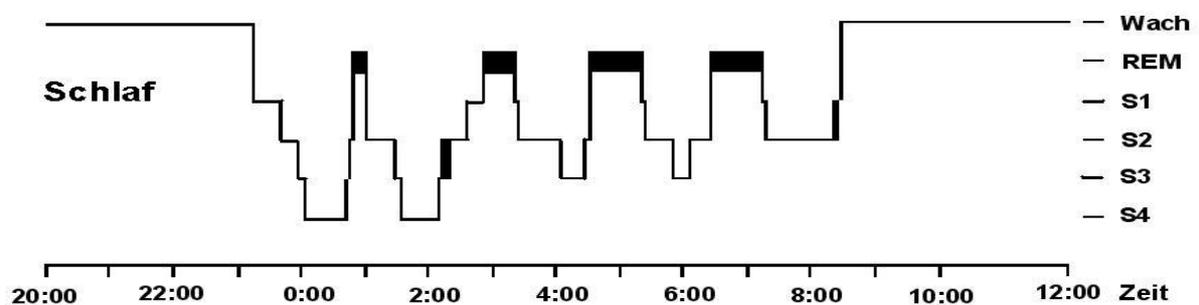


Abbildung 6: Hypnogramm eines normalgesunden Probanden

2.3 *Gedächtnis und Schlaf*

2.3.1 Der Einfluss von Schlaf auf das Gedächtnis

Der allgemeinen Annahme, dass Menschen, nachdem sie geschlafen haben, eine bessere Erinnerungsfähigkeit an zuvor erlernte Dinge haben, wurde erstmals von Jenkins und Dallenbach (1924) und Van Ormer (1932) nachgegangen. Sie stellten fest, dass sich Probanden an sinnlose Silben, welche zuvor erlernt wurden, nach einer Schlafperiode deutlich besser erinnern konnten als nach einer entsprechenden Wachphase. Somit war erstmals wissenschaftlich belegt, dass es einen Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis gibt. Als Erklärung nahmen sie an, dass es während des Schlafes durch das fehlende Bewusstsein nicht zu einer „katastrophalen Interferenz“ durch andere Informationen kommt. Diese wurde jedoch schon 4 Jahre später durch eine Studie von Dahl (1928) unhaltbar. Er baute den Versuch ähnlich dem von Jenkins und Dallenbach (1924) auf und bezog sich statt der aktiven Wiedergabe der Silben auf die Erinnerung. Es wurde festgestellt, dass es durch die Schlafdeprivation in Bezug auf die Erinnerung nicht zur Interferenz kam und sich in der Wiedererinnerung keine signifikanten Unterschiede zwischen Schlaf- und Wachzustand ergaben. Graves (1936) untersuchte an einem Probanden, ob es auch ein Behalten von Wörtern über einen Zeitraum von 24h hinaus gibt, in dem es im Verlauf der weiteren Tage durch Wachheit ebenfalls zu Interferenz kommen kann. Es ergab sich bei einer Abfrage des erlernten Wissens nach 144 Stunden, dass die Person sich nach nächtlichem Schlaf in der ersten Versuchsnacht besser erinnern konnte als nach Schlafdeprivation. Richardson und Gough (1963) wiederholten diesen Versuchsaufbau mit mehreren Probanden. Das Ergebnis blieb gleich. Nachdem nun die Interferenztheorie als anzufechten galt, wurde als nächstes der REM-Schlaf als der entscheidende Faktor der Gedächtniskonsolidierung betrachtet. Um diese Theorie zu bestätigen, entwickelte Sampson (1965) die REM-Sleep-Deprivation (RSD). Die Probanden wurden in der Nacht nach dem Lernen ständig geweckt, sobald sie sich in der REM-Schlafphase befanden. Die Ergebnisse der folgenden Versuche unter RSD unterschieden sich teilweise erheblich. So stellten Empson und Clarke (1970) & Tilley und Empson (1978) fest, dass RSD einen negativen Einfluss auf das Behalten von Geschichten hat. Ebenfalls wird die Verarbeitung von emotionalen Gedächtnisinhalten negativ beeinflusst (Grieser et al., 1972). Ekstrand et al. (1971) und Castaldo et al. (1974) fanden heraus, dass der RSD keinen Einfluss auf Gedächtnisleistungen hat, wenn als Probematerial Wortlisten verwendet wurden. Diese widersprüchlichen Ergebnisse erforderten weitere Studien. Denn Lewin und Glaubmann (1975) stellten fest, dass es durch RSD zu einer Besserung des

Gedächtnisses kommt, jedoch zu einer Verschlechterung kreativer Leistungen. Demnach dürfte der REM-Schlaf also nicht der alleinig ausschlaggebende Faktor zur Gedächtniskonsolidierung sein. Weiterhin gibt es an der Methode des RSD zu bemängeln, dass durch das ständige Wecken der Versuchspersonen wohl kaum von einem erholsamen Schlaf zu sprechen ist (Horne und McGrath, 1984) und dass dieses zu einer erheblichen Beeinflussung der Konsolidierung durch den Ausstoß des Stresshormons Kortison beiträgt (Youngblood et al., 1997; De Quervain et al., 1998). Daher wurden die Erkenntnisse der vorangegangenen Studien als nicht eindeutig zu verwerten angesehen. Gais et al., (2000); Yaroush et al. (1971) und Ekstrand et al. (1971) fanden heraus, dass in der ersten Nachthälfte hauptsächlich der Slow-Wave-Sleep (SWS) dominiert, während in der zweiten Nachthälfte eher der Anteil an REM-Schlaf überwiegt. Sie machten diese Erkenntnis zur Grundlage eines völlig neuen Versuchsaufbaus und ließen Ihre Probanden entweder nur in der ersten oder nur in der zweiten Nachthälfte schlafen. Die Probanden, welche in der ersten, SWS dominierenden Nachthälfte schliefen, erbrachten eine höhere Gedächtnisleistung bei der Abfrage am nächsten Morgen als die, welche in der zweiten, REM dominierenden Nachthälfte schliefen. Dies bestätigte die zuvor erlangten Erkenntnisse, dass der REM-Schlaf nicht für die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten verantwortlich ist, jedoch der SWS. Plihal und Born (1997; 1999a) beschäftigten sich erneut mit den Erkenntnissen von Ekstrand et al. (1971) und untersuchten die unterschiedlichen Einflüsse der beiden Nachthälften in Bezug auf das deklarative und non-deklarative Gedächtnis. Sie fanden anhand ihres Versuchsaufbau heraus, dass der SWS der entscheidende Faktor für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte ist und der REM-Schlaf für non-deklarative Gedächtnisinhalte. Bei dieser Studie hatten Versuchspersonen insgesamt drei Aufgaben zu absolvieren, deren Verarbeitung jeweils spezifisch in einem bestimmten Gedächtnisbereich lag. Zum einen das Erlernen von Wortlisten als Teil des deklarativen Gedächtnisses, eine prozedurale Aufgabe (Spiegelzeichnen) und Primingprozesse, welche im non-deklarativen Gedächtnis gespeichert werden.

Neuere Studien befassen sich immer genauer mit den speziellen Bereichen der Gedächtniskonsolidierung. So ergab sich z.B., dass für die Bewältigung einfacher motorischer Aufgaben, wie das wiederholte Eingeben einer Zahlenfolge in die PC-Tastatur (Fischer et al., 2002; Walker et al. 2002) von der Korrelation zu S2-Schlaf (Walker et al., 2002) bzw. REM-Schlaf (Fischer et al., 2002) abhängt. Ebenso wird emotional belastetes Material wieder anders vom Gedächtnis verarbeitet (Wagner et al. 2002). Auch weitere äußerliche Faktoren, wie z.B.: Gerüche (Rasch et al. 2007) können das Gedächtnis

beeinflussen. Und einfache Wortlisten werden durch den SWS beeinflusst, sind jedoch direkt vor dem Schlafengehen noch durch retroaktive Hemmung beeinflussbar (Drosopoulos et al. 2007). Die weit reichenden Inhomogenitäten der derzeitigen Ergebnislage (Siegel 2001) zeigen, dass noch vieles im Bereich der Gedächtnisforschung zu erforschen und vor allem zu ergründen bleibt.

2.3.2 Mechanismen der deklarativen Gedächtniskonsolidierung im Schlaf

Wie bereits eingangs erwähnt, ist der Konsolidierungsprozess sehr vulnerabel. Daher wird auch immer noch davon ausgegangen, dass der Schlaf als Schutz vor Interferenz ein Grund ist, weshalb der Mensch beim Lernen von diesem profitiert. Es existieren aber auch Hinweise dafür, dass der Schlaf eine aktive Funktion für den Konsolidationsprozess (speziell für deklarative Gedächtnisinhalte) einnimmt. So stellten Orban et al. (2006) mit Hilfe von MR-Messungen fest, dass sich Probanden nach einem Lerntest bezüglich räumlicher Vorgänge nicht nur besser erinnern konnten, sondern bei ihnen während der Abfrage des erlernten Wissens andere Hirnareale aktiv waren als beim Lernen. Dies war bei den Wachprobanden nicht der Fall. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass es während des Schlafes zu einer Umorganisation der Gedächtnisinhalte in andere Hirnareale kommt. In diesem konkreten Fall fand das „shifting“ vom Hippocampus in das Striatum statt.

Da der Hippocampus als wichtiger Faktor für die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte beschrieben wird, ist dieser zentraler Mittelpunkt elektrophysiologischer Gedächtnisstudien. Hirase et al. (1999); Lee und Wilson (2002) ließen Ratten bestimmte Gedächtnisinhalte erlernen und leiteten dabei ein EEG ab. Ebenfalls wurde während des darauf folgenden Schlafes die Hirnaktivität gemessen. Die Versuchstiere wiesen beim Lernen und während des Schlafes dieselben EEG-Muster auf. Jedoch wurden diese während des Schlafes in erheblich höherer Frequenz abgespielt (bis zu 20x schneller). Dieses Phänomen wird als „temporal compression“ bezeichnet (McClelland 1995; August und Levy 1999; Nadasdy et al., 1999). Des Weiteren erkannten Hirase et al. 2004, dass es sich bei der EEG-Aktivität jeweils um Aktivitätspotentiale der selben Pyramidenzellpopulation handelt. Dies bekräftigt die Theorie vom Hippocampal-Neokortikalen-Kommunikationsprozess (Buzsaki, 1996; Eichenbaum, 2000) und könnte eine Erklärung für das oben erwähnte „shifting“ sein.

2.4 Fragestellung und Hypothesen

„Wie kommt eigentlich die Zeit in das Gedächtnis?“ „Und muss man dafür unbedingt schlafen?“ Mit dieser vermeintlich einfachen Frage befasst sich die folgende Studie. Es soll speziell die zeitliche Komponente des deklarativen Gedächtnisses erforscht werden. Die zeitliche Komponente ist der Teil des episodischen Gedächtnisses, welcher zur Aufgabe hat, den Eingang der gespeicherten Ereignisse in der zeitlich richtigen Reihenfolge zu dokumentieren. Bezüglich des deklarativen Gedächtnisses hat es bereits Untersuchungen über einzelne Teilbereiche, wie z.B. der räumlichen Komponente gegeben, die belegen, dass sich Schlaf positiv auf ihr Erinnerungsvermögen auswirkt. So profitiert z.B. die räumliche Komponente vom nächtlichen Schlaf (Peigneux et al., 2004). Die Studie von Peigneux et al, (2004) ergab, dass sich Personen, nachdem sie geschlafen haben, deutlich besser in einem zuvor durchlaufenen Labyrinth zurecht- und vor allem auch wieder zu ihrem eigentlichen Standort zurückfinden. Sie konnten also eine zuvor gelaufene Strecke vorwärts und rückwärts bewältigen.

Ähnliche Erkenntnisse erlangten auch Skaggs et al. (1996) und August und Levy (1999). Sie stellten zusätzlich fest, dass offenbar während des Lernens von räumlichen Gedächtnisinhalten und der darauf folgenden Konsolidierung im Schlaf dieselben Hirnareale aktiv sind. Da die EEG-Muster bei der Konsolidierung dieselben sind wie beim Lernen muss davon ausgegangen werden, dass das erlernte Wissen während des Schlafens in derselben Richtung wiederholt wird, wie es erlernt wurde. (McClelland, 1995; August und Levy, 1999; Nadasdy et al., 1999). Die zeitliche Komponente des deklarativen Gedächtnisses wird ebenso wie die räumliche im Bereich des CA3-Kerns des Hippocampus verarbeitet (Gorchetchnikov und Grossberg, 2007). Dies lässt die Vermutung zu, dass die zeitliche Komponente ebenfalls vom Schlaf profitieren könnte.

Das episodische Gedächtnis, welches die zeitliche Komponente beinhaltet, ist im Prinzip als eine Abfolge von Ereignissen anzusehen, welche im deklarativen Gedächtnis gespeichert werden. Wie wichtig die zeitliche Verarbeitung ist, lässt sich daran erkennen, dass ohne sie die einfachsten Abläufe des täglichen Lebens nicht mehr funktionieren könnten. Zum Beispiel das Essen einer Apfelsine wäre schon nicht mehr ohne Einschränkung möglich, wenn man nicht wüsste, dass erst die Schale entfernt werden muss, bevor der Biss in die Frucht folgt und nicht umgekehrt. Neuere Studien haben gezeigt, dass der Speicherprozess für Informationen im Bereich des deklarativen Gedächtnisses auf einem hippocampal-neokortikalen Kommunikationsprozess basiert (hierzu siehe auch 2.3.2). Dies betrifft auch im

speziellen das prozedurale Gedächtnis, welches sich mit der Speicherung von Sequenzen befasst. Caplan et al. (2003) und Dragoi und Buzsaki (2006) führten entsprechende Versuche bei Ratten und Menschen durch.

Kahana und Caplan (2002) untersuchten den Abruf von Wörtern in einer Sequenz. Es wurden 3 Wörter als Gruppe präsentiert (A-B-C-Wort) und später in beiden Richtungen abgefragt. Also das B-Wort nach Vorgabe des A- oder C-Wortes. Es zeigte sich eine bessere Erinnerung der B-Worte nach Vorgabe des A-Wortes. (Rubin, 1983; Kahana und Caplan, 2002; Kahana, 2002). Da jedoch bei der Studie von Kahana und Caplan (2002) das erlernte Wissen schon kurz nach dem Lernen wieder abgefragt wurde, blieb der Einfluss des Schlafes unberücksichtigt.

Die obigen Grundlagen werfen also die Frage auf, ob und wie stark die zeitliche Abfolge einer Sequenz von Informationen während des nächtlichen Schlafes mitkonsolidiert wird. Ist später ein Abruf der Informationen vom zeitlichen Ablauf des Lernens unabhängig oder ist der Abruf des Wissens nur in der Reihenfolge, wie es erlernt wurde, abrufbar? Sollte die zeitliche Abfolge der Sequenz eine Rolle bei der Konsolidierung während des nächtlichen Schlafes spielen, müssten die Schlafprobanden nach der Abfrage tendenziell die Vorwärtsrichtung bevorzugen. Sollte die zeitliche Abfolge der Informationssequenz nicht Bestandteil der Konsolidierung sein, so müsste die Gruppe der Schlafprobanden bei der Abfrage ungefähr gleich viele Wörter in Vorwärts- und Rückwärtsrichtung wissen.

Um dieser Frage nachzugehen verwendeten wir im Prinzip dasselbe Studiendesign wie Kahana und Caplan, (2002) und berücksichtigen hierbei den Einfluss von Schlaf auf die Konsolidierung zeitlich geprägter Gedächtnisinhalte.

3 Methoden

3.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt nahmen 28 gesunde Probanden an der Studie teil, je zur Hälfte Männer und Frauen. Die Probanden wurden durch Aushänge an der Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck rekrutiert und gaben nach einer Aufklärung durch den Versuchsleiter ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Alle Probanden waren zwischen 18 und 35 Jahre alt, Nichtraucher, berichteten keine psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen in der Vorgeschichte und nahmen keine Medikamente ein. Der Konsum von Alkohol und Koffein am Tag des Experimentes sowie am Morgen vor dem Gedächtnistest wurde untersagt. Die Studie wurde durch die örtliche Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 04-160 vom 11.11.2004, siehe 7.4).

3.2 Untersuchungsdesign

Jeder Proband nahm an einer von zwei Experimentalbedingungen teil (between-subjects design). Probanden der Schlafgruppe durften die erste Nacht nach dem Lernen schlafen, während Probanden der Wachgruppe in der gleichen Zeit wach gehalten wurden. Die Abfrage erfolgte in beiden Gruppen nach einer zweiten Nacht, in der beide Gruppen schlafen durften (Abb. 7). Da bekannt ist, dass Schlafdeprivation die kognitiven Funktionen deutlich beeinträchtigt (z.B. Harrison und Horne, 2000; Durmer und Dinges, 2005), wurde diese „Recovery-Nacht“ eingeführt um sicher zu stellen, dass sich die Probanden beider Gruppen bei der Abfrage hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit nicht unterscheiden.

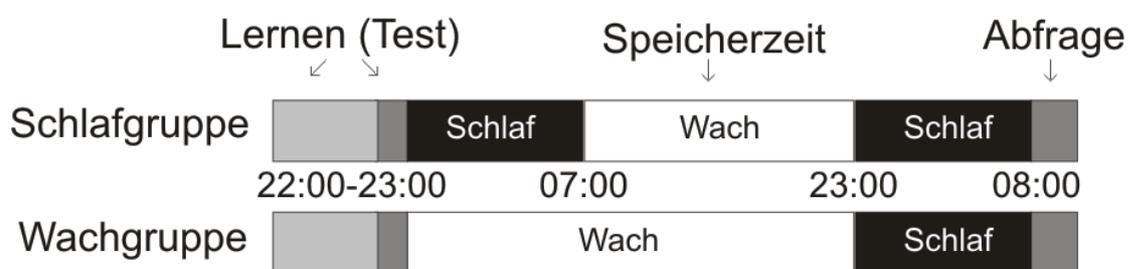


Abbildung 7: Graphische Darstellung des zeitlichen Ablaufs des Experimentes

3.3 *Versuchsablauf*

Für die Probanden der Schlafgruppe begann die Versuchsnacht um 20:00h im Schlaflabor mit dem Ausfüllen einiger Fragebögen zu allgemeinen persönlichen Informationen. Danach wurden die Elektroden für die Polysomnographie angelegt und um 22:00 Uhr begann die Lernphase. Nachdem die Probanden einen Fragebogen zur Befindlichkeit ausgefüllt, sowie den Regensburger Wortflüssigkeitstest bearbeitet hatten, folgte die Worttriplett-Lernaufgabe. Um 23:00 Uhr durften die Probanden ins Bett gehen und ca. 7,5 Stunden schlafen.

Die Probanden der Wachgruppe kamen um 21:00h ins Schlaflabor und auch sie bearbeiteten in der Zeit von ca. 22:00 – 23:00 Uhr den Befindlichkeitsfragebogen, den Regensburger Wortflüssigkeitstest sowie die Worttriplett- Lernaufgabe. Nach dem Lernen verbrachten sie die Nacht unter der Aufsicht des Versuchsleiters im Schlaflabor, wo sie lesen, Filme schauen oder Spiele spielen durften. Lernen und das Trinken von koffein- oder alkoholhaltigen Getränken wurde untersagt. Die Probanden bekamen außerdem eine Actiwatch® (Cambridge Neurotechnology Ltd.) zur Registrierung der körperlichen Aktivität angelegt, welche während der gesamten Dauer des Experimentes getragen wurde und sicherstellte, dass die Probanden der Wachgruppe auch während des folgenden Tages wach blieben.

Um ca. 07:00 Uhr des nächsten Morgens wurden die Schlafprobanden geweckt und um 08:00 Uhr, nach Ausfüllen eines Fragebogens zur Schlafqualität, aus dem Labor entlassen. Die Wachprobanden verließen ebenfalls um 08:00 Uhr das Labor.

Alle Probanden kamen nach einer weiteren Nacht am nächsten Morgen um 08:00 Uhr erneut für den Gedächtnistest in das Schlaflabor. Nach der Bearbeitung des Regensburger Wortflüssigkeitstests begann die Abfrage der gelernten Worttripletts, gefolgt von einem Fragebögen zur Befindlichkeit, einem Stimmungsfragebogen, einem Fragebogen zur Schlafqualität und einem Abschlussfragebogen, in dem die Probanden persönlich das Experiment beurteilen konnten.

Während des Verlaufs des gesamten Experimentes wurde den Probanden wiederholt zu folgenden festen Zeitpunkten Speichelproben zur Bestimmung des Kortisolspiegels entnommen:

Zeitpunkt 1	Tag 1 22:00 Uhr	Vor dem Lernen
Zeitpunkt 2	Tag 1 23:00 Uhr	Nach dem Lernen
Zeitpunkt 3	Tag 2 08:00 Uhr	Vor Verlassen des Labors
Zeitpunkt 4	Tag 3 08:00 Uhr	Vor dem Gedächtnistest
Zeitpunkt 5	Tag 3 09:00 Uhr	Nach dem Gedächtnistest

3.4 Aufgabe

Die Worttriplett-Lernaufgabe wurde von Spyridon Drosopoulos entwickelt, modifiziert nach Kahana und Caplan (2002). Der Test besteht aus insgesamt 32 Worttripletts aus jeweils drei semantisch nicht assoziierten Wörtern (Wörter A, B und C). Die zusammengehörenden 3 Wörter eines Triplets wurden nacheinander einzeln für je 4 Sekunden in weißer Schrift (Arial, Schriftgröße 16 dpi) auf schwarzem Grund in der Mitte des Bildschirms präsentiert (E-Prime, Version 1.1). Nach dem jeweils dritten Wort folgte für 2,5 Sekunden eine Pause, in der in der Mitte des Bildschirms ein weißes Fixationskreuz erschien. Danach wurde die nächste Wortgruppe präsentiert (Abb. 8).

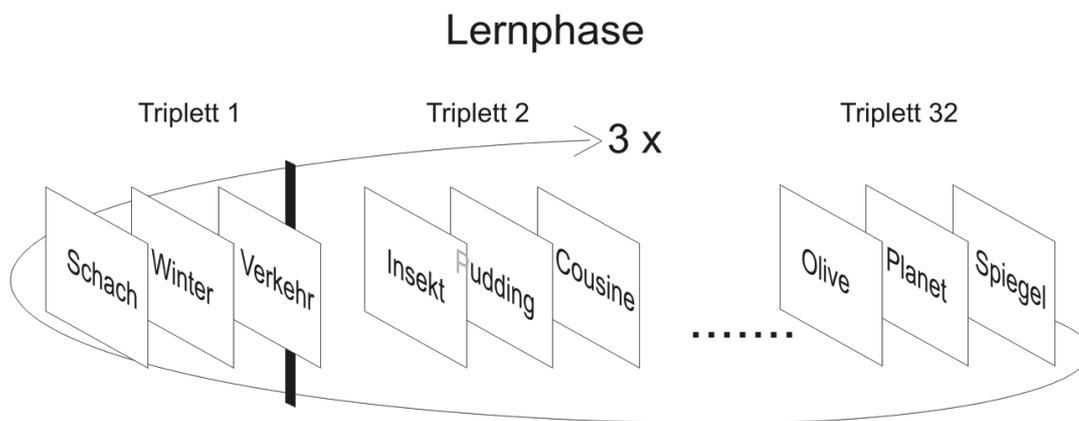


Abbildung 8: Ablauf der Lernphase der Worttriplett-Lernaufgabe

Nachdem alle 32 Worttripletts drei Mal gezeigt worden waren, schloss sich ein erster Gedächtnistest an (direkter Memorytest). In diesem wurde die Hälfte der Triplets in vorwärtsgerichteter Reihenfolge abgefragt. Zuerst erschien auf dem Bildschirm für 1,5 Sekunden die Frage „Welches Wort kam danach?“. Dann wurde das erste Wort (Stichwort/A-Wort) des Triplets 15 Sekunden lang präsentiert. In dieser Zeit konnten die Probanden ihren Lösungsvorschlag per Tastatur eintippen. Die Eingabe erschien im Bildschirm unten links. Während der 15 Sekunden konnte die Eingabe gegebenenfalls korrigiert werden. Nach Ablauf der 15 Sekunden oder wenn die Enter-Taste gedrückt wurde, erschien das richtige Wort (B-Wort) für 1,5 Sekunden als Feedback. Nach einer 1,5-sekündigen Pause erschien erneut die Frage „Welches Wort kam danach?“ und das Programm präsentierte für 15 Sekunden das zweite Wort des Triplets (B-Wort), während der Proband seine Lösung

eingeben konnte und ihm schließlich auch hier für 1,5 Sekunden die richtige Lösung angezeigt wurde (C-Wort). Nach einer 2,5 sekündigen Pause folgte dann die Abfrage des nächsten Worttriplets (Abb. 10). Wichtig für die Studie war an dieser Stelle das Erreichen eines Lernerfolges von 50%, das heißt mindestens die Hälfte aller B- und C-Wörter musste korrekt wiedergegeben werden.. Das Lernkriterium wurde eingeführt um sicherzustellen, dass alle Probanden ein vergleichbares Lernniveau erreichten.

Direkter Memorytest

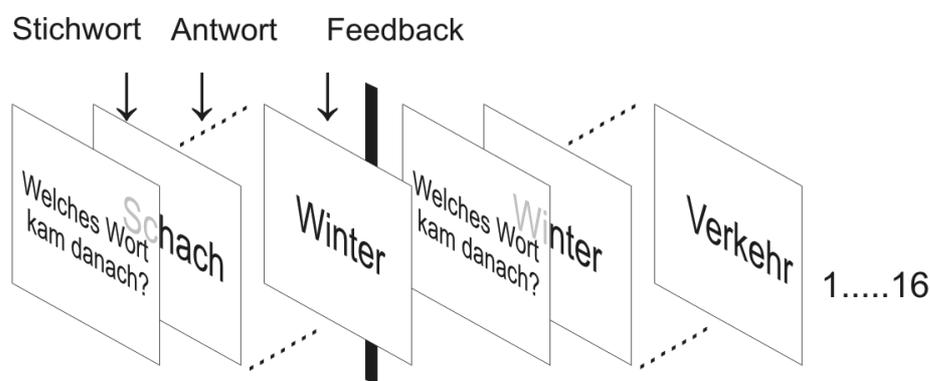


Abbildung 9: Ablauf der ersten Abfrage anschließend an die Lernphase der Worttrippelt-Lernaufgabe (direkter Memorytest)

Bei der Abfrage nach ca. 34 Stunden wurde den Testpersonen wiederum jeweils ein Stimuluswort der zuvor gelernten Triplets präsentiert, genauso wie in dem direkten Memorytest nach der Lernphase. Hier wurden sowohl die 16 Triplets noch einmal abgefragt, die bereits bei dem direkten Memorytest nach der Lernphase abgefragt wurden, und zum anderen die 16 gelernten Triplets, die noch nicht abgefragt wurden. Im Gegensatz zu dem direkten Memorytest, in dem alle 16 Triplets vorwärts abgefragt wurden, erfolgte die Abfrage nun zur Hälfte vorwärts und zur anderen Hälfte rückwärts. Das heißt, 8 der 16 Worttriplets, die bereits beim direkten Memorytests vorwärts abgefragt wurden, wurden wiederum vorwärts abgefragt, die restlichen 8 Triplets rückwärts. Ebenso wurden 8 der noch nicht abgefragten Triplets vorwärts und 8 rückwärts abgefragt. Die vorwärts gerichtete Abfrage erfolgte genauso wie in dem direkten Memorytest (siehe oben). Bei rückwärts gerichteter Abfrage erschien auf dem Bildschirm die Frage „Welches Wort kam davor?“ für 1,5 Sekunden. Dann wurde das letzte Wort (C-Wort) des Triplets 15 Sekunden präsentiert. In

dieser Zeit konnten die Probanden ihren Lösungsvorschlag per Tastatur eingeben, bevor das richtige Wort für 1,5 Sekunden präsentiert wurde. Nach einer 1,5-sekündigen Pause erschien erneut die Frage „Welches Wort kam davor?“ und das Programm präsentierte für 15 Sekunden das zweite Wort (B-Wort) des Triplets, während der Proband seine Lösung eingeben konnte und ihm schließlich auch hier für 1,5 Sekunden die richtige Lösung angezeigt wurde. Nach einer 2,5 sekündigen Pause folgte dann die Abfrage des nächsten Worttripletts (Abb. 10). Die Reihenfolge, wann welche Wortgruppe abgefragt wurde, war randomisiert in 4 verschiedenen Versionen. Welche Version gefragt wurde, richtete sich per Zufall nach der Reihenfolge, wie die Probanden sich zum Experiment angemeldet haben. Die verschiedenen Versionen sahen wie folgt aus: In der Version 1 wurde die Hälfte der erlernten Wörter abgefragt und in Version 2 die andere. Die beiden Versionen wurden weiterhin in zwei Untergruppen geteilt (Version 1a, 1b, 2a und 2b). In der a-Version wurde wiederum die Hälfte der Wörter vorwärts und die andere Hälfte rückwärts gefragt. In der b-Version verhielt es sich genau umgekehrt.

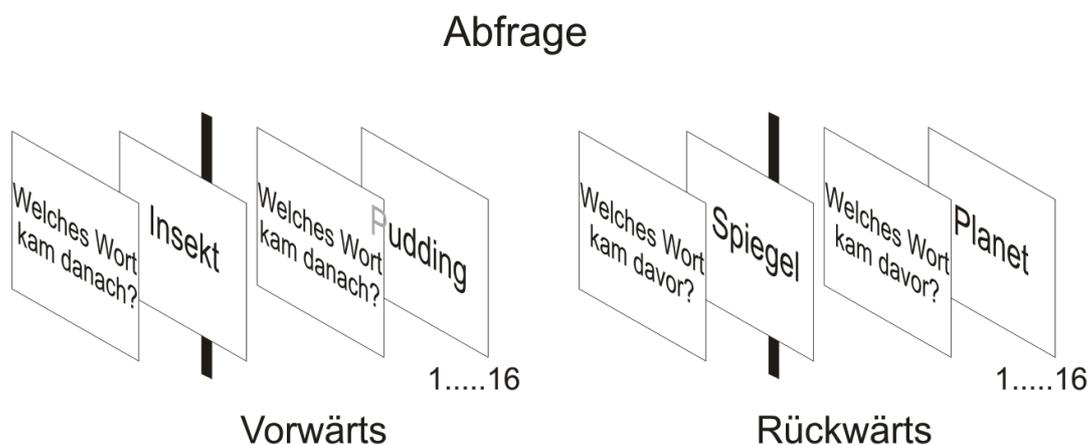


Abbildung 10: Ablauf des Gedächtnistests bei der Abfrage

3.5 *Kontrollparameter*

3.5.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest

Bei dem Regensburger Wortflüssigkeitstests nach Aschenbrenner et al. (2000) müssen die Probanden innerhalb von 2 Minuten so viele Wörter wie möglich, beginnend mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben, in ihrer Muttersprache aufschreiben. Wir verwendeten in dieser Studie die Untertests mit den Buchstaben P bzw. M. Dieser Test sollte sicherstellen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit zum Zeitpunkt des Lernens und der Abfrage in der Schlaf- und Wachgruppe vergleichbar ist.

3.5.2 Befindlichkeitsfragebögen

Der Befindlichkeitsfragebogen (Fragebogen zur Befindlichkeit, Panas, Fragebogen zur Schlafqualität) enthielten diverse Fragen bezüglich der derzeitigen Verfassung und der Schlafqualität des Probanden. Damit sollte sichergestellt werden, dass sich diese zur Zeit des Versuches in gleicher mentaler Verfassung befinden und die Schlafprobanden gleich gut geschlafen haben. Denn wenn ein Proband beispielsweise sehr verwirrt oder sehr ängstlich ist, kann das sicherlich Auswirkungen auf den Lernerfolg haben. Ebenso verhält es sich natürlich bei schlechtem nächtlichem Schlaf.

Die Fragebögen sind im Anhang unter Punkt 7.3 vollständig abgebildet.

3.5.3 Polysomnographie

Die Ableitung der Polysomnographie erfolgte nach dem modifizierten Standardverfahren von Rechtschaffen und Kales (1968) mittels Ag-AgCl Elektroden. Zwei Elektroden werden an den Positionen C3 und C4 (siehe Abb.3) zur unipolaren Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG) angelegt, wobei die Referenzelektrode (REF) an der Nase platziert wird. Weitere zwei Elektroden zum Ermitteln des Elektromyogramms (EMG) wurden unterhalb des Kinns in der Nähe des Muskulus Mylohyoideus platziert. Des Weiteren werden nach Rechtschaffen und Kales (1968) zwei Elektroden horizontal und zwei Elektroden vertikal zur Augenlinie platziert (Elektrookulogramm/EOG). Wir haben das vertikale und das horizontale EOG kombiniert und nur zwei Elektroden diagonal zu dem

Verlauf der Augenlinie angebracht. Dadurch erhöht sich der Schlafkomfort der Probanden, weil sie zwei Elektroden weniger tragen müssen. Die Auswertung des EOG's ist hierdurch für die von uns notwendige Fragestellung nicht beeinträchtigt. Zur Sicherheit vor Überspannung trägt der Proband eine geerdete Elektrode in der Mitte der Stirn (GRND).

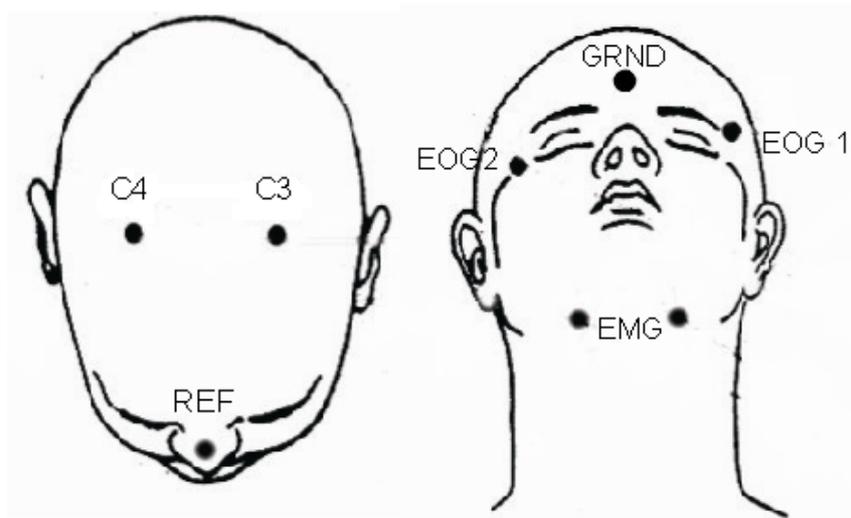


Abbildung 11: Schema der Elektrodenanordnung zur Polysomnographie

Zur Gewährleistung einer guten Ableitung (also einer Impedanz von unter 5 K Ω) wurde die Haut der Probanden vor Applizierung der Elektroden mit Cutasept[®] gereinigt und einer Art Peeling-Creme (Everi[®], Spes Medica) entfettet. Des Weiteren wurde das Kontaktgel Lectron III[®] (Geli-Med) verwendet.

Die Aufzeichnung der polysomnographischen Ableitung erfolgte digital über einen Brainamp DC 32-Kanal Verstärker (Brain Products[®]) mit einer Samplingrate von 200 Hz und einem 0,5 Hz high-pass und 35 Hz low-pass Filter.

Die Auswertung der Aufzeichnungen hinsichtlich der Schlafstadien erfolgte im Nachhinein mit Hilfe des Programms „Schlaf-Aus“ nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (siehe auch 2.2.2).

3.5.4 Speichelkortisolmessung

Die Speichelkortisolmessung wurde vorgenommen, um sicherzustellen, dass bei allen Probanden zum Zeitpunkt des Experimentes ähnliche Speichelkortisolkonzentrationen vorlagen, da verschiedene Studien gezeigt haben, dass die Gedächtnisleistung durch Kortisol deutlich beeinflusst werden kann (Plihal und Born, 1999; De Quervain, 2000). Die Gewinnung von Speichelkortisol per Salivette ist dabei eine praktikable Möglichkeit, um Blutentnahmen, die per se für die Probanden Stress bedeuten, zu umgehen. Die Messung des Speichelkortisols mit Hilfe von Salivetten ist eine valide und reliable Möglichkeit zur Bestimmung des biologisch frei verfügbaren Kortisols (z.B. Kirschbaum und Hellhammer, 1989).



Foto: Sarstedt AG & Co

Abbildung 12: Salivette

Der Hauptbestandteil einer Salivette ist ein Watteröllchen, welches die Probanden in den Mund nehmen sollen und ca. 1 Minute darauf kauen, ähnlich einem Kaugummi (Abb. 12). Direkt danach wurde die Salivette bei 4000 rpm und 4°C für 10 Minuten zentrifugiert und der daraus gewonnene Speichel bei -20°C eingefroren. Nach Abschluss der experimentellen Phase wurde die Kortisolkonzentration aller Speichelproben im Labor des Instituts für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck mit Hilfe des Lumineszenz Immunoassays „Cortisol LIA“ (IBL Hamburg) ermittelt. Das Testprinzip des LIA basiert auf dem Biochemischen Prinzip der kompetitiven Hemmung. Dabei konkurriert das Probenantigen (das Speichelkortisol) mit einer definierten Menge enzymmarkierten Antigens (E-Ag) um die Bindungsstellen des an die Wells der Mikrotiterstreifen gebundenen

Antikörpers. Das Speichelkortisol verfügt in diesem Fall über die höhere Affinität zum Antikörper. Nicht gebundenes E-Ag wird nach der Inkubation ausgewaschen. Danach wird die Lumineszenz-Substratlösung auf den Mikrotiterstreifen aufgetragen. Die darauf folgende Intensität der ausgelösten Lumineszenz ist umgekehrt proportional zur Antigen-Konzentration. Das heißt: Je mehr Lumineszenz, desto weniger Kortisol ist in der Probe vorhanden.

3.5.5 Actiwatch®

Die Actiwatch® (Cambridge Neurotechnology) wurde zur Überwachung der körperlichen Aktivität der Probanden eingesetzt. Anhand von Vibrationen und Lageveränderungen erfasst die Actiwatch® die aktuelle Aktivität des Probanden (Abb. 13). Mit Hilfe dieser Daten kann ausgeschlossen werden, dass Probanden unerlaubterweise an dem Tag nach der ersten Nacht geschlafen haben. War dies dennoch der Fall, wurden die Probanden vom Experiment ausgeschlossen.



Foto: Cambridge Neurotechnology

Abbildung 13: Actiwatch

3.6 *Statistische Auswertung*

Es wurden die Daten von 26 Probanden ausgewertet. 2 Probanden wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. Einer der Beiden hatte nicht den nötigen Lernerfolg von 60 Prozent beim direkten Memorytest erreicht und einer hatte tagsüber geschlafen, obwohl er zur Wachgruppe gehörte. Die gewonnenen Daten wurden mit einer 2x2x2 Varianzanalyse (ANOVA) mit dem zwischen Subjekt Faktor Schlaf/Wach, dem innerhalb Subjekt Faktor Vorwärts-/Rückwärtsrichtung und dem ersten/zweiten Übergang im Memorytest analysiert.

4 Ergebnisse

4.1 Memorytest

Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass die Probanden der Schlafgruppe über eine bessere Konsolidierung in der Vorwärtsrichtung verfügen, als die Probanden der Wachgruppe. Signifikant ist dieser Effekt nur in Bezug auf den ersten Übergang, also bei Vorgabe des ersten Wortes und der Frage nach dem zweiten. Die Analyse ergab, dass es generell eine Präferenz für die Vorwärtsrichtung gab [$F(1, 24)=12.26, p=0.002$]. Ebenso wird generell der erste Übergang besser erinnert als der zweite [$F(1, 24)=5.03, p=0.034$]. In Bezug auf die Schlaf- und Wachgruppe zeigt sich, dass die Probanden der Schlafgruppe eine signifikant bessere Gedächtnisleistung zeigen als die der Wachgruppe, allerdings nur für den ersten Übergang in Vorwärtsrichtung [signifikante 3-fach Interaktion, $F(1, 24)=11.78, p=0.002$] (Abb. 14).

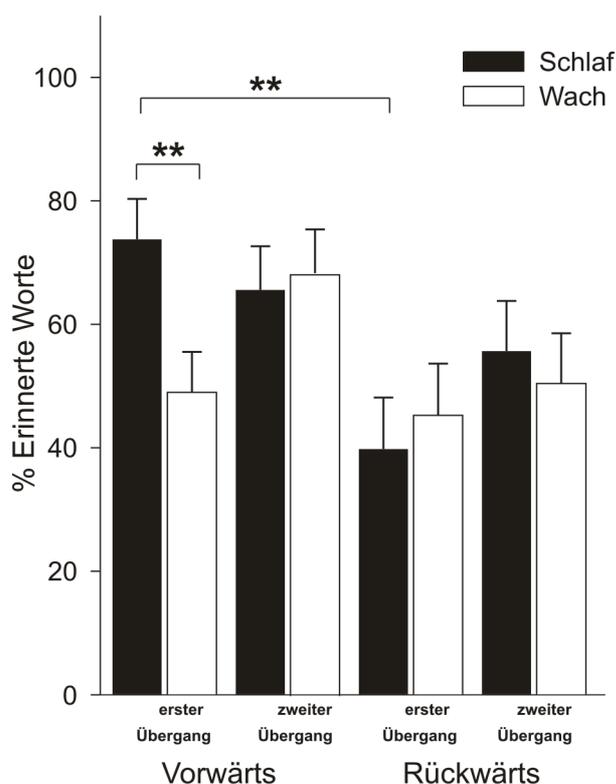


Abbildung 14: Graphische Darstellung der erinnerten Worte

Dieser Effekt wurde durch post-hoc t-Tests bestätigt. Diese zeigten, dass sich die Schlaf- und die Wachgruppe lediglich bei der Erinnerungsleistung des ersten Übergangs in Vorwärtsrichtung signifikant unterschieden ($p=0.013$). In Bezug auf die Richtung der Abfrage ergab sich, dass die Schlafgruppe in der Vorwärtsrichtung signifikant besser war als in der Rückwärtsrichtung ($p=0.007$). Dieser Unterschied war beim ersten Übergang größer als beim zweiten ($p=0.008$). Demgegenüber zeigte sich bei der Wachgruppe eine bessere Wiedergabe der Wörter des zweiten Überganges unabhängig von der Richtung ($p=0.007$). Insgesamt wurde die Vorwärtsrichtung von der Wachgruppe zwar deskriptiv etwas besser erinnert als die Rückwärtsrichtung, dieser Effekt war allerdings nicht signifikant ($p=0.12$) und es gab auch keine Interaktion zwischen Richtung und Übergang ($p=0.11$).

Bei der ersten Abfrage direkt nach der Lernphase (direkter Memorytest) bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0.60$ für alle Vergleiche, Tab. 2). Das heißt, das Lernniveau vor der Schlaf- bzw. Wachphase war vergleichbar. Allerdings wurde generell in beiden Gruppen der zweite Übergang besser erinnert als der erste [$F(1,24)=19.47$, $p<0.001$].

	Schlafgruppe		Wachgruppe	
	1.Übergang	2.Übergang	1. Übergang	2. Übergang
Direkter Memorytest (% erinnerter Worte)				
Vorwärtsrichtung	79.81 ± 5.93	89.42 ± 6.46	76.92 ± 3.96	86.54 ± 3.87
Rückwärtsrichtung Abfrage	81.73 ± 7.16	89.42 ± 3.42	75.96 ± 5.00	87.50 ± 5.48
(% in Bezug auf direkten Memorytest)				
Vorwärtsrichtung	73.76 ± 6.55	65.56 ± 7.07	48.99 ± 6.55	68.30 ± 7.07
Rückwärtsrichtung	39.79 ± 8.35	55.65 ± 8.13	45.27 ± 8.35	50.40 ± 8.13

Tabelle 1: Direkter Memorytest (oben) und Abfrage (unten) der Schlaf- und Wachgruppe. In den Zeilen des direkten

Memorytest ist die korrekte Wiedergabe an Wörtern in Prozent ± SEM angegeben, jeweils nach erstem und zweitem Übergang sortiert. Bei der Vorwärts- und Rückwärtsrichtung ist Bezug darauf genommen, in welcher Richtung die Triplets beim Memorytest abgefragt wurden, da beim direkten Memorytest alle Wörter in Vorwärtsrichtung gefragt wurden. Beim Memorytest ist die korrekte Wiedergabe der gefragten Wörter (korrigiert auf den direkten Memorytest) in Prozent angegeben.

4.2 Kognitive Funktion (Regensburger Wortflüssigkeitstest n. Aschenbrenner)

Vor dem Lernen produzierten die Schlaf- und Wachgruppe gemittelt 21.07 ± 1.16 bzw. 19.85 ± 0.93 Wörter und vor der Abfrage 22.07 ± 1.10 bzw. 19.40 ± 1.29 . Die allgemeine kognitive Fähigkeit zum Abruf bereits gespeicherten Wissens aus dem Langzeitgedächtnis war also für beide Gruppen sowohl beim Lernen als auch bei der Abfrage gleich ($p > 0.16$ für alle Vergleiche).

4.3 Selbsteinschätzung

In der Recoverynacht (2. Nacht nach dem Lernen) haben die Probanden der Schlaf- und Wachgruppe gleich gut geschlafen ($p > 0.99$). Auf einer Scala von 1 bis 5 (von sehr schlecht bis sehr gut) bewerteten sie ihren Schlaf im Mittel mit 3.83 ± 0.21 . Die Wachgruppe schätzte sich nach dem Lernen und nach der Abfrage als wacher ein. Ebenfalls fühlten sie sich nach dem Lernen weniger müde und schläfrig als die Schlafgruppe, nach der Abfrage war diese Einschätzung genau umgekehrt ($p < 0.05$, für alle Vergleiche). Um festzustellen, ob diese Unterschiede einen Einfluss auf die Ergebnisse des Worttriplett-Tests hatten, wurden zwei Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Angabe „Müdigkeit nach dem Lernen“ korrelierte signifikant (entweder positiv oder negativ, je nach Versuchsgruppe) mit den anderen ($p < 0.05$, in allen Vergleichen).

Dieser Faktor korrelierte allerdings nicht mit den Ergebnissen der Gedächtnisleistung bei der Abfrage ($p > 0.14$, für alle Vergleiche in beiden Gruppen).

Schließlich wurde der Faktor „Müdigkeit nach dem Lernen“ als Kovariante in die original $2 \times 2 \times 2$ Varianzanalyse eingesetzt. Der Faktor war selbst nicht signifikant ($p > 0.26$), und auch die Ergebnisse der ursprünglichen Varianzanalyse wurden nicht durch die Kovariante beeinflusst ($p < 0.05$, für die 3-fach Interaktion).

4.4 Physiologische Messungen

Die Analyse der Polysomnographischen Aufzeichnungen nach Rechtschaffen und Kales (1968) ergab für die Probanden der Schlafgruppe eine mittlere Schlafdauer von 427 (± 13.35) Minuten. Die prozentuale Aufteilung der Schlafdauer nach den einzelnen Schlafstadien war wie folgt: Wach: 0.57 ± 0.19 %, S1: 9.57 ± 0.9 %, S2: 47.68 ± 2.45 %, SWS: 22.53 ± 1.59 %, REM: 17.72 ± 2.08 %

Die Analyse der Speichelkortisolproben ergab keinen Unterschied zwischen den Probanden der beiden Gruppen, weder beim Lernen (Mittelwert vor und nach dem Lernen in $\mu\text{g/dl}$, Schlaf: 0.06 ± 0.01 , Wach: 0.13 ± 0.04) noch bei der Abfrage (Schlaf: 0.61 ± 0.11 , Wach: 0.73 ± 0.11 , $p > 0.58$ für alle Vergleiche). Bei der Abfrage waren die Kortisolwerte allerdings generell höher als beim Lernen ($p < 0.001$), was durch die circadiane Rhythmik begründet ist (Pruessner et al., 1997).

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie haben wir untersucht, ob die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung einen Effekt auf die Vorwärts- und Rückwärtsassoziationen einer zeitlich gerichteten Sequenz hat. Nächtlicher Schlaf nach dem Lernen von Worttriplets (A-B-C) wirkt sich im Vergleich zu Schlafdeprivation positiv auf die Erinnerungsleistung der Vorwärtsrichtung aus. Im Besonderen gilt dies für den ersten Übergang (A-B-Übergang). Die Rückwärtsassoziationen profitieren entgegen der Erwartungen nicht vom Schlaf und sind gegenüber der Vorwärtsrichtung generell schwächer. Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass die Konsolidierung hippocampusabhängiger Gedächtnisinhalte die Verstärkung zeitlicher Strukturen einer Reihe von Ereignissen beinhaltet.

Mit verschiedenen Kontrolltests wurde sichergestellt, dass sich die Versuchsgruppen hinsichtlich verschiedener möglicher konfundierender Variablen nicht unterscheiden. Zum Beispiel wurde im Anschluss an das Lernen ein direkter Memorytest durchgeführt, in dem alle teilnehmenden Probanden mindestens 50% der möglichen Erinnerungsleistung erreichen mussten. Dies war notwendig, da in vorangegangenen Studien festgestellt wurde, dass ein unterschiedliches Lernniveau die Konsolidierung selbst sowie den Einfluss des Schlafes auf die Konsolidierung beeinflussen kann (Drosopoulos et al., 2007). Weiterhin wurde vor Beginn der Lernphase der Regensburger Wortflüssigkeitstest nach Aschenbrenner (Aschenbrenner et al., 2000) durchgeführt, welcher zum einen die generelle kognitive Leistungsfähigkeit und zum anderen die Fähigkeit, bereits gespeichertes Wissen aus dem Langzeitgedächtnis abzurufen, widerspiegelt. Auch hier unterschieden sich die Probanden beider Gruppen nicht in ihrer Leistung. Eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch die circadiane Rhythmik kann ausgeschlossen werden, da das Lernen, sowie alle Tests bei beiden Versuchsgruppen zu denselben Zeitpunkten durchgeführt wurden. Zusätzlich wurde mit Hilfe von Kortisolproben, welche während des gesamten Versuches abgenommen wurden, die Höhe des frei verfügbaren Kortisols dokumentiert. Da die Kortisolwerte beider Gruppen sowohl beim Lernen als auch bei der Abfrage vergleichbar waren, konnte auch der mögliche Effekt von Kortisol auf die Gedächtnisleistungen ausgeschlossen werden (De Quervain et al., 2000; McGaugh und Roozendaal, 2002; Born und Wagner, 2004; Wagner et al., 2005).

In Bezug auf die subjektive Befindlichkeitseinschätzung fühlten sich die Probanden der Wachgruppe zum Zeitpunkt des Lernens zwar weniger müde und bei der Abfrage müder als die der Schlafgruppe, aber es konnte statistisch mit Hilfe einer Kovarianzanalyse gezeigt

werden, dass diese Unterschiede die Ergebnisse nicht beeinflussten. Die Unterschiede dieser beiden Faktoren könnten auf die Erwartungshaltung der Probanden zurückzuführen sein. Das soll also heißen: Wenn ein Mensch weiß, dass er zum Zeitpunkt der Abfrage des ersten Befindlichkeitsfragebogens noch ca. 23 Stunden Wachheit vor sich hat, fühlt er sich eventuell wacher und weniger schläfrig als einer der weiß, dass er bald ins Bett gehen und schlafen wird. Dem zu erwartenden Überlagerungseffekt einer Abfrage am nächsten Morgen durch Müdigkeit wurde dadurch entgegengewirkt, dass die Abfrage des erlernten Wissens erst nach einer zweiten, so genannten Recoverynacht stattfand. Einer Studie von Idzikowski (1984) zufolge ist die entscheidende Nacht bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten die erste Nacht nach dem Lernen. Eine zweite Nacht beeinflusst die Konsolidierung demzufolge nicht mehr entscheidend. Die Ergebnisse der aktuellen Studie sind also nicht durch unspezifische Einflüsse auf die Gedächtnisfunktion zu begründen. Die Tatsache, dass die Vorwärtsrichtung generell bei allen Probanden besser erinnert wurde, könnte daher rühren, dass sie im Alltag häufiger benötigt wird als die Rückwärtsrichtung. Kahana und Caplan (2002) testeten anhand von einfachen Wortlisten den Einfluss auf die zeitliche Komponente des deklarativen Gedächtnisses, ließen jedoch den Faktor Schlaf außer Betracht.

Die vorliegende Studie zeigt, dass sich die Schlafprobanden im Gegensatz zu den Wachprobanden signifikant besser an den ersten und schwierigsten Übergang (A-B) erinnern können. Der zweite Übergang (B-C) war hingegen nicht signifikant unterschiedlich. Aber dieser ist im Gegensatz zum ersten auch deutlich leichter zu erinnern (Kahana und Caplan, 2002), denn bei der Frage nach dem dritten Wort des Triplets sind die ersten zwei Wörter bereits genannt und somit auch schon zwei Schlüsselreize (statt einem beim ersten Übergang) vorgegeben. Dieser Effekt könnte den Vorteil des Schlafes auf die Konsolidierung des zweiten Überganges überlagert haben.

Auch die Rückwärtsrichtung profitierte in dieser Studie nicht vom Schlaf. Dies entspricht zwar auch den Ergebnissen von Li und Lewandowski (1995), Kahana (1996), Kahana und Caplan (2002), Thomas et al. (2003), aber widerspricht den Ergebnissen von Drosopoulos et al. (2007). Bei Kahana und Caplan (2002) waren die Probanden etwas besser bei der rückwärtsgerichteten Abfrage als in unserer Studie. Denn dort wurden die gefragten Wörter beim zweiten Übergang (B-A) in Rückwärtsrichtung ebenfalls besser erinnert, wenn schon zwei Schlüsselwörter vorgegeben waren. Bei unserer Studie ergab sich lediglich ein Trend in diese Richtung. Bei der Schlafgruppe im Übrigen etwas deutlicher, als bei der Wachgruppe. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte die Tatsache sein, dass bei Kahana und Caplan (2002) die Wörter an verschiedenen Positionen

des Bildschirms gezeigt wurden. Wir hingegen zeigten sie immer an derselben Position. Und Li und Lewandowski (1995) konnten bereits zeigen, dass räumliche Informationen die Erinnerung in rückwärtsgerichteter Weise verbessert. Eventuell haben die Probanden bei Kahana und Caplan (2002) von dieser Zusatzinformation durch die verschiedene Positionierung der Wörter auf dem Bildschirm profitiert. Somit wurden die Ergebnisse möglicherweise durch diesen Nebeneffekt beeinflusst.

Nach den Ergebnissen von Drosopoulos et al. (2007) hatten wir erwartet, dass durch den nächtlichen Schlaf die Rückwärtsassoziationen der gelernten Gedächtnisinhalte ebenfalls verstärkt werden. Denn diese Studie konnte zeigen, dass stets die schwächere Assoziation von erlerntem Wissen besonders vom Schlaf profitiert. Und die Rückwärtsassoziationen sind in diesem Experiment deutlich schwächer als die vorwärts Gerichteten. Durch die fehlende Verstärkung der rückwärtsgerichteten Assoziationen nach durchschlafener Nacht können unsere Ergebnisse nicht durch die obige Theorie der schwächeren Assoziationen begründet werden, da sonst die rückwärtsgerichteten Assoziationen stärker vom Schlaf hätten profitieren müssen. Die aktuelle Studie zeigt allerdings, dass im Gegenteil, Schlaf nach dem Lernen speziell die Vorwärtsrichtung einer Sequenz verstärkt konsolidiert. Diese Befunde legen nahe, dass das zeitlich gerichtete Wiederholen von Gedächtnisinhalten während des Schlafes, abgesehen von der Verstärkung dieser Inhalte, der Schlüsselmechanismus sein könnte, welcher erklärt, wie zeitliche Abläufe im episodischen Gedächtnis eingefügt und aufrecht erhalten werden (Lisman et al., 2005 & Wilson und McNaughton, 1994). Bei Ratten wurde herausgefunden, dass sie beim Lernen bestimmte EEG-Muster aufweisen, welche später im Schlaf mehrfach wiederholt werden. Da die reaktivierten EEG-Muster im Schlaf denen im Wachzustand sehr gleichen, werden sie also auch in der Reihenfolge wiederholt, wie sie gelernt wurden. Und da unsere Probanden vorwärts gelernt haben, haben sie möglicherweise, so wie zuvor auch schon die Ratten, im Schlaf die Inhalte unbewusst vorwärts wiederholt und können diese daher auch deutlich besser vorwärts wiedergeben. Wahrscheinlich ist der Konsolidierungsablauf zeitlich gerichteter Gedächtnisinhalte bei Menschen also vergleichbar dem bei Ratten und von der zeitlichen Struktur des Lernprozesses abhängig.

Eine andere Theorie zur Erklärung unserer Befunde basiert auf der „synaptic downscaling“ Hypothese, die von Tononi (2006) postuliert wurde. Tononi argumentiert, dass Aktivität und das Lernen im Wachzustand zu neuen und/oder stärkeren synaptischen Verbindungen zwischen Neuronen führt, wodurch die Gesamtgewichtung der Synapsen mit der Dauer der Wachphase immer mehr zunimmt. Im Schlaf findet dann eine allgemeine Herunterskalierung der synaptischen Gewichte statt, um den homeostatischen Zustand wieder

herzustellen und neues Lernen zu ermöglichen. Der Effekt der besseren Wiedergabe ist dann darin begründet, dass Assoziationen unterhalb einer gewissen Schwelle synaptischer Aktivität während des Schlafes verworfen werden, während die starken überdauern. So besteht nach Schlaf für gut gelernte Inhalte ein besseres Signal-Rauschen-Verhältnis und somit eine bessere Gedächtnisleistung. Diese Annahme steht jedoch im Widerspruch zu den Erkenntnissen von Drosopoulos et al. (2007), welche zeigen, dass im Besonderen die schwächeren Assoziationen vom Schlaf profitieren. In unserer Studie wird eine solche „Löschungstheorie“ ebenfalls nicht gestützt, denn schließlich sind die Rückwärtsassoziationen, welche ohne Zweifel die schwächeren Assoziationen sind, noch vorhanden und es zeigen sich keine Unterschiede zwischen der Schlaf- und der Wachgruppe.

Unsere Ergebnisse sprechen am ehesten dafür, dass dem Konsolidierungsprozess während des nächtlichen Schlafes eine Reaktivierung von Speicherspuren des hippocampo-neocortikalen Kommunikationsnetzes unterliegt (Buzsaki, 1998 & 1996; Born et al., 2006; Rasch et al., 2007).

Die zeitliche Reihenfolge ist ein relevanter Anteil der zu speichernden Informationen, welcher in diesem Modell mit konsolidiert wird.

Unsere Daten zeigen weiterhin, dass die Rückwärtsassoziationen, welche im Tierversuch für räumliche Prozesse erhalten blieben (Foster & Wilson 2006), für die zeitliche Komponente im episodischen Teil des deklarativen Gedächtnisses des Menschen nicht erhalten bleiben. Wahrscheinlich profitiert der Mensch beim Schlaf vom Effekt der „temporal compression“ (Nadasdy et al. 1999). Da dieser Effekt nur während des Tiefschlafs auftritt, ist davon auszugehen, dass der schlafende Proband deutlich schneller und dadurch häufiger die erlernten Gedächtnisinhalte wiederholen kann und diese dadurch bei der Abfrage besser erinnert (Wilson und McNaughton, 1994; Lee und Wilson, 2002; Lisman et al., 2005). Durch diesen zeitlich geprägten Ablauf bei der Konsolidierung von Sequenzen im deklarativen Gedächtnis und unseren Ergebnissen kann man vermuten, dass zeitlich geprägte Gedächtnisinhalte auf diese oben genannte Weise im Gedächtnis gespeichert werden und dass dieser Mechanismus im Bereich des CA3 Kerns des Hippocampus verankert ist (Gorchetnikov und Grossberg, 2007).

Ein Schwachpunkt unserer Studie könnte sein, dass bei der ersten Abfrage direkt nach der Lernphase (direkter Memorytest) nur in Vorwärtsrichtung abgefragt wurde. Fraglich ist, inwiefern der direkte Memorytest am Abend die Gedächtnisspur auf die Vorwärtsrichtung getriggert hat. Jedoch ist eine Abfrage beim direkten Memorytest in reiner Rückwärtsrichtung nicht sinnvoll. Eine erneute Re-Enkodierung durch diese Abfrage hätte

dazu geführt, dass die Reihenfolge der Wörter von A-B-C auf eine C-B-A Sequenz umenkodiert worden wäre. Dies wäre dann derselbe Effekt wie bei einer reinen Vorwärtsabfrage im direkten Memorytest. Um solches Drehen der Sequenzen zu vermeiden, wurde auf die Abfrage der Rückwärtsrichtung direkt nach dem Lernen verzichtet. Zudem wäre es möglich, dass die Art der ersten Testung nach dem Lernen eine Erwartungshaltung induziert hat, die die Probanden hat vermuten lassen, dass die endgültige Abfrage ebenfalls in dieser Art stattfinden wird. Dies trifft aber wahrscheinlich nur auf die Wörter zu, die beim direkten Memorytest bereits abgefragt wurden. Da diese Wörter jedoch nicht zur Bestimmung der Wiedergabeleistung im Memorytest herangezogen wurden, ist davon auszugehen, dass dieser Einfluss nur eine sehr geringe Rolle spielt. Tatsächlich wird eine vorwärtsgerichtete Testrichtung von den Probanden favorisiert, was jedoch am wahrscheinlichsten darauf zurückzuführen ist, dass es der natürlichen Variante entspricht. Auch wenn der direkte Memorytest ausgeblieben wäre und diese Richtung nicht getriggert hätte, wäre aus der natürlichen Erfahrung der Probanden eine vorwärtsgerichtete Abfrage wahrscheinlich gewesen. Schließlich ist der Mensch von jeher auf die Vorwärtsrichtung getriggert. Denn wenn er, wie bereits in der Einleitung erwähnt, vor hat, eine Apfelsine zu essen, muss er wissen, dass er erst die Schale entfernen muss und dann die Frucht essen kann. Wie die Schale wieder zugemacht wird, muss er nicht wissen. Selbst bei der oben genannten Studie zum räumlichen Gedächtnis (Peigneux, 2004), bei der die Aufgabe darin bestand, einen Weg zu gehen und später wieder zurück zu finden, ergab sich die Erkenntnis, dass der Mensch diesen Rückweg zwar findet, jedoch sein Gehirn in diesem Falle zwei Wege gespeichert hat. Also zum Beispiel merkt man sich den Weg von zu Hause zum Supermarkt und vom Supermarkt nach Hause und nicht etwa den Weg von zu Hause zum Supermarkt und zurück.

Diese Erkenntnisse stützen auch die obige These von der Drehung der Sequenz bei Rückwärtsabfrage im direkten Memorytest.

Um diese Hypothese zu testen, sollte in einer Folgestudie bei dem direkten Memorytest, genauso wie bei der späteren Abfrage, 8 Triplets in Vorwärtsrichtung und 8 in Rückwärtsrichtung abgefragt werden, um dann zu schauen, inwiefern diese Manipulation den Einfluss von Schlaf auf die Konsolidierung der zeitlichen Komponente des Gedächtnisses beeinflusst.

Es ist also zu erkennen, dass trotz intensiver Forschung noch viele interessante Fragen im Forschungsgebiet „Schlaf und Gedächtnis“ darauf warten beantwortet zu werden. Ich denke bzw. hoffe die unsere Studie hat einen kleinen Teil dazu beigetragen.

6 Zusammenfassung

Es ist seit längerem bekannt, dass Gedächtnisleistungen vom nächtlichen Schlaf profitieren. Inhalt dieser Studie ist es herauszufinden, ob bei der Konsolidierung von Wortsequenzen zusätzlich zum reinen Wissen der Gedächtnisinhalte auch die Information des zeitlichen Ablaufes profitiert. Hintergrund für diese These ist die Tatsache, dass vorangegangene Studien ergeben haben, dass die räumliche Komponente des deklarativen Gedächtnisses vom Schlaf profitiert und es weiterhin bekannt ist, dass das Gehirn zeitliche und räumliche Informationen im selben Hippocampuskernbereich (CA-3) verarbeitet.

Es wurden die Daten von 26 Probanden untersucht. 13 männliche und 13 weibliche je zur Hälfte in einer Schlaf- und einer Schlafdeprivationsgruppe. Ihnen wurden 32 Worttripletts zum Lernen aufgegeben 3 einzelne semantisch unabhängige Wörter (unrelated Words), welche nacheinander in der Mitte des Bildschirms präsentiert wurden. Diese wurden nach 34h Zeit zur Hälfte in vorwärtsgerichteter Weise und zur Hälfte in Rückwärtsrichtung abgefragt. Im Vergleich zur Wachgruppe konnten wir erkennen, dass Schlaf die Vorwärtsrichtung selektiv verstärkt. ($F(1,26)=5.72, p<0.05$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie die Ansicht, dass Schlaf die Gedächtniskonsolidierung unterstützt, nochmals bekräftigt. Wir haben zeigen können, dass die Konsolidierung von zeitlichen Gedächtnisinhalten ebenso wie die der räumlichen durch Schlaf verstärkt werden. Des Weiteren konnte unsere Studie als erste überhaupt belegen, dass das Gehirn wahrscheinlich während des nächtlichen Schlafes eine Selektion der Informationen vornimmt. Das Gehirn wägt während der Nacht ab, welche Informationen in Zukunft wohl von Belang sind und verwirft die Informationen, die weniger wichtig sind. In unserem Falle ist es die schlechtere Berücksichtigung der Rückwärtsrichtung, obwohl diese die eindeutig schwächere Assoziation ist. Grund dafür könnte sein, dass die Rückwärtsrichtung erfahrungsgemäß nicht oder nur selten benötigt wird.

7 Anhang

7.1 Instruktionen

7.1.1 Instruktionen zur Lernaufgabe

Sie werden nun eine Liste von Wortgruppen sehen. Jede Wortgruppe besteht aus drei Wörtern. Die Wörter der Gruppe erscheinen nacheinander einzeln auf dem Bildschirm. Jeder Wortgruppe folgt eine kurze Pause. Versuchen Sie, sich nicht nur die einzelnen Wörter zu merken, sondern vor allem, welche drei Wörter zusammen eine Gruppe bilden. Die gesamte Liste der Wortgruppen wird Ihnen dreimal gezeigt.

Haben Sie noch Fragen?

Wenn nicht, dann drücken Sie bitte Taste 1 um anzufangen.

7.1.2 Instruktionen zum direkten Memorytest

Jetzt folgt ein kurzer Gedächtnistest.

Auf dem Bildschirm werden Worte aus der Gruppe von Worten erscheinen, die Sie bereits gelernt haben. Ihre Aufgabe ist es, sich an das Wort zu erinnern, welches nach dem präsentierten Wort gezeigt wurde. Geben Sie Ihre Antwort bitte ein, während das Wort noch auf dem Bildschirm zu sehen ist. Drücken Sie bitte danach die ENTER - Taste. Solange Sie diese Taste nicht gedrückt haben, können Sie Ihre Eingabe in einem vorgegebenen Zeitlimit korrigieren.

Haben Sie noch Fragen?

Wenn nicht, dann drücken Sie bitte Taste 1, um anzufangen.

7.1.3 Instruktionen zum Memorytest

Jetzt folgt der Gedächtnistest.

Auf dem Bildschirm wird ein Wort aus der Gruppe von Worten erscheinen, die Sie gestern gelernt haben. Ihre Aufgabe ist es, sich an das Wort zu erinnern, welches gestern entweder vor oder nach dem präsentierten Wort gezeigt wurde (gemäß der Instruktionen, die Sie vor der Präsentation der Worte bekommen haben). Geben Sie Ihre Antwort bitte ein, während das Wort noch auf dem Bildschirm zu sehen ist. Drücken Sie bitte danach die ENTER - Taste. Solange Sie diese Taste nicht gedrückt haben, können Sie Ihre Eingabe in einem vorgegebenen Zeitlimit korrigieren.

Haben Sie noch Fragen?

Wenn nicht, dann drücken Sie bitte zum Start Taste 1.

7.2 Liste der Worttripletts

Telefon	Asien	Profil
Vorfall	Bauch	Plakat
Schlamm	Beruf	Besitz
Branche	Blick	Hektar
Zigarre	Brett	Hammer
Merkmal	Keller	Brief
Apparat	Zimmer	Dauer
Spirale	Beweis	Drama
Strasse	Schach	Feuer
Auftrag	Niveau	Figur
Frage	Kirche	Flasche
Fuchs	Inhalt	Amateur
Grund	Winter	Meister
Halle	Klippe	Wirkung
Hotel	Gehirn	Haltung
Hütte	Geruch	Legende
Kreis	Brandy	Angebot
Kugel	Göttin	Konzept
Maler	Redner	Anstand
Markt	Metall	Fahrrad
Schiff	Neigung	Möbel
Vulkan	Wiege	Nagel
Insekt	Pudding	Neffe
Zufall	Spiegel	Pfeil
Becher	Diamant	Rolle
Anteil	Zeitung	Salat
Betrag	Meinung	Seele
Sonate	Wolle	Staub
Detail	Zukunft	Stoss
Anlass	Akustik	Stuhl
Schaum	Klavier	Tinte
Anfang	Gedicht	Vogel

Es gab zwei Lernversionen, welche sich dadurch unterschieden, dass bei der zweiten Version das erste und letzte Wort in ihren Positionen getauscht war. Also das erste Wort an letzter Stelle stand und das letzte an erster.

7.3 Fragebögen

Probanden Selbstauskunft und rechtlicher Hinweis

Studienbezeichnung: _____

Doktorant/-in _____ Tel.: _____

Probandenhonorar _____

Versuchsdatum (letzter Termin): _____

Probandeninformation (Bitte in Druckbuchstaben ausfüllen)

Name,
Vorname _____ Geburtsdatum: _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel.: _____

Kontonr.: _____ BLZ: _____

Hiermit versichere ich, dass ich freiwillig an dieser Studie teilnehme, wobei ich mir vorbehalte, meine Mitwirkung jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden. In diesem Fall werde ich für meine Teilnahme anteilmäßig bezahlt.

Ich wurde über den Inhalt, die Vorgehensweise und die Risiken der Studie in verständlicher Form aufgeklärt. Darüber hinaus habe ich eine Kopie der Probandeninformationen erhalten. Meine Fragen wurden ausreichend und verständlich beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, mich gegen eine Teilnahme an der Studie zu entscheiden und willige hiermit in diese ein.

Ich leide nicht an Krankheiten von Herz und Kreislauf, endokrinologischen und gastrointestinalen Erkrankungen (insbesondere Störungen der Leber oder der Nieren), psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen. Ich habe in den letzten zwei Monaten an keinem anderen Experiment teilgenommen, bei dem mir Medikamente verabreicht wurden und nehme auch zurzeit keine Medikamente ein. Sollte sich dies während meiner Teilnahme am Experiment ändern, werde ich den Versuchsleiter sofort davon unterrichten.

Hiermit nehme ich zur Kenntnis, dass im Rahmen dieser Studie, an der ich als Proband für das oben aufgeführte Honorar teilnehme, folgende meiner Daten elektronisch gespeichert und verarbeitet werden, wobei studienbezogene Messungsdaten in pseudoanonymisierter Form gespeichert werden:

1. Name, Vorname
2. Geburtsdatum
3. Adresse
4. Kontaktmöglichkeiten
5. Studienbezogene Messungsdaten

Ja, ich möchte für weitere Studien als Proband fungieren, und meine Daten in das Zentralregister der Neuroendokrinologie eintragen lassen.

Nein, ich möchte nicht an anderen Studien teilnehmen.

Fragebogen zur Befindlichkeit

Proband:

Alter: m w

Bedingung:

Uhrzeit:

Fragen zur aktuellen Befindlichkeit

Ich fühle mich jetzt gerade ...

	gar nicht			sehr	
schläfrig	<input type="checkbox"/>				
aktiviert	<input type="checkbox"/>				
abgespannt	<input type="checkbox"/>				
müde	<input type="checkbox"/>				
gelangweilt	<input type="checkbox"/>				
motiviert	<input type="checkbox"/>				
konzentriert	<input type="checkbox"/>				

PANAS

Proband/Testdurchgang: _____

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben. Lesen Sie jedes Wort und tragen Sie dann in die Skala neben jedem Wort die Intensität ein. Sie haben die Möglichkeit, zwischen fünf Abstufungen zu wählen:

- gar nicht
- ein bißchen
- einigermaßen
- erheblich
- äußerst

Geben Sie bitte an, wie Sie sich gerade jetzt im Moment fühlen.

	gar nicht	ein bißchen	einiger- maßen	erheblich	äußerst
aktiv	<input type="radio"/>				
bekümmert	<input type="radio"/>				
interessiert	<input type="radio"/>				
freudig erregt	<input type="radio"/>				
verärgert	<input type="radio"/>				
stark	<input type="radio"/>				
schuldig	<input type="radio"/>				
erschrocken	<input type="radio"/>				
feindselig	<input type="radio"/>				
angeregt	<input type="radio"/>				
stolz	<input type="radio"/>				
gereizt	<input type="radio"/>				
begeistert	<input type="radio"/>				
beschämt	<input type="radio"/>				
wach	<input type="radio"/>				
nervös	<input type="radio"/>				
entschlossen	<input type="radio"/>				
aufmerksam	<input type="radio"/>				
durcheinander	<input type="radio"/>				
ängstlich	<input type="radio"/>				

Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)

Probandencode: _____ Datum: ____:____:____ Uhrzeit:____:____

Nacht: O PN O A O B Geschlecht: O m O w Alter: _____

Licht aus: ____:____ Uhr Licht an: ____:____ Uhr

Anleitung:

Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, wie Sie in der letzten Nacht geschlafen haben. Kreuzen Sie bitte die Antworten an, die für Sie am ehesten zutreffen. Gehen Sie bei der Beantwortung der Fragen zügig voran und lassen Sie keine Frage aus. Bitte sofort nach dem Aufwachen morgens ausfüllen!

Konnten Sie, nachdem Sie sich schlafen gelegt hatten, gleich einschlafen?

Ja.	
Nein, erst nach 10 min.	
Nein, erst nach 20 min.	
Nein, erst nach 40 min.	
Nein, erst nach 1 Stunde.	
Nein, erst nach mehr als 1 Stunde.	
Ich konnte überhaupt nicht schlafen.	

1.a) Falls Nein, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)

Persönliche / berufliche Probleme	
Geräusche im Zimmer oder von draußen	
Beschäftigung mit Tagesereignissen	
Ungewohnte Schlafumgebung	
Sonstige:	

In der Einschlafphase hat man hin und wieder plötzlich deutliche Bildeindrücke. War dies gestern Abend bei Ihnen so?

Nein	Bin nicht sicher	Ja, sehr deutlich

Hatten Sie während der Einschlafphase Muskelzuckungen in den Armen oder Beinen?

Nein	Leicht	Stark

Sind Sie gestern nach dem Einschlafen nachts wieder aufgewacht?

Nein	1x	2x	3x	>3x

4.a) Falls Ja, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)

Persönliche / berufliche Probleme	
Geräusche im Zimmer oder von draußen	
Ich musste zur Toilette	
Ich hatte schlecht geträumt	
Sonstige:	

4.b) Falls Ja, wie lange waren Sie ungefähr wach? (Schätzen Sie bitte.)

1. Aufwachen	Dauer (min):	
2. Aufwachen	Dauer (min):	
3. Aufwachen	Dauer (min):	
4. Aufwachen	Dauer (min):	

Können Sie sich erinnern, ob Sie heute Nacht geträumt haben?

Nein, ich kann mich nicht erinnern geträumt zu haben	
Ja, ich habe geträumt, kann mich aber nicht mehr an den Trauminhalt erinnern.	
Ja, ich habe geträumt und kann mich an den Trauminhalt erinnern.	

5a.) Falls ja, welche Gefühle hatten Sie während des Träumens (Mehrfachnennungen möglich)

Angenehm	Neutral	Unangenehm

5b) Falls ja, was war (grob) der Inhalt der Träume

Haben Sie in der letzten Nacht geschwitzt?

Nein	Leicht	Stark

Haben Sie heute Morgen Kopfschmerzen?

Nein	Leicht	Stark

War der gestrige Tag für Sie anstrengend?

Nein	Ein wenig	Sehr

Anleitung:

Auf dieser Seite finden Sie einige Wörter, mit denen Sie beschreiben können, wie Sie sich gestern Abend fühlten, wie Sie heute Nacht geschlafen haben und wie Sie sich heute Morgen fühlen. Kreuzen Sie hinter jedem Wort an, in welchem Ausmaß es für Sie zutrifft. Bitte antworten Sie zügig und lassen Sie keine Zeile aus!

9.) Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) gleichmäßig					
b) tief					
c) gut					
d) entspannt					
e) ungestört					
f) ruhig					
g) ausgiebig					

10.) Wie fühlten Sie sich gestern vor dem Schlafengehen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) sorglos					
b) erschöpft					
c) schlafbedürftig					
d) überfordert					
e) ausgeglichen					
f) ruhig					
g) müde					
h) entspannt					

11.) Wie fühlen Sie sich heute Morgen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) Ausgeglichen					
b) Dösig					
c) Tatkräftig					
d) munter					
e) frisch					
f) ausgeschlafen					
g) entspannt					

7.4 Genehmigung der Ethikkommission



Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

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

Herrn
Prof. Dr. med. Jan Born
Institut für Neuroendokrinologie

im Hause

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

Datum: 11.11.2004
Aktenzeichen:
(immer angeben !) 04-160

Antragsteller: Herr Prof. Dr. Born

Titel: Plastizität und Schlaf

Sehr geehrter Herr Prof. Born,

hiermit bestätige ich den Eingang Ihres umfassenden Antrags „Plastizität und Schlaf“ an die DFG bei der Ethik-Kommission. Er umfasst 20 Einzelvorhaben.

Aus meiner Sicht ergeben sich nach vorläufiger Prüfung gegenüber dem Gesamtvorhaben keine prinzipiellen ethischen Bedenken.

Vor Beginn der Durchführung der einzelnen Experimente sind uns die entsprechend konkretisierten und aktualisierten Anträge einzeln zur Beurteilung vorzulegen.

Die Ethik-Kommission wird in allen ethischen Fragen ansprechbar sein.

Für Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr


Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe

Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
Prof. Dr. F. Hohagen
(Psychiatrie)
Prof. Dr. Dominiak
(Pharmakologie)

Frau H. Müller
(Pflege)
Prof. Wessel
(Kinderchirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK)
Herr Schneider
(Vors. Richter am Landgericht Lübeck)
Prof. Schwinger
(Humangenetik)

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

8 Literaturverzeichnis

- Alfarez DN, Wiegert O, Joëls M, Krugers HJ. (2002) *Corticosterone and stress reduce synaptic potentiation in mouse hippocampal slices with mild stimulation.* Neuroscience. 2002;115(4):1119-26.
- Alvarez-Royo P, Clower RP, Zola-Morgan S, Squire LR (1991) *Stereotaxic lesions of the hippocampus in monkeys: determination of surgical coordinates and analysis of lesions using magnetic resonance imaging.* J Neurosci Methods. 1991 Jul;38 (2-3): 223-232
- Asanuma H, Pavlides C. (1997) *Neurobiological basis of motor learning in mammals.* Neuroreport. 1997 Mar 3;8(4):i-vi.
- Aschenbrenner, S., Tucha, S., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test.* Göttingen (Germany): Hogrefe.
- August DA., Levy WB. (1999). *Temporal sequence compression by an Integrate-and-fire Model of Hippocampal Area CA3.* Journal of Computational Neuroscience 6: 71-90
- Bear MF. (1996) *A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex.* Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Nov 26;93(24):13453-9.
- Bear, M.F., Kirkwood, A. (1993) *Neocortical long-term potentiation.* Curr. Opin. Neurobiol., 3, 197-202.
- Bear MF, Singer W. (1986) *Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline.* Nature. 1986 Mar 13-19;320(6058):172-6.
- Bliss, T.V., Collingridge, G.L. (1993) *A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus.* Nature. 1993 Jan 7;361(6407):31-9.

- Bliss TV, Lomo T. (1973) *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path.* J Physiol. 1973 Jul;232(2):331-56. f
- Borbely, A. A. (1998). *Processes underlying sleep regulation.* Horm.Res., 49, 114-117.
- Born J, Rasch B, Gais S (2006) *Sleep to Remember.* Neuroscientist 12: 410-424.
- Born J., Wagner U. (2004). *Memory consolidation during sleep: role of cortisol feedback.* Ann N Y Acad Sci 1032: 198-201
- Buzsáki G. (1996). *The hippocampo-neocortical dialogue.* Cereb Cortex. 1996 Mar-Apr;6(2):81-92.
- Buzsaki G (1998) *Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective.* J Sleep Res 7 Suppl 1: 17-23.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. (1996) *The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia.* Trends Neurosci. 1996 Jan;19(1):19-24.
- Caplan, J. B., Madsen, J. R., Schulze-Bonhage, A., Aschenbrenner-Scheibe, R., Newman, E. L., & Kahana, M. J. (2003). *Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning.* J.Neurosci., 23: 4726-4736.
- Castaldo, V., Krynicki, V., Goldstein, J., (1974). *Sleep stages and verbal memory.* Percept Mot Skills, 39, 1023-1030
- Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P. (2001). *Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum.* Eur J Neurosci. 2001 Mar;13(6):1071-7.
- Dahl, A., (1928) *Über den Einfluss des Schlafens auf das Wiedererkennen.* Psychologische Forschung 11, 290-301

- De Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. (1998). *Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory*. *Nature*. 1998 Aug 20;394(6695):787-90.
- De Quervain DJ., Roozendaal B., Nitsch RM., McGaugh JL., Hock K. (2000). *Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans*. *Nat Neurosci* 3: 313-314
- Dragoi, G. & Buzsaki, G. (2006). *Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies*. *Neuron*, 50: 145-157.
- Drosopoulos S., Schultze C., Fischer S., Born J. (2007). *Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories*. *J Exp Psychol*, In Press
- Dudai Y. (2004) *The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram?* *Annu Rev Psychol*. 2004;55: 51-86. Review.
- Durmer JS, Dinges DF. (2005). *Neurocognitive consequences of sleep deprivation*. *Semin Neurol*. 2005 Mar;25(1):117-29.
- Edagawa Y, Saito H, Abe K. (1998) *Serotonin inhibits the induction of long-term potentiation in rat primary visual cortex*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998 Aug;22(6):983-97.
- Eichenbaum H. (2000) *A cortical-hippocampal system for declarative memory*. *Nat Rev Neurosci*. 2000 Oct;1(1): 41-50. Review.
- Ekstrand BR. (1967). *Effect of sleep on memory*. *J Exp Psychol*. 1967 Sep;75(1):64-72.
- Ekstrand BR, Sullivan MJ, Parker DF, West JN. (1971). *Spontaneous recovery and sleep*. *J Exp Psychol*. 1971 Apr;88(1):142-4.

- Ekstrand BR. (1977). *The Effect of sleep on human long-term memory*. In Drucker Colin, R.R. & Mc Gaugh, J.L. (Eds), *Neurobiology of sleep and memory*. New York: Academic Press, S. 419-438
- Empson, J.A., Clarke, P.R., (1970). *Rapid eye movements and remembering*. *Nature*. 1970 Jul 18;227(5255):287-8.
- Everson CA., Bergmann BM., Rechtschaffen A. (1989) *Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation* *Sleep* 1989 Feb;12(1): 13-21
- Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. (2002). *Sleep forms memory for finger skills*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Sep 3;99(18):11987-91. Epub 2002 Aug 22.
- Fortin, N. J., Agster, K. L., & Eichenbaum, H. B. (2002). *Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events*. *Nat. Neurosci.*, 5: 458-462.
- Foster DJ, Wilson MA (2006) *Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state*. *Nature* 440: 680-683.
- Frey U, Morris RG. (1997) *Synaptic tagging and long-term potentiation*. *Nature*. 1997 Feb 6;385(6616):533-6.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., Born, J., (2000). *Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills*. *Nat Neurosci*. 2000 Dec;3(12):1335-9.
- Gais S., Born J. (2004). *Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep*. *Learn Mem*. 2004 Nov-Dec;11(6): 679-85. Review.
- Garcia R. (2001) *Stress, hippocampal plasticity, and spatial learning*. *Synapse*. 2001 Jun 1;40(3):180-3.
- Gorchetchnikov A, Grossberg S. (2007), *Space, time and learning in the hippocampus: how fine spatial and temporal scales are expanded into population codes for behavioral control*. *Neural Netw*. 2007 Mar;20(2):182-93. Epub 2007 Jan 11.

- Graves, E.A., (1936). *The effect on sleep upon retention*. J Exp Psychol, 19, 316-322
- Grieser C, Greenberg R, Harrison RH.(1972). *The adaptive function of sleep: the differential effects of sleep and dreaming on recall*. J Abnorm Psychol. 1972 Dec;80(3):280-6.
- Harrison Y, Horne JA., (2000), *Sleep loss and temporal memory*. Q J Exp Psychol A. 2000 Feb;53(1):271-9.
- Hebb, D (1949): *The Organization of Behavior: a neuropsychological approach*. New York: Wiley
- Heine, R. (1914). *Über Wiedererkennen und rückwirkende Hemmung*. Z Psychol, 68, 161-236
- Hirase H, Czurkó A, Csicsvari J, Buzsáki G. (1999). *Firing rate and theta-phase coding by hippocampal pyramidal neurons during 'space clamping'*. Eur J Neurosci. 1999 Dec;11(12):4373-80.
- Hirase H, Leinekugel X, Czurkó A, Csicsvari J, Buzsáki G. (2004). *Firing rates of hippocampal neurons are preserved during subsequent sleep episodes and modified by novel awake experience*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jul 31;98(16):9386-90. Epub 2001 Jul 24.
- Horne JA, McGrath MJ. (1984). *The consolidation hypothesis for REM sleep function: stress and other confounding factors--a review*. Biol Psychol. 1984 May;18(3):165-84.
- Idzikowski, C. (1984). *Sleep and memory*. British Journal of Psychology 1984 Nov;75 (Pt 4): 439-49.
- James, W. (1890): *Principles of Psychology*. London: Macmillan
- Jenkins, J.G. & Dallenbach, K.M. (1924). *Oblivience during sleep and waking*. American Journal of Psychology 35: 605 – 612.

- Kahana MJ. (1996). *Assosiative retrieval process in free recall*. Mem Cognit 24: 103-109
- Kahana, M. J. (2002). *Assosiative symmetrie and memory theory*. Mem. Cognit. 30: 823-840
- Kahana, M. J. & Caplan, J. B. (2002). *Assosiative asymmetry in probed recall of serial Lists*. Mem. Cognit. 30: 841-849.
- Kirkwood A, Rozas C, Kirkwood J, Perez F, Bear MF. (1999) *Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine*. J Neurosci. 1999 Mar 1;19(5):1599-609.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. (1989) *Salivary cortisol in psychobiological research: an overview*. Neuropsychobiology. 1989;22(3):150-69.
- Larson J, Lynch G. (1988) *Role of N-methyl-D-aspartate receptors in the induction of synaptic potentiation by burst stimulation patterned after the hippocampal theta-rhythm*. Brain Res. 1988 Feb 16;441(1-2):111-8.
- Lee, A.K. & Wilson, M.A. (2002). *Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep*. Neuron 36: 1183-1194
- Lewin, I., Glaubman, H., (1975). *The effect of REM deprivation: is it detrimental, beneficial, or neutral?* Psychophysiology. 1975 May;12(3):349-53.
- Li S-C, Lewandowsky S. (1995). *Forward and backward recall: Different retrieval processes*. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition 21: 837-847
- Lisman JE, Talamini LM, Raffone A (2005) *Recall of memory sequences by interaction of the dentate and CA3: a revised model of the phase precession*. Neural Netw 18: 1191-1201.

- Malenka RC, Nicoll RA. (1999) *Long-term potentiation--a decade of progress?* Science. 1999 Sep 17;285(5435):1870-4.
- Marshall L, Born J. (2007) *The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation.* Trends Cogn Sci. 2007 Oct;11(10):442-50.
- Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. (2000) *Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis.* Annu Rev Neurosci. 2000;23:649-711.
- McClelland JL., McNaughton BL., O'Reilly RC. (1995) *Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory.* Psychol Rev. 1995 Jul;102(3):419-57.
- McGaugh JL. *Memory – a century of consolidation.* Science 2000; 287: 248-51.
- McGaugh JL, Roozendaal B. (2002) *Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain.* Curr Opin Neurobiol. 2002 Apr;12(2):205-10.
- Müller, G.E., Pilzecker, A. (1900). *Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis.* Z. Psychol., 1, 1-300
- Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J. & Buzsáki, G. (1999). *Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus.* J. Neurosci. 19: 9497-9507
- Orban P, Rauchs G, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, Peigneux P., (2006), *Sleep after spatial learning promotes covert reorganization of brain activity.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 May 2;103(18):7124-9. Epub 2006 Apr 24.
- 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. 2004 Oct 28;44(3): 535-45.

- Pittenger C, Kandel E. (1998) *A genetic switch for long-term memory*. C R Acad Sci III. 1998 Feb-Mar;321(2-3):91-6.
- Plihal, W., Born, J., (1997). *Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory*. J. Cogn Neurosci. 9: 534-547.
- Plihal, W., & Born, J., (1999). *Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory*. Psychophysiology. 1999 Sep;36(5):571-82.
- Plihal, W., Born, J., (1999). *Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release* Neuroreport 1999 Sep 9;10(13): 2741-2747
- Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. (1997) *Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity*. Life Sci. 1997;61(26):2539-49.
- Rasch B, Buchel C, Gais S, Born J (2007) *Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation*. Science 315: 1426-1429.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects* (N.I.H. Publication No. 204, Maryland).
- Richardson, A., & Gough, J.E., (1963). *The long range effect of sleep on retention*. Australian Journal of Psychology, 15, 37-41
- Rubin, D. C. (1983). *Associative asymmetry, availability, and retrieval*. Mem. Cognit. 11: 83-92
- Sampson, H., (1965). *Deprivation of dreaming Sleep by two Methods. I. Compensatory REM Time*. Arch Gen Psychiatry. 1965 Jul;13:79-86.

- Schmidt, R.F., Lang, F., Thews, G. (2005) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. S 204 – 215, Heidelberg (Germany): Springer
- Siegel JM. (2001). *The REM sleep-memory consolidation hypothesis*. Science. 2001 Nov 2;294(5544):1058-63.
- Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., Wilson, M.A., Barnes, C.A. (1996) *Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences*. Hippocampus. 1996;6(2):149-72.
- Squire, L.R., (1992). *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*. Psychol Rev, 99, 195-231
- Squire, L.R. & Zola, S.M., (1996). *Structure and function of declarative and ondeclarative memory systems*. Proc Natl Acad Sci U S A, 93, 13515-13522.
- Squire, L.R. & Zola-Morgan, S. (1991). *The medial temporal lobe memory system*. Science,253, 1380-1386.
- Thomas JG., Milner HR., Haberland KF. (2003). *Forward and backward recall: Different response time patterns, same retrieval order*. Psychological Science 14: 169-174
- Tilley, A.J., Empson, J.A., (1978). *REM sleep and memory consolidation*. Biol Psychol. 1978 Jun;6(4):293-300.
- Tononi G, Cirelli C (2006) *Sleep function and synaptic homeostasis*. Sleep Med Rev 10:49-62.
- Tulving E. Study of memory: *Processes and systems*. In: Foster JK, Jelicic M (eds). Memory: Systems, process, or function? Oxford: Oxford University Press 1999; 11-30.
- Van Ormer, E.B., (1932). *Retention after intervals of sleep and waking*. Arch Psychol, 21, 1-49

- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. (1997) *Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory*. Science. 1997 Jul 18;277(5324):376-80.
- Wagner U, Fischer S, Born J. (2002). *Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep*. Psychosom Med. 2002 Jul-Aug;64(4):627-34.
- Wagner, U., Degirmenci M., Drosopoulos S., Perras B., Born J. (2005). *Effects of cortisol suppression on sleep-associated consolidation of neutral and emotional memories*. Biol Psychiatry 58: 885-893
- Walker, M.P., Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R. (2002). *Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning*. Neuron. 2002 Jul 3;35(1):205-11.
- Ward (2003) *Encoding and the frontal lobes: A dissociation between retrograde and anterograde memories*. Cortex. 2003 Sep-Dec;39(4-5):791-812.
- Wilson MA, McNaughton BL (1994) *Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep*. Science 265: 676-679.
- 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*. J Exp Psychol. 1971 Jun;88(3):361-6
- Youngblood, B.D., Zhou, J., Smagin, G.N., Ryan, D.H., Harris, R.B. (1997) *Sleep deprivation by the "flower pot" technique and spatial reference memory*. Physiol Behav. 1997 Feb;61(2):249-56
- Zola-Morgan, S. (1986) *Human Amnesia and the Medial Temporal Region: Enduring Memory Impairment Following a Bilateral Lesion Limited to Field CA1 of the Hippocampus*. J Neurosci 6:2950

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die an der Entstehung und Verwirklichung dieser Dissertation mitgewirkt haben.

Dies sind vor allem mein Doktorvater Prof. Dr. Jan Born und mein Betreuer Dr. Spyridion Drosopoulos, welche mich immer vorbildlich unterstützt haben und mir mit Rat zur Seite standen.

Auch den Probanden dieser Studie möchte ich an dieser Stelle für ihre Unterstützung danken.

Des Weiteren bin ich den Mitarbeitern des Instituts für Neuroendokrinologie dankbar für alle anregenden Diskussionen und Erklärungen, im Besonderen Ines Wilhelm und Susanne Diekelmann.

Den Mitarbeitern des Neuroendokrino-logischen Labors möchte ich für die Analysierung der Speichelkortisolproben danken.

Ich danke auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft, welche durch die Einrichtung des SFB 654 „Plasticity and Sleep“ die finanzielle Basis für diese Dissertation bildete.

Meinen Eltern Dieter und Gisela Vahlenkamp möchte ich an dieser Stelle noch einmal nachhaltig für die finanzielle Unterstützung während des gesamten Studiums danken. Dem Rest der Familie sei für die mentale Unterstützung gedankt.

Zuletzt dient mein größter Dank natürlich meiner Frau Leona, die mir stets den Rücken freigehalten hat und mich auch in schwierigen Zeiten unterstützte, obwohl sie und unsere beiden Kinder Hanna und Jannes die ein oder andere anstrengende Nacht alleine verbringen mussten, weil der Papa wieder im Schlaflabor war.

10 Lebenslauf

11 Publikationsliste

11.1 Originalarbeiten

Drosopoulos S, Windau E, Wagner U, Born J. (2007), *Sleep enforces the temporal order in memory*. PLoS ONE. 2007 Apr 18; 2:e376.

11.2 Kongressbeiträge

Drosopoulos, S., **Vahlenkamp, E.**, Ebeling, C., Born, J., (2006), *Sleep "renders" information*. Abstract für das 5th Dutch Endo-Neuro-Psycho Meeting

Drosopoulos, S., **Vahlenkamp, E.**, Wilhelm, I., Wagner, U., Born, J., (2006), *Sleep "renders" memory in a forward direction*. Vortrag auf dem 18th Congress of the European Sleep Research Society in Innsbruck