

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

---

**Der Effekt des Noradrenalin  
Wiederaufnahmehemmers Reboxetin auf die  
Gedächtniskonsolidierung im Schlaf**

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

**vorgelegt von  
Eva-Maria Wiege  
geboren am 27.01.1983  
in Hamburg**

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

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. J.-M. Brand

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.09.2009

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 SCHLAF .....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Schlafstadien .....	3
1.1.2 Schlafarchitektur .....	4
1.1.3 Neurotransmitter / Endokrine Veränderungen und Schlaf .....	5
<b>1.2 GEDÄCHTNIS .....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Gedächtnisbildung .....	9
1.2.2 Langzeitpotenzierung .....	11
1.2.3 Olfaktorisches Gedächtnis .....	12
<b>1.3 DIE BEEINFLUSSUNG DER GEDÄCHTNISKONSOLIDIERUNG DURCH DEN SCHLAF .....</b>	<b>13</b>
1.3.1 Schlaf fördert die Gedächtniskonsolidierung .....	13
1.3.2 „Zweiteilungstheorie“ .....	14
1.3.3 Prozedurale Gedächtniskonsolidierung und REM-Schlaf .....	15
1.3.4 Mögliche Erklärungen für die Dissoziation der Studienergebnisse im Zusammenhang mit dem prozeduralen Gedächtnis .....	19
1.3.5 Argumente gegen eine Bedeutung des REM-Schlafs für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung .....	23
<b>1.4 NORADRENALIN .....</b>	<b>27</b>
1.4.1 Noradrenalin und Schlaf .....	29
1.4.2 Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer und Schlaf .....	29
1.4.3 Noradrenalin und Gedächtnis .....	31
<b>1.5 HYPOTHESE .....</b>	<b>34</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>36</b>
<b>2.1 PROBANDEN .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2 VERSUCHSABLAUF .....</b>	<b>37</b>
<b>2.3 GEDÄCHTNISTESTS .....</b>	<b>40</b>
2.3.1 Prozedurales Gedächtnis / Fingersequenztest .....	41
2.3.2 Prozedurales Gedächtnis / Spiegelzeichnen .....	42
2.3.3 Deklaratives Gedächtnis / Wortpaare Lernen .....	43
2.3.4 Olfaktorisches Gedächtnis / Geruchslernen .....	44
<b>2.4 REBOXETIN (EDRONAX) .....</b>	<b>45</b>
<b>2.5 EEG .....</b>	<b>49</b>
<b>2.6 BLUTPARAMETER .....</b>	<b>53</b>
<b>2.7 METHODEN ZUM AUSSCHLUSS VON STÖRFAKTOREN .....</b>	<b>55</b>
2.7.1 Screening - Fragebögen .....	55
2.7.2 Reaktionszeittest .....	56
2.7.3 Multidimensional - Mood - Questionnaire .....	56
2.7.4 Schlafqualitätsfragebogen/Actiwatch .....	57
<b>2.8 STATISTIK .....</b>	<b>57</b>
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>58</b>
<b>3.1 SCHLAFPARAMETER .....</b>	<b>58</b>
3.1.1 Schlafparameter in Nacht 1 .....	58
3.1.2 Schlafparameter in Nacht 2 .....	60
<b>3.2 GEDÄCHTNISTESTS .....</b>	<b>60</b>
3.2.1 Spiegelzeichnen .....	60
3.2.2 Fingersequenztest .....	63
3.2.3 Wortpaare Lernen .....	65
3.2.4 Geruchslernen .....	66
<b>3.3 REAKTIONSZEIT .....</b>	<b>68</b>
<b>3.4 STIMMUNGSFRAGEBOGEN .....</b>	<b>69</b>
<b>3.5 BLUTPARAMETER .....</b>	<b>71</b>
3.5.1 ACTH-Konzentrationen .....	71
3.5.2 Cortisol-Konzentrationen .....	73
3.5.3 GH-Konzentrationen .....	75

3.5.4 Noradrenalin-Konzentrationen.....	76
<b>3.6 SCHLAFQUALITÄT.....</b>	<b>77</b>
3.6.1 Subjektive Schlafqualität in Nacht 1.....	77
3.6.2 Subjektive Schlafqualität in Nacht 2.....	78
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>80</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>93</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>95</b>
<b>7. ANHANG .....</b>	<b>107</b>
<b>7.1 TABELLEN .....</b>	<b>107</b>
7.1.1 Versuchsablauf im Überblick.....	107
7.1.2 Subjektive Schlafqualität in Nacht 1.....	108
7.1.3 Subjektive Schlafqualität in Nacht 2.....	108
7.1.4 Ergebnisse des Reaktionszeittest .....	109
7.1.5 Ergebnisse des MMQ.....	109
7.1.6 verwendete Filter bei EEG, EEG, EMG .....	110
7.1.7 Listen der Wortpaare.....	110
7.1.8 Liste der Geruchsstoffe .....	111
<b>7.2 FRAGEBÖGEN .....</b>	<b>113</b>
7.2.1 Medizinischer Fragebogen.....	113
7.2.2 Schlafqualitätsfragebogen.....	116
7.2.3 MMQ - Fragebogen .....	118
7.2.4 Aufmerksamkeitsfragebogen / Brown ADD- Skala.....	120
7.3.5 Depressionsfragebogen / Beck`sche Depressionsskala.....	122
<b>8. DANKSAGUNGEN.....</b>	<b>124</b>
<b>9. LEBENSLAUF .....</b>	<b>125</b>

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 :	PHYSIOLOGISCHES HYPNOGRAMM .....	5
ABBILDUNG 2 :	ASSOZIATION DER NEUROTRANSMITTER ACETYLCHOLIN, NORADRENALIN UND SEROTONIN MIT DEN EINZELNEN SCHLAFPHASEN (NACH HASSELMO 1999) .....	6
ABBILDUNG 3 :	DARSTELLUNG DES LANGZEITGEDÄCHTNISSES (NACH SQUIRE UND ZOLA 1996).....	9
ABBILDUNG 4 :	STRUKTURFORMEL VON NORADRENALIN.....	27
ABBILDUNG 5 :	ÜBERBLICK ÜBER DEN ABLAUF DER EXPERIMENTALNÄCHTE .....	40
ABBILDUNG 6 :	APPARATUR ZUM SPIEGELZEICHNEN .....	42
ABBILDUNG 7 :	VERSUCHSFIGUREN FÜR DAS SPIEGELZEICHNEN .....	43
ABBILDUNG 8 :	STRUKTURFORMEL VON REBOXETIN .....	46
ABBILDUNG 9 :	SCHEMA FÜR DIE LOKALISATION DER EEG, EOG UND EMG ELEKTRODEN.....	50
ABBILDUNG 10 :	ANTEIL DER EINZELNEN SCHLAFPHASEN AN DER GESAMTSCHLAFDAUER IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN .....	59
ABBILDUNG 11 :	LERNERFOLG DER GESCHWINDIGKEIT BEIM SPIEGELZEICHNEN .....	62
ABBILDUNG 12 :	LERNERFOLG DER GENAUIGKEIT BEIM SPIEGELZEICHNEN .....	62
ABBILDUNG 13 :	LERNERFOLG DER GESCHWINDIGKEIT BEIM FINGERSEQUENZTEST.....	64
ABBILDUNG 14 :	LERNERFOLG DER GENAUIGKEIT BEIM FINGERSEQUENZTEST .....	64
ABBILDUNG 15 :	LERNERFOLG BEIM WORTPAARE LERNEN .....	66
ABBILDUNG 16 :	LERNERFOLG BEIM GERUCHSLERNEN.....	68
ABBILDUNG 17 :	REAKTIONSZEITEN IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN.....	69
ABBILDUNG 18 :	WACHHEIT/MÜDIGKEIT IM MMQ IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN .....	70
ABBILDUNG 19 :	ZUFRIEDENHEIT/UNZUFRIEDENHEIT IM MMQ IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN.....	70
ABBILDUNG 20 :	RUHE/RUHELOSIGKEIT IM MMQ IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN.....	71
ABBILDUNG 21 :	KONZENTRATIONSVERLAUF VON ACTH ( PLACEBO IM VERGLEICH REBOXETIN) .....	73
ABBILDUNG 22 :	KONZENTRATIONSVERLAUF VON CORTISOL (PLACEBO IM VERGLEICH REBOXETIN).....	74
ABBILDUNG 23 :	KONZENTRATIONSVERLAUF VON GH (PLACEBO IM VERGLEICH REBOXETIN) .....	76
ABBILDUNG 24 :	KONZENTRATIONSVERLAUF VON NORADRENALIN (PLACEBO IM VERGLEICH REBOXETIN) .....	77
ABBILDUNG 25 :	SUBJEKTIVE SCHLAFQUALITÄT IN DER EXPERIMENTALNACHT.....	78
ABBILDUNG 26 :	SUBJEKTIVE SCHLAFQUALITÄT IN DER 2.VERSUCHSNACHT .....	79

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 :	VEREINFACHTE ÜBERSICHT ÜBER DIE SCHLAFSTADIEN (NACH RECHTSCHAFFEN UND KALES 1968).....	4
TABELLE 2 :	PHARMKOKINETISCHE PARAMETER VON REBOXETIN .....	47
TABELLE 3 :	ÜBERBLICK ÜBER DIE NEBENWIRKUNGEN VON REBOXETIN .....	48
TABELLE 4 :	SCHLAFPARAMETER IN NACHT 1 IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN.....	58
TABELLE 5 :	SCHLAFPARAMETER IN NACHT 2 IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN.....	60
TABELLE 6 :	ERGEBNISSE BEIM SPIEGELZEICHNEN .....	61
TABELLE 7 :	ERGEBNISSE BEIM FINGERSEQUENZTEST.....	63
TABELLE 8 :	ERGEBNISSE BEI DER FINGERSEQUENZTEST- KONTROLLE .....	65
TABELLE 9 :	ERGEBNISSE BEIM WORTPAARE LERNEN .....	65
TABELLE 10 :	ERGEBNISSE BEIM GERUCHSLERNEN.....	68
TABELLE 11 :	ACTH KONZENTRATIONEN IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN .....	72
TABELLE 12 :	CORTISOL KONZENTRATIONEN IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN .....	73
TABELLE 13 :	GH KONZENTRATIONEN IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN .....	75
TABELLE 14 :	NORADRENALIN KONZENTRATIONEN IM VERGLEICH PLACEBO VERSUS REBOXETIN .....	76
TABELLE 15 :	VERSUCHSABLAUF IM ÜBERBLICK.....	107
TABELLE 16 :	SUBJEKTIVE SCHLAFQUALITÄT IN NACHT 1 .....	108
TABELLE 17 :	SUBJEKTIVE SCHLAFQUALITÄT IN NACHT 2.....	109
TABELLE 18 :	ERGEBNISSE DES REAKTIONSZEITTEST. ....	109
TABELLE 19 :	ERGEBNISSE DES MMQ .....	110
TABELLE 20 :	VERWENDETE FILTER BEI EEG, EOG UND EMG .....	110
TABELLE 21 :	LISTEN DER WORTPAARE .....	111
TABELLE 22 :	LISTE DER GERUCHSSTOFFE (NACH SULMONT, 2002).....	112

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotonin
ACH	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit/-Hyperaktivitätsstörung
AMPA	Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure
COMT	Catechol-o-methyltransferase
CYP	Cytochrom P450
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GH	Wachstumshormon, Somatotropin (Growth Hormone)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transamininase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HPA- Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (Levodopa)
LDP	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
MAO	Monoaminoxidase
MAPK	Mitogen aktivierende Proteinkinase
MMQ	Multidimensional-Mood-Questionnaire
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen Emissions Tomographie
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung (post traumatic stress disorder)
REM	Rapid-Eye-Movement
S 1 – S 4	Schlafstadium 1- 4
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (Standard error of the mean)
SNRI	selektiver Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer
SWS	Tiefschlaf (Slow-Wave-Sleep)
TZA	Trizyklische Antidepressiva
ZNS	Zentralnervensystem
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase

## 1. Einleitung

Dem Schlaf wird eine besondere Rolle in der Gedächtniskonsolidierung zugeschrieben. Grundsätzlich geht man davon aus, dass Schlaf die Gedächtniskonsolidierung fördert. Umstritten bleibt, welche Schlafphase welchen Teil des Gedächtnisses beeinflusst. Verschiedene Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Konsolidierung komplexer prozeduraler Gedächtnisaufgaben und der REM-Schlafphase hin (Buchegger et al., 1991; Karni et al., 1994; Plihal und Born, 1997, 1999; Maquet et al., 2000; Fischer et al., 2002; Mednick et al., 2002, 2003; Smith et al., 2004a; u. a.), während das deklarative Gedächtnis eher vom Tiefschlaf profitiert (Yaroush et al., 1971; Barrett und Ekstrand, 1972; Fowler et al., 1973; Wilson und McNaughton, 1994; Gais et al., 2002; Gais und Born, 2004; Peigneux et al., 2004; Marshall und Born, 2007; u. a.). Eines der Hauptargumente gegen eine Bedeutung des REM-Schlafs für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung ergibt sich aus Beobachtungen kognitiver Funktionen unter antidepressiver Medikation. Trotz einer deutlichen REM-Schlafdeprivation konnte bei Patienten keine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen festgestellt werden (Vertes, 2004). Allerdings liegen bisher keine systematischen Untersuchungen zu diesem Thema an gesunden Probanden vor, die spezifisch den Prozess der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung betrachtet haben (Walker und Stickgold, 2004). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit dieser Arbeit, welche sich dem Einfluss antidepressiver Medikation und einer daraus resultierenden REM-Schlafdeprivation auf die Konsolidierung komplexer prozeduraler Aufgaben widmet. Die Verwendung des selektiven Noradrenalin Wiederaufnahmehemmers (SNRI) Reboxetin dient in diesem Zusammenhang zur Veränderung der Schlafarchitektur, insbesondere zur Unterdrückung des REM-Schlafs.

Die Einleitung gibt einen theoretischen Hintergrund in Form eines Überblicks über den Schlaf, das Gedächtnis und die Gedächtnisbildung im Allgemeinen. Ergänzend dazu wird der Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis anhand der heutigen Studienlage vorgestellt sowie der Einfluss des noradrenergen Systems bzw. der Einfluss von Reboxetin auf die Schlafarchitektur beschrieben. Daraus werden die spezifische Fragestellung und Hypothesen aufgestellt.

## **1.1 Schlaf**

Schlaf ist ein Zustand äußerer Ruhe, welcher durch eine Änderung der Bewusstseinslage, eine Umstellung von vegetativen Körperfunktionen und eine verminderte Reaktionsfähigkeit auf externe Stimuli gekennzeichnet ist. Der Schlaf unterliegt einem 24 stündigen zirkadianen Rhythmus, der durch den Nucleus suprachiasmaticus des ventralen Hypothalamus reguliert wird (Green und Menaker, 2003; Tosini et al., 2008).

Die Funktionen des Schlafs sind bis heute nicht vollständig geklärt. Die Bedeutsamkeit von gesundem Schlaf zeigt sich in Schlafdeprivations-Versuchen. In Tierversuchen konnten durch Schlafentzug Verhaltensauffälligkeiten und Funktionsstörungen hervorgerufen werden, welche schließlich zum Tod führten (Horne, 1988; Everson et al., 1989; Rechtschaffen et al., 1989). Entscheidenden Einfluss scheint der Schlaf auf Stoffwechselfunktionen (Ryan et al., 1989), auf die Temperatur, auf das endokrine System sowie auf das Immunsystem zu besitzen (Horne, 1988). Ferner wird ein Einfluss auf die Energiekonservierung des Körpers (Berger und Phillips, 1995; Siegel, 2005) und die Thermoregulation des Gehirns (McGinty und Szymusiak, 1990) angenommen. Insgesamt geht man von einer restaurativen Funktion des Schlafs aus (Siegel, 2005). Allerdings heben neuere Arbeiten die Bedeutung des Schlafs für plastische Prozesse

im Gehirn, insbesondere für die Gedächtniskonsolidierung hervor (Horne 1988; Plihal und Born, 1997; Maquet et al., 2002; Walker und Stickgold, 2004). Inhaltlich konzentriert sich diese Arbeit ausschließlich auf diese Funktion des Schlafs.

### 1.1.1 Schlafstadien

Nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) lässt sich der Schlaf in fünf verschiedene Schlafstadien einteilen, welche sich abwechseln und in einem ultradianen Rhythmus zyklisch wiederholen. Mit Hilfe von polysomnographischen Aufzeichnungen lassen sich anhand von EEG, EOG, und EMG die Schlafphasen einteilen. Neben dem Wachzustand, welcher durch einen hohen Anteil an  $\alpha$ -Wellen mit einer Frequenz von 8-13 Hz, einem erhöhten Muskeltonus und dem Auftreten von Augenbewegungen gekennzeichnet ist, stellt das Schlafstadium 1 (S1) das Einschlafstadium dar. Neben einem Absinken der  $\alpha$ -Wellen auf unter 50 % verringert sich auch der Muskeltonus. Das Schlafstadium 2 (S2) ist charakterisiert durch das Auftreten von Schlafspindeln sowie K-Komplexen. Zusammen mit S1 bildet S2 den leichten Schlaf. Der Tiefschlaf (Slow-Wave-Sleep, SWS) umfasst Schlafstadium 3 (S3) und 4 (S4). In diesen beiden Schlafstadien lassen sich  $\delta$ -Wellen mit hohen Amplituden und einer Frequenz von 1-4 Hz identifizieren. Diese 4 Schlafphasen bilden den Non-REM-Schlaf, welche dem REM-Schlaf gegenüberstehen. Die REM-Schlafphase ist durch einen niedrigeren Muskeltonus sowie durch schnelle REM spezifische Augenbewegungen (Rapid Eye Movement) gekennzeichnet. Das EEG gleicht in dieser Phase dem des Wachstadiums. Aus diesem Grund wird der REM-Schlaf oft auch als paradoxer Schlaf bezeichnet. Tab. 1 gibt eine Übersicht über alle Schlafphasen und die dazugehörigen Kriterien. Eine detaillierte Definition findet sich in Kap. 2.5.

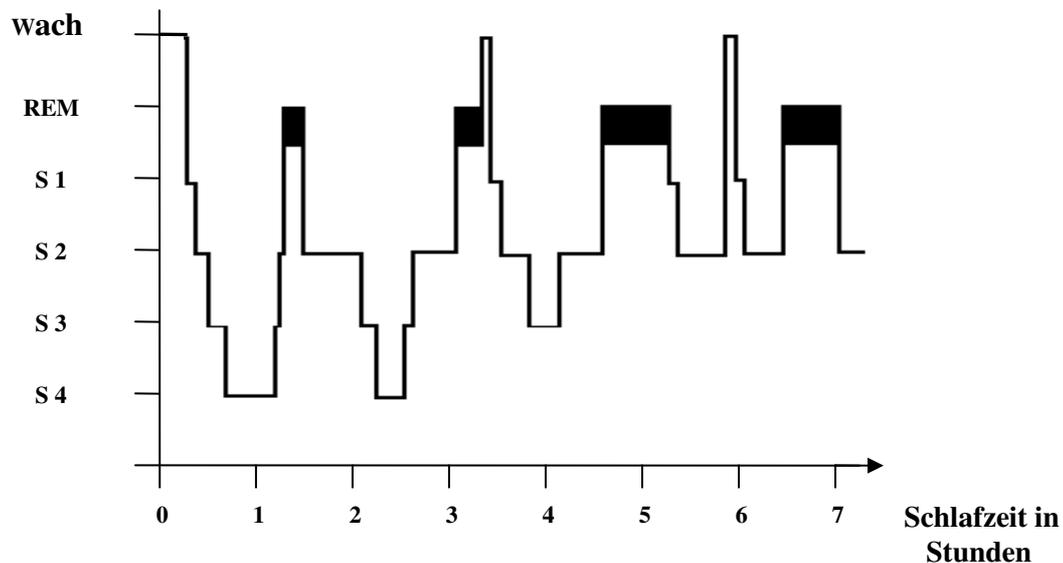
Schlafstadien	Hirnstromwellen (EEG)	Augenmuskeln (EOG)	Mentale Muskulatur (EMG)	Anteil an Gesamtschlaf
<b>Wach</b>	$\alpha$ -(8-13 Hz) und $\beta$ -Wellen (15-35 Hz)	rasche Augenbewegungen	hoher Muskeltonus	5%
<b>Stadium 1</b>	$\alpha$ -Wellen < 50%, unregelmäßige Aktivität (4-7 Hz)	langsame, rollende Augenbewegungen	Muskeltonus geringer als im Wachzustand	5-10%
<b>Stadium 2</b>	Schlafspindeln (12-14 Hz) und K-Komplexe	keine Augenbewegungen	Muskeltonus geringer als im Wachzustand	50%
<b>Stadium 3/4</b>	$\delta$ -Wellen (1-4 Hz)	keine Augenbewegungen	Muskeltonus gering	20%
<b>REM</b>	$\beta$ -Muster mit $\alpha$ - und $\theta$ -Wellen; gleicht dem EEG im Wachzustand	rasche REM-spezifische Augenbewegungen	Muskeltonus geringer als in allen anderen Stadien	20-25%

Tabelle 1: vereinfachte Übersicht über die Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales 1968

### 1.1.2 Schlafarchitektur

Als Schlafarchitektur bezeichnet man die zeitliche Reihenfolge und Anordnung der einzelnen Schlafstadien während der Nacht. Alle Schlafphasen wechseln sich im Verlauf des Schlafs zyklisch ab. Es werden 4 bis 6 Zyklen durchlaufen, von denen jeder einzelne etwa 90 - 100 Minuten andauert. Charakteristisch ist eine Veränderung der Zusammensetzung der Zyklen im Verlauf der Nacht. Während in der ersten Nachthälfte der SWS überwiegt, welcher sich mit kürzeren REM-Phasen abwechselt, nimmt der REM-Schlaf zum Ende der Nacht hin zu und die einzelnen REM-Abschnitte verlängern sich [s. Abb.1].

## Schlafstadien



Wach-Regulation beteiligt. Während des Schlafs finden sich erniedrigte Konzentrationen von Noradrenalin mit einem Minimum in den REM-Schlafphasen (Rasch et al., 2007).

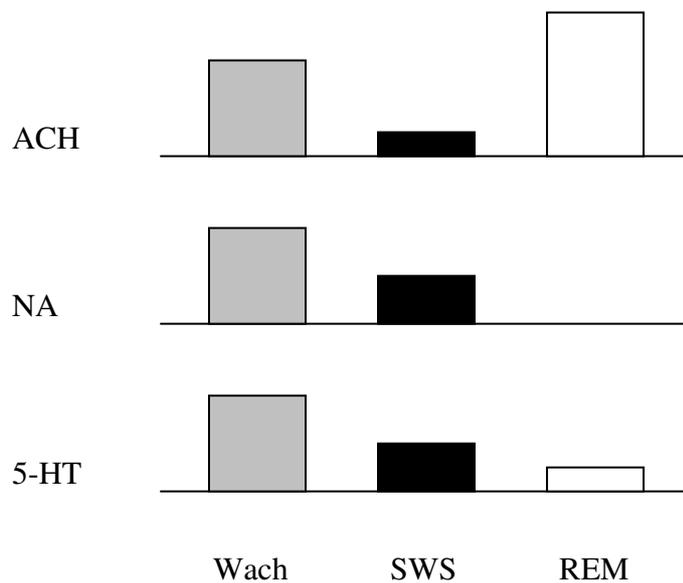


Abbildung 2 : Assoziation der Neurotransmitterkonzentrationen von Acetylcholin (ACH), Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) mit dem SWS, der REM-Phase und der Wachphase (nach Hasselmo, 1999). Die Höhe der einzelnen Balken spiegelt die Höhe der Neurotransmitterkonzentrationen wider.

Neben den Veränderungen der Neurotransmitterkonzentrationen während des Schlafs lassen sich spezifische Veränderungen hinsichtlich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) sowie der somatotropen Achse feststellen. Die HPA-Achse und die somatotrope Achse sind unter anderem für die Ausschüttung von Cortisol und Wachstumshormon (GH) verantwortlich. Die Aktivität der Hormone beider Achsen zeigt einen entgegengesetzten Verlauf während des Schlafs. Die Konzentration von GH ist eng assoziiert mit dem Auftreten des SWS, wobei ein Maximum der Konzentration kurz nach dem Beginn der ersten SWS-Phase zu beobachten ist (Born et al., 1988; Bierwolf et al., 1997; Born und Fehm, 1998; Luboshitzky, 2000). Spiegelbildlich dazu verhält sich die Konzentration von Cortisol, welche in der ersten Nachthälfte ein

Minimum (Nadir) erreicht. Insgesamt lässt sich eng assoziiert mit dem SWS eine Inhibition der HPA-Achse feststellen (Bierwolf et al., 1997; Born und Fehm, 1998).

## 1.2 Gedächtnis

Unter Gedächtnis versteht man die Fähigkeit des Nervensystems aufgenommene Informationen zu speichern, diese zu ordnen und zu reproduzieren. Je nach Dauer der Speicherung von Informationen unterscheidet man zwischen dem sensorischen Gedächtnis, dem Kurzzeitgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis. Das sensorische Gedächtnis speichert Informationen über eine Dauer von Millisekunden bis zu Sekunden, während im Kurzzeitgedächtnis Informationen über Minuten und im Langzeitgedächtnis Informationen über Jahre gespeichert werden. Es wird im Folgenden nur auf das Langzeitgedächtnis eingegangen, da nur dieses Gedächtnissystem für die Arbeit relevant ist.

Das Langzeitgedächtnis lässt sich nach Art der Gedächtnisinhalte in das deklarative (explizite) und das non-deklarative (implizite) Gedächtnis einteilen (Cohen et al., 1985; 1997; Squire et al., 1990, 1993; Squire 1992, 1998; Squire und Zola, 1996b; s. Abb.3). Im deklarativen Gedächtnis werden autobiographische Fakten und Ereignisse (episodisches Gedächtnis) (Tulving, 1987) sowie von der Person unabhängige allgemein gültige Fakten (semantisches Gedächtnis) gespeichert. Typische Aufgaben, welche die deklarative Gedächtnisleistung repräsentieren sind beispielsweise das Erlernen von Wortpaaren oder Bildern. Das non-deklarative Gedächtnis umfasst verschiedene Gedächtnissubsysteme [s. Abb.3]. Das prozedurale Gedächtnis bildet zusammen mit dem „Priming“ (=Bahnen; Exposition mit einem Stimulus erleichtert die spätere Aufnahme und das Identifizieren früherer wahrgenommener Informationen oder ähnlicher Stimuli), der Konditionierung (Pavlov 1927), der Habituation, u. a. das non-deklarative Gedächtnissystem. Im prozeduralen Gedächtnis werden motorische und sensorische Fertigkeiten gespeichert wie

beispielsweise das Fahrradfahren oder das Erlernen eines Musikinstruments. Prototypische Aufgaben zur Überprüfung des prozeduralen Gedächtnisses sind das Spiegelzeichnen oder Spiegellesen und Fingersequenzaufgaben.

Die deklarative Gedächtnisbildung unterliegt der bewussten Kontrolle (explizit), wohingegen die non-deklarative Gedächtnisbildung auch unbewusst (implizit) ablaufen kann. Der Hippocampus ist die entscheidende anatomische Struktur für die deklarative Gedächtnisbildung. Im Gegensatz dazu lassen sich im prozeduralen Gedächtnis Hippocampus unabhängig Informationen speichern. Diesen Aspekt verdeutlichen Studien mit Patienten und Versuchstieren, welche Hippocampusläsionen aufwiesen. Die Patienten und Versuchstiere zeigten deutliche Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses, wohingegen die prozeduralen Gedächtnisleistungen erhalten blieben (Cohen et al., 1999; Squire und Zola, 1996a; Zola et al., 2000). Dem non-deklarativen Gedächtnis, welches als Hippocampus unabhängig gilt, lässt sich keine einheitliche Struktur des Gehirns zuordnen. Beteiligt an der non-deklarativen Gedächtnisbildung sind unter anderem die Basalganglien, das Cerebellum, die Amygdala und der Neokortex [s. Abb.3].

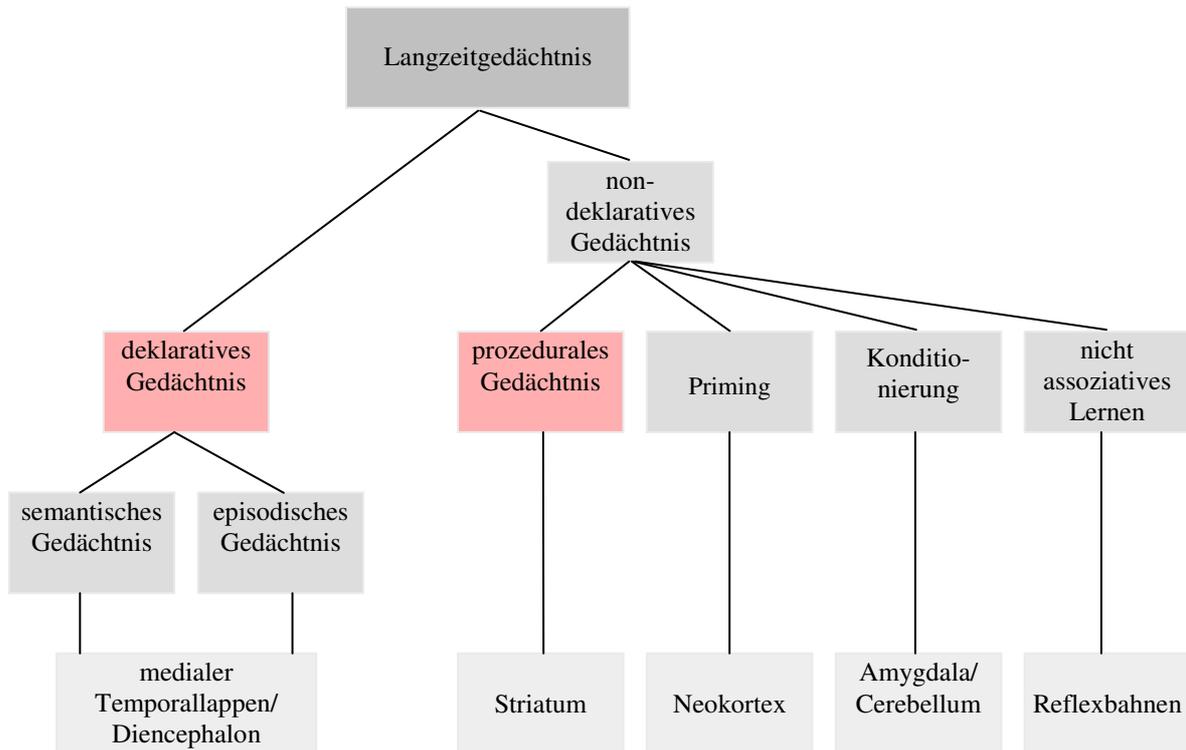


Abbildung 3 : vereinfachte Darstellung des Langzeitgedächtnisses und der Einteilung in seine Subsysteme (nach Squire und Zola 1996). Die für diese Arbeit entscheidenden Gedächtnissubsysteme (deklaratives und prozedurales Gedächtnis) sind rot markiert.

### 1.2.1 Gedächtnisbildung

Die Gedächtnisbildung lässt sich in 3 verschiedene Phasen einteilen, die Enkodierung, die Konsolidierung und den Abruf (Müller und Pilzecker, 1900). Unter Enkodierung versteht man das Einspeichern von neuen Informationen (Lernphase). Die Konsolidierung beschreibt das Bewahren von Informationen, d.h. die Überführung von Gedächtnisinhalten vom Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis (McGaugh, 2000). Der Abruf stellt die Rekonstruktion von Gedächtnisinhalten dar.

Die Konsolidierung ist dabei ein aktiver neuronaler bzw. neurohumeraler Prozess, wodurch labile Gedächtnisinhalte in eine stabilere Form überführt werden, welche resistenter gegenüber Interferenzen sind. In der Wachphase neu aufgenommene Informationsinhalte werden während des Schlafs verändert, neu strukturiert und

stabilisiert. Die Speicherung von Informationsinhalten kann dabei kurz nach der Aufnahme durch verschiedene Faktoren gestört werden. Experimentell zeigte sich beispielsweise eine Beeinträchtigung der Konsolidierung durch elektrokonvulsiven Schock oder durch die Gabe von Protein-Syntheseinhibitoren (Squire, 1975; Davis und Squire, 1984; Lamprecht und LeDoux, 2004). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen synaptischer Konsolidierung, welche nach einer Dauer von Minuten bis zu Stunden abgeschlossen ist, und systemischer Konsolidierung, welche erst nach Tagen bis zu Monaten vollendet ist (Dudai, 2004).

An der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung sind maßgeblich die Basalganglien und das Cerebellum beteiligt. Speziell dem corticostriatalen sowie dem corticocerebellären System, welche kortikale und subkortikale Regionen verschalten, wird eine Bedeutung für die prozedurale Gedächtnisbildung zugeschrieben (Ungerleider et al., 2002; Doyon et al., 2003). Deutlich wird dies an Parkinsonpatienten mit Schädigungen im Bereich der Basalganglien, welche neuropsychologische Beeinträchtigungen des prozeduralen Gedächtnisses aufwiesen, während das deklarative Gedächtnissystem weitgehend unbeeinträchtigt blieb (Vakil und Herishanu-Naaman, 1998; Thomas-Ollivier et al., 1999; Doyon, 2008). Nach Ungerleider et al. (2002) ist das corticocerebelläre System an der frühen Phase der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung beteiligt, in der neue motorische Programme erlernt werden. Je weiter die Gedächtniskonsolidierung voranschreitet und mit zunehmender Verbesserung der Leistung bei einer bestimmten Aufgabe, je weniger Einfluss nimmt das corticocerebelläre System auf die prozedurale Gedächtnisbildung. Das corticostriatale System vermittelt den Übergang von der frühen zur späten Phase des motorischen Lernens und ist beteiligt an der Verbesserung der Leistung und Weiterentwicklung der Fähigkeiten hinsichtlich prozeduraler Aufgaben. Grafton et al.

konnten (1994) dieses Modell mittels PET-Untersuchungen für die „pursuit rotor task“ bestätigen.

Das motorische Lernen als Teil der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung wird auch von anderen Gruppen in eine frühe und eine späte Phase eingeteilt (Brashers-Krug et al., 1996; Nudo et al., 1996; Karni et al., 1998). Die frühe Phase bzw. Stabilisierungsphase beansprucht eine Dauer von 4 bis 6 Stunden, wobei die prozedurale Gedächtniskonsolidierung in dieser Phase anfällig für Interferenzen durch ein zweites ähnliches motorisches Programm ist (Walker et al., 2003). Die zweite Phase, die teilweise eine Dauer von mehreren Tagen benötigt, ist die Phase, in der die Konsolidierung prozeduraler Aufgaben intensiviert wird bzw. eine Verbesserung der Leistung eintritt. Diese zweite Phase gilt im Gegensatz zur frühen Phase als schlafabhängig (Karni et al., 1998; Walker, 2005).

### **1.2.2 Langzeitpotenzierung**

Auf molekularer Ebene bildet die Langzeitpotenzierung (long term potentiation; LTP) eine akzeptierte Theorie für synaptische Plastizität, Lernen und die Gedächtniskonsolidierung (Bliss und Lomo, 1973; Bliss und Collingridge, 1993), auf welche nur kurz eingegangen werden soll. Hebb postulierte 1949, dass synaptische Verbindungen zwischen 2 Neuronen, welche häufig gleichzeitig aktiv sind, verstärkt werden. Im Gegenzug werden Synapsen, welche wenig Koaktivität aufweisen, abgeschwächt. Die Langzeitpotenzierung stellt ein weiterentwickeltes Modell der synaptischen Plastizität dar, wobei synaptische Plastizität durch einen Anstieg von synaptischer Aktivität entsteht. Die LTP gilt als möglicher Mechanismus der Gedächtniskonsolidierung und ist beim Hippocampus als eine der entscheidenden anatomischen Strukturen besonders gut untersucht.

Dabei sind prä- und postsynaptische neuronale Veränderungen für die LTP verantwortlich. Eine Stärkung der synaptischen Verbindung erfolgt über die präsynaptische Freisetzung von Glutamat und wird über postsynaptische AMPA und NMDA Rezeptoren vermittelt. Bei wiederholter Koaktivierung folgt auf eine präsynaptische Aktivierung schließlich ein stärkeres postsynaptisches Potential. Im Gegenzug bildet die Langzeitdepression (LDP) ein ähnliches Modell, welches die Abschwächung neuronaler Verbindungen beschreibt.

### **1.2.3 Olfaktorisches Gedächtnis**

An der olfaktorischen Wahrnehmung sind 2 Systeme, das olfaktorische und das nasal-trigeminale System, beteiligt. Das olfaktorische Gedächtnis wird neben dem deklarativen und dem non-deklarativen Gedächtnis oft als eigenes Gedächtnissystem aufgefasst.

Beteiligt an der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung sind der piriforme Cortex, der orbitofrontale Cortex sowie die Amygdala (Savic et al., 2000; Tronel und Sara, 2002; Buchanan et al., 2003; Plailly et al., 2005; Sanchez-Andrade et al., 2005).

Die zentrale Verschaltung der olfaktorischen Wahrnehmung verläuft von der Riechschleimhaut zum Bulbus olfactorius und über die Stria lateralis und die Area präpiriformis zum Hippocampus. Der Hippocampus als eine entscheidende anatomische Struktur für das olfaktorische Gedächtnissystem scheint eine wichtige Funktion bei der Geruchsdiskrimination zu haben (Martin et al., 2007). Es bestehen zusätzlich Verschaltungen zur Amygdala, wodurch Emotionen mit Geruchswahrnehmungen assoziiert werden. Die Identifikation von Gerüchen erfolgt über Verbindungen zum Thalamus und zum Cortex. Die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung wird beeinflusst

durch Erinnerungen, Umgebungsbedingungen und den inneren Zustand eines Individuums (Wilson et al., 2004).

### **1.3 Die Beeinflussung der Gedächtniskonsolidierung durch den Schlaf**

Die Bedeutung des Schlafs für die Gedächtniskonsolidierung ist bis heute viel diskutiert. Die Ergebnisse zahlreicher Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Schlaf und der Gedächtniskonsolidierung hin, wobei Schlaf deutlich zur Konsolidierung neu erworbener Gedächtnisinhalte beiträgt. Umstritten bleibt die Theorie einer Korrelation des SWS mit der deklarativen und der REM-Phase mit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung (Plihal und Born, 1997; Vertes, 2004; Walker und Stickgold, 2004). Die prozedurale Gedächtniskonsolidierung scheint insbesondere vom REM-Schlaf zu profitieren, während eine Förderung der deklarativen Gedächtnisbildung eher mit einem hohen Anteil an SWS assoziiert ist. Ferner zeigen verschiedene Studien auch eine Beteiligung des Schlafstadiums 2 an der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung (Smith und MacNeill, 1994; Walker et al., 2002; Fogel und Smith, 2006; Nishida und Walker, 2007; Tamaki et al., 2008). Im Folgenden sollen diese Aspekte anhand der heutigen Studienlage, unter Berücksichtigung der Argumente der Gegner der Gedächtniskonsolidierungstheorie, vorgestellt werden. Im Vordergrund steht der Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und dem prozeduralen Gedächtnis, welcher für die Arbeit vorwiegend von Bedeutung ist.

#### **1.3.1 Schlaf fördert die Gedächtniskonsolidierung**

Bereits 1924 konnten Jenkins und Dallenbach demonstrieren, dass Schlaf das Lernen und die Gedächtniskonsolidierung positiv beeinflusst. Lernmaterial (verwendet wurden sinnlose Silben), welches unmittelbar vor dem Schlafen präsentiert wurde,

konnte besser behalten werden als Inhalte, welche vor einer Wachperiode gleicher Dauer gelernt wurden. Jenkins und Dallenbach gingen von einer Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung durch einen geringeren Anteil von Interferenzen während des Schlafs im Vergleich zur Wachphase aus.

Zahlreiche nachfolgende Studien bestätigten einen Zusammenhang zwischen Schlaf und der Gedächtniskonsolidierung auch für sinnreiches Material und größere Stichproben (van Ormer, 1932; Newman, 1939; Ekstrand, 1967; Lovatt und Warr, 1968; Grieser et al., 1972; Benson und Feinberg, 1977). Kritik an den frühen Studien wurde dahingehend geäußert, dass der Schlaf und die Wachperioden gemäß der zirkadianen Rythmik mit unterschiedlichen Tageszeiten assoziiert sind, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigt ist. Ferner ging dem Lernen in der Wachbedingung eine Schlafperiode voran. Ein daraus resultierender negativer Einfluss auf das Lernen lässt eine Interpretation der Ergebnisse zusätzlich nur eingeschränkt zu. In späteren Studien mit beispielsweise tageszeitlich angeglichenen Schlaf- und Wachperioden wurden diese Aspekte berücksichtigt (Barrett und Ekstrand, 1972; Schoen und Badia, 1984; Plihal und Born, 1997).

### **1.3.2 „Zweiteilungstheorie“**

Die Theorie der Dichotomie des Gedächtnis und die damit verbundene Assoziation von SWS und REM-Schlaf mit dem deklarativen bzw. non-deklarativen Teil des Gedächtnisses bleibt bis heute umstritten (Vertes, 2004; Walker und Stickgold, 2004). Eine Studie von Plihal und Born (1997) konnte diese Theorie bestätigen und sowohl für die deklarative als auch für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung zeigen. Versuchspersonen, welche einer Schlafdeprivation der ersten Nachthälfte (vorwiegend SWS-Deprivation) unterzogen wurden, waren gegenüber Probanden ohne

Schlafdeprivation hinsichtlich der deklarativen Gedächtnisleistung (getestet durch Wortpaarlisten) deutlich beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu blieb die prozedurale Gedächtnisleistung (getestet durch Spiegelzeichnen) unbeeinträchtigt. Ein gegensätzliches Ergebnis zeigte sich unter Schlafdeprivation der zweiten Nachthälfte (vorwiegend REM-Schlafdeprivation), woraus eine Verschlechterung der prozeduralen, jedoch keine Veränderung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung resultierte. Ähnliche Ergebnisse konnten später für das räumliche Gedächtnis und für „Primingphänomene“ gezeigt werden (Plihal und Born, 1999). Beide Studien sind ein Beleg dafür, dass die prozedurale Gedächtniskonsolidierung eher vom REM-Schlaf profitiert, wohingegen die deklarative Gedächtniskonsolidierung während des SWS erfolgt.

### **1.3.3 Prozedurale Gedächtniskonsolidierung und REM-Schlaf**

Nach der Entdeckung des REM-Schlafs (Aserinsky und Kleitman, 1953) wurde insbesondere eine Bedeutsamkeit dieser Schlafphase für die Gedächtniskonsolidierung angenommen. Hauptsächlich aufgrund der lebhaften Träume (Dement und Kleitman, 1957; Hobson et al., 1998) und den dadurch offensichtlich in dieser Phase stattfindenden kognitiven Prozessen, wurde der REM-Schlafphase eine besondere Bedeutung im Zusammenhang mit der Gedächtniskonsolidierung zugesprochen.

Mit Hilfe von selektiver REM-Schlafdeprivation (Sampson, 1965) konnte in Tierversuchen eine Beeinträchtigung der Gedächtnisbildung durch die Unterdrückung von REM-Schlaf gezeigt werden (Smith, 1995; Smith und Rose, 1997; Youngblood et al., 1997; Smith et al., 1998). Ferner wurde nach der Durchführung von Lernaufgaben ein Zuwachs an REM-Schlaf beobachtet (Hennevin und Leconte, 1977). Eine Studie von Ambrosini et al. (1992) konnte sogar eine proportionale Veränderung der Schlafarchitektur zur Schnelligkeit des Lernens sowie zur Menge des gelernten Materials demonstrieren. Je

größer die gelernte Menge war, desto größer war auch der Zuwachs an REM-Schlaf in der nachfolgenden Nacht.

Zahlreiche Humanversuche heben die Bedeutung des REM-Schlafs insbesondere für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung hervor (Mandai et al., 1989; Buchegger et al., 1991; Karni et al., 1994; Plihal und Born 1997, 1999; Gais et al., 2000; Stickgold et al., 2000a; Fischer et al., 2002; Maquet et al., 2000; Mednick et al., 2002, 2003; Smith et al., 2004a). Aus einer Deprivation von REM-Schlaf resultierten Beeinträchtigungen der Gedächtniskonsolidierung für verschiedene prozedurale Aufgaben wie für den Fingersequenztest, das Spiegelzeichnen und visuelle Diskriminationsaufgaben (Karni et al., 1994 ; Plihal und Born, 1997 ; Fischer et al., 2002). Verbesserungen der Leistung bei motorischen Aufgaben über Nacht konnten nur beobachtet werden, wenn die nachfolgende Nacht REM-Schlaf enthielt (Plihal und Born, 1997; Mednick et al., 2003). Ergänzend dazu zeigten sich positive Korrelationen des Lerngewinns über Nacht mit der Menge an REM-Schlaf (Stickgold et al., 2000a ; Fischer et al., 2002).

Karni et al. demonstrierten (1994) beispielsweise die Abhängigkeit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung vom REM-Schlaf für eine visuelle Diskriminationsaufgabe. Eine Verbesserung der Leistung konnte beobachtet werden, wenn auf die Lernphase eine Nacht Schlaf folgte, nicht aber wenn sich eine Wachperiode anschloss. Unter nachfolgender REM-Schlafdeprivation verschlechterte sich die prozedurale Gedächtnisleistung wieder, wohingegen eine SWS-Deprivation keine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung verursachte. Ähnliche Verbesserungen der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung für visuelle Diskriminationsaufgaben konnten später bestätigt werden (Gais et al., 2000; Stickgold et al., 2000a; Mednick et al., 2002).

Fischer et al. zeigten (2002) für eine Fingersequenzaufgabe eine Zunahme des Lernerfolgs in Abhängigkeit vom REM-Schlaf. Der Lernerfolg beim Fingersequenztest

war nach Schlafperioden im Vergleich zu Wachperioden deutlich größer. Fischer et al. konnten zusätzlich zeigen, dass die positive Wirkung des Schlafs auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung unabhängig von der Tageszeit ist.

Ergänzend dazu führt das Lernen von komplexen prozeduralen Aufgaben zu Veränderungen der Schlafarchitektur in der nachfolgenden Nacht (Mandai et al., 1989; Buchegger et al., 1991; Smith et al., 2004a). Smith et al. zeigten (2004) nach dem Lernen zweier prozeduraler Aufgaben einen Anstieg des REM-Schlafs in der nachfolgenden Nacht, wobei der Lernerfolg mit der Zunahme des REM-Schlafanteils korrelierte. Buchegger et al. demonstrierten (1991) für die Durchführung von komplexen prozeduralen Lernaufgaben über einen Zeitraum von Wochen einen Zuwachs des REM-Schlafs, nicht aber des Non-REM-Schlafs.

Eine Studie von Maquet et al. (2000) als ein Beispiel für die Reaktivierungstheorie kann ebenfalls als Beleg dafür herangezogen werden, dass im REM-Schlaf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung erfolgt. Die Reaktivierungstheorie geht davon aus, dass neuronale Netze, welche bei der Enkodierung von Informationsinhalten während der Wachphase beteiligt sind, im Schlaf reaktiviert werden. Diese Reaktivierung gilt als verantwortlich für die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf. Mit Hilfe von PET Untersuchungen zeigten Maquet et al. (2000) Reaktivierungen während des REM-Schlafs nach einer prozeduralen Reaktionszeitaufgabe. Die PET Untersuchungen wurden während des Lernens, der Wachphase, des Non-REM-Schlafs sowie während des REM-Schlafs durchgeführt. Eine Reaktivierung war nur während der REM-Schlafphase, nicht während S2 oder S4 festzustellen.

Neben zahlreichen Studien, die einen positiven Effekt des REM-Schlafs auf das prozedurale Gedächtnis demonstrieren, häufen sich Ergebnisse, die eine Abhängigkeit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung von der Schlafphase 2 des Non-REM-Schlafs

aufzeigen. Walker et al. beobachteten (2002) beispielsweise unter Verwendung der gleichen Fingersequenzaufgabe von Fischer et al. (2002) eine Korrelation des Lerngewinns über Nacht mit dem S2-Anteil, nicht mit dem REM-Schlaf. Aus einer Studie von Smith und Mac Neill (1994) ging ebenfalls eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung für die „pursuit rotor task“ durch die Deprivation oder Unterbrechungen der Schlafphase 2 hervor. Spätere Studien bestätigten diesen Zusammenhang zwischen prozeduraler Gedächtniskonsolidierung und S2 (Fogel und Smith, 2006; Nishida und Walker, 2007; Tamaki et al., 2008). Tamaki et al. (2008) und Fogel und Smith (2006) zeigten neben der Abhängigkeit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung von der S2-Dauer eine positive Korrelation der prozeduralen Gedächtnisleistung sowohl mit der Anzahl als auch mit der Dichte von Schlafspindeln (Spindelanzahl / Anzahl Non-REM-Phasen). Schlafspindeln als Charakteristikum des S2 können als entscheidendes elektrophysiologisches Korrelat im Zusammenhang mit der prozeduralen Gedächtnisbildung betrachtet werden.

Dies deutet schon auf die Inkonsistenz der Studienlage im Zusammenhang mit dem prozeduralen Gedächtnis hin (Rauchs et al., 2005; Siegel, 2001). Welches Schlafstadium für den positiven Effekt auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung verantwortlich ist, bleibt umstritten, da sich unterschiedliche Korrelationen mit den einzelnen Schlafphasen finden. Auch weitere Studien zeigen eher widersprüchliche Ergebnisse wie z.B. eine Studie von Rauchs et al. (2004), die eine Verbesserung des episodischen deklarativen Gedächtnisses in Abhängigkeit vom REM-Schlaf aufzeigt. Stickgold demonstrierte (2000b) für die visuelle Diskriminationsaufgabe von Karni und Sagi (1993), dass der Lerngewinn über Nacht sowohl proportional zu der Menge des SWS während des ersten Viertels als auch zu der Menge des REM-Schlafs während des letzten Viertels der Nacht ist. Aus einer Studie von Gais et al. (2000) ging ein ähnliches Ergebnis hervor. Die Verbesserung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung war abhängig von der

Kombination aus SWS reichem Schlaf und spätem REM-Schlaf. Die Abhängigkeit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung allein vom REM-Schlaf kann demnach nicht für jede verwendete Aufgabe bestätigt werden. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass verschiedene Schlafphasen Anteil an der prozeduralen Gedächtnisbildung haben.

#### **1.3.4 Mögliche Erklärungen für die Dissoziation der Studienergebnisse im Zusammenhang mit dem prozeduralen Gedächtnis**

Einen Ansatz zur Erklärung der Inkonsistenz der Studienergebnisse im Zusammenhang mit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung bietet die Sequenzhypothese. Diese geht davon aus, dass nicht ein Schlafstadium allein, sondern die Abfolge der verschiedenen Schlafstadien einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung nimmt (Giuditta et al., 1995; Ambrosini und Giuditta, 2001). In Tierversuchen konnte eine Abhängigkeit der Gedächtnisleistung von SWS-REM Übergängen gezeigt werden (Langella et al., 1992). Da Ratten eine deutlich unterschiedliche Schlafarchitektur mit häufigeren Übergängen aufweisen, ist die Übertragbarkeit dieser Studie auf den Menschen eingeschränkt. Die Ergebnisse aus den Studien von Stickgold et al. (2000b) und Gais et al. (2000) zeigen allerdings ähnliche Ansätze, welche daraufhin deuten, dass sowohl der Anteil an SWS im ersten Quartal der Nacht als auch der REM-Schlafanteil im letzten Quartal der Nacht zur prozeduralen Gedächtniskonsolidierung beitragen. Der SWS scheint dabei an der Stabilisierungsphase der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung beteiligt zu sein, wohingegen der nachfolgende REM-Schlaf zur Verbesserung der Lernleistung beiträgt (Stickgold et al., 2000b; Mednick et al., 2003).

Neben der Sequenzhypothese geben die verschiedenen verwendeten Gedächtnistests Aufschluss über die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse hinsichtlich des prozeduralen Gedächtnisses. Die verwendeten Lernaufgaben repräsentieren nicht immer

rein das prozedurale oder das deklarative Gedächtnis (Peigneux et al., 2001; Born und Wagner, 2004a), sondern meist erfordern die verschiedenen Aufgaben sowohl deklarative als auch prozedurale Gedächtnisleistungen. Eine Studie von de Koninck et al. (1990), die der „Zweiteilungstheorie“ zu widersprechen scheint, veranschaulicht diesen Aspekt. De Koninck stellte einen deutlichen Anstieg von REM-Schlaf nach dem Lernen einer Fremdsprache, einer im eigentlichen Sinne eher deklarativen Lernaufgabe, fest. Die Menge an erfolgreich gelerntem Material korrelierte mit dem Zuwachs des REM-Schlafanteils. Das Lernen von Fremdsprachen kann allerdings nicht als rein deklaratives Lernmaterial aufgefasst werden, sondern erfordert zusätzlich prozedurale Gedächtnisleistungen. Dies könnte die REM-Schlafabhängigkeit in der Studie von de Koninck erklären.

Ferner ist zu betonen, dass das non-deklarative Gedächtnissystem nicht monolithisch aufgebaut ist, sondern wie in Kap.1.2 erwähnt aus mehreren Subsystemen besteht. So sind auch die verwendeten Aufgaben zur Überprüfung des prozeduralen Gedächtnisses in ihrer Form stark unterschiedlich. Die „pursuit rotor task“ von Smith und MacNeill (1994) und das Spiegelzeichen von Plihal und Born (1997) unterscheiden sich stark von der visuellen Diskriminationsaufgabe von Gais et al. (2000), die eher perzeptueller Natur ist. Trotzdem werden alle drei Aufgaben dem prozeduralen Gedächtnis zugeordnet. Die Ergebnisse verschiedener Studien deuten daraufhin, dass eine REM-Schlafdeprivation einen Effekt auf komplexe prozedurale Aufgaben hat, während sich eine Unterdrückung des Schlafstadiums 2 eher auf einfache Lernaufgaben auswirkt (Smith, 2001).

Smith et al. (2004b) schlagen ergänzend dazu ein dynamischeres Modell vor, um die Korrelation der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung mit den unterschiedlichen Schlafphasen zu erklären. Smith et al. (2004) gehen davon aus, dass prozedurale Aufgaben, bei denen bereits vorhandene motorische Muster abgerufen werden müssen, S2 assoziiert

sind. Im Gegensatz dazu ist die Leistung bei Aufgaben, welche die Entwicklung von neuen motorischen Programmen erfordern, REM-Schlaf abhängig. Genauer findet die frühe Phase des motorischen Lernens, welche abhängig vom corticocerebellären System ist, während des REM-Schlafs statt. Der Übergang von früher zu später Phase der prozeduralen Gedächtnisbildung, welcher abhängig vom corticostriatalen System ist, erfolgt während S2. Nicht die verschiedenen Aufgaben zur Testung des prozeduralen Gedächtnisses sind nach Smith et al. für die Inkonsistenz der Studienergebnisse verantwortlich, sondern der unterschiedliche Erfahrungsschatz eines Individuums mit der jeweiligen Aufgabe. Das Modell von Smith et al. bietet eine Erklärung für die Korrelationen der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung mit den unterschiedlichen Schlafstadien in Abhängigkeit von den verwendeten Aufgaben. Das Spiegelzeichnen stellt eine eher neuartige Lernaufgabe für die Versuchspersonen dar. Die Leistung beim Spiegelzeichnen ist demnach nach Smith et al. REM-Schlaf abhängig. Im Gegensatz dazu entspricht die „pursuit rotor task“ eher vorherigen Erfahrungen und Fähigkeiten eines Individuums. Der Lernerfolg bei der „pursuit rotor task“ ist somit S2 assoziiert, da hier kein neues motorisches Programm erlernt werden muss. Nach Smith et al. (2004) sind demnach beide Schlafstadien für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung von Bedeutung, jeweils in einem unterschiedlichen Stadium der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung. Eine Studie von Peters et al. (2007) konnte diese Theorie für die „pursuit rotor task“ bestätigen. Abhängig von den bereits vorhandenen Fähigkeiten hinsichtlich der Lernaufgabe zeigten sich unterschiedliche Korrelationen mit der REM-Phase oder mit S2. Bei Versuchspersonen mit bereits vorhandenen Fähigkeiten bei der Lernaufgabe zeigte sich eine Assoziation der Gedächtnisleistung mit dem S2-Anteil in der nachfolgenden Nacht. Zusätzlich konnte eine positive Korrelation des Lernerfolgs mit der Anzahl und Dichte der Schlafspindeln gezeigt werden. Im Unterschied dazu wurde bei

Versuchspersonen, für welche die Aufgabe neu war, eine Korrelation des Lernerfolgs mit dem REM-Schlafanteil beobachtet.

Die widersprüchlichen Studienergebnisse sind daher weniger als Argument gegen eine Funktion des REM-Schlafs für die Gedächtniskonsolidierung zu werten, sondern sprechen viel mehr für eine notwendige differenziertere Einteilung der Gedächtnissysteme sowie für eine Verwendung von Lernaufgaben, welche sich vollständig einem Gedächtnissubsystem zuordnen lassen. Zusätzlich sollten die bisherigen Erfahrungen der Versuchspersonen mit der verwendeten Aufgabe beachtet werden. In dieser Arbeit wurden solche Aspekte berücksichtigt und ausschließlich prozedurale Aufgaben verwendet, bei denen durch andere Studien eine deutliche REM-Schlafabhängigkeit nachgewiesen wurde, wie für das Spiegelzeichnen und für den Fingersequenztest (Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002; Smith et al., 2004a).

Zusammengefasst lässt sich anhand der heutigen Studienlage deutlich ein Einfluss von Schlaf auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung zeigen. Es gibt ferner klare Hinweise auf eine Förderung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung durch den REM-Schlaf in Abhängigkeit von der Art der Lernaufgabe. Zusätzlich häufen sich Hinweise auf eine Assoziation der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung mit S2 insbesondere mit den charakteristischen Schlafspindeln. Die Leistung bei einfachen prozeduralen Gedächtnisaufgaben scheint eher S2 assoziiert zu sein, während eine REM-Schlafdeprivation sich eher auf die Leistung bei komplexeren prozeduralen Gedächtnisaufgaben (Spiegelzeichnen / Fingersequenzaufgabe) auswirkt. Ergänzend dazu zeigt sich für Aufgaben, welche für die Versuchspersonen neuartig sind eher eine Abhängigkeit der Gedächtniskonsolidierung vom REM-Schlaf. Im Gegensatz dazu scheint die Konsolidierung von Aufgaben, bei denen bekannte motorische Programme abgerufen werden müssen, eher vom S2 zu profitieren. Einige Studien weisen auf eine

Bedeutsamkeit der Abfolge der einzelnen Schlafphasen für die Gedächtniskonsolidierung hin. Dieser Aspekt hat für diese Arbeit jedoch nur geringe Bedeutung.

### **1.3.5 Argumente gegen eine Bedeutung des REM-Schlafs für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung**

Neben der Meinung, dass REM-Schlaf die Gedächtniskonsolidierung fördert, gibt es entgegengesetzte Theorien und Argumente, die einen Zusammenhang von REM-Schlaf und Gedächtnis bestreiten (Crick und Mitchison, 1983; Siegel, 2001; Vertes und Eastman, 2000; Vertes, 2004).

Hinsichtlich der Funktion des REM-Schlafs stehen einige diametrale Ansätze der Gedächtniskonsolidierungstheorie gegenüber. Crick und Mitchison vertreten beispielsweise die Meinung, dass der REM-Schlaf keine Gedächtniskonsolidierungsfunktion besitzt, sondern im Gegenteil dazu beiträgt unerwünschte Informationen aus dem Gedächtnis zu entfernen. Vertes und Eastman schreiben dem REM-Schlaf die Funktion zu, den Übergang zwischen Schlaf- und Wachphasen zu koordinieren. Während der SWS eine restorative Funktion besitzt, vermittelt der REM-Schlaf nach Vertes (2004) als transitorisches Stadium einen Übergang zwischen SWS und Wachphasen. Hobson et al. beschreiben (1998) den REM-Schlaf als amnestischen Zustand. Charakteristisch für die REM-Schlafphase sind unter anderem die lebhaften Träume, welche zum Teil ins Bewusstsein eindringen. Träume als Charakteristikum für die REM-Schlafphase widersprechen nach Vertes und Eastman (2000) der Gedächtniskonsolidierungstheorie, da sie keine realen Informationen oder Erfahrungen aus der Wachperiode abbilden und Träume häufig nur schwer erinnert werden. Träume scheinen demnach keine wichtigen Informationen zu beinhalten, welche gespeichert werden müssen. Aufgrund der Tatsache, dass ins Bewusstsein gelangende Informationen in der

REM-Schlafphase (=Träume) wieder vergessen werden, scheint es nach Vertes (2004) unwahrscheinlich, dass Lernmaterial welches nie das Bewusstsein erreicht im Schlaf konsolidiert wird. Da bisher kein Zusammenhang wissenschaftlich bewiesen werden konnte, dass Träume die Gedächtniskonsolidierung im REM-Schlaf repräsentieren, bleiben diese Argumente jedoch nur vage Hypothesen.

Starke Kritik wurde an der Auswertbarkeit der REM-Schlaf-Deprivations-Studien geäußert, da die Schlafarchitektur durch die „aggressive“ REM-Schlafdeprivation grundlegend gestört wurde und somit kaum mehr mit dem natürlichen Schlaf vergleichbar war (Horne und McGrath, 1984; Born und Gais, 2000; Vertes und Eastman, 2000). Ferner provoziert die REM-Schlafdeprivation starken Stress und einen damit verbundenen Anstieg von Glukokortikoiden. Da Glukokortikoide einen eigenen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung und den Abruf haben (Newcomer et al., 1999; de Quervain et al., 2003; Born und Wagner, 2004b), kann daraus eine Verfälschung der Ergebnisse resultieren. Eine Studie von Gonzalez et al. (1995) verdeutlicht den Einfluss von Stress auf die Schlafarchitektur. Stress bzw. ein hoher Glukokortikoidspiegel verursachte bei Ratten ohne Einfluss einer Lernaufgabe einen Anstieg von REM-Schlaf.

Eine Methode um die Störung der Schlafarchitektur und die Ausschüttung von Stresshormonen zu vermeiden, bedient sich der unterschiedlichen Verteilung von SWS und REM-Schlaf auf die erste und zweite Nachthälfte. Der Zusammenhang von Gedächtnis, REM-Phase und SWS wird verglichen, indem Versuchspersonen Deprivationen der ersten SWS-reichen oder der zweiten REM-Schlaf-reichen Nachthälfte unterzogen werden (Yaroush et al., 1971; Barrett und Ekstrand, 1972; Fowler et al., 1973; Ekstrand, 1977). Diese schonende Form der Schlafdeprivation führt weniger zu einer Störung der Schlafarchitektur oder zu einer Provokation von Stress, da die Versuchspersonen in der effektiven Schlafzeit nicht gestört werden und lediglich eine

kürzere Gesamtschlafdauer aufweisen. Da auch mit Hilfe solcher Versuchsdesigns ein Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und der Gedächtniskonsolidierung bestätigt wurde, kann Stress als alleinige Ursache für diese Effekte nahezu ausgeschlossen werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit mittels der Applikation von Antidepressiva den REM-Schlaf stressfrei zu deprivieren. Dazu sind insbesondere nebenwirkungsarme Antidepressiva wie SSRIs oder SNRIs geeignet.

Ein weiteres Argument gegen die Förderung der Gedächtniskonsolidierung durch den REM-Schlaf ergibt sich aus Beobachtungen von Patienten mit pontinen Läsionen, welche fast vollständige REM-Schlafdeprivationen aufwiesen (Chase et al., 1968; Markand und Dyken, 1976; Osorio und Daroff, 1980; Lavie et al., 1984). Entgegen den Erwartungen waren die Patienten nicht kognitiv beeinträchtigt und zeigten insbesondere keine Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung (Vertes und Eastman, 2000). Anzumerken ist allerdings, dass zur Überprüfung des Gedächtnisses ausschließlich deklaratives Lernmaterial verwendet wurde. REM-Schlaf abhängige Aufgaben wurden nicht getestet, wodurch die Aussagekraft dieser Studien stark eingeschränkt ist.

Gegner der Gedächtniskonsolidierungstheorie argumentieren ferner mit einer fehlenden Korrelation zwischen der Menge an REM-Schlaf und der Intelligenz verschiedener Organismen (Siegel, 2001). So weisen höherintelligente Individuen im Vergleich zu niederintelligenten Organismen keine größeren Anteile an REM-Schlaf oder einzigartige Charakteristika des REM-Schlafs auf. Anzumerken ist allerdings, dass das prozedurale Gedächtnis, welches vom REM-Schlaf profitiert nur einen kleinen Teil der Intelligenz eines Individuums abbildet. Ferner trägt nicht nur der REM-Schlaf allein, sondern auch andere Schlafphasen wie der SWS oder S2 zur Gedächtniskonsolidierung bei. Daher ist die Bedeutung einer fehlenden Korrelation des REM-Schlafs mit der Intelligenz eines Organismus als gering einzuschätzen.

Eines der Hauptargumente gegen einen positiven Einfluss von REM-Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung stützt sich auf Beobachtungen von Effekten antidepressiver Medikation (MAO-Hemmer, SSRIs, SNRIs, TZA). Antidepressiva verursachen eine deutliche Reduktion von REM-Schlaf (Vogel et al., 1975; Thase, 1998). Trotz REM-Schlafdeprivation konnte keine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung beobachtet werden (Lamping et al., 1984; Thompson, 1991). Dies spricht nach Vertes (2004) gegen eine Förderung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung durch den REM-Schlaf. In diesem Zusammenhang wird allerdings nicht berücksichtigt, dass der anfänglich supprimierte REM-Schlaf unter längerer antidepressiver Medikation wieder vermehrt auftritt (Minot et al., 1993; Landolt und de Boer, 2001) und Patienten im Verlauf wieder eine ausreichende Menge an REM-Schlaf aufweisen. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass eine systematische Untersuchung des Effekts von REM-Schlaf reduzierenden Medikamenten auf die Gedächtniskonsolidierung bisher noch nicht erfolgt ist (Walker und Stickgold, 2004). Von 19 Veröffentlichungen zu diesem Thema wurde nur bei einer Untersuchung die Abfrage nach einer für die Gedächtniskonsolidierung ausreichenden Zeitspanne durchgeführt. Bei keiner Studie wurde das Gedächtnis nach einer auf das Lernen nachfolgenden Schlafperiode untersucht. Ferner waren die verwendeten Lernaufgaben hauptsächlich deklarativer Art. In keiner Studie ist der Effekt von Antidepressiva auf komplexe prozedurale Aufgaben getestet worden. REM-Schlaf abhängige Aufgaben sind demnach bisher noch nicht untersucht worden. Zusätzlich überprüfte keine Studie das Ausmaß der REM-Schlafdeprivation. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit den Effekt von Antidepressiva und einer daraus resultierenden REM-Schlafdeprivation insbesondere auf die Konsolidierung komplexer prozeduraler Aufgaben zu untersuchen. Dazu wurde bei dieser Arbeit das Versuchsdesign so gestaltet, dass der

Lernphase eine Nacht Schlaf folgte und eine ausreichende Zeitspanne für die Gedächtniskonsolidierung gewährleistet war.

Die Applikation von Antidepressiva insbesondere von SSRIs und SNRIs stellt eine Möglichkeit dar, den REM-Schlaf gezielt zu reduzieren, ohne die Probanden starken Stress auszusetzen und die Ergebnisse aufgrund dessen zu verfälschen. Die Gefahr einer Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen der Antidepressiva kann durch die Verwendung von nebenwirkungsarmen SSRIs oder SNRIs nahezu ausgeschlossen werden. Für diese Studie wurde der SNRI Reboxetin verwendet. Aufgrund des Wirkmechanismus von Reboxetin beschäftigt sich das folgende Kapitel mit dem noradrenergen System und dem Effekt von Noradrenalin auf die Schlafarchitektur.

#### 1.4 Noradrenalin

Noradrenalin (=Norepinephrin) wird zu den Katecholaminen gezählt und ist ein Neurotransmitter des sympathischen Nervensystems mit der Formel  $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-HCOH-CH}_2\text{NH}_2$  [s. Abb.4].

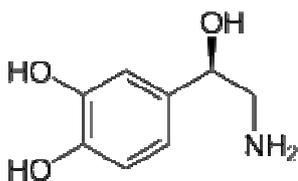


Abbildung 4 : Strukturformel von Noradrenalin

Die Synthese von Noradrenalin (NA) erfolgt in der Nebennierenrinde, im Locus coeruleus und im lateralen Tegmentum des ZNS aus der Aminosäure Tyrosin über das Zwischenprodukt L-Dopa. NA wirkt als Neurotransmitter an postganglionären Synapsen des sympathischen Nervensystems sowie als „Stresshormon“ des Nebennierenmarks. Die Wirkung erfolgt vorwiegend über  $\alpha$ -Adrenorezeptoren und schwächer auch über  $\beta$ -Adrenorezeptoren. Als peripher wirkendes Sympathomimetikum bewirkt NA eine

Vasokonstriktion von Arteriolen. Die Erhöhung des peripheren Widerstands führt zu einer Blutdrucksteigerung. Aufgrund einer Kompensation durch eine reflektorische Vaguswirkung kommt es nicht zur Tachykardie, sondern zu einer reflektorischen Bradykardie.

Die Eliminierung von NA erfolgt über die Wiederaufnahme durch die Präsynapse. SNRIs bewirken daher eine Erhöhung der NA-Konzentration im synaptischen Spalt und verursachen somit eine gesteigerte noradrenerge Wirkung. Die enzymatische Inaktivierung erfolgt über die Catechol-o-methyltransferase (COMT) sowie über die Monoaminoxidase (MAO), wodurch NA zu Vanillinmandelsäure metabolisiert wird. NA kommt vor allen Dingen in der Intensivmedizin unter dem Namen Arterenol zur Therapie des kardiogenen, anaphylaktischen und septischen Schock zum Einsatz.

Das noradrenerge System nimmt seinen Ausgang vom Locus coeruleus und vom lateralen Tegmentum im ZNS und ist verschaltet mit dem Neocortex, dem Hippocampus und der Amygdala (Moore und Card, 1984). Zentralnervös hat das noradrenerge System eine Funktion in der Regulation von Wachheit, Vigilanz, selektiver Aufmerksamkeit, Konzentration, Kognition, Stimmung, Antrieb, Motivation sowie in der Gedächtnisbildung (Robbins und Everitt, 1995).

Störungen oder Alterationen des noradrenergen Systems sind beteiligt an der Pathogenese von verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen. Dazu gehören beispielsweise Depressionen, Angst- und Panikstörungen, ADHS, PTSD sowie Schlafstörungen (Berridge und Waterhouse, 2003). Einen pharmakologischen Angriffspunkt bietet vor allem die Hemmung der Noradrenalin Wiederaufnahme im synaptischen Spalt. Diese Pharmaka finden dementsprechend insbesondere in der Therapie von neuropsychiatrischen Störungen Anwendung (Berridge und Waterhouse, 2003).

Die Eigenschaften des für diese Arbeit verwendeten SNRI Reboxetin sind in Kap. 2.4 beschrieben.

#### **1.4.1 Noradrenalin und Schlaf**

Noradrenalin ist zusammen mit den Neurotransmittern Serotonin und Acetylcholin an der Regulation der Schlafstadien beteiligt (Pace-Schott und Hobson, 2002). Hohe aminerge Aktivität korreliert dabei mit dem SWS, während hohe cholinerge Aktivität mit dem REM-Schlaf korreliert [s. Kap. 1.1.3]. Der ultradiane Wechsel zwischen REM- und Non-REM-Schlaf wird dabei durch cholinerge REM-On sowie durch adrenerge und serotonerge REM-Off Neurone der Formatio reticularis generiert (Fleissner, 1996). Dieses System funktioniert nach dem Prinzip der reziproken Interaktion oder negativen Rückkopplung. Im Wachzustand werden cholinerge exzitatorische REM-On-Zellen durch serotonerge und noradrenerge REM-Off-Zellen inhibiert. Im Non-REM-Schlaf findet sich weniger inhibierende Aktivität der REM-Off Zellen. Während des REM-Schlafs zeigt sich sogar vollständige Inaktivität. Dadurch werden REM-On-Zellen verstärkt aktiviert und Acetylcholin kann vermehrt sezerniert werden (Pace-Schott und Hobson, 2002). Insgesamt besitzt das noradrenerge System zusammen mit dem serotonergen System demnach einen inhibierenden Einfluss auf den REM-Schlaf.

#### **1.4.2 Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer und Schlaf**

Das Krankheitsbild der Depression und die antidepressive Therapie bietet eine Möglichkeit noradrenerge Effekte auf die Schlafarchitektur zu untersuchen. Studien, welche den Effekt von SNRIs auf die Schlafarchitektur geprüft haben, bestätigen den von Pace-Schott und Hobson (2002) beschriebenen inhibierenden Effekt von Noradrenalin auf den REM-Schlaf.

Das Krankheitsbild der Depression ist durch eine Veränderung der Schlafarchitektur gekennzeichnet. Charakteristisch sind eine verminderte REM-Latenz (Kupfer, 1976; Gillin et al., 1979; Vogel et al., 1980), eine Steigerung des REM-Schlafanteils im ersten Schlafabschnitt (Vogel et al., 1980,1990) sowie eine Verminderung des SWS-Anteils (Gillin et al., 1979). Zusätzlich treten vermehrtes Aufwachen sowie frühes Erwachen auf (Sharpley und Cowen, 1995).

Die Applikation von Antidepressiva im Allgemeinen stellt eine potente Methode dar, die Schlafarchitektur in einer entgegengesetzten Form zu beeinflussen. Von Bedeutung ist besonders die REM-Schlafdeprivation, die bei Tieren und Menschen gezeigt werden konnte (Vogel et al., 1990). Umstritten bleibt eine Korrelation des Therapieerfolgs bei der Behandlung von Depressionen mit dem Grad der REM-Schlafdeprivation (Riemann und Berger, 1990; van Bommel, 1997).

Die verschiedenen Klassen der Antidepressiva besitzen einen einheitlichen Effekt auf den REM-Schlaf, während der Effekt auf den Non-REM-Schlaf variiert. So zeigen die unterschiedlichen Klassen der Antidepressiva verstärkende, hemmende oder keine Effekte auf den Non-REM-Schlaf (van Bommel, 1997). Dabei scheinen die verschiedenen neurochemischen Eigenschaften der Antidepressiva für die unterschiedliche Wirkung auf den Non-REM-Schlaf verantwortlich zu sein.

Studien, welche die Eigenschaften von SSRIs und SNRIs (insbesondere Reboxetin) auf den Schlaf bei Gesunden wie auch bei depressiven Probanden untersucht haben, zeigen deutlich eine durch die Hemmung der Noradrenalin Wiederaufnahme verursachte REM-Schlafdeprivation (Nicholson und Pascoe, 1986; Trivedi et al., 1999; van Bommel et al., 1999; Ursin, 2002; Kuenzel et al., 2004). Neben dem verminderten REM-Anteil an der Gesamtschlafdauer konnte eine verlängerte REM-Latenz (van Bommel et al., 1999; Cespuglio et al., 2005) sowie eine Steigerung des S2-Anteils (Nicholson und Pascoe

1986, van Bommel et al., 1999; Kuenzel et al., 2004) beobachtet werden. Eine Studie von van Bommel et al. (1999) deutet ergänzend dazu darauf hin, dass eine Dosisabhängigkeit des Ausmaßes der REM-Schlafdeprivation und der Steigerung des S2-Anteils besteht. Van Bommel et al. (1999) erklären den vermehrten S2-Anteil als Kompensationsmechanismus für die REM-Schlafdeprivation. Inkonsistent sind die Ergebnisse hinsichtlich der Effekte auf die Schlafkontinuität und die Gesamtschlafdauer. Während Kuenzel et al. (2004) einen Anstieg von intermittierenden Wachphasen durch Reboxetin zeigten, ging die REM-Schlafdeprivation in anderen Studien nicht notwendigerweise mit einem Effekt auf die Gesamtschlafdauer oder Schlafkontinuität einher (Nicholson und Pascoe, 1986; van Bommel et al., 1999). Effekte auf die subjektive Schlafqualität oder Stimmung konnten nicht gezeigt werden (van Bommel et al., 1999).

Die Ergebnisse aus den oben genannten Studien gehen mit der Hypothese von Pace-Schott und Hobson (2002) einher. Eine Aktivierung von cholinergen und eine Inhibierung von noradrenergen (sowie serotonergen) Neuronen scheinen den REM-Schlaf zu induzieren. Eine Stimulation des noradrenergen Systems durch den SNRI Reboxetin bietet somit eine Möglichkeit, die Schlafarchitektur in einer antidepressiven Form (REM-Schlafdeprivation, REM-Latenz-Verlängerung) zu verändern. Reboxetin eignet sich dazu besonders, da SNRIs weniger Nebenwirkungen als andere Antidepressiva aufweisen. Ferner hemmen SNRIs selektiv die Noradrenalin Wiederaufnahme im synaptischen Spalt. Eine Affinität zu anderen Rezeptoren ist nur gering bis nicht vorhanden [s. Kap 2.4].

### **1.4.3 Noradrenalin und Gedächtnis**

Das zentrale noradrenerge System hat neben dem Effekt auf die Schlafarchitektur und einem damit verbundenen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung auch eine eigene wichtige Funktion für das Langzeitgedächtnis (Harley, 2007). NA scheint dabei den

Mechanismus der Langzeitpotenzierung (LTP) im Hippocampus und im Neocortex über Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ zu verstärken (Hopkins und Johnston, 1988; Bröcher et al., 1992; Hu et al., 2007). McGaugh und Roozendaal (2002) konnten beispielsweise eine positive Korrelation zwischen der NA-Konzentration nach dem Lernen und der Gedächtniskonsolidierung zeigen.

Verschiedene Studien deuten auf eine besondere Rolle des noradrenergen Systems im Zusammenhang mit der Konditionierung hin (Gallagher et al., 1977; Archer et al., 1982; Liang et al., 1990; Yamamoto et al., 1995; McGaugh et al., 1996; Kobayashi et al., 2000).

Kobayashi et al. (2000) konnten eine Verschlechterung des Langzeitgedächtnisses hinsichtlich der Konditionierung bei Mäusen zeigen, welche eine Mutationen im Tyrosin Hydroxylase Gen, ein für die Katecholaminbiosynthese essentielles Gen, trugen. Elektrophysiologische Studien beobachteten eine Verbesserung der Leistung bei einer Konditionierungsaufgabe nach Applikation von NA oder  $\beta$ -Adrenorezeptoragonisten (Liang et al., 1990, McGaugh et al., 1996).

Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Verbesserung der Konsolidierung von emotionalem Material in Abhängigkeit adrenerger Modulationen nach dem Lernen (van Stegeren, 2008). Die Studienlage zeigt sich allerdings kontrovers. Papps et al. konnten (2002) durch Stimulation des noradrenergen Systems mittels selektiver Noradrenalin Wiederaufnahmehemmung keinen positiven Effekt auf die Konsolidierung von emotionalem Material zeigen. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse aus anderen Studien, die eine Verbesserung der Konsolidierung von emotionalem Material durch Stimulation des noradrenergen Systems und eine Verschlechterung der Konsolidierung durch Blockierung des noradrenergen Systems beobachteten (O'Carroll et al., 1999; Southwick et al., 2002).

Ferner häufen sich Hinweise auf einen Zusammenhang der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung und der NA-Aktivität ( Sara et al., 1999; Doucette et al., 2007; Veyrac et al., 2007). Sara et al. konnten (1999) bei Ratten für eine Geruchsaufgabe eine Abhängigkeit der Leistung bei der Wiedererkennung von Gerüchen von der Aktivität  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren zeigen. Eine Studie von Veyrac et al. (2007) bestätigte für eine Geruchsaufgabe bei Mäusen eine Bedeutsamkeit des noradrenergen Systems für die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung. Eine Stimulation des Locus coeruleus führte zu einer besseren Leistung beim Wiedererkennen von Gerüchen, während aus einer erniedrigten NA-Konzentration schlechtere Leistungen beim Abruf resultierten. Doucette et al. (2007) zeigten eine Bedeutsamkeit des noradrenergen Systems insbesondere für Geruchsunterscheidungen.

Das Langzeitgedächtnis und speziell die Gedächtniskonsolidierung ist abhängig von Genexpression und Proteinsynthese (Davis und Squire, 1984; Nguyen et al., 1994) und wird über intrazelluläre Signalkaskaden wie über die cAMP Protein Kinase A (Abel et al., 1997; Bernabeu et al., 1997) und über die Mitogen aktivierende Protein Kinase (MAPK) vermittelt (Atkins et al., 1998). Man geht davon aus, dass das noradrenerge Neurotransmittersystem daran beteiligt ist, intrazelluläre Signalkaskaden zu triggern und somit zu einer Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung beiträgt.

Der Einfluss des noradrenergen Systems auf die Konditionierung und auf die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung kann durch die Verschaltungen vom Locus coeruleus zum Cortex, zur Amygdala und zum Hippocampus erklärt werden. Diese vom noradrenergen System innervierten Regionen insbesondere die Amygdala sind für die Konditionierung (Moore und Card, 1984) und für die olfaktorische Gedächtnisbildung (Buchanan et. al., 2003; Sanchez-Andrade et. al., 2005) von Bedeutung. NA abhängige Modulation von synaptischer Plastizität in bestimmten kortikalen Regionen scheint somit

an der Konditionierung (Kobayashi et al., 2000) sowie an der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung beteiligt zu sein.

Neben der Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung durch eine Beeinflussung der Schlafarchitektur, der Konzentration und der Vigilanz scheint das noradrenerge System eine Funktion in der Konsolidierung von emotionalem Material und der Konditionierung zu haben. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Assoziation der NA-Aktivität und der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung. Bisher konnte kein Effekt auf das prozedurale Gedächtnis gezeigt werden. Somit ist eine Verfälschung der Ergebnisse dieser Arbeit ausgeschlossen.

## **1.5 Hypothese**

In verschiedenen Studien konnte ein fördernder Einfluss des REM-Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung für komplexe prozedurale Aufgaben (Spiegelzeichnen, Fingersequenzaufgabe) gezeigt werden (Buchegger et al., 1991; Karni et al., 1994; Plihal und Born 1997, 1999; Maquet et al., 2000; Fischer et al., 2002, Smith et al., 2004a; u. a.). Die Stimulation des noradrenergen Systems durch die Applikation des SNRIs Reboxetin bietet eine Möglichkeit die Schlafarchitektur in einer antidepressiven Form zu verändern (REM-Schlafdeprivation, REM-Latenz-Verlängerung) (van Bommel et al., 1999; Kuenzel et al., 2004; Cespuglio et al., 2005). Aus diesen Annahmen lässt sich folgende Hypothese ableiten.

Eine Erhöhung der NoradrenalinKonzentration während des Schlafs durch die Applikation des SNRIs Reboxetin nach dem Lernen komplexer prozeduraler Aufgaben (Fingersequenzaufgabe, Spiegelzeichnen) führt zu einer Reduktion des REM-Schlafs und damit zu einer Verschlechterung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne veränderte Noradrenalin Spiegel während des Schlafs.

Ein Einfluss auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung, die als REM-Schlaf unabhängig gilt (Marshall und Born, 2007), ist durch die Applikation von Reboxetin nicht zu erwarten.

Unabhängig von der REM-Schlafdeprivation ist eine Förderung der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung und somit eine bessere Leistung bei der Geruchsdiskrimination in der Abrufphase unter Reboxetinbedingungen im Vergleich zur Placebogruppe zu erwarten. Der positive Effekt ist nicht auf die REM-Schlafdeprivation, sondern auf die Stimulation des noradrenergen Systems durch Reboxetin zurückzuführen. Ein positiver Effekt von Noradrenalin auf die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung konnte bisher vor allem in Tierversuchen gezeigt werden (Sara et al., 1999; Doucette et al., 2007; Veyrac et al., 2007). Hier soll der Einfluss von Noradrenalin auf die olfaktorische Gedächtnisbildung auch beim Menschen untersucht werden. Der Überprüfung dieser Hypothesen widmet sich diese Arbeit.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Probanden

An der Studie nahmen 22 männliche Probanden zwischen 18 und 36 Jahren (Mittelwert:  $25,7 \pm 1,3$ ) teil. Frauen wurden aufgrund zyklusabhängiger hormoneller Schwankungen und einem damit verbundenen Einfluss auf die bestimmten Blutwerte und die Gedächtnisleistung als Versuchspersonen ausgeschlossen. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch Aushänge. Der Versuch erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck. Die Versuchspersonen wurden ausführlich aufgeklärt und leisteten ein schriftliches Einverständnis. Dabei wurden jedoch keine Informationen über das Ziel der Studie gegeben. Nach Abschluss des Experiments erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 150 Euro.

Als Ausschlusskriterien galten akute oder chronische Erkrankungen, die Einnahme von Medikamenten, Nikotinabusus sowie eine vorherige Teilnahme an ähnlichen Gedächtnisexperimenten. Erkrankungen, Depressionen und Aufmerksamkeitsstörungen konnten durch verschiedene Screening-Fragebögen ausgeschlossen werden. Voraussetzung für die Teilnahme am Versuch war zudem ein regelmäßiger Schlafrythmus sowie keine Schichtarbeit in den letzten 6 Wochen vor Versuchsbeginn.

Es wurden vor Beginn des Versuchs folgende Blutparameter bestimmt: Natrium, Kalium, Kreatinin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Gamma-Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ GT), um Elektrolytstörungen auszuschließen sowie die Nieren- und Leberfunktion zu untersuchen. Dies war notwendig, um eine normale Metabolisierung von Reboxetin zu gewährleisten. Die Probanden wurden dazu angehalten am Versuchstag wie auch am Folgetag zu einer normalen Uhrzeit aufzustehen, tagsüber nicht zu schlafen sowie keinen Alkohol oder Koffein zu konsumieren.

Von den 22 erhobenen Probanden wurden 6 ausgeschlossen, da durch die anfängliche Applikation einer Dosis von 4 mg statt 2 mg Reboxetin der Schlaf der Versuchspersonen zu stark gestört wurde. 3 Versuchspersonen wurden aufgrund eines über 30 prozentigen Anteils der Wach und S1-Phase von der Auswertung ausgenommen.

## **2.2 Versuchsablauf**

Es wurde eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie im cross-over Design durchgeführt.

Der Abstand der beiden Experimentalnächte betrug mindestens 2 Wochen, um eine Beeinflussung der zweiten Versuchsnacht durch die erste auszuschließen. Um eine Adaptation der Probanden an die Laborbedingungen zu erreichen, wurde eine Eingewöhnungsnacht durchgeführt, in der die Probanden Laborbedingungen ausgesetzt waren. Es erfolgte eine polysomnographische Aufzeichnung mittels Elektroden. Eine Beeinträchtigung durch die ungewohnte Schlafumgebung oder aufgrund der Elektroden in den Versuchsnächten wurde somit möglichst gering gehalten.

Ergänzend dazu wurden die in 2.1 genannten Blutwerte abgenommen sowie drei Screening-Fragebögen erhoben. Dazu gehörte ein Fragebogen zum Ausschluss akuter und chronischer Erkrankungen, der Beck'sche Depressionsfragebogen (Beck et al., 1961) zum Ausschluss einer Depression sowie die Brownsche ADD-Skala (Rubinstein and Brown, 1984) zur Erfassung eines möglichen Aufmerksamkeitsdefizits.

Die Schlafzeit in den Experimentalnächten betrug 7 Stunden von 24.00 Uhr bis 7.00 Uhr am Folgetag. Geringe Abweichungen der Einschlafzeit und der gesamten Schlafzeit waren durch die individuellen Schlafgewohnheiten der einzelnen Probanden bedingt.

Beginn der Experimentalnächte war 20:00 Uhr. Es wurde den Probanden eine Venenverweilkanüle gelegt und fixiert sowie 36 Elektroden am Kopf mit Hilfe einer standardisierten Haube und 7 Elektroden im Gesicht zur polysomnographischen Schlafaufzeichnung geklebt. Die Elektroden wurden nach dem internationalen 10-20 System angebracht.

In der etwa einstündigen Lernphase hatten die Versuchspersonen 4 verschiedene Gedächtnisaufgaben zu absolvieren. Diese Lernphase beinhaltete 2 prozedurale Aufgaben (Fingersequenzaufgabe/Spiegelzeichnen), eine deklarative Aufgabe (Wortpaare Lernen) sowie einen Geruchstest zur Überprüfung der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung. Die Reihenfolge der Lernaufgaben wurde konstant gehalten.

Nach dem Anschließen der Elektroden, wurde den Versuchspersonen je nach Untersuchungsnacht randomisiert entweder 2 mg Reboxetin oder Placebo oral appliziert und die polysomnographische Schlafaufzeichnung begonnen.

Am nächsten Morgen erhielten die Versuchspersonen eine „Actiwatch“, welche sie bis zur Abfrage der Lerntests trugen, um die Schlafdauer am Folgetag bestimmen zu können. Die Versuchspersonen verbrachten den Folgetag mit ihren gewohnten Aktivitäten und schliefen eine Nacht zu Hause.

Die Abfrage der Lernaufgaben erfolgte am darauf folgenden Tag um 8:00 Uhr, wobei geringe Variationen der Abfragezeitpunkte auftraten. Dieser späte Abfragezeitpunkt wurde aufgrund der langen Halbwertszeit von Reboxetin gewählt, um sicher auszuschließen, dass ein Einfluss des Medikaments auf die Abfrage besteht.

Insgesamt fanden in den Experimentalnächten 10 Blutentnahmen statt. Die ersten beiden Blutentnahmen erfolgten jeweils vor und nach der Lernphase im Wachzustand. Zur Nacht wurden ein Verlängerungsschlauch und ein Dreiwegehahn an die Venenverweilkanüle angeschlossen, um die Blutabnahmen ungestört außerhalb des Raums

durchführen zu können und den Schlaf der Probanden nicht zu beeinträchtigen. Während der Untersuchungsnacht wurde stündlich von 1.00 Uhr nachts bis 7.00 Uhr morgens Blut abgenommen. Bei wenigen Versuchspersonen konnten einige Blutwerte aufgrund einer Thrombosierung des venösen Zugangs in der Nacht nicht erhoben werden. Die letzte Blutabnahme erfolgte bei der Abfrage.

Zusätzlich wurden zu sechs verschiedenen Zeitpunkten Speichel zur Überprüfung der Speichelcortisolkonzentrationen entnommen. 2 Proben wurden ebenfalls vor und nach dem Lernen abgegeben. Eine weitere Probe wurde am nächsten Morgen nach dem Aufwachen entnommen. Zwei Speichelproben wurden selbstständig durch die Probanden um 12.00 Uhr und um 18.00 Uhr am Folgetag abgegeben. Die letzte Entnahme erfolgte bei der Abfrage. Blutdruck und Puls wurden fortlaufend überwacht.

Zur Erfassung der Vigilanz wurde zu fünf Zeitpunkten ein Reaktionszeittest durchgeführt. Die Reaktionszeit wurde jeweils vor und nach dem Lernen, morgens nach dem Aufwachen sowie bei der Abfrage überprüft. Ergänzend dazu wurde zu den gleichen Zeitpunkten von den Probanden subjektiv Müdigkeit, Ruhe und Stimmungslage auf einer fünfstelligen Bewertungsskala mit Hilfe des Multidimensional-Mood-Questionnaires (MMQ) angegeben. Nach dem Erwachen wurde durch die Versuchspersonen mittels eines Schlafqualitätsfragebogens subjektiv die Ein- und Durchschlafqualität bewertet. Abbildung 5 und Tabelle 15 im Anhang geben einen Überblick über den Ablauf der Experimentalnächte.

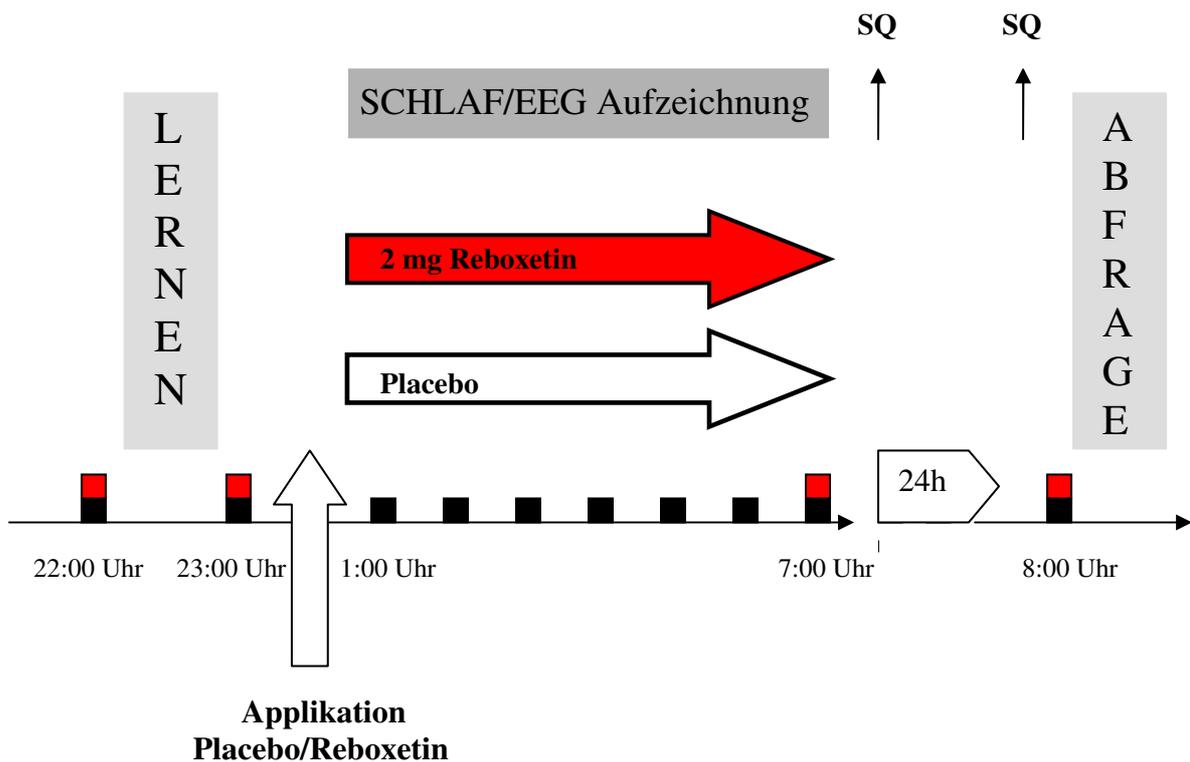


Abbildung 5 : Überblick über den Ablauf der Experimentalnächte; Schwarze Quadrate stellen die Blutabnahmen dar, rote Quadrate die Abfrage des Reaktionszeittest und des MMQ,; SQ steht für die Abfrage der Schlafqualität.

### 2.3 Gedächtnistests

Die Versuchspersonen absolvierten 4 verschiedenen Gedächtnisaufgaben, welche zur Überprüfung der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf dienten. Hierzu wurden die Fingersequenzaufgabe und das Spiegelzeichnen zur Erfassung der prozeduralen Gedächtnisleistung verwendet. Das Lernen von Wortpaaren diente zur Überprüfung des deklarativen Gedächtnisses und die Geruchsaufgabe diente zur Erfassung der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung. Es wurden beim Fingersequenztest, beim Spiegelzeichnen und beim Lernen der Wortpaare zwei verschiedene Versionen, bei der Geruchsaufgabe mehrere verschiedenen Abfolgen in balancierter Zuordnung zu beiden Versuchsnächten verwendet.

### 2.3.1 Prozedurales Gedächtnis/Fingersequenzttest

Der Fingersequenzttest (Walker et al., 2003) stellt ein Instrument zur Überprüfung des prozeduralen Gedächtnissystems dar. Hierbei wurde den Probanden eine fünfstellige Zahlenkombination bestehend aus den Ziffern 1-4 präsentiert, welche je nach Version „4-1-3-2-4“ oder „4-2-3-1-4“ lautete. Die Sequenz war für die Versuchspersonen auf einem Bildschirm sichtbar. Es wurden die Finger der nicht dominanten Hand verwendet, um die Zahlenkombination so schnell und so genau wie möglich auf einer herkömmlichen Computertastatur nachzutippen. Dabei wurde jeder Ziffer ein Finger fest zugeordnet, mit welchem ausschließlich getippt werden durfte.

Auf einen Durchgang von 30 Sekunden folgte eine 30 sekündige Pause. Die Lernphase bestand aus 12 Durchgängen, in denen jeweils die Geschwindigkeit (Anzahl der getippten Sequenzen) und die Genauigkeit (Anzahl der Fehler pro Sequenz) gemessen wurden. Die durchschnittliche Geschwindigkeit bzw. die durchschnittliche Fehleranzahl pro Sequenz der letzten 3 Durchgänge galt als Parameter für den Lernerfolg.

Bei der Abfrage absolvierten die Versuchspersonen 4 Durchläufe mit der gleichen Sequenz, wobei die durchschnittliche Geschwindigkeit und Fehleranzahl der ersten 3 Durchgänge als Indikator für die Abfrageleistung diente. Als Zielparameter der prozeduralen Gedächtnisleistung galt die Differenz zwischen mittlerer Anzahl korrekt getippter Sequenzen bei Abfrage und Lernen (Lernerfolg der Geschwindigkeit) sowie die Differenz der durchschnittlichen Fehleranzahl bei Abfrage und Lernen (Lernerfolg der Genauigkeit).

Ergänzend dazu absolvierten die Versuchspersonen in der Abrufphase einen Kontrolldurchgang mit einer unbekanntem Zahlenkombination. Diese wurde ebenfalls viermal getippt und diente zur Erfassung des allgemeinen Leistungsniveaus.

### 2.3.2 Prozedurales Gedächtnis/Spiegelzeichnen

Das Spiegelzeichnen (Plihal und Born, 1997) diente ebenfalls zur Überprüfung der prozeduralen Gedächtnisleistung. Die Versuchspersonen wurden hierbei instruiert mit einem elektronischen Stift eine Figur möglichst schnell und genau nachzuzeichnen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Versuchspersonen Bewegungen spiegelverkehrt zur visuellen Wahrnehmung ausführen mussten. Die Probanden sahen Stift, Figur und ihre eigene Hand nur in einem Spiegel, da sich über der Figur eine Abdeckung befand [s. Abb. 6].

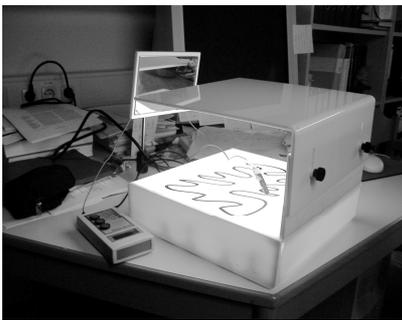


Abbildung 6 : Apparatur zum Spiegelzeichnen (Hasamed, Havelberg)

Es wurde die Gesamtzeit in Sekunden gemessen, welche die Versuchspersonen benötigten, um einmal die gesamte Figur mit dem elektronischen Stift nachzuzeichnen (Geschwindigkeit). Durch einen Lichtsensor an diesem Stift war es möglich, eine Abweichung von der nachzuzeichnenden Linie zu registrieren. Solch eine Abweichung von der Figur wurde als Fehler gewertet (Genauigkeit). Der Zeitanteil, den die Probanden von der Linie abwichen, wurde als prozentuale Fehlerzeit gewertet.

Es wurde vorerst eine Übungsfigur [s. Abb.7] verwendet, die höchstens sechsmal nachgezeichnet wurde. Bei einer Unterschreitung einer Gesamtzeit von 60 Sekunden und einer Fehleranzahl von unter 12 wurde die Übung früher beendet. Danach wurde den Probanden die eigentliche Versuchsfigur [s. Abb.7] präsentiert, welche viermal nachgezeichnet wurde. Bei der Abfrage erfolgten 4 Durchgänge mit der gleichen Figur, wobei ebenfalls Geschwindigkeit und Fehleranzahl registriert wurden. Die

durchschnittliche Geschwindigkeit und Fehleranzahl der 4 Lerndurchgänge galt als Indikator für den Lernerfolg. Die durchschnittliche Leistung in den gleichen 4 Durchläufen beim Abruf diente als Maß für die Abfrageleistung. Als Zielparameter der prozeduralen Gedächtnisleistung galten die Differenzen von Geschwindigkeit und Genauigkeit bei Abfrage und Lernen.

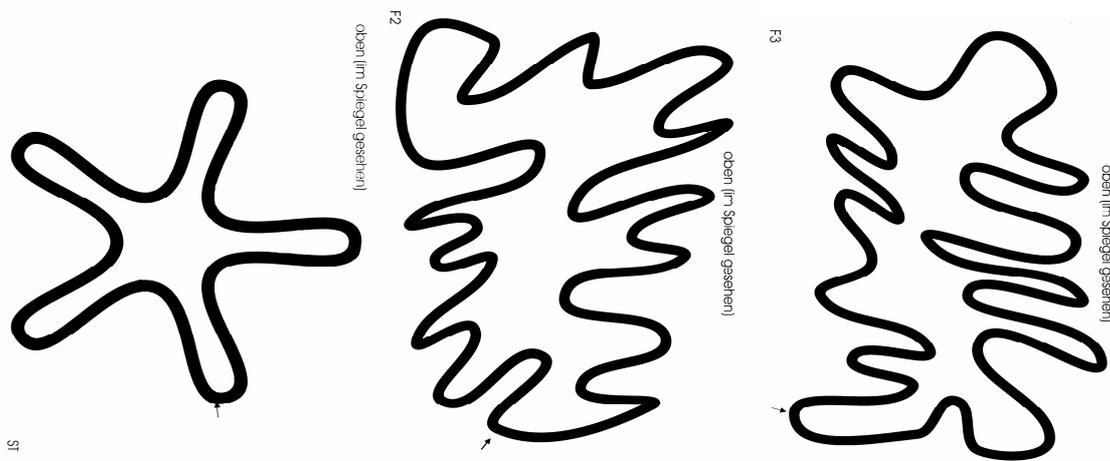


Abbildung 7 : Versuchsfiguren für das Spiegelzeichnen: Übungsfigur links, Versuchsfiguren 1 und 2 rechts

### 2.3.3 Deklaratives Gedächtnis / Wortpaare Lernen

Zur Kontrolle der Spezifität der Effekte auf die prozedurale Gedächtnisleistung diente das Wortpaare Lernen als deklarative Gedächtnisaufgabe. Es wurden 2 verschiedene Versionen verwendet. Hierzu ist jeweils eine Liste von 40 semantischen Wortpaaren für die jeweilige Versuchsnacht erstellt worden, welche Wortpaare wie z. B. „Gedächtnis – Elefant“ oder „Figur – Brett“ beinhaltete. Die vollständigen Listen sind im Anhang beigelegt [s. Tab.21]. Die beiden verschiedenen Versionen der Wortpaarlisten waren in Gegenständlichkeit, Wichtigkeit, Bildlichkeit, Valenz, Erregung und Assoziationsstärke balanciert.

Die Aufgabe der Versuchspersonen war es, sich möglichst viele der 40 verschiedenen Wortpaare, welche auf einem Computerbildschirm nacheinander für 5 Sekunden gezeigt wurden, zu merken. Danach wurde das sog. Cued - Recall - Verfahren angewendet, wobei den Probanden nur eines der Wörter gezeigt wurde (Cue) und versucht werden sollte, das jeweilige zugehörige Wort zu erinnern (Recall) und zu benennen. Unabhängig davon, ob die richtige Antwort genannt wurde, wurde die Lösung für 2 Sekunden auf dem Bildschirm präsentiert. Ziel in der Lernphase war es mindestens 24 richtige Wortpaare zu erinnern, d.h. mindestens 60 % der Wortpaare richtig zu benennen. Es wurden somit je nach Lerngeschwindigkeit so viele Durchgänge durchlaufen, wie die Versuchspersonen benötigten, um diesen Zielwert zu erreichen. Als Parameter für den Lernerfolg galt die Anzahl der richtig angegebenen Wortpaare im letzten Lerndurchlauf. Bei der Abfrage hatten die Probanden nur einen Durchlauf zu absolvieren, wobei ebenfalls das oben genannte Cued - Recall - Verfahren Verwendung fand. Die Differenz der richtig benannten Wortpaare bei Abfrage und beim letzten Lerndurchgang galt als Zielparаметer der deklarativen Gedächtnisleistung.

### **2.3.4 Olfaktorisches Gedächtnis/Geruchslernen**

Bei der Geruchsdiskriminationsaufgabe, welche zur Überprüfung der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung diente, wurden 24 verschiedene Gerüche verwendet (Sulmont et al., 2002; s. Tab.22). Diese wurden in 60 ml Flaschen abgefüllt und bei 5 C° gekühlt gelagert. Die 24 Geruchsstoffe wurden in 4 Gruppen mit jeweils 6 Geruchsstoffen eingeteilt, wobei eine dieser Gruppen die Zielgerüche (Targets) und die andere Gruppe die Ablenkungsgerüche (Distractors) darstellte. Dementsprechend wurden den Probanden in der jeweiligen anderen Experimentalnacht die beiden übrigen Gruppen von Gerüchen

präsentiert. Es konnte davon ausgegangen werden, dass die Gerüche für die Versuchspersonen nicht bekannt waren (Sulmont et al., 2002).

In der Lernphase wurde den Versuchspersonen jeder der 6 Zielgerüche 20 Sekunden lang präsentiert. Danach sollte die Intensität des Geruchs auf einer Skala von 0 bis 5 (von „riecht gar nicht“ bis „sehr intensiv“), die Valenz auf einer Skala von -2 bis 2 (von „sehr unangenehm“ bis „sehr angenehm“) und die Bekanntheit auf einer Skala von 0 bis 5 (von „unbekannt“ bis „sehr bekannt“) eingeschätzt werden. In gleicher Form wurde die Aufgabe am Ende der Lernphase noch einmal mit den gleichen Zielgerüchen wiederholt.

In der Abrufphase erhielten die Versuchspersonen in randomisierter Reihenfolge zusätzlich zu diesen 6 Zielgerüchen 6 Ablenkungsgerüche. Hierbei wurde ihnen so viel Zeit wie nötig gewährt, um abermals Intensität, Valenz und Bekanntheit auf den oben genannten Skalen zu bewerten. Zusätzlich sollte eingeschätzt werden, ob es sich um bekannte Gerüche (Zielgerüche) vom Vortag oder um neue unbekannte Gerüche (Ablenkungsgerüche) handelte. Ferner wurde die Sicherheit bei der Aussage, ob es sich um einen bekannten oder unbekanntem Geruch handelt auf einer Skala von 0 bis 4 (von „sehr unsicher“ bis „sehr sicher“) angegeben. Die dafür von den Versuchspersonen benötigte Zeit wurde in Sekunden gemessen. Als abhängige Variable galt die Anzahl der richtig zugeordneten Gerüche in der Abrufphase.

#### **2.4 Reboxetin (Edronax)**

Es wurde folgender Wirkstoff verwendet: INN: **Reboxetinmesilat**; Chemische Bezeichnung: (RS)-2-((RS)-alpha(2-Ethoxyphenoxy)benzyl)morpholinmethansulfonat [s. Abb. 8]. 2 mg des Wirkstoffs wurden oral als Tablette appliziert.

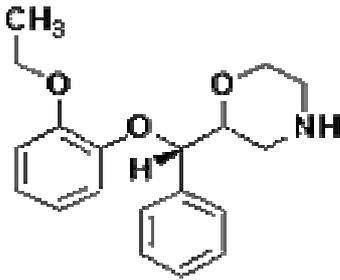


Abbildung 8 : Strukturformel von Reboxetin

Der nicht-trizyklische Wirkstoff Reboxetin ist ein  $\alpha$ -Ariloxymethyl-Derivat und ein hoch selektiver und potenter Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer. Der Wirkstoff wird normalerweise in der Langzeittherapie von Major Depressionen eingesetzt.

Reboxetin hat nur einen schwachen Effekt auf die 5-HT-Wiederaufnahme und beeinflusst die Aufnahme von Dopamin nicht (Dostert et al., 1997). Die Einnahme von Reboxetin führt zusätzlich zur Downregulation von  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren in Membranen der Großhirnrinde begleitet von einer Desensibilisierung der noradrenalinabhängigen Adenylatcyclase. Diese Wirkungen sind in Bezug auf den Versuch jedoch zu vernachlässigen, da sie nach einmaliger Applikation von Reboxetin nahezu keine Rolle spielen, sondern erst nach 5 Behandlungstagen auftreten. Somit sind diese Effekte nur bei dauerhafter Medikation zu beachten (Riva et al., 1989). Es besteht keine Wirkung auf die MAO-A Aktivität und eine schwache Wirkung auf die MAO-B Aktivität, welche ohne klinische Bedeutung ist. Die Bindung an Serotonin-Rezeptoren ist schwach oder nicht vorhanden (Dostert et al., 1997). Ferner hat Reboxetin nur geringen Einfluss auf adrenerge und muscarinisch cholinerge Rezeptoren und bindet nicht an dopaminerge, n-cholinerge oder histaminerge Rezeptoren (Dostert et al., 1997; Massana, 1998).

In Tabelle 2 sind die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von Reboxetin zusammengefasst.

Parameter	Mittelwert ( $\pm$ SEM)
maximaler Wirkspiegel	2 h
absolute Bioverfügbarkeit	60%
C max	$67 \pm 1$ ng Äqu/ml
Eiweißkopplung im Plasma	96,94-97,22 %
HWZ	$13 \pm 4$ h
Verteilungsvolumen	32 l
Clearance	29 ml/min

*Tabelle 2 : pharmakokinetische Parameter von Reboxetin nach oraler Einmalgabe von 2 mg (Edwards et al., 1995; Dostert et al., 1997; Data on file Pharmacia & Upjohn Company)*

Reboxetin wird hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert (Wienkers et al., 1999), wobei keine Induktion oder Hemmung des Enzyms erfolgt. In vitro zeigte Reboxetin keine Effekte auf CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 oder CYP 2E1 (Fleishaker, 2000). Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Niere (Dostert et al., 1997).

Häufige Nebenwirkungen von Reboxetin sind Mundtrockenheit, Obstipation, Schwitzen, Miktionsstörungen, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen. Es können auch gelegentlich Schwindel, Tachykardie, Hypotonie, Gefäßerweiterung, Akkomodationsstörungen, Appetitverlust, Harnverhalt, Erektionsstörungen, Ejakulationsverzögerungen, Hodenschmerzen und Kältegefühle auftreten. Selten werden Nausea, Emesis und allergischen Hautreaktionen beobachtet [s. Tab.3].

Die Dosis von Reboxetin wurde niedrig gewählt, um die Belastung für die Probanden möglichst gering zu halten. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren nicht zu erwarten. Bei leichten Nebenwirkungen konnte davon ausgegangen werden, dass sie nur vorübergehender Natur waren.

Organsystem	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Nervensystem	<b>Schlaflosigkeit</b> Schwindel	sehr häufig häufig
Herz-Kreislauf-System	Tachykardie Herzklopfen Gefäßerweiterung Blutdruckabfall nach Lagewechsel	häufig “ “
Auge	Akkommodationsstörungen	häufig
Gastrointestinaltrakt	<b>Trockener Mund</b> <b>Verstopfungen</b> Appetitverlust	sehr häufig sehr häufig häufig
Haut	<b>Schwitzen</b>	sehr häufig
Nieren/Harntrakt	Harnverhalt Miktionsbeschwerden Harnwegsinfektionen	häufig “ “
Fortpflanzungssystem	Erektionsstörungen Ejakulationsschmerz Ejakulationsverzögerung Hodenschmerzen	häufig “ “ “
Allgemein	Kältegefühl	häufig

*Tabelle 3 : Überblick über die Nebenwirkungen von Reboxetin: Unerwünschte Ereignisse, die unter Reboxetinbedingungen mindestens doppelt so häufig auftraten wie unter Placebobedingungen (Ergebnisse aus Kurzzeitstudien); Häufigkeitsangaben: sehr häufig  $\geq 1/10$ , häufig  $\geq 1/100$  (Data on file Pharmacia & Upjohn Company; „Edronax summary of product characteristics“ Pharmacia & Upjohn 2007)*

Im Vordergrund stand die Beeinflussung der Noradrenalin Konzentration durch Reboxetin. Dieser Effekt sollte zur Veränderung der Schlafarchitektur der Probanden dienen ohne diese durch Nebenwirkungen zu beeinträchtigen. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Reboxetin neben der antidepressiven Wirkung einen Einfluss auf das Schlafprofil aufweist. Während der Anteil an REM-Schlaf vermindert wird, treten S2 sowie intermittierende Wachphasen in vermehrtem Maß auf (Kuenzel et al., 2003; Cespuglio et al., 2005). Neben der REM-Schlafdeprivation durch SNRIs kommt es zu einer verlängerten REM-Latenz (van Bommel et al., 1999).

Eine Gefahr bestand darin durch die Applikation von Reboxetin deutlich vermehrt Wachphasen zu provozieren und damit die Schlafarchitektur insofern zu verändern, dass die polysomnographische Schlafaufzeichnung unbrauchbar wird. Die anfängliche Dosis von 4 mg Reboxetin wurde im Verlauf auf 2 mg reduziert, da die Versuchspersonen durch die höhere Dosis zu lange Wachphasen aufwiesen. 6 Probanden mussten daher von der Auswertung ausgeschlossen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Reboxetin wurde ein später Abfragezeitpunkt (d.h. 32 h später) gewählt, um sicher auszuschließen, dass die Ergebnisse durch einen Effekt von Reboxetin auf die Abfrageleistung verfälscht werden.

## **2.5 EEG**

Für die polysomnographische Schlafregistrierung wurde ein EEG nach internationaler 10-20 Methode geklebt [s. Abb.9]. Zur Ableitung des EEG wurden 28 Elektroden über den Kortex gegen eine Referenzelektrode an der Nase abgeleitet. Die Erdung befand sich zentral in der Kopfmittle. Die Ableitung des EOG zur Aufzeichnung vertikaler und horizontaler Augenbewegung erfolgte mit Hilfe von 3 Gesichtselektroden. Zur bipolaren Ableitung des EMG wurden 2 Elektroden über die mentalen Muskeln angebracht. Es wurden jeweils 2 Kanäle für das EEG verwendet, um im Störfall auf den jeweils anderen Kanal zurückgreifen zu können.

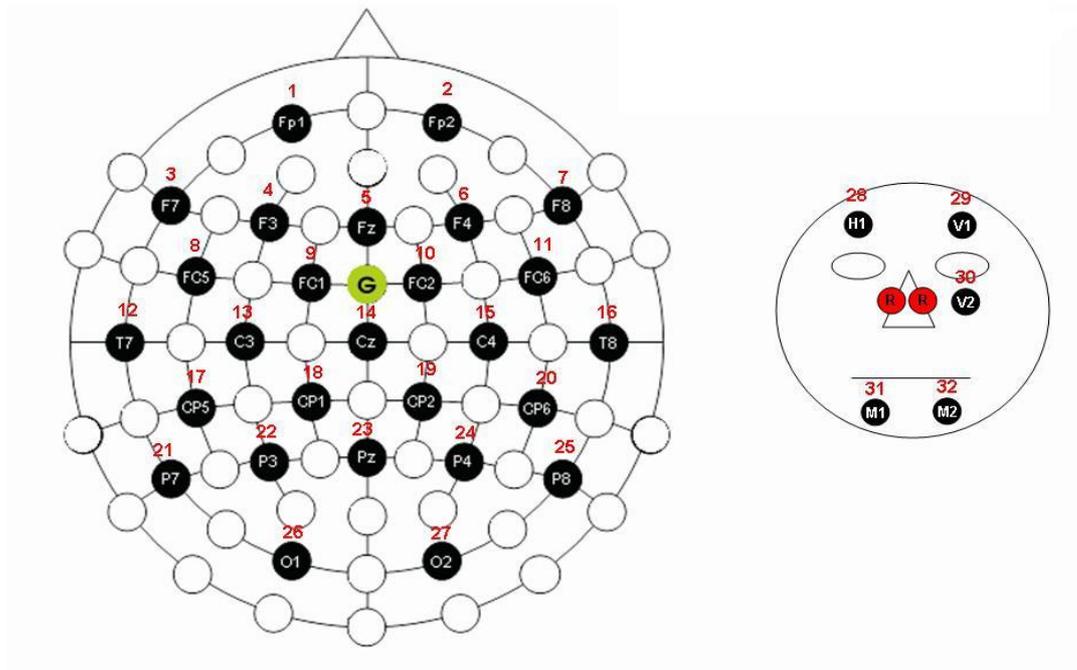


Abbildung 9 : Schema für die Lokalisation der EEG, EOG und EMG Elektroden ( Lokalisation der 28 Kopfelektroden links und der 7 Gesichtselektroden rechts). Die Referenzelektroden sind rot und die Erdung ist grün markiert.

Um die genauen Lokalisationen der Elektroden zu erhalten, wurde der Kopf der Probanden ausgemessen und eine standardisierte auf die Kopfgröße angepasste Elektrodenhaube (Subtemporalhaube, Easy cap, Herrsching) optimal auf dem Kopf platziert. Für die unipolare Ableitung des EEG wurden Ringelektroden (Ringelektroden, Easy Cap, Herrsching) verwendet, die mit Hilfe der Elektrodenhaube fixiert werden konnten. Nachdem die oberen Epidermisschichten der Kopfhaut mit Hilfe von Wattestäbchen abgetragen wurden, um eine bessere Leitung herzustellen, wurde das Leitgel (Abrasive Elektroden Gel, Theodor-Körner Apotheke, Graz, Österreich) aufgetragen.

Zur Ableitung des EOG und EMG wurden Silber-Chlorid-Elektroden verwendet. Hierbei wurden 2 Elektroden über beide Augen, eine Elektrode unter das linke Auge, 2 Elektroden über die mentalen Muskeln und 2 Elektroden an das Nasenbein als

Referenzelektroden geklebt. Die Gesichtshaut wurde mit Alkohol gereinigt und mit Peelinggel aufgeraut. Als Leitgel wurde Lectron 2 Gel (Gelimed, Bad Segeberg) verwendet. Die Elektroden im Gesicht wurden noch zusätzlich mit Pflastern fixiert, um Störungen der Aufnahme durch Bewegungen im Schlaf zu verhindern. Zum Schlafen erhielten die Probanden zusätzlich einen Kopfverband (Surgifix 6, FRA r, Cistema d'Ásti, Italien), um zu vermeiden, dass Elektroden im Schlaf gelöst werden.

Alle Elektroden wurden so angebracht, dass eine Impedanzgrenze von  $5k\Omega$  nicht überschritten wurde. Die 32 Elektroden wurden an eine Box (Electrode Input Box 64 Channel, Brain Products®, Gilching) angeschlossen und über einen Verstärker mit einer Ableitfrequenz von 500Hz (Brainamp DC, Brain Products®, Gilching) wurden Signale zu einem PC geleitet. Mittels der Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products®, Gilching) konnten EEG, EOG, und EMG aufgezeichnet werden. Durch die Software „Brain Vision Analyser“ (Brain Products®, Gilching) wurde das Signal gefiltert [s. Tab.20].

Die Auswertung des EEG, EOG und EMG bzw. die Einteilung in die verschiedenen Schlafstadien erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) mit Hilfe der institutseigenen Software „Schlaf - Aus“. Hierzu wurden EEG, Augenbewegungen und Muskeltonus gleichzeitig betrachtet. Die einzelnen Schlafstadien lassen sich nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales wie folgt definieren.

Das Wachstadium ist durch gemischt frequente EEG Aktivität charakterisiert. Überwiegend liegen  $\alpha$ -Wellen mit einer Frequenz von 8-13 Hz vor. Die Amplitude der Wellen ist flach. Der Muskeltonus ist meist jedoch nicht zwingend hoch und es sind Augenbewegungen im EOG sichtbar.

Das Schlafstadium 1 (S1) stellt das erste Schlafstadium dar. S1 kann identifiziert werden, wenn der Anteil an  $\alpha$ -Wellen, der im Wachstadium vorherrscht unter 50%

gesunken ist. Hier liegen vorwiegend Frequenzen von 2-7 Hz vor und die Amplituden liegen in einem Bereich von 50-75  $\mu\text{V}$  höher als im Wachstadium. Der Muskeltonus verringert sich im EMG im Vergleich zum Wachstadium. Charakteristisch für S1 sind langsam rollende Augenbewegungen. Am Ende von S1 lassen sich teilweise Vertexwellen mit einer hohen Amplitude von 200  $\mu\text{V}$  identifizieren.

Auf S1 folgt meist schnell das Schlafstadium 2 (S2). Charakteristisch für dieses Schlafstadium ist das Auftreten von Schlafspindeln mit einer schnellen Frequenz von 12-15 Hz, welche eine Mindestdauer von 0,5 Sekunden aufweisen. Zudem treten K-Komplexe auf, welche ebenfalls mindestens 0,5 Sekunden andauern. K-Komplexe sind Wellen mit hoher Amplitude. Auf eine negative Auslenkung der Welle folgt eine positive Auslenkung. Der Muskeltonus ist im Vergleich zu S1 geringer und Augenbewegungen nehmen ebenfalls ab. S1 und S2 bilden gemeinsam den leichten Schlaf.

Der Tiefschlaf (Slow-Wave-Sleep, SWS) umfasst Schlafstadium 3 (S3) und Schlafstadium 4 (S4). Beide Schlafstadien werden durch das Auftreten von  $\delta$ -Wellen charakterisiert. Die Wellen liegen im Bereich von 1-4 Hz und die Amplituden erhöhen sich auf mindestens 75  $\mu\text{V}$ . Bei einem Anteil von 20 % an  $\delta$ -Wellen liegt Schlafstadium 3 vor, ist der Anteil an  $\delta$ -Wellen größer als 50 %, handelt es sich um Schlafstadium 4. In den Tiefschlafstadien können Schlafspindeln und K-Komplexe weiterhin auftreten. Augenbewegungen sind in S3 und S4 nicht mehr vorhanden und der Muskeltonus ist gegenüber S2 niedriger.

Schlafstadium 1 - 4 lassen sich als Non-REM-Schlafphasen zusammenfassen, die dem REM-Schlaf gegenüberstehen. Der REM-Schlaf bzw. paradoxe Schlaf ist durch charakteristische REM-Schlaf definierende Augenbewegungen gekennzeichnet (Rapid Eye Movement). Der Muskeltonus ist niedriger als in allen anderen Schlafphasen. Die REM-Schlafphase zeichnet sich durch das Fehlen von Schlafspindeln oder K-Komplexen aus.

Das EEG in der REM-Schlafphase gleicht nahezu dem des Wachstadiums. Die Amplituden liegen in einem niedrigen Bereich und man findet gemischte Frequenzen. Charakteristisch für den Beginn einer REM-Phase können Sägezahnwellen sein.

Anteile des EEG die mindestens zu 50% von Artefakten überdeckt sind, werden als Movement Time (MT) definiert. Hier liegt meist ein besonders hohes EMG vor.

## 2.6 Blutparameter

Es wurden verschiedene Blutparameter bestimmt, um deren Konzentrationsänderungen während des Schlafs und den Einfluss von Reboxetin auf diese Parameter zu erfassen. Dazu wurden Glucose, Lactat, ACTH, Cortisol, GH und Katecholamine bestimmt. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Applikation von Reboxetin eine Stimulation der HPA-Achse bewirkt, wodurch sich die Konzentration von Cortisol im Plasma und Speichel erhöht (Hill et al., 2003). Zusätzlich erhöht sich die Sekretion von ACTH, Prolactin und GH (Schule et al., 2004). Eine Kontrolle von Cortisol und Noradrenalin war insbesondere erforderlich, um einen möglichen Effekt dieser Parameter auf das Gedächtnis (Wagner et al., 2005; Wagner und Born, 2008) zu kontrollieren.

Insgesamt erfolgten pro Versuchsnacht 10 Blutabnahmen, wobei etwa 150 ml Blut entnommen wurden. Die genauen Abnahmezeitpunkte lassen sich aus Kap. 2.2 und aus Tab.15 im Anhang entnehmen. Hierzu wurde den Versuchspersonen zu Beginn der Experimentalnächte eine Venenverweilkanüle gelegt (BD Adsyte Pro tm, bd Vialon, Madrid, Spanien). Die Kanüle wurde über ein Infusionssystem (Infusomat R-Leitung, Braun, Melsungen) und einen Dreiwegehahn (Dreiwegehahn mit 10 cm Verlängerung, Angiokard Medizintechnik GmbH u. co. KG, Friedburg) an eine 1000 ml NaCl-Infusion (Natriumchlorid-Infusionslösung 154, Berlin-Chemie, Berlin) angeschlossen, um die

Kanüle offen zu halten und diese nach den Blutabnahmen spülen zu können. Die Kanüle diente zur stündlichen Blutabnahme in der Nacht. Zur Nacht wurde zusätzlich ein Verlängerungsschlauch (Druckleitung 210 cm MI/wbl. II., Angiokard Medizintechnik GmbH u. Co. KG, Friedburg) zwischen Dreiwegehahn und NaCl-Infusion eingebracht. Dieses System ermöglichte ungestörte Blutabnahmen außerhalb des Raums, um den Schlaf der Probanden nicht zu beeinträchtigen.

Die Blutentnahmen erfolgten mit Hilfe einer 10 ml Spritze (BD Discardit™ II, BD, Fraga, Spanien). Es wurde 10ml Blut verworfen, um die vorhandene Infusionslösung im Infusionssystem und das durch NaCl verdünnte Blut zu entfernen. Insgesamt wurden 12 ml Blut pro Blutabnahme entnommen und wie folgt auf 4 Monovetten aufgeteilt. 2ml wurden zur Bestimmung von Glucose, Lactat, Insulin und C-Peptid (S-Monovette® 2.6ml FE, Sarstedt, Nümbrecht) verwendet. 3 ml Blut wurden jeweils für die Bestimmung von ACTH (S-Monovette® 2.7ml K3E, Sarstedt, Nümbrecht) und für die Bestimmung von Cortisol (S-Monovette® 9ml Z, Sarstedt, Nümbrecht) benutzt. 4 ml Blut wurden zur Bestimmung der Katecholamine (ClinRep, Recipe, München) verwendet. Die Monovetten für Cortisol, ACTH und die Katecholamine wurden anschließend gekühlt und nach 5-10 Minuten bei 4000 u/min für 10 Minuten zentrifugiert (3K10, Sigma, Osterode am Harz). Das Plasma wurde in Eppendorfgefäße abpipettiert und bei -70 C° zur späteren Bestimmung eingefroren. Die Monovetten für Glucose und Lactat wurden direkt zur Auswertung ins Zentrallabor geschickt.

Die Bestimmung von Cortisol erfolgte mittels des Immunoessays DSL 10-200-ACTIVE™ (Diagnostic System Laboratorys, Sinsheim) bei einer Nachweisgrenze von 0,1 µg/dl. ACTH wurde mit Hilfe des „immunoluminometrischen Essays“ (LumiTest®, Brahms, Berlin) ermittelt. Die analytische Nachweisgrenze lag bei 1 pg/ml. Die Bestimmung der Katecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin erfolgte in einem

standardisierten Verfahren mit einer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie bei einer Nachweisgrenze von 10 pg/ml.

Ergänzend dazu gaben die Versuchspersonen 7 Speichelproben zur Bestimmung von Speichelcortisol ab.

## **2.7 Methoden zum Ausschluss von Störfaktoren**

### **2.7.1 Screening - Fragebögen**

Es wurden verschiedene Methoden angewendet, um einer Beeinträchtigung der Versuche durch Störfaktoren entgegenzuwirken. Dazu wurden die bereits in 2.1 erwähnten 3 Fragebögen in der Eingewöhnungsnacht erhoben. Alle dienten dazu ungeeignete Probanden herauszufiltern und eine Gruppe optimaler Versuchspersonen zu rekrutieren. Der medizinische Fragebogen wurde verwendet, um häufige akute und chronische Erkrankungen auszuschließen. Dieser erfasste sowohl den aktuellen Gesundheitszustand als auch die Krankengeschichte (s. Kap.7.2.1). Die Beck'sche Depressionsskala als Selbstbeurteilungsinstrument (Beck et al., 1961; s. Kap.7.2.5) wurde verwendet, um Probanden mit einer Depression oder einer latenten Depressionsneigung herauszufiltern. Probanden mit positiven Befunden wurden nicht für den Versuch zugelassen. Die Brownsche ADD-Skala (Rubinstein und Brown, 1984; s. Kap.7.2.4) zur Erfassung eines möglichen Aufmerksamkeitsdefizit-Syndroms wurde verwendet, um eine Beeinträchtigung der Versuche durch eine bestehende Konzentrationsstörung der Probanden zu vermeiden.

Da Reboxetin einen Effekt auf den Blutdruck und den Puls aufweist (Schule et al., 2004), wurden diese Parameter fortlaufend mittels eines Blutdruckmessgeräts (Boso-Medicus, Bosch) überwacht.

### 2.7.2 Reaktionszeittest

Zur Kontrolle der Vigilanz während der Experimentalnächte wurde zu 5 verschiedenen Zeitpunkten [s. Tab.15] ein Reaktionszeittest (Little et al., 1998) durchgeführt. Dabei war es erforderlich so schnell wie möglich die Leertaste einer herkömmlichen Computertastatur zu drücken, sobald ein roter Kreis auf dem Computerbildschirm erschien. In 40 Durchläufen fixierten die Versuchspersonen ein schwarzes Kreuz, welches für 500-1000 ms in der Mitte des Computerbildschirms sichtbar war. In 35 Durchläufen erschien daraufhin der rote Kreis, in 5 zufälligen Durchläufen blieb der Bildschirm weiß. Die Reaktionszeit wurde jeweils in Millisekunden gemessen und angezeigt. Die „Correct Recognition“ bezeichnet in diesem Zusammenhang, dass richtigerweise nicht reagiert wurde, wenn kein roter Kreis auf dem Bildschirm erschien. Die Reaktionszeit repräsentiert die Vigilanz und das Konzentrationsniveau der Versuchspersonen zu den verschiedenen Zeitpunkten.

### 2.7.3 Multidimensional - Mood - Questionnaire

Der Multidimensional-Mood-Questionnaire (MMQ) (Steyer et al., 1994) ist ein Instrument zur Überprüfung von Stimmung, Wachheit bzw. Müdigkeit und Ruhe bzw. Ruhelosigkeit. Hierbei bewerteten die Versuchspersonen zu 5 verschiedenen Zeitpunkten [s. Tab.15] ihren aktuellen Zustand mit Hilfe von 12 Adjektiven jeweils auf einer fünfstelligen Bewertungsskala. Jeweils 4 Adjektive repräsentierten die oben genannten Bewertungsparameter (Zufriedenheit/Unzufriedenheit, Wachheit/Müdigkeit, Ruhe/Unruhe). Jeder MMQ-Fragebogen konnte hinsichtlich der einzelnen Parameter Stimmung, Wachheit und Müdigkeit mit einem Punktwert zwischen 4-20 (von „sehr unzufrieden“ bis „sehr zufrieden“; von „sehr müde“ bis „sehr wach“; von „sehr unruhig“ bis „sehr ruhig“) ausgewertet werden.

#### **2.7.4 Schlafqualitätsfragebogen/ „Actiwatch“**

Nach dem Aufstehen wurde ein Schlafqualitätsfragebogen zur subjektiven Einschätzung der eigenen Schlafqualität erhoben. Dieser erfasste Ein- und Durchschlafqualität bzw. Ein- und Durchschlafstörungen [s. Kap.7.2.2]. Um die Schlafdauer am Folgetag bestimmen zu können, erhielten die Probanden eine Actiwatch, welche um das Handgelenk getragen wurde. Mittels dieses Messinstruments konnte die Bewegung und die Aktivität der Probanden erfasst werden. Mit Hilfe der institutseigenen Software „Actiwatch Sleep Analysis“ wurden die Daten ausgewertet und die Schlafdauer am Folgetag bestimmt.

#### **2.8 Statistik**

Zur statistischen Auswertung wurden Varianzanalysen mit 2 zweistufigen messwiederholten Faktoren (Lernen kontra Abfrage und Medikament kontra Placebo) angewandt. Wo erforderlich, wurden weitere Einzelvergleiche mit t-Tests für abhängige Stichproben gerechnet. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt. Zusammenhänge zwischen Schlafphasen und Gedächtnisleistung wurden über Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson bestimmt. In Balkengraphiken werden im Folgenden signifikante Differenzen zwischen Merkmalen mit dem Hinweis  $p < 0,05$  und der Standardfehler des Mittelwertes mit einem Fehlerbalken markiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Schlafparameter

##### 3.1.1 Schlafparameter in Nacht 1

	Placebo Mittelwert $\pm$ SEM (in %)	Reboxetin Mittelwert $\pm$ SEM (in %)	Signifikanz
<b>Wach</b>	<b>4,1 <math>\pm</math> 1,12</b>	<b>8,14 <math>\pm</math> 0,71</b>	<b>p &lt; 0,05 *</b>
<b>S1</b>	7,83 $\pm$ 0,89	10,77 $\pm$ 0,96	p < 0,06
<b>S2</b>	<b>55,35 <math>\pm</math> 1,86</b>	<b>64,5 <math>\pm</math> 1,59</b>	<b>p &lt; 0,001***</b>
<b>SWS</b>	15,25 $\pm$ 1,71	13,25 $\pm$ 1,4	p > 0,2
<b>REM</b>	<b>16,84 <math>\pm</math> 1,65</b>	<b>2,6 <math>\pm</math> 0,73</b>	<b>p &lt; 0,001***</b>
Gesamte Schlafdauer (in min)	422,3 $\pm$ 8,76	413,5 $\pm$ 10,14	p > 0,4
Einschlaflatenz (in min)	23,27 $\pm$ 4	22,65 $\pm$ 5,34	p > 0,9
SWS-Latenz (in min)	41 $\pm$ 21,38	18,23 $\pm$ 1,83	p > 0,3
REM-Latenz (in min)	135,5 $\pm$ 26,96	213,88 $\pm$ 46,25	p > 0,1

*Tabelle 4 : Schlafparameter in Nacht 1: Anteil der Schlafphasen an der Gesamtschlafdauer [MW  $\pm$  SEM] in Prozent, Gesamtschlafdauer [MW  $\pm$  SEM] und REM-Latenzen bzw. SWS-Latenzen [MW  $\pm$  SEM] in Minuten unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. n= 13.*

Unter Reboxetinbedingungen zeigten sich in der Versuchsnacht trotz vergleichbarer Gesamtschlafdauer signifikante Effekte auf die Schlafarchitektur im Vergleich zu Placebobedingungen [s. Tab.4 und Abb.10]. Hervorzuheben ist vor allem die fast vollständige REM-Schlafdeprivation, welche durch die Applikation von Reboxetin erreicht wurde. Wie erwartet, zeigte die Reboxetingruppe mit einem prozentualen REM-Schlafanteil von  $2,6 \pm 0,73$  % einen deutlich niedrigeren Anteil an REM-Schlaf als die

Placebogruppe mit einem prozentualen REM-Anteil von  $16,84 \pm 1,65$  %. Dieser Unterschied war statistisch signifikant [ $p < 0,001$ ]. Die Schlafarchitektur unterschied sich ferner durch eine signifikant höhere prozentuale S2-Dauer unter Verumbedingungen [ $p < 0,001$ ]. Unter Placebobedingungen ergab sich ein prozentualer S2-Anteil von  $55,35 \pm 1,86$  %, während die Reboxetingruppe mit  $64,5 \pm 1,59$  % einen signifikant größeren S2-Anteil aufwies. Zusätzlich war ein signifikant höherer Wachanteil unter Reboxetinbedingungen zu beobachten [Reboxetin  $8,14 \pm 0,71$  %; Placebo  $4,1 \pm 1,12$  %;  $p < 0,05$ ].

Der S1-Anteil und der SWS-Anteil unterschieden sich im Vergleich beider Gruppen nicht signifikant voneinander [S1: $p < 0,06$ ; SWS: $p > 0,2$ ]. Hinsichtlich der Gesamtschlafdauer, der Einschlaf latenz, der REM-Latenz sowie der SWS-Latenz waren keine signifikanten Abweichungen im Vergleich der beiden Bedingungen Placebo versus Reboxetin festzustellen [alle  $p > 0,2$ ].

### Schlafparameter

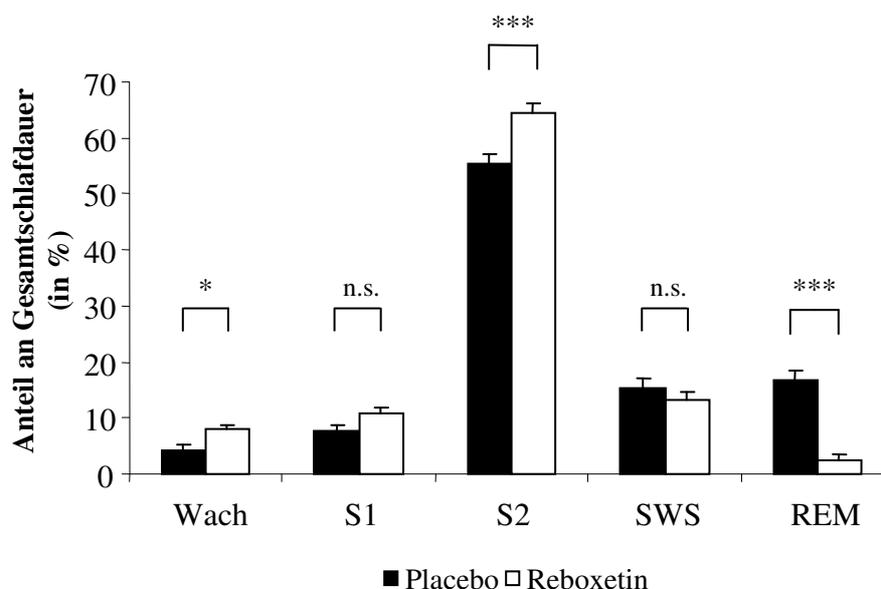


Abbildung 10: Anteil der einzelnen Schlafphasen an der Gesamtschlafdauer [ $MW \pm SEM$ ] in Prozent unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. Der Anteil von REM-Schlaf, S2 und der

Wachanteil unterschieden sich signifikant im Vergleich beider Bedingungen.  $n=13$ ; n.s.= nicht signifikant; \*:  $p<0,05$ ; \*\*\*:  $p<0,001$  für paarweise statistische Vergleiche.

### 3.1.2 Schlafparameter in Nacht 2

Hinsichtlich der Schlafparameter in der 2. Versuchsnacht sind insbesondere die Gesamtschlafdauer (bei allen Probanden mittels „Actiwatch“ untersucht) und der REM-Schlafanteil (bei 4 Probanden erhoben) von Bedeutung. Aufgrund der fast vollständigen REM-Schlafdeprivation in der 1. Versuchsnacht sollten REM-Rebound-Effekte unter Reboxetinbedingungen in der Folgenacht ausgeschlossen werden. Die Gesamtschlafdauer in der Folgenacht unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander [Reboxetin  $407,58 \pm 9,35$  min; Placebo  $421,5 \pm 9,21$  min;  $p>0,2$ ]. Auch der REM-Schlafanteil an der Gesamtschlafdauer war in der Reboxetingruppe, die in der Experimentalnacht eine deutliche REM-Schlafdeprivation aufwies nicht signifikant höher [Placebo  $20,13 \pm 1,27$  %; Reboxetin  $15,7 \pm 3,69$  %;  $p>0,1$ ]. Die Reboxetingruppe zeigte demnach keine REM-Rebound-Effekte [s. Tab.5].

	Placebo Mittelwert $\pm$ SEM	Reboxetin Mittelwert $\pm$ SEM	Signifikanz
Schlafdauer (in min)	$421,5 \pm 9,21$	$407,58 \pm 9,35$	$p>0,2$
REM-Anteil an gesamter Schlafdauer (in %)	$20,13 \pm 1,27$	$15,7 \pm 3,69$	$p>0,1$

Tabelle 5: Schlafparameter in Nacht 2: Gesamtschlafdauer [MW  $\pm$  SEM] in Minuten und REM-Schlafanteil an Gesamtschlafdauer [MW  $\pm$  SEM] in Prozent im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Für Gesamtschlafdauer:  $n=13$ ; für REM-Schlafanteil an gesamter Schlafdauer:  $n=4$ .

## 3.2 Gedächtnistests

### 3.2.1 Spiegelzeichnen

Beim Spiegelzeichnen wurden die Parameter Geschwindigkeit (in Sekunden), die Fehleranzahl und die Fehlerzeit (in Sekunden) betrachtet. Entgegen den Erwartungen

zeigte die Reboxetingruppe trotz REM-Schlafdeprivation keinen schlechteren Lernerfolg als die Vergleichsgruppe [s. Tab.6]. Eine Verbesserung der Leistung beim Spiegelzeichnen über Nacht konnte sowohl bei der Geschwindigkeit als auch bei der Genauigkeit unter beiden Bedingungen beobachtet werden. Es ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Lernerfolgs der Geschwindigkeit (Differenz Geschwindigkeit Abfrage - Lernen) oder des Lernerfolgs der Genauigkeit (Differenz der Fehleranzahl Abfrage - Lernen) im Vergleich Placebo versus Reboxetin [Lernerfolg der Geschwindigkeit: Placebo  $13,3 \pm 3,3$  s; Reboxetin  $15,6 \pm 4,7$  s;  $p > 0,6$ ; s. Abb.11; Lernerfolg der Genauigkeit: Placebo  $-8,3 \pm 1,4$ ; Reboxetin  $-10,0 \pm 2,3$ ;  $p > 0,7$ ; s. Abb.12]. Die Ausgangsgeschwindigkeit und Ausgangsfehleranzahl beim Lernen waren in beiden Gruppen vergleichbar [alle  $p > 0,4$ ].

	<b>Placebo Mittelwert <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Reboxetin Mittelwert <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Signifikanz</b>
Geschwindigkeit Lernphase (in s)	78,39 $\pm$ 6,38	84,67 $\pm$ 7,84	$p > 0,4$
Geschwindigkeit Abfrage (in s)	64,9 $\pm$ 15	69 $\pm$ 19,7	$p > 0,5$
<b>Lernerfolg der Geschwindigkeit (in s)</b>	<b>- 13,5 <math>\pm</math> 3,3</b>	<b>- 15,6 <math>\pm</math> 4,7</b>	<b><math>p &gt; 0,6</math></b>
Fehleranzahl Lernphase	24,92 $\pm$ 2,43	26,06 $\pm$ 3,36	$p > 0,7$
Fehleranzahl Abfrage	16,6 $\pm$ 1,86	16,04 $\pm$ 1,81	$p > 0,8$
<b>Lernerfolg der Genauigkeit</b>	<b>- 8,3 <math>\pm</math> 1,4</b>	<b>- 10,0 <math>\pm</math> 2,3</b>	<b><math>p &gt; 0,7</math></b>
Fehlerzeit Lernphase (in s)	11,16 $\pm$ 1,96	14,85 $\pm$ 3,21	$p > 0,2$
Fehlerzeit Abfrage (in s)	6,68 $\pm$ 1,18	6,8 $\pm$ 1,18	$p > 0,8$

*Tabelle 6: Ergebnisse beim Spiegelzeichnen: Geschwindigkeit [MW  $\pm$  SEM] in Sekunden, Fehleranzahl [MW  $\pm$  SEM], Fehlerzeit [MW  $\pm$  SEM] in Sekunden bei Abfrage und Lernen und Lernerfolg (Differenzen Abfrage - Lernen) [MW  $\pm$  SEM] unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. n= 13.*

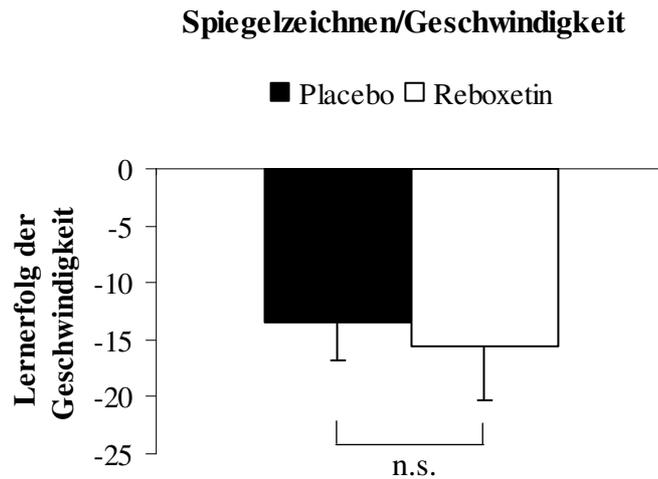


Abbildung 11 : Lernerfolg der Geschwindigkeit beim Spiegelzeichnen (Differenz der Geschwindigkeit Abfrage - Lernen) [MW  $\pm$  SEM] in Sekunden im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Der Lernerfolg der Geschwindigkeit zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich unter Reboxetinbedingungen im Vergleich zu Placebobedingungen ( $p > 0,6$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

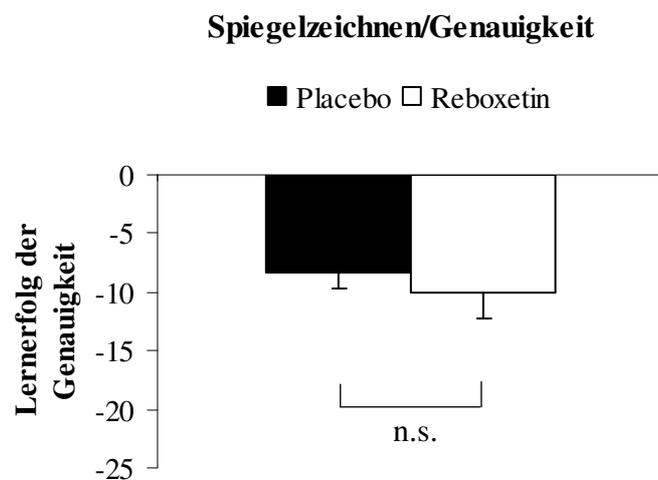


Abbildung 12: Lernerfolg der Genauigkeit beim Spiegelzeichnen (Differenz der Fehleranzahl Abfrage - Lernen) [MW  $\pm$  SEM] im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Der Lernerfolg der Genauigkeit zeigte sich nicht signifikant unterschiedlich unter Reboxetinbedingungen im Vergleich zu Placebobedingungen ( $p > 0,7$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

### 3.2.2 Fingersequenzttest

Beim Fingersequenzttest wurden hinsichtlich der prozeduralen Gedächtnisleistung die Parameter Geschwindigkeit, d.h. die Anzahl getippter Sequenzen innerhalb von 30 Sekunden, sowie die Fehlerrate (Anzahl korrekt getippter Sequenzen / Gesamtanzahl getippter Sequenzen) betrachtet [s.Tab.7].

	<b>Placebo Mittelwert <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Reboxetin Mittelwert <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Signifikanz</b>
Geschwindigkeit Lernphase	15 $\pm$ 0,84	14,33 $\pm$ 0,7	p>0,5
Geschwindigkeit Abfrage	16,8 $\pm$ 1,01	16,59 $\pm$ 0,77	p>0,8
Fehlerrate Lernphase	0,05 $\pm$ 0,014	0,057 $\pm$ 0,013	p>0,6
Fehlerrate Abfrage	0,042 $\pm$ 0,01	0,025 $\pm$ 0,007	p>0,05
<b>Lernerfolg der Geschwindigkeit</b>	<b>1,81 <math>\pm</math> 0,55</b>	<b>2,26 <math>\pm</math> 0,54</b>	<b>p&gt;0,5</b>
<b>Lernerfolg der Genauigkeit</b>	<b>- 0,78 <math>\pm</math> 1,31</b>	<b>- 3,16 <math>\pm</math> 1,2</b>	<b>p&lt;0,05*</b>

*Tabelle 7 : Ergebnisse beim Fingersequenzttest: Geschwindigkeit (Anzahl getippter Sequenzen in 30 s) [MW  $\pm$  SEM] und Fehlerrate (Anzahl korrekt getippter Sequenzen/Gesamtanzahl getippter Sequenzen) [MW  $\pm$  SEM] sowie Lernerfolg (Differenzen Abfrage - Lernen) [MW  $\pm$  SEM] unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. n= 13.*

Der Lernerfolg der Geschwindigkeit (Geschwindigkeit Abfrage - Lernen) beim Fingersequenzttest war in der Placebogruppe mit 1,81  $\pm$  0,55 im Vergleich zur Reboxetingruppe mit 2,26  $\pm$  0,54 nicht signifikant voneinander verschieden [p>0,5; s. Abb.13]. Besonders hervorzuheben ist der signifikante Unterschied hinsichtlich der Fehlerrate im Vergleich beider Gruppen. Die schlafabhängige prozedurale Gedächtniskonsolidierung unter Reboxetinbedingungen zeigte sich nicht wie erwartet beeinträchtigt, sondern die Reboxetingruppe wies mit einer Differenz der Fehlerrate von

-3,16 ± 1,2 im Vergleich zur Placebogruppe mit einer Differenz von -0,78 ± 1,31 einen signifikant größeren Lernerfolg der Genauigkeit auf [p<0,05; s. Abb.14]. Hinsichtlich der Ausgangsgeschwindigkeiten und Ausgangsfehlerraten ergaben sich unter beiden Bedingungen Placebo versus Reboxetin vergleichbare Ergebnisse [alle p>0,05].

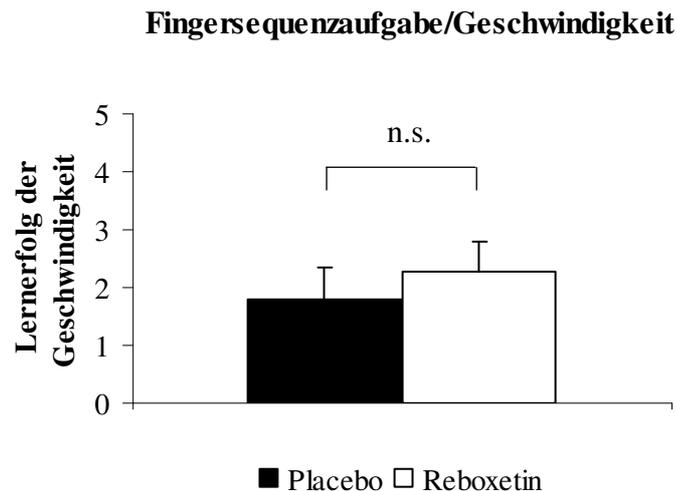


Abbildung 13 : Lernerfolg der Geschwindigkeit beim Fingersequenztest (Differenz Geschwindigkeit Abfrage - Lernen) [MW ± SEM] im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Die Geschwindigkeit ist definiert als Anzahl getippter Sequenzen innerhalb von 30 Sekunden. Der Lernerfolg der Geschwindigkeit war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich Placebo versus Reboxetin (p>0,5). n= 13; n.s.= nicht signifikant.

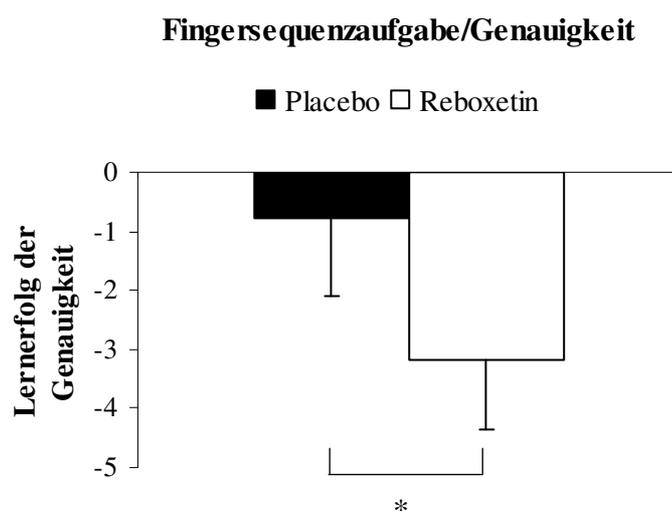


Abbildung 14 : Lernerfolg der Genauigkeit beim Fingersequenztest (Differenz Fehlerrate Abfrage - Lernen) [MW ± SEM] im Vergleich Placebo versus zu Reboxetin. Die Fehlerrate ist definiert als Anzahl korrekt getippter Sequenzen/Gesamtanzahl getippter Sequenzen. Der Lernerfolg der Genauigkeit war unter

*Reboxetinbedingungen im Vergleich zu Placebobedingungen signifikant größer. n= 13; \*: p< 0,05 für paarweise statistische Vergleiche.*

### Fingersequenzttest Kontrolle

Die Leistung der Probanden in der Fingersequenzttest-Kontrolle spiegelt das allgemeine Aufmerksamkeits- bzw. Leistungsniveau wider. Die Ergebnisse waren unter beiden Bedingungen vergleichbar. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschwindigkeit oder Fehlerrate [alle  $p>0,5$ ; s. Tab. 8].

	<b>Placebo Mittelwert <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Reboxetin Mittelwert <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Signifikanz</b>
Geschwindigkeit	11,69 $\pm$ 0,54	12,31 $\pm$ 1,05	$p>0,5$
Fehlerrate	0,073 $\pm$ 0,013	0,068 $\pm$ 0,013	$p>0,7$

*Tabelle 8 : Ergebnisse bei der Fingersequenzttest-Kontrolle: Geschwindigkeit (Anzahl getippter Sequenzen innerhalb von 30 Sekunden) [MW  $\pm$  SEM] und Fehlerrate (Anzahl korrekt getippter Sequenzen/Gesamtanzahl getippter Sequenzen)[MW  $\pm$  SEM] bei der Fingersequenzttest-Kontrolle im Vergleich Placebo versus Reboxetin. n= 13.*

### 3.2.3 Wortpaare Lernen

	<b>Placebo Mittelwert <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Reboxetin Mittelwert <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Signifikanz</b>
Anzahl korrekter Wortpaare (Lernen)	28,54 $\pm$ 0,82	27,23 $\pm$ 0,95	$p>0,2$
Anzahl korrekter Wortpaare (Abfrage)	28,3 $\pm$ 1,57	27,85 $\pm$ 1,13	$p>0,7$
Anzahl der Durchgänge beim Lernen	2,15 $\pm$ 0,15	2,15 $\pm$ 0,22	$p = 1$
<b>Lernerfolg beim Wortpaare Lernen</b>	<b>- 0,23 <math>\pm</math> 1,14</b>	<b>0,62 <math>\pm</math> 0,78</b>	<b><math>p &gt; 0,3</math></b>

*Tabelle 9 : Ergebnisse beim Wortpaare Lernen: Anzahl korrekt benannter Wortpaare [MW  $\pm$  SEM] bei Abfrage und Lernen und Lernerfolg (Differenz richtig benannter Wortpaare Abfrage - Lernen) [MW  $\pm$  SEM] im Vergleich Placebo versus Reboxetin. n= 13.*

Bei der deklarativen Gedächtnisaufgabe (Lernen von Wortpaaren) zeigte sich wie erwartet kein statistisch signifikant unterschiedlicher Lernerfolg im Vergleich Placebo versus Reboxetin [Placebo  $-0,23 \pm 1,14$ ; Reboxetin  $0,62 \pm 0,78$ ;  $p > 0,3$ ; s. Tab.9 und Abb.15]. Die Anzahl der Durchgänge die zum Lernen benötigt wurden, war unter beiden Bedingungen identisch [Placebo  $2,15 \pm 0,15$ ; Reboxetin  $2,15 \pm 0,22$ ;  $p = 1$ ]. Die Anzahl richtig benannter Wortpaare beim Lernen war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich [Placebo  $28,54 \pm 0,82$ ; Reboxetin  $27,23 \pm 0,95$ ;  $p > 0,2$ ].

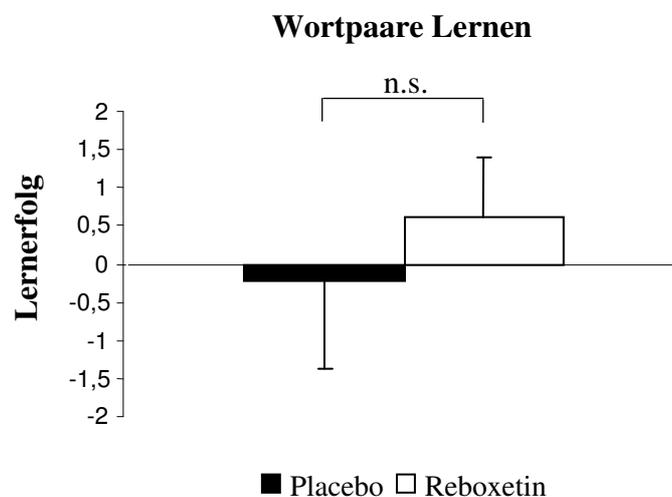


Abbildung 15: Lernerfolg beim Wortpaare Lernen (Differenz richtig assoziierter Wortpaare Abfrage - Lernen) [MW ± SEM] im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Hinsichtlich des Lernerfolgs beim Wortpaare Lernen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich Placebo versus Reboxetin ( $p > 0,3$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

### 3.2.4 Geruchslernen

Bei der olfaktorischen Gedächtnisaufgabe ist der deutlich bessere Lernerfolg der Reboxetingruppe im Vergleich zur Placebogruppe herauszustellen [s. Tab.10 und Abb.16]. Unter Reboxetinbedingungen wurden mit  $9,38 \pm 0,46$  signifikant mehr Gerüche richtig erkannt als in der Placebogruppe mit  $8,31 \pm 0,4$  richtig erkannten Gerüchen [ $p < 0,05$ ]. Hinsichtlich der subjektiven Einschätzung der Intensität, Valenz und Bekanntheit in der Lernphase gab es in beiden Gruppen keine signifikanten Abweichungen [alle  $p > 0,6$ ].

Neben der größeren Anzahl richtig erkannter Gerüche unterschieden sich beide Gruppen bei der Abfrage signifikant hinsichtlich der Valenz. Unter Reboxetinbedingungen wurden neue Gerüche mit  $-0,23 \pm 0,17$  subjektiv negativer empfunden als unter Placebobedingungen mit  $0,21 \pm 0,16$ . Dieser Effekt war ebenfalls statistisch signifikant [ $p < 0,05$ ]. Ferner ergab sich eine signifikant bessere Treffgenauigkeit unter Reboxetinbedingungen bei neuen Gerüchen in der Abfrage [Placebo  $0,73 \pm 0,04$ ; Reboxetin  $0,86 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ]. Alle anderen Parameter wie Intensität, Bekanntheit, Sicherheit und die benötigte Zeit zur Bewertung der Gerüche bei der Abfrage zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich Placebo versus Reboxetin [alle  $p > 0,05$ ].

	<b>Placebo Mittelwert <math>\pm</math> SEM (Lernphase)</b>	<b>Reboxetin Mittelwert <math>\pm</math> SEM (Lernphase)</b>	<b>Signifikanz</b>
Intensität	2,34 $\pm$ 0,11	2,34 $\pm$ 0,09	p=1
Valenz	0,07 $\pm$ 0,18	0,13 $\pm$ 0,17	p>0,6
Bekanntheit	2,5 $\pm$ 0,16	2,58 $\pm$ 0,15	p>0,6
	<b>Placebo Mittelwert <math>\pm</math> SEM (Abfrage)</b>	<b>Reboxetin Mittelwert <math>\pm</math> SEM (Abfrage)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Anzahl richtig erkannter Gerüche</b>	<b>8,31 <math>\pm</math> 0,4</b>	<b>9,38 <math>\pm</math> 0,46</b>	<b>p&lt;0,05*</b>
Intensität (T.)	2,5 $\pm$ 0,17	2,47 $\pm$ 0,16	p>0,8
Intensität (D.)	2,04 $\pm$ 0,13	2,42 $\pm$ 0,16	p>0,05
Valenz (T.)	-0,08 $\pm$ 0,15	-0,15 $\pm$ 0,16	p>0,5
<b>Valenz (D.)</b>	<b>0,21 <math>\pm</math> 0,16</b>	<b>- 0,23 <math>\pm</math> 0,17</b>	<b>p&lt;0,05*</b>
Bekanntheit (T.)	2,72 $\pm$ 0,17	2,91 $\pm$ 0,19	p>0,3
Bekanntheit (D.)	2,26 $\pm$ 0,17	2,03 $\pm$ 0,15	p>0,05
Treffgenauigkeit (T.)	0,65 $\pm$ 0,05	0,71 $\pm$ 0,06	p>0,5
<b>Treffgenauigkeit (D.)</b>	<b>0,73 <math>\pm</math> 0,04</b>	<b>0,86 <math>\pm</math> 0,04</b>	<b>p&lt;0,05*</b>
Sicherheit (T.)	2,71 $\pm$ 0,16	2,8 $\pm$ 0,22	p>0,6
Sicherheit (D.)	2,83 $\pm$ 0,16	3,05 $\pm$ 0,22	p>0,2
benötigte Zeit in s (T.)	11,06 $\pm$ 1,86	11,32 $\pm$ 1,51	p>0,8

benötigte Zeit in s (D.)	11,74 ± 1,7	10,86 ± 1,25	p>0,3
--------------------------	-------------	--------------	-------

Tabelle 10: Ergebnisse beim Geruchslernen: subjektive Bewertungsparameter [MW ± SEM] im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Die Intensität und die Bekanntheit wurde auf einer Skala von 0 bis 5 (von „riecht gar nicht“ bis „sehr intensiv“; von „unbekannt“ bis „sehr bekannt“), die Valenz auf einer Skala von -2 bis 2 (von „sehr unangenehm“ bis „sehr angenehm“) und die Sicherheit auf einer Skala von 0 bis 4 (von „sehr unsicher“ bis „sehr sicher“) angegeben. Die Abkürzungen T. und D. stehen für Targets (Zielgerüche) und Distractors (Ablenkungsgerüche). n= 13.

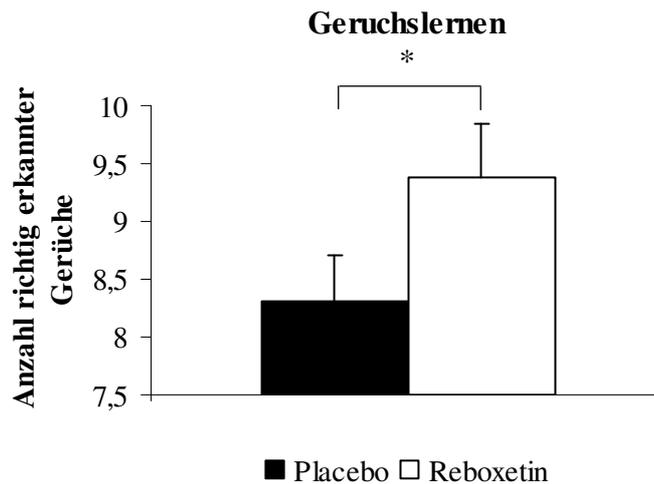


Abbildung 16 : Lernerfolg beim Geruchslernen: Anzahl richtig erkannter Gerüche bei der Abfrage [MW ± SEM] im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Der Lernerfolg beim Geruchslernen war unter Reboxetinbedingungen im Vergleich zu Placebobedingungen signifikant größer. n= 13; \*: p>0,05 für paarweise statistische Vergleiche.

### 3.3 Reaktionszeit

Die Reaktionszeit der Probanden spiegelt die Vigilanz und das Konzentrationsniveau der Versuchspersonen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten wider. Beim Lernen und bei der Abfrage wurden jeweils die Durchschnittswerte von 2 Reaktionszeittests zusammengefasst. Unter beiden Bedingungen Placebo versus Reboxetin ergaben sich keine signifikanten Abweichungen hinsichtlich der Reaktionszeit oder der „correct recognition“ [alle p>0,4; s. Tab.18 und Abb.17].

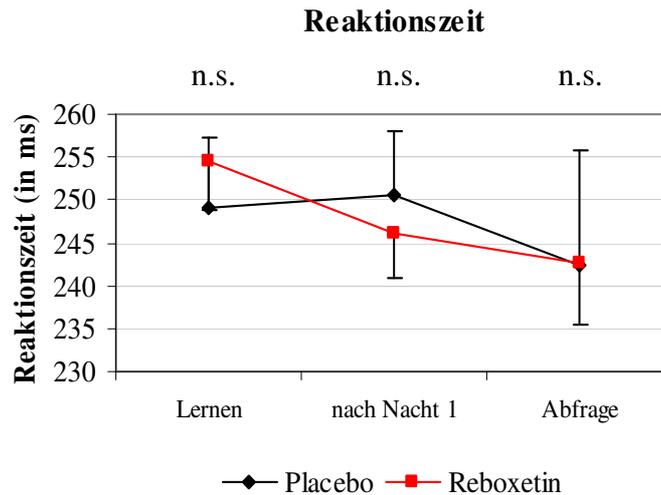


Abbildung 17 : Reaktionszeiten [MW  $\pm$  SEM] in Millisekunden beim Lernen, nach Nacht 1 und bei der Abfrage unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. Die Reaktionszeiten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen Placebo versus Reboxetin (alle  $p > 0,4$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

### 3.4 Stimmungsfragebogen

Mit Hilfe des Stimmungsfragebogens wurden die subjektiven Parameter Wachheit/Müdigkeit, Zufriedenheit/Unzufriedenheit und Ruhe/Ruhelosigkeit beim Lernen, nach Nacht 1 und bei der Abfrage im Vergleich Placebo versus Reboxetin betrachtet [s. Tab.19]. Die Versuchspersonen erreichten unter Reboxetinbedingungen nach der 1. Nacht geringfügig niedrigere Punktwerte bezüglich der Zufriedenheit und der Ruhe. Diese Effekte waren jedoch nicht statistisch signifikant [alle  $p > 0,1$ ]. Alle anderen Parameter zeigten sich ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich [alle  $p > 0,1$ ; s. Abb. 18, 19 und 20].

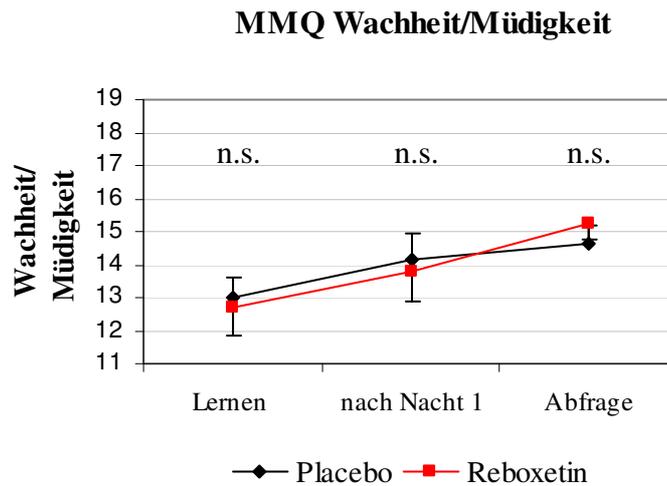


Abbildung 18 : Wachheit/Müdigkeit im MMQ auf einer Skala von 4 bis 20 von „sehr müde“ bis „sehr wach“ [MW ± SEM] beim Lernen, nach Nacht 1 und bei der Abfrage unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Wachheit/Müdigkeit im MMQ im Vergleich Placebo versus Reboxetin (alle  $p > 0,1$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

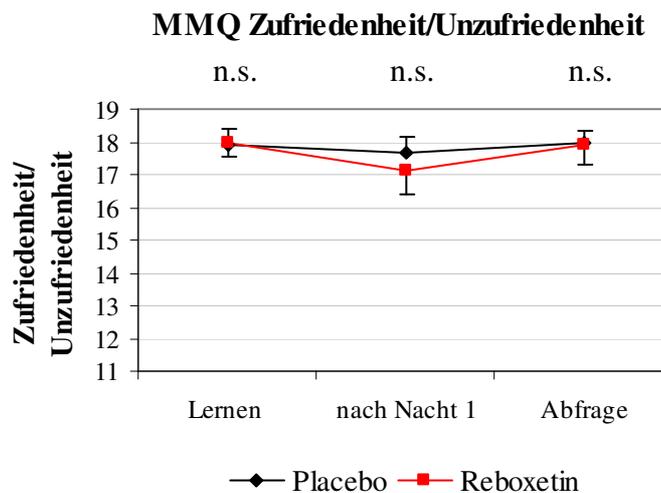


Abbildung 19 : Zufriedenheit/Unzufriedenheit im MMQ auf einer Skala von 4 bis 20 von „sehr unzufrieden“ bis „sehr zufrieden“ [MW ± SEM] beim Lernen, nach Nacht 1 und bei der Abfrage unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Zufriedenheit/Unzufriedenheit im MMQ im Vergleich Placebo versus Reboxetin (alle  $p > 0,3$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

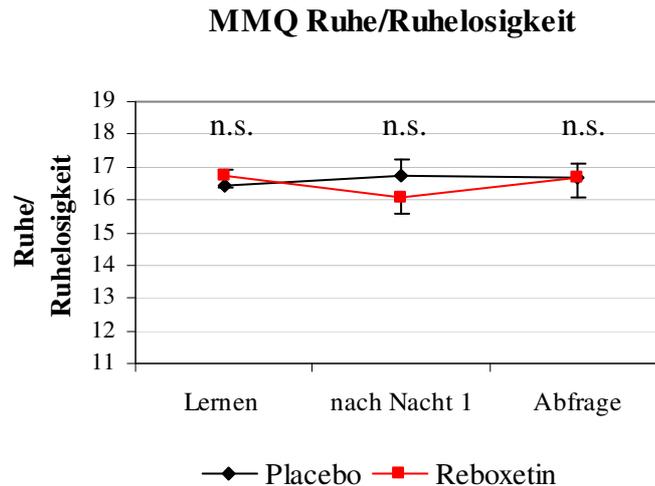


Abbildung 20 : Ruhe/Ruhelosigkeit im MMQ auf einer Skala von 4 bis 20 von „ sehr unruhig“ bis „ sehr ruhig“ [MW ± SEM] beim Lernen, nach Nacht 1 und bei der Abfrage unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Ruhe/Ruhelosigkeit im MMQ im Vergleich Placebo versus Reboxetin (alle  $p > 0,1$ ).  $n = 13$ ; n.s.= nicht signifikant.

### 3.5 Blutparameter

Der Konzentrationsverlauf der Blutparameter ACTH, Cortisol, GH und Noradrenalin im Plasma wurde mittels 10 Blutentnahmen bestimmt. Die genauen Zeitpunkte der Blutabnahmen lassen sich aus Tabelle 15 entnehmen. Die Nacht wurde in 3 Schlafdrittel eingeteilt, wobei die durchschnittliche Plasmakonzentration aus jeweils 2 Blutabnahmen die Konzentration in den einzelnen Schlafdritteln abbildet.

#### 3.5.1 ACTH - Konzentrationen

Der Verlauf der ACTH-Konzentration während des Schlafs unter Placebobedingungen entsprach in etwa dem physiologischen Verlauf der ACTH-Konzentration während der Nacht. In der ersten Nachthälfte war die ACTH-Konzentration unter Placebobedingungen niedrig und stieg im 3. Schlafdrittel bis zum Morgen hin an. Unter Reboxetinbedingungen zeigten sich signifikante Abweichungen von diesem physiologischen Verlauf der ACTH-Konzentration bzw. von den Plasmakonzentrationen

unter Placebobedingungen [s. Tab.11 und Abb.21]. Während die Reboxetingruppe im ersten Schlafdrittel deutlich höhere Konzentrationen von  $29,29 \pm 7,03$  pg/ml aufwies, zeigte die Placebogruppe niedrige Konzentrationen von durchschnittlich  $5,63 \pm 0,37$  pg/ml [ $p < 0,02$ ]. Auch im 2. Schlafdrittel war die Konzentration von ACTH unter Reboxetinbedingungen mit  $23,43 \pm 5,61$  pg/ml im Gegensatz zu Konzentrationen von  $9,33 \pm 0,87$  pg/ml unter Placebobedingungen signifikant höher [ $p < 0,05$ ]. Im 3. Schlafdrittel blieb die ACTH-Konzentration unter Verumbedingungen tendenziell aber nicht mehr signifikant höher [ $p < 0,09$ ]. Zum Morgen und zur Abfrage hin glichen sich die ACTH-Konzentration an und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu diesen Abnahmezeitpunkten [alle  $p > 0,4$ ].

	<b>Placebo Mittelwert <math>\pm</math> SEM ( in pg/ml)</b>	<b>Reboxetin Mittelwert <math>\pm</math> SEM ( in pg/ml)</b>	<b>Signifikanz</b>
ACTH Lernen	7,43 $\pm$ 0,81	12,3 $\pm$ 3,35	$p > 0,2$
ACTH 1.Schlafdrittel	<b>5,63 <math>\pm</math> 0,37</b>	<b>29,19 <math>\pm</math> 7,03</b>	<b><math>p &lt; 0,02^*</math></b>
ACTH 2.Schlafdrittel	<b>9,33 <math>\pm</math> 0,87</b>	<b>23,43 <math>\pm</math> 5,61</b>	<b><math>p &lt; 0,05^*</math></b>
ACTH 3.Schlafdrittel	14,62 $\pm$ 2,24	21,63 $\pm$ 2,57	$p < 0,09$
ACTH morgens	30,33 $\pm$ 4,81	29,18 $\pm$ 3,85	$p > 0,8$
ACTH Abfrage	18,94 $\pm$ 2,71	16,51 $\pm$ 1,17	$p > 0,4$

*Tabelle 11 : ACTH Konzentrationen [MW  $\pm$  SEM] in pg/ml im Vergleich Placebo versus Reboxetin. n= 13.*

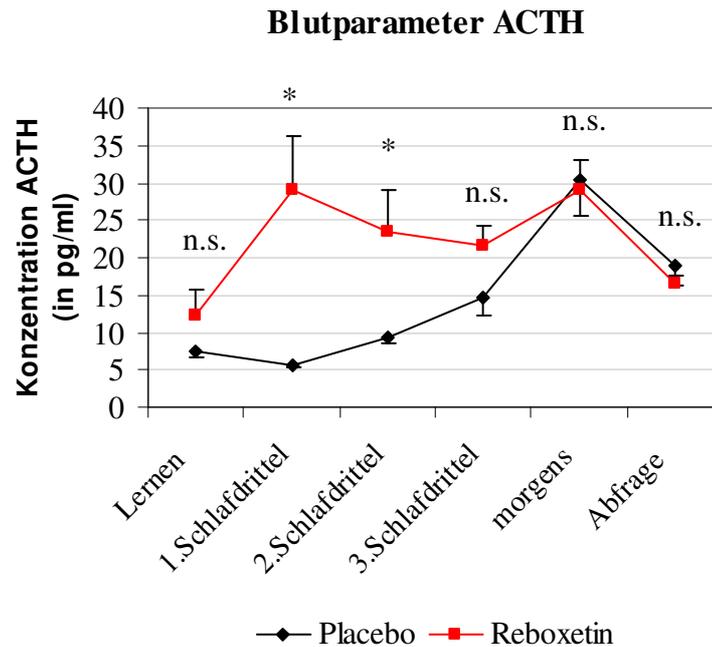


Abbildung 21 : Konzentrationsverlauf von ACTH [MW  $\pm$  SEM] in pg/ml im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Die ACTH-Konzentrationen waren unter Reboxetinbedingungen im Vergleich zu Placebobedingungen im 1. und 2. Schlafdrittel signifikant erhöht.  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant; \*  $p < 0,05$  für paarweise statistische Vergleiche.

### 3.5.2 Cortisol - Konzentrationen

	Placebo Mittelwert $\pm$ SEM (in $\mu\text{g/dl}$ )	Reboxetin Mittelwert $\pm$ SEM (in $\mu\text{g/dl}$ )	Signifikanz
Cortisol Lernen	3,92 $\pm$ 0,72	6,1 $\pm$ 2,64	$p > 0,2$
Cortisol 1. Schlafdrittel	1,15 $\pm$ 0,15	10,94 $\pm$ 2,22	$p < 0,02^{**}$
Cortisol 2. Schlafdrittel	3,86 $\pm$ 0,96	12,19 $\pm$ 1,34	$p < 0,02^{**}$
Cortisol 3. Schlafdrittel	7,96 $\pm$ 1,05	11,34 $\pm$ 1,33	$p < 0,02^{**}$
Cortisol morgens	12,22 $\pm$ 1,01	13,68 $\pm$ 1,58	$p > 0,3$
Cortisol Abfrage	12,58 $\pm$ 1,03	10,69 $\pm$ 1,17	$p > 0,1$

Tabelle 12 : Cortisol Konzentrationen [MW  $\pm$  SEM] in  $\mu\text{g/dl}$  im Vergleich Placebo versus Reboxetin.  $n = 13$ .

Hinsichtlich der Cortisolkonzentrationen während des Schlafs ergaben sich gegenüber dem Konzentrationsverlauf von ACTH vergleichbare Ergebnisse [s. Tab. 12 und

Abb.22]. Die Cortisolkonzentrationen unter Placebobedingungen entsprachen dem physiologischen Verlauf während der Nacht. Im ersten Nachtdrittel zeigten sich sehr niedrige Cortisolkonzentrationen, welche um ca. 2.00-3.00 Uhr zwischen dem 2. und 3. Nachtdrittel bis zum Morgen langsam anstiegen. Die Reboxetingruppe wies während der gesamten Nacht signifikant höhere Cortisolkonzentrationen im Vergleich zur Placebogruppe auf. Die Konzentration nahm von durchschnittlich  $10,94 \pm 2,22 \mu\text{g/dl}$  während des 1. Schlafdrittels auf  $12,19 \pm 1,34 \mu\text{g/dl}$  während des 2. Schlafdrittels zu und sank während des 3. Schlafdrittels mit einer durchschnittlichen Cortisolkonzentration von  $11,34 \pm 1,33 \mu\text{g/dl}$  wieder etwas ab. Unter Placebobedingungen zeigten sich mit  $1,15 \pm 0,15 \mu\text{g/dl}$  während des 1. Schlafdrittels,  $3,86 \pm 0,96 \mu\text{g/dl}$  während des 2. Schlafdrittels und  $7,96 \pm 1,05 \mu\text{g/dl}$  im 3. Schlafdrittel signifikant niedrigere Cortisolkonzentrationen [alle  $p < 0,02$ ]. Die Plasmakonzentrationen beim Lernen, nach dem Aufstehen und bei der Abfrage waren mit denen unter Placebobedingungen vergleichbar [alle  $p > 0,1$ ].

### Blutparameter Cortisol

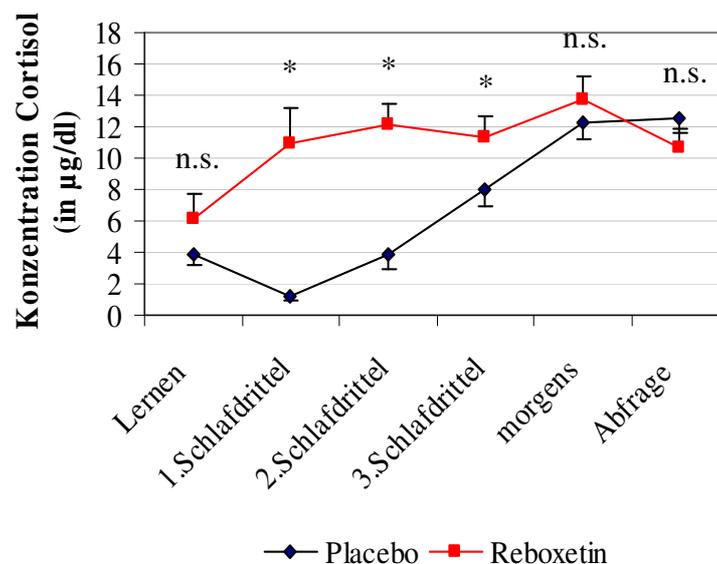


Abbildung 22 : Konzentrationsverlauf von Cortisol [MW  $\pm$  SEM] in  $\mu\text{g/dl}$  im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Die Cortisol-Konzentrationen waren unter Reboxetinbedingungen im Vergleich zu Placebobedingungen während aller drei Schlafdrittels signifikant erhöht.  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant; \*:  $p < 0,05$  für paarweise statistische Vergleiche.

### 3.5.3 GH - Konzentrationen

	Placebo Mittelwert $\pm$ SEM (in $\mu\text{g/dl}$ )	Reboxetin Mittelwert $\pm$ SEM (in $\mu\text{g/dl}$ )	Signifikanz
GH Lernen	1,9 $\pm$ 0,84	3,2 $\pm$ 1,27	p>0,3
GH 1.Schlafdrittel	4,96 $\pm$ 1,53	6,29 $\pm$ 2,24	p>0,3
GH 2.Schlafdrittel	0,39 $\pm$ 0,11	0,64 $\pm$ 0,23	p>0,4
GH 3.Schlafdrittel	0,61 $\pm$ 0,22	1,73 $\pm$ 0,59	p>0,1
GH morgens	0,32 $\pm$ 0,13	1,86 $\pm$ 0,88	p>0,1
GH Abfrage	0,16 $\pm$ 0,07	0,14 $\pm$ 0,04	p>0,8

Tabelle 13: GH Konzentrationen [MW  $\pm$  SEM] in  $\mu\text{g/dl}$  im Vergleich Placebo versus Reboxetin. n= 13.

Der Konzentrationsverlauf des Growth Hormons (GH) während des Schlafs in der Placebogruppe entsprach ebenfalls dem physiologischen Konzentrationsprofil von GH. GH verhält sich in etwa spiegelbildlich zur Cortisol bzw. zur ACTH Konzentration. Es zeigt sich ein Sekretionsgipfel im ersten Schlafdrittel, welcher in enger Assoziation zur 1. Tiefschlafphase steht. Die Sekretion von GH war unter Reboxetinbedingungen im 1. Schlafdrittel geringfügig ausgeprägter [Placebo 4,96  $\pm$  1,53  $\mu\text{g/dl}$ ; Reboxetin 6,29  $\pm$  2,24  $\mu\text{g/dl}$ ]. Dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant [p>0,3]. Die GH-Konzentration sank sowohl unter Placebobedingungen als auch unter Reboxetinbedingungen zur 2. Nachthälfte gleichermaßen ab. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich Placebo versus Reboxetin [2. Schlafdrittel: Placebo 0,39  $\pm$  0,11  $\mu\text{g/dl}$ ; Reboxetin 0,64  $\pm$  0,23  $\mu\text{g/dl}$ ; p>0,4; 3. Schlafdrittel: Placebo 0,61  $\pm$  0,22  $\mu\text{g/dl}$ ; Reboxetin 1,73  $\pm$  0,59  $\mu\text{g/dl}$ ; p>0,1]. Die GH-Konzentrationen beim Lernen, morgens und bei der Abfrage waren in beiden Gruppen vergleichbar [alle p>0,1; s. Tab.13 und Abb.23].

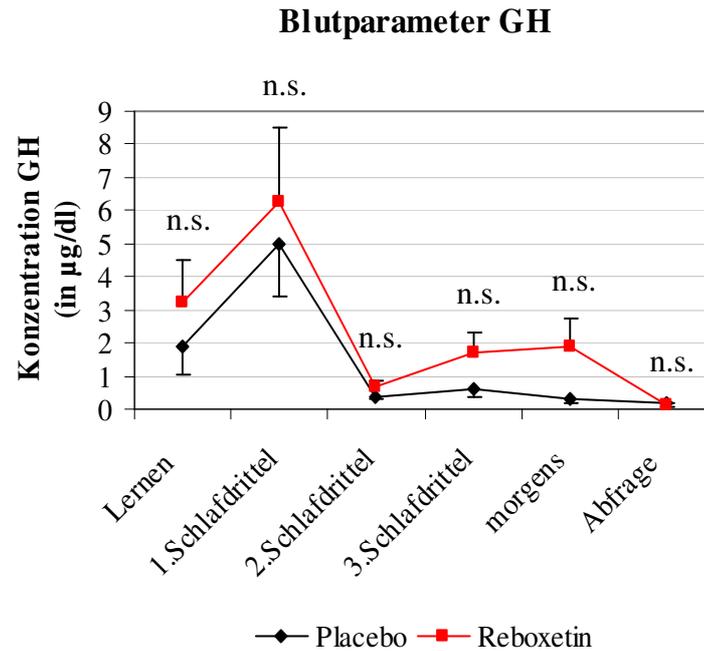


Abbildung 23 : Konzentrationsverlauf von GH [MW ± SEM] in µg/dl im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Die GH-Konzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich Placebo versus Reboxetin (alle  $p > 0,1$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

### 3.5.4 Noradrenalin - Konzentrationen

	Placebo Mittelwert ± SEM (in pg/ml)	Reboxetin Mittelwert ± SEM (in pg/ml)	Signifikanz
NA Lernen	237,88 ± 27,9	227,5 ± 15,9	$p > 0,6$
Na 1. Schlafdrittel	86,25 ± 9,83	96,38 ± 8,91	$p > 0,4$
NA 2. Schlafdrittel	77,42 ± 15,02	62,17 ± 4,72	$p > 0,3$
NA 3. Schlafdrittel	108,92 ± 35,8	75,42 ± 6,52	$p > 0,3$
NA morgens	165,33 ± 30,3	157,56 ± 38,96	$p > 0,8$
NA Abfrage	288,75 ± 35,39	281 ± 22,66	$p > 0,7$

Tabelle 14 : Noradrenalin-Konzentrationen [MW ± SEM] in pg/ml im Vergleich Placebo versus Reboxetin.  $n = 13$ .

Die Noradrenalin-Konzentration im Plasma sinkt typischerweise in der Nacht ab. Dies war unter beiden Bedingungen gleichermaßen zu beobachten [s. Tab.14 und Abb.24].

Dabei zeigten sich keine signifikanten Abweichungen im Vergleich beider Gruppen [alle  $p > 0,3$ ]. Zum Morgen stiegen die Noradrenalin-Konzentrationen unter beiden Bedingungen in gleicher Weise an [ $p > 0,8$ ]. Auch bei der Abfrage ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich Placebo versus Reboxetin [ $p > 0,7$ ].

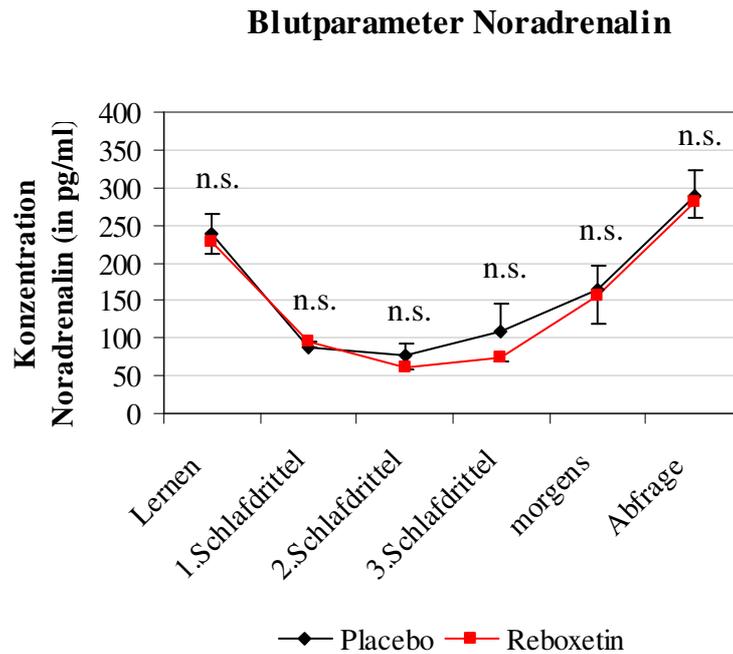


Abbildung 24 : Konzentrationsverlauf von Noradrenalin [MW  $\pm$  SEM] in pg/ml im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Die Noradrenalin-Konzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich Placebo versus Reboxetin (alle  $p > 0,3$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

### 3.6 Schlafqualität

#### 3.6.1 Subjektive Schlafqualität in Nacht 1

Die Schlafqualität und Stimmung am Morgen nach der Experimentalnacht wurde von der Reboxetingruppe subjektiv geringfügig schlechter bewertet als unter Placebobedingungen. Während die Reboxetingruppe die Schlafqualität durchschnittlich mit  $2,39 \pm 0,18$  bewertete, ergaben sich unter Placebobedingungen mit  $2,64 \pm 0,14$  etwas bessere Einschätzungen der Schlafqualität. Diese Effekte waren nicht statistisch signifikant

[ $p > 0,2$ ]. Bezüglich der auftretenden Träume und der Valenz der Träume traten trotz REM-Schlafdeprivation keine signifikanten Abweichungen im Vergleich beider Bedingungen auf [alle  $p > 0,1$ ; s. Tab. 16 und Abb.25].

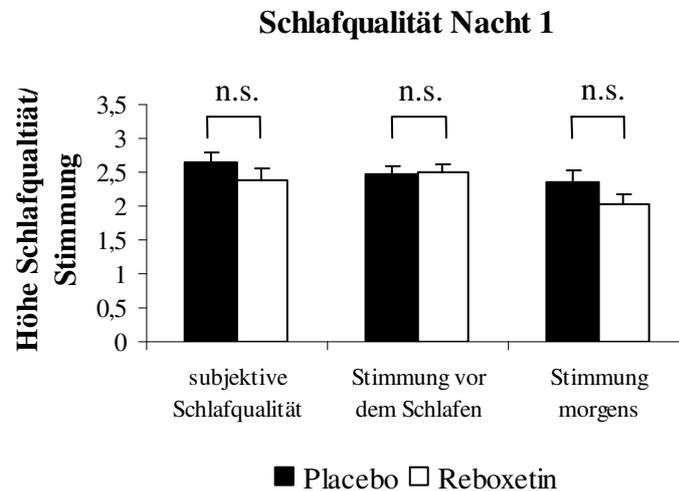


Abbildung 25 : Subjektive Schlafqualität in der Experimentalnacht: Schlafqualität und Stimmung [MW ± SEM] ) unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. Skala von 0 bis 4: von „sehr schlechte Stimmung“ bis „sehr gute Stimmung“; von „sehr schlecht geschlafen“ bis „sehr gut geschlafen“ zusammengefasst aus verschiedenen Bewertungsparametern. Hinsichtlich subjektiver Schlafqualität sowie Stimmung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich Placebo versus Reboxetin (alle  $p > 0,08$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

### 3.6.2 Subjektive Schlafqualität in Nacht 2

In der Folgenacht wurden die Schlafqualität und die Stimmung nach dem Aufwachen innerhalb der Reboxetingruppe ebenfalls geringfügig schlechter bewertet [s. Abb.26]. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen. Auch hinsichtlich der auftretenden Träume, der Traumvalenz und der Wachphasen zeigten beide Gruppen keine signifikanten Abweichungen [alle  $p > 0,1$ ; s. Tab. 17].

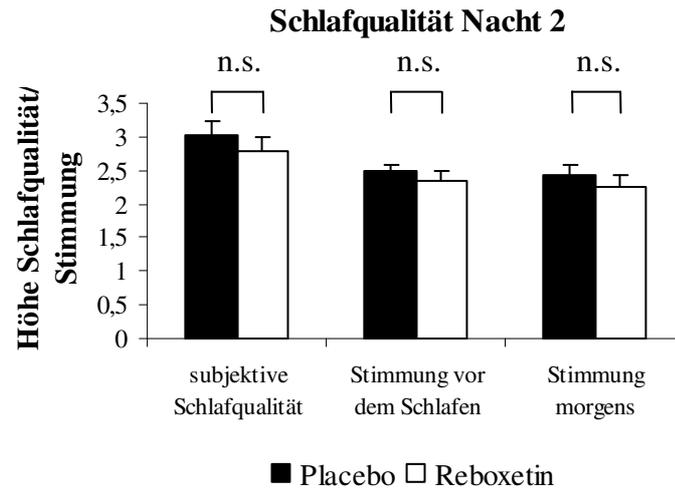


Abbildung 26 : Subjektive Schlafqualität in der 2. Versuchsnacht: Schlafqualität und Stimmung [MW ± SEM] unter Placebobedingungen im Vergleich zu Reboxetinbedingungen. Skala von 0 bis 4: von „sehr schlecht geschlafen“ bis „sehr gut geschlafen“; von „sehr schlechte Stimmung“ bis „sehr gute Stimmung“ zusammengefasst aus verschiedenen Bewertungsparametern. Hinsichtlich subjektiver Schlafqualität sowie Stimmung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich Placebo versus Reboxetin (alle  $p > 0,1$ ).  $n = 13$ ; n.s. = nicht signifikant.

## 4. Diskussion

Die Applikation von Reboxetin nach dem Lernen prozeduraler Aufgaben führte zu einer nahezu vollständigen REM-Schlafdeprivation sowie zu einer Erhöhung des S2-Anteils ohne die anderen Schlafparameter deutlich zu beeinflussen. Entgegen den Erwartungen resultierte daraus keine Beeinträchtigung der schlafabhängigen prozeduralen Gedächtniskonsolidierung, trotz Verwendung von Lernaufgaben (Fingersequenzaufgabe, Spiegelzeichnen), welche in anderen Studien deutlich REM-Schlaf abhängig waren (Plihal und Born 1997; Fischer et al., 2002; Smith et al., 2004a). Der Lernerfolg der Genauigkeit beim Fingersequenztest war trotz REM-Schlafdeprivation paradoxerweise sogar signifikant größer unter Reboxetinbedingungen im Vergleich zu Placebobedingungen. Wie erwartet, konnte kein Effekt auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung, welche als REM-Schlaf unabhängig gilt (Peigneux et al., 2001; Marshall und Born, 2007) durch die Applikation von Reboxetin gezeigt werden. Aus der Stimulation des noradrenergen Systems durch Reboxetin resultierte eine signifikant bessere olfaktorische Gedächtniskonsolidierung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse sprechen deutlich gegen die aufgestellte Hypothese und damit gegen eine Förderung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung durch den REM-Schlaf. Die Ergebnisse bestätigen vielmehr die Theorie von Vertes (2004), der davon ausgeht, dass REM-Schlaf keine Funktion in der schlafabhängigen prozeduralen Gedächtnisbildung hat. Gegen eine Notwendigkeit des REM-Schlafs für die prozedurale Gedächtnisbildung spricht, dass trotz REM-Schlafdeprivation keine Beeinträchtigung, sondern sogar eine Verbesserungen der schlafabhängigen prozeduralen Gedächtniskonsolidierung für den Fingersequenztest gezeigt werden konnte. Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse bietet die aufgetretene signifikante S2-Erhöhung unter Reboxetinbedingungen, worauf später detailliert eingegangen wird. Zu betonen ist, dass

die Ergebnisse zur kontroversen Diskussion und zur Dissoziation der Ergebnisse hinsichtlich des prozeduralen Gedächtnisses beitragen. Die Ergebnisse schließen nicht zwangsläufig einen Zusammenhang von REM-Schlaf und prozeduraler Gedächtnisbildung aus, sondern lassen wie in der Einleitung angesprochen eher die einfache Einteilung von Gedächtnis und Schlaf anzweifeln. Dieser Aspekt wird später in diesem Kapitel ausführlich behandelt.

Eine Möglichkeit die fehlende Korrelation zwischen REM-Schlaf und prozeduraler Gedächtniskonsolidierung auf mangelnde Validität der in dieser Arbeit verwendeten Methodik zurückzuführen, soll im Folgenden diskutiert werden. Anzunehmen wäre ein konfundierender Effekt auf die Leistung beim Lernen oder bei der Abfrage aufgrund unterschiedlicher Vigilanz oder Stimmung der beiden Gruppen. Aufgrund des Effekts von Reboxetin auf das noradrenerge System, welchem ein direkter Einfluss auf Stimmung, Vigilanz sowie auf die selektive Aufmerksamkeit zugeschrieben wird (Robbins und Everitt, 1995), ist dieser Aspekt in Betracht zu ziehen. Die Parameter Vigilanz und Stimmung wurden mittels eines Reaktionszeittests und des Multidimensional-Mood-Questionnaires kontrolliert und zeigten sich unter beiden Bedingungen nicht signifikant unterschiedlich. Dies spricht deutlich gegen eine Verfälschung der Ergebnisse aufgrund der Parameter Stimmung oder Vigilanz.

Eine Konfundierung durch einen direkten Einfluss von Reboxetin auf das Lernen oder den Abruf konnte ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Applikation von Reboxetin erfolgte nach dem Lernen und vor der Schlafperiode. Der Abruf fand nach 36 h statt. Aufgrund einer Halbwertszeit von unter 17 h für Reboxetin kann davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt des Abrufs Reboxetin vollständig aus dem Körper eliminiert worden ist. Somit ist ein Einfluss der Substanz auf die Leistung beim Lernen und beim Abruf ausgeschlossen.

Ausgeschlossen ist ergänzend dazu, dass die fehlende Korrelation zwischen REM-Schlaf und prozeduraler Gedächtniskonsolidierung durch REM-Rebound-Effekte in der Folgenacht bedingt ist. Anzunehmen wäre, dass die fast vollständige REM-Schlafdeprivation durch einen verstärkt auftretenden REM-Schlafanteil in der zweiten Nacht kompensiert worden ist. Daraus könnte eine unveränderte prozedurale Gedächtnisleistung resultieren. Der REM-Schlafanteil in der Folgenacht wurde anhand von 4 Probanden mittels polysomnographischer Aufzeichnung untersucht und es zeigte sich kein signifikant unterschiedlicher prozentualer REM-Schlafanteil in der Reboxetingruppe im Vergleich zur Placebogruppe. REM-Rebound-Effekte konnten somit ausgeschlossen werden. Man könnte argumentieren, dass der REM-Schlaf in der Folgenacht ausgereicht hat, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu verfälschen. Dagegen spricht eine Studie von Dotto (1996), die zeigt, dass für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung vor allem die erste Nacht nach dem Lernen und nicht die zweite Nacht von Bedeutung ist.

Ein Einfluss von Cortisol oder Noradrenalin auf den Abruf oder das Lernen und eine daraus resultierende Verfälschung der Ergebnisse kann ausgeschlossen werden, da die gemessenen Plasmacortisol- und Noradrenalinkonzentrationen bei Abruf und Lernen gegenüber Placebobedingungen nicht erhöht waren.

Ein möglicher methodischer Kritikpunkt könnte allerdings die signifikante Erhöhung der Plasmacortisolkonzentration bzw. ACTH-Konzentration während des Schlafs aufgrund einer Stimulation der HPA-Achse durch Reboxetin sein. Cortisol wirkt direkt über zentralnervöse Glukokortikoidrezeptoren und hat einen eigenen modulierenden Einfluss auf das Gedächtnis (de Quervain et al., 2003; Roozendaal, 2002; Wagner and Born, 2008). Der Einfluss von Cortisol ist dabei abhängig von den verschiedenen Phasen der Gedächtniskonsolidierung. Ein Effekt einer erhöhten Cortisolkonzentration konnte bisher allerdings lediglich für das deklarative Gedächtnis und das emotionale Gedächtnis,

nicht aber für den Prozess der schlafabhängigen prozeduralen Gedächtniskonsolidierung, gezeigt werden (Born and Wagner, 2004b; Wagner et al., 2005; Wagner and Born, 2008). Dies schließt deutlich einen konfundierenden Effekt aufgrund der erhöhten Cortisolkonzentration unter Reboxetinbedingungen während der Nacht aus. Eine Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung durch die erhöhte Cortisolkonzentration, welche in den oben genannten Studien gezeigt wurde, konnte in dieser Arbeit für das Wortpaare Lernen nicht bestätigt werden. Die fehlende Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung über Nacht könnte durch die simultane Erhöhung von Cortisol und Noradrenalin durch Reboxetin zu erklären sein. Möglicherweise führt eine simultane Erhöhung beider Parameter nicht zu negativen Effekten auf das deklarative Gedächtnis.

Insgesamt sind konfundierende Effekte aufgrund von unsauberer Methodik weitgehend ausgeschlossen. Daher müssen andere Einflussparameter für die fehlende Korrelation des REM-Schlafs mit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung verantwortlich sein. In diesem Zusammenhang sollen die signifikante Erhöhung des S2-Anteils sowie die Stimulation des noradrenergen Systems unter Reboxetinbedingungen als mögliche Einflussparameter diskutiert werden.

Unter Reboxetinbedingungen ergab sich trotz REM-Schlafdeprivation eine paradoxe verbesserte schlafabhängige prozedurale Gedächtniskonsolidierung für den Fingersequenztest. Die wahrscheinlichste Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse bietet der Effekt von Reboxetin auf S2 des Non-REM-Schlafs. Neben der fast vollständigen REM-Schlafdeprivation führte die Applikation von Reboxetin zusätzlich zu einer signifikanten Erhöhung des prozentualen S2-Anteils an der Gesamtschlafdauer. Dieser erhöhte S2-Anteil stellt einen schwerwiegenden Einflussparameter auf die Versuchsergebnisse dar. Wie in der Einleitung erwähnt, häufen sich Ergebnisse aus

Studien, die gerade dieses Schlafstadium in Zusammenhang mit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung bringen (Fogel und Smith, 2006; Nishida und Walker, 2007; Tamaki et al., 2008). Insbesondere die Anzahl und Dichte der Schlafspindeln des S2 scheinen eine wichtige Rolle in der prozeduralen Gedächtnisbildung zu spielen. So zeigten sich positive Korrelationen zwischen Spindelaktivität und der Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistung über Nacht. Anzunehmen ist, dass der erhöhte S2-Anteil unter Reboxetinbedingungen eine Förderung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung und somit eine verbesserte Leistung beim Abruf verursacht hat. Dies könnte zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben. Eine Erhöhung des S2-Anteils und der damit verbundene positive Effekt auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung über Nacht steht dem Effekt der REM-Schlafdeprivation mit einer daraus resultierenden Verschlechterung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung gegenüber. Die signifikante Verbesserung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung für den Fingersequenztest trotz REM-Schlafdeprivation lässt sich demnach auf den positiven Effekt des erhöhten S2-Anteils unter Reboxetinbedingungen zurückführen. Da für beide prozeduralen Lernaufgaben keine Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung durch die Deprivation des REM-Schlafs gezeigt werden konnte, sprechen die Ergebnisse somit gegen eine Notwendigkeit der REM-Schlafphase, aber für eine wichtige Funktion des S2 für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung.

Widersprüchlich bleibt allerdings, dass die Leistung bei den für diese Studie verwendeten prozeduralen Lernaufgaben in anderen Studien deutlich REM-Schlaf, nicht aber S2 abhängig war (Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002; Smith et al., 2004a). Die Verbesserung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung für den Fingersequenztest in Assoziation mit S2 entspricht eher der Studie von Walker et al. (2002), die für den Fingersequenztest ebenfalls eine Abhängigkeit der prozeduralen Gedächtnisbildung von S2

zeigte. In diesem Zusammenhang ist auf die in Kap. 1.3.3 ausführlich beschriebenen Theorie von Smith et al. (2004b) hinzuweisen. Smith et al. (2004) gehen davon aus, dass sowohl S2 als auch der REM-Schlaf an der prozeduralen Gedächtnisbildung beteiligt sind, beide jeweils in unterschiedlichen Stadien der Gedächtniskonsolidierung. Prozedurale Aufgaben, bei denen vorhandene motorische Programme abgerufen werden müssen, profitieren eher vom S2. Im Gegensatz dazu hat der REM-Schlaf einen Effekt auf Aufgaben, welche die Entwicklung neuer motorischer Muster erfordern. Obwohl prozedurale Aufgaben verwendet wurden, bei denen durch andere Studien eine deutliche REM-Schlafabhängigkeit nachgewiesen wurde, ist es denkbar, dass der hier verwendete Fingersequenztest den Erfahrungen und Fähigkeiten der Versuchspersonen entsprochen hat. Daraus resultiert nach Smith et al. (2004) eher eine Korrelation der schlafabhängigen prozeduralen Gedächtniskonsolidierung mit S2. Das Spiegelzeichnen stellt eine eher neuartige und demnach nach Smith et al. (2004) eine REM-Schlaf abhängige Aufgabe dar. Trotz dessen ergab sich keine Beeinträchtigung der Leistung beim Spiegelzeichnen durch die REM-Schlafdeprivation. Dies spricht wiederum gegen eine Notwendigkeit des REM-Schlafs für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung.

Zusammengefasst betonen die Ergebnisse dieser Studie somit eher die mögliche wichtige Rolle des S2 in der prozeduralen Gedächtnisbildung. Weitere zukünftige Studien sollten in diesem Zusammenhang insbesondere den Einfluss der Spindelaktivität des S2 auf die schlafabhängige prozedurale Gedächtniskonsolidierung näher untersuchen.

Ergänzend dazu ist in diesem Kontext das noradrenerge System, welches in engem Zusammenhang mit dem Non-REM-Schlaf steht, als möglicher Einflussparameter zu erwähnen. Dem noradrenergen System wird ein eigener Einfluss auf das Langzeitgedächtnis zugeschrieben (Harley, 2007). Dabei scheint das noradrenerge System mit anderen Mechanismen zu interagieren. Anzunehmen wäre eine Konfundierung

aufgrund eines direkten Effekts von NA auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung. Da ein fördernder Einfluss des noradrenergen Systems auf die Gedächtniskonsolidierung angenommen wird (Kobayashi et al., 2000; Mc Gaugh und Roozendaal, 2002; Mc Gaugh, 2004; Harley, 2007; u. a.), ist dieser Aspekt in Betracht zu ziehen. Die Plasmakonzentrationen von NA wurden in der Reboxetingruppe gegenüber der Placebogruppe nicht erhöht gemessen. Dieser Aspekt würde deutlich gegen einen möglichen Einfluss von NA sprechen. Zu betonen ist allerdings, dass die Plasmakonzentration von NA nicht zwangsläufig ein Prädiktor für die Wirkung im ZNS ist, da die Blut-Hirn-Schranke durch NA aus der Peripherie in der Regel nicht überwunden werden kann. Obwohl die Plasmakonzentrationen unter Reboxetinbedingungen im Vergleich zu Placebobedingungen nicht unterschiedlich gemessen wurden, bedeutet dies daher nicht notwendigerweise, dass die Konzentrationen im ZNS ebenfalls nicht erhöht waren. Eine Verfälschung der Ergebnisse aufgrund eines direkten Effekts von NA auf das prozedurale Gedächtnis ist allerdings trotz dessen unwahrscheinlich, da bisher ein Einfluss von NA lediglich für die Konditionierung, für die emotionale Gedächtnisbildung sowie für die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung (Kobayashi et al., 2000, Southwick et al., 2002, Sara et al., 1999), nicht aber für den Prozess der schlafabhängigen prozeduralen Gedächtniskonsolidierung, gezeigt werden konnte.

Trotz fehlender Korrelation zwischen REM-Schlaf und prozeduraler Gedächtniskonsolidierung leistet die Studie einen Beitrag zur kontroversen Diskussion um die Rolle des REM-Schlafs in der Gedächtniskonsolidierung. Die widersprüchlichen Ergebnisse müssen nicht zwangsläufig zu dem Ergebnis führen, dass REM-Schlaf keinen Beitrag an der Gedächtniskonsolidierung hat. Wie in der Einleitung erwähnt, ergibt sich daraus eher die Notwendigkeit, die dichotome Aufteilung von Schlaf und Gedächtnis in Frage zu stellen. Die Einteilung des Gedächtnisses nach Squire (1992) ist stark vereinfacht.

Die Aufgaben, welche zur Überprüfung des prozeduralen Gedächtnisses verwendet werden, unterscheiden sich wie in Kap.1.3.3 erwähnt deutlich voneinander und bilden ganz unterschiedliche Teile des prozeduralen Gedächtnisses ab. Die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse in den verschiedenen Studien und möglicherweise auch in dieser Studie können daher eher durch die unterschiedlichen verwendeten Tests erklärt werden. Eine verfeinerte Einteilung der Gedächtnissysteme, wie von Rauchs (2005) vorgeschlagen, sowie eine Einbeziehung der Erfahrungen der Versuchspersonen mit den Aufgaben nach dem Modell von Smith et al. (2004b) könnte eventuell zu einheitlicheren Ergebnissen führen. Eine bessere Vergleichbarkeit kann allerdings nur erreicht werden, wenn sich diese komplexeren Einteilungen der Gedächtnissysteme durchsetzen würden und von den verschiedenen Arbeitsgruppen weitgehend die gleichen Tests zur Überprüfung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung eingesetzt werden würden.

Anzumerken ist ergänzend dazu, dass es insgesamt schwierig ist Aufgaben einzusetzen, die vollständig dem prozeduralen Gedächtnis zuzuordnen sind, da die Lernaufgaben meist zusätzlich auch deklarative Gedächtnisleistungen erfordern. Eine zusätzliche Herausforderung besteht darin Aufgaben zu verwenden, die vollständig neuartig für die Versuchspersonen sind und die Entwicklung neuer motorischer Programme erfordern, da die Versuchspersonen einen unterschiedlichen Erfahrungsschatz mitbringen und möglicherweise schon mit ähnlichen Aufgaben in Kontakt gekommen sind. Dies wäre notwendig, um die REM-S2 Dissoziation und den Einfluss der beiden Schlafphasen auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung nach dem Modell von Smith et al. (2004b) genauer zu untersuchen. Diese Aspekte sollten in Zukunft bei der Auswahl der Aufgaben zur Überprüfung des prozeduralen Gedächtnissystems beachten werden, um einheitlichere Ergebnisse zu gewinnen.

Ferner ist die Einteilung des Schlafs von Rechtschaffen und Kales (1968) nach elektrophysiologischen Parametern möglicherweise ebenfalls ungeeignet. REM-Schlaf ist kein einheitliches Phänomen. Neben elektrophysiologischen Parametern kennzeichnen den REM-Schlaf andere Parameter wie z.B. neurohumorale Charakteristika. Insgesamt sind weiter definierende Parameter für die REM-Phase bisher unzureichend festgelegt oder sind teilweise noch unbekannt. Eine Deprivation des REM-Schlafs bedeutet lediglich eine Unterdrückung der elektrophysiologischen Parameter, welche den REM-Schlaf definieren. Möglicherweise maskiert Reboxetin jedoch lediglich den REM-Schlaf ohne ihn tatsächlich zu deprivieren. Trotz Unterdrückung der elektrophysiologischen Parameter könnten Prozesse erhalten bleiben, die die prozedurale Gedächtniskonsolidierung weiterhin fördern. Somit könnten prozedurale Konsolidierungsmechanismen während des REM-Schlafs immer noch stattfinden. Beispielsweise ist neben einer minimalen aminergen Konzentration auch eine erhöhte ACH-Konzentration charakteristisch für die REM-Phase, welche weiterhin erhalten geblieben sein könnte. Offensichtlich scheinen zwar minimale aminerge Konzentrationen (wie in dieser Studie gezeigt wurde) nicht für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung notwendig zu sein. Zu untersuchen bleibt allerdings der Effekt einer REM-Schlafdeprivation, wenn alle 3 neurohumoralen Korrelate manipuliert werden. Dies legt neben einer notwendigen differenzierteren Einteilung des Gedächtnisses auch weiter festzulegende Charakteristika der Schlafphasen nahe.

In diesem Kontext ist die in der Einleitung erwähnte Sequenzhypothese zu nennen, die zusätzlich eine mögliche Erklärung für den fehlenden Effekt der REM-Schlafdeprivation auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung bietet. Die Sequenzhypothese geht davon aus, dass die Abfolge von Non-REM-Schlaf und REM-Phasen für die Gedächtnisbildung von Bedeutung ist und nicht eine Schlafphase allein für einen Effekt verantwortlich ist. Von dieser Hypothese ausgehend, könnte in dieser Studie

trotz Unterdrückung des REM-Schlafs die Kontinuität von REM-Schlaf und Non-REM-Schlaf erhalten geblieben sein und deshalb keine signifikante Beeinträchtigung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung hervorgerufen haben.

Insgesamt spricht diese Studie lediglich nach der heute gebräuchlichen Einteilung von Schlaf und Gedächtnis gegen eine Notwendigkeit des REM-Schlafs für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung. Abzuwarten bleibt, ob REM-Schlaf auch unter Verwendung verfeinerter Einteilungssysteme von Schlaf und Gedächtnis keine Bedeutung für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung hat.

Neben der Überprüfung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung wurden die Effekte einer Stimulation des noradrenergen Systems durch Reboxetin und einer daraus resultierenden Reduktion des REM-Schlafs auf die deklarative und auf die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung betrachtet. Die deklarative Gedächtniskonsolidierung wurde für das Wortpaare Lernen weder durch die REM-Schlafdeprivation noch durch die Stimulation des noradrenergen Systems beeinflusst. Dies entspricht Ergebnissen aus anderen Studien, in denen ebenfalls keine REM-Schlafabhängigkeit für das deklarative Gedächtnis gezeigt werden konnte (Plihal und Born, 1997, Peigneux et al., 2001, Marshall und Born, 2007). Der fehlende Effekt auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung trotz REM-Schlafdeprivation verdeutlicht, dass weitere andere Mechanismen an der schlafabhängigen deklarativen Gedächtniskonsolidierung beteiligt sein müssen.

Hinsichtlich des olfaktorischen Gedächtnisses resultierte aus der Applikation von Reboxetin eine signifikant bessere Leistung beim Abruf im Vergleich zu Placebobedingungen. Der positive Effekt auf die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung ist dabei unabhängig von der REM-Schlafphase, sondern auf die Stimulation des noradrenergen Systems durch Reboxetin zurückzuführen. Das Versuchsdesign wurde in ähnlicher Weise gestaltet wie in der Studie von Sara et al. (1999). Diese Studie konnte bei

Ratten eine Abhängigkeit der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung von der Aktivität  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren zeigen. Eine Förderung der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung durch eine erhöhte Locus coeruleus Aktivität bzw. eine erhöhte Konzentration von Noradrenalin konnte für den Menschen somit in dieser Arbeit bestätigt werden.

Die Förderung der Gedächtniskonsolidierung durch Noradrenalin kann durch verschiedene Mechanismen erklärt werden. Neben einem Effekt auf die Vigilanz, auf die Konzentration und auf die selektive Aufmerksamkeit (Robbins und Everitt, 1995) besteht ein direkter Einfluss des noradrenergen Systems auf die Enkodierung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (McGaugh, 2004). Auf molekularer Ebene verstärkt Noradrenalin insbesondere den Mechanismus der Langzeitpotenzierung (Hopkins and Johnston, 1988; Bröcher et al., 1992; Frey et al., 2001; Hu et al., 2007). NA abhängige Modulation synaptischer Plastizität in verschiedenen cortikalen Regionen scheint eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Förderung der Gedächtniskonsolidierung zu spielen. Ein entscheidender Einfluss des noradrenergen Systems auf die Gedächtniskonsolidierung wird insbesondere über die Amygdala ausgeübt (McGaugh and Roozendaal, 2002; Pare, 2003; McGaugh, 2004). Daneben konnten noradrenerge Effekte auch für den Neocortex und Hippocampus gezeigt werden (Tronel et al., 2004; Ramos und Arnsten, 2007; Tully et al., 2007). Der Einfluss des noradrenergen Systems auf die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung kann durch diese Verschaltungen des Locus coeruleus zum Neocortex, Hippocampus und zur Amygdala erklärt werden. Beteiligt an der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung sind neben dem piriformen und dem orbitofrontalen Cortex ebenfalls die Amygdala, die in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle einnimmt.

Ein positiver Effekt des REM-Schlafs auf die olfaktorische Gedächtnisbildung kann ausgeschlossen werden, da aus der REM-Schlafdeprivation keine Beeinträchtigung der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung resultierte, sondern die Reboxetingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant bessere Leistung beim Abruf zeigte.

Diese Studie weist demnach daraufhin, dass das noradrenerge System eine Komponente verschiedener Mechanismen zu sein scheint, welche die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung beeinflussen. Das noradrenerge System nimmt eine wichtige Funktion in der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung ein, welche es gilt in Zukunft in weiteren Humanexperimenten näher zu untersuchen.

Abschließend spricht diese Arbeit anhand der gebräuchlichen Einteilung von Schlaf und Gedächtnis gegen eine Notwendigkeit des REM-Schlafs für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung und für fördernde Effekte des noradrenergen Systems sowie des S2 auf die Gedächtniskonsolidierung. Insbesondere die Assoziation der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung mit der Spindelaktivität des S2 und den Einfluss von Noradrenalin auf die schlafabhängige olfaktorische Gedächtniskonsolidierung gilt es in zukünftigen Studien genau zu prüfen. Um die Rolle des REM-Schlafs in der Gedächtniskonsolidierung endgültig zu bewerten, ist ein komplexeres Verständnis von Schlaf und Gedächtnis notwendig. Um auszuschließen, dass REM-Schlaf einen Beitrag an der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung hat, fehlen noch weitere Daten.

Die fehlende Korrelation zwischen REM-Schlaf und prozeduraler Gedächtniskonsolidierung entspricht den Daten aus klinischen Beobachtungen von antidepressiver Medikation und spricht deutlich gegen eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung unter SNRI-Medikation. Von Interesse wären in diesem Zusammenhang Untersuchungen der Gedächtniskonsolidierung bei psychisch kranken Probanden, da sich diese Studie auf gesunde Versuchspersonen beschränkt. Zusätzlich

wären Ergebnisse aus Langzeitstudien mit SNRI-Medikation aufschlussreich, um die Langzeiteffekte auf das Gedächtnis zu untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

Dem Schlaf wird eine wichtige Funktion für die Gedächtniskonsolidierung zugesprochen. Die Rolle der REM-Schlafphase in der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung bleibt umstritten. Eines der Hauptargumente gegen eine Funktion des REM-Schlaf für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung ist die fehlende Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung aufgrund von REM-Schlafdeprivationen unter antidepressiver Therapie. Allerdings liegt bisher keine systematische Untersuchung zu diesem Thema vor, die spezifisch den Prozess der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung betrachtet hat. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit dieser Arbeit, welche den Einfluss einer REM-Schlafdeprivation mittels des SNRIs Reboxetin auf die schlafabhängige prozedurale Gedächtniskonsolidierung untersucht hat. Es wurde eine doppelblinde placebokontrollierte Studie im cross-over Design durchgeführt. Die Datenerhebung umfasste 13 gesunde männliche Probanden. Es erfolgten 2 Experimentalnächte im Schlaflabor, wobei in einer Lernphase 4 verschiedene Gedächtnistests zur Überprüfung der deklarativen, prozeduralen und olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung durchgeführt wurden. Nach Applikation von Placebo oder Reboxetin wurde der Schlaf mit Hilfe von polysomnographischer Aufzeichnung untersucht. Die Abfrage der Gedächtnistests erfolgte 32 h später nach abgeklungener Medikamentenwirkung. Es wurden fortlaufend verschiedene Blutparameter kontrolliert.

Die Applikation von Reboxetin führte zu einer fast vollständigen REM-Schlafdeprivation sowie zu einer signifikanten Erhöhung des Schlafstadiums 2 ohne die anderen Schlafparameter oder die Gesamtschlafdauer deutlich zu beeinflussen. Die fast vollständige REM-Schlafdeprivation verursachte keine Beeinträchtigung der schlafabhängigen prozeduralen und keine Veränderung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung. Die Reboxetingruppe zeigte signifikant bessere Ergebnisse bei

der motorischen Fingersequenzaufgabe und der Geruchsdiskriminationssaufgabe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein signifikanter Einfluss von Surrogatparametern konnte ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse sprechen gegen die aufgestellte Hypothese und damit gegen eine wichtige Funktion des REM-Schlafs in der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung. Die Ergebnisse deuten eher auf einen fördernden Einfluss des noradrenergen Systems sowie des Schlafstadiums 2 auf die Gedächtniskonsolidierung hin.

## 6. Literaturverzeichnis

- Abel, T., Nguyen, P.V., Barad, M., Deuel, T.A., Kandel, E.R., and Bourtchouladze, R. (1997). Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* **88**, 615-626.
- Ambrosini, M.V., and Giuditta, A. (2001). Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Med. Rev.* **5**, 477-490.
- Ambrosini, M.V., Langella, M., Gironi Carnevale, U.A., and Giuditta, A. (1992). The sequential hypothesis of sleep function. III. The structure of postacquisition sleep in learning and nonlearning rats. *Physiol Behav.* **51**, 217-226.
- Archer, T., Ogren, S.O., Johansson, G., and Ross, S.B. (1982). DSP4-induced two-way active avoidance impairment in rats: involvement of central and not peripheral noradrenaline depletion. *Psychopharmacology (Berl)* **76**, 303-309.
- Aserinsky, E., and Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* **118**, 273-274.
- Atkins, C.M., Selcher, J.C., Petraitis, J.J., Trzaskos, J.M., and Sweatt, J.D. (1998). The MAPK cascade is required for mammalian associative learning. *Nat. Neurosci.* **1**, 602-609.
- Barrett, T.R., and Ekstrand, B.R. (1972). Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J. Exp. Psychol.* **96**, 321-327.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **4**, 561-571.
- Benson, K., and Feinberg, I. (1977). The beneficial effect of sleep in an extended Jenkins and Dallenbach paradigm. *Psychophysiology* **14**, 375-384.
- Berger, R.J., and Phillips, N.H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behav. Brain Res.* **69**, 65-73.
- Bernabeu, R., Bevilacqua, L., Ardenghi, P., Bromberg, E., Schmitz, P., Bianchin, M., Izquierdo, I., and Medina, J.H. (1997). Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **94**, 7041-7046.
- Berridge, C.W., and Waterhouse, B.D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **42**, 33-84.
- Bierwolf, C., Struve, K., Marshall, L., Born, J., and Fehm, H.L. (1997). Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J. Neuroendocrinol.* **9**, 479-484.
- Bliss, T.V., and Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* **361**, 31-39.
- Bliss, T.V., and 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* **232**, 331-356.

- Born, J., and Gais, S. (2000). REM sleep deprivation: The wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behav. Brain Sci.* **23**, 912-913.
- Born, J., and Fehm, H.L. (1998). Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **106**, 153-163.
- Born, J., Muth, S., and Fehm, H.L. (1988). The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* **13**, 233-243.
- Born, J., and Wagner, U. (2004a). Awareness in memory: being explicit about the role of sleep. *Trends Cogn. Sci.* **8**, 242-244.
- Born, J., and Wagner, U. (2004b). Memory consolidation during sleep: role of cortisol feedback. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1032**, 198-201.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., and Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature* **382**, 252-255.
- Bröcher, S., Artola, A., and Singer, W. (1992). Agonists of cholinergic and noradrenergic receptors facilitate synergistically the induction of long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Brain Res.* **573**, 27-36.
- Buchanan, T.W., Tranel, D., and Adolphs, R. (2003). A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learn. Mem.* **10**, 319-325.
- Buchegger, J., Fritsch, R., Meier-Koll, A., and Riehle, H. (1991). Does trampolining and anaerobic physical fitness affect sleep? *Percept. Mot. Skills* **73**, 243-252.
- Cespuglio, R., Rousset, C., Debilly, G., Rochat, C., and Millan, M.J. (2005). Acute administration of the novel serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, S33005, markedly modifies sleep-wake cycle architecture in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* **181**, 639-652.
- Chase T.N., Moretti L., Prenskey A.L. (1968). Clinical and electroencephalographic manifestations of vascular lesions of the pons. *Neurol* **18**, 357-368.
- Cohen, N.J., Eichenbaum, H., Deacedo, B.S., and Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **444**, 54-71.
- Cohen, N.J., Poldrack, R.A., and Eichenbaum, H. (1997). Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory*. **5**, 131-178.
- Cohen, N.J., Ryan, J., Hunt, C., Romine, L., Wszalek, T., and Nash, C. (1999). Hippocampal system and declarative (relational) memory: summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus* **9**, 83-98.
- Crick, F., and Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature* **304**, 111-114.
- Davis, H.P., and Squire, L.R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. *Psychol. Bull.* **96**, 518-559.
- de Quervain, D.J., Henke, K., Aerni, A., Treyer, V., McGaugh, J.L., Berthold, T., Nitsch, R.M., Buck, A., Roozendaal, B., and Hock, C. (2003). Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur. J. Neurosci.* **17**, 1296-1302.

- de Koninck, J., Christ, G., Hebert, G., and Rinfret, N. (1990). Language learning efficiency, dreams and REM sleep. *Psychiatr. J. Univ Ott.* **15**, 91-92.
- Dement, W., and Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J. Exp. Psychol.* **53**, 339-346.
- Dostert, P., Benedetti, M.S., and Poggesi, I. (1997). Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **7 Suppl 1**, S23-S35.
- Dotto, L. (1996). Sleep stages, memory and learning. *CMAJ.* **154**, 1193-1196.
- Doucette, W., Milder, J., and Restrepo, D. (2007). Adrenergic modulation of olfactory bulb circuitry affects odor discrimination. *Learn. Mem.* **14**, 539-547.
- Doyon, J. (2008). Motor sequence learning and movement disorders. *Curr. Opin. Neurol.* **21**, 478-483.
- Doyon, J., Penhune, V., and Ungerleider, L.G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* **41**, 252-262.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu. Rev. Psychol.* **55**, 51-86.
- Edwards, D.M., Pellizzoni, C., Breuel, H.P., Berardi, A., Castelli, M.G., Frigerio, E., Poggesi, I., Rocchetti, M., Dubini, A., and Strolin, B.M. (1995). Pharmacokinetics of reboxetine in healthy volunteers. Single oral doses, linearity and plasma protein binding. *Biopharm. Drug Dispos.* **16**, 443-460.
- Ekstrand, B.R. (1967). Effect of sleep on memory. *J. Exp. Psychol.* **75**, 64-72.
- Ekstrand, B.R. (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.
- Everson, C.A., Bergmann, B.M., and Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep* **12**, 13-21.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A.L., and Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **99**, 11987-11991.
- Fleishaker, J.C. (2000). Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin. Pharmacokinet.* **39**, 413-427.
- Fogel, S.M., and Smith, C.T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J. Sleep Res.* **15**, 250-255.
- Fowler, M.J., Sullivan, M.J., and Ekstrand, B.R. (1973). Sleep and memory. *Science* **179**, 302-304.
- Frey, S., Bergado-Rosado, J., Seidenbecher, T., Pape, H.C., and Frey, J.U. (2001). Reinforcement of early long-term potentiation (early-LTP) in dentate gyrus by stimulation of the basolateral amygdala: heterosynaptic induction mechanisms of late-LTP. *J. Neurosci.* **21**, 3697-3703.
- Gais, S., and Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn. Mem.* **11**, 679-685.

- Gais,S., Molle,M., Helms,K., and Born,J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci.* **22**, 6830-6834.
- Gais,S., Plihal,W., Wagner,U., and Born,J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat. Neurosci.* **3**, 1335-1339.
- Gallagher,M., Kapp,B.S., Musty,R.E., and Driscoll,P.A. (1977). Memory formation: evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science* **198**, 423-425.
- Gillin,J.C., Duncan,W., Pettigrew,K.D., Frankel,B.L., and Snyder,F. (1979). Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch. Gen. Psychiatry* **36**, 85-90.
- Giuditta,A., Ambrosini,M.V., Montagnese,P., Mandile,P., Cotugno,M., Grassi,Z.G., and Vescia,S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav. Brain Res.* **69**, 157-166.
- Gonzalez,M.M., Debilly,G., Valatx,J.L., and Jouvet,M. (1995). Sleep increase after immobilization stress: role of the noradrenergic locus coeruleus system in the rat. *Neurosci. Lett.* **202**, 5-8.
- Grafton, S.T., Woods, R.P., and Mike, T. (1994). Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Human Brain Mapping*, **1**, 221-234.
- Green,C.B., and Menaker,M. (2003). Circadian rhythms. Clocks on the brain. *Science* **301**, 319-320.
- Grieser,C., Greenberg,R., and Harrison,R.H. (1972). The adaptive function of sleep: the differential effects of sleep and dreaming on recall. *J. Abnorm. Psychol.* **80**, 280-286.
- Fleissner, G. (1996). Rhythmicität, zirkadiane Rhythmik und Schlaf. *Neurowissenschaft Berlin: Springer Verlag*, 519-537.
- Harley,C.W. (2007). Norepinephrine and the dentate gyrus. *Prog. Brain Res.* **163**, 299-318.
- Hasselmo,M.E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci.* **3**, 351-359.
- Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behavior*. New York: Wiley.
- Hennevin,E., and Leconte,P. (1977). Study of the relations between paradoxical sleep and learning processes (author's transl). *Physiol Behav.* **18**, 307-319.
- Hill,S.A., Taylor,M.J., Harmer,C.J., and Cowen,P.J. (2003). Acute reboxetine administration increases plasma and salivary cortisol. *J. Psychopharmacol.* **17**, 273-275.
- Hobson,J.A., and Pace-Schott,E.F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 679-693.
- Hobson,J.A., Stickgold,R., and Pace-Schott,E.F. (1998). The neuropsychology of REM sleep dreaming. *Neuroreport* **9**, R1-14.
- Hopkins,W.F., and Johnston,D. (1988). Noradrenergic enhancement of long-term potentiation at mossy fiber synapses in the hippocampus. *J. Neurophysiol.* **59**, 667-687.
- Horne,J. (1988). *Why we sleep: The function of sleep in humans and other mammals*. Oxford University Press, Oxford, England.

- Horne, J.A., and McGrath, M.J. (1984). The consolidation hypothesis for REM sleep function: stress and other confounding factors--a review. *Biol. Psychol.* **18**, 165-184.
- Hu, H., Real, E., Takamiya, K., Kang, M.G., LeDoux, J., Haganir, R.L., and Malinow, R. (2007). Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell* **131**, 160-173.
- Jenkins, J.G. and Dallenbach, K.M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *Am J Psychol.* **35**, 605-612.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., and Ungerleider, L.G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **95**, 861-868.
- Karni, A., and Sagi, D. (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature* **365**, 250-252.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B.S., Askenasy, J.J., and Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* **265**, 679-682.
- Kobayashi, K., Noda, Y., Matsushita, N., Nishii, K., Sawada, H., Nagatsu, T., Nakahara, D., Fukabori, R., Yasoshima, Y., Yamamoto, T., Miura, M., Kano, M., Mamiya, T., Miyamoto, Y., and Nabeshima, T. (2000). Modest neuropsychological deficits caused by reduced noradrenaline metabolism in mice heterozygous for a mutated tyrosine hydroxylase gene. *J. Neurosci.* **20**, 2418-2426.
- Kuenzel, H.E., Murck, H., Held, K., Ziegenbein, M., and Steiger, A. (2004). Reboxetine induces similar sleep-EEG changes like SSRI's in patients with depression. *Pharmacopsychiatry* **37**, 193-195.
- Kupfer, D.J. (1976). REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol. Psychiatry* **11**, 159-174.
- Lamping, D.L., Spring, B., and Gelenberg, A.J. (1984). Effects of two antidepressants on memory performance in depressed outpatients: a double-blind study. *Psychopharmacology (Berl)* **84**, 254-261.
- Lamprecht, R., and LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 45-54.
- Landolt, H.P., and de Boer, L.P. (2001). Effect of chronic phenelzine treatment on REM sleep: report of three patients. *Neuropsychopharmacology* **25**, 63-67.
- Langella, M., Colarieti, L., Ambrosini, M.V., and Giuditta, A. (1992). The sequential hypothesis of sleep function. IV. A correlative analysis of sleep variables in learning and nonlearning rats. *Physiol Behav.* **51**, 227-238.
- Lavie, P., Pratt, H., Scharf, B., Peled, R., and Brown, J. (1984). Localized pontine lesion: nearly total absence of REM sleep. *Neurology* **34**, 118-120.
- Liang, K.C., McGaugh, J.L., and Yao, H.Y. (1990). Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Res.* **508**, 225-233.
- Little, J.T., Johnson, D.N., Minichiello, M., Weingartner, H., and Sunderland, T. (1998). Combined nicotinic and muscarinic blockade in elderly normal volunteers: cognitive, behavioral, and physiologic responses. *Neuropsychopharmacology* **19**, 60-69.

- Lovatt,D.J., and Warr,P.B. (1968). Recall after sleep. *Am. J. Psychol.* **81**, 253-257.
- Luboshitzky,R. (2000). Endocrine activity during sleep. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab* **13**, 13-20.
- Mandai,O., Guerrien,A., Sockeel,P., Dujardin,K., and Leconte,P. (1989). REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiol Behav.* **46**, 639-642.
- Maquet,P., Laureys,S., Peigneux,P., Fuchs,S., Petiau,C., Phillips,C., Aerts,J., Del,F.G., Degueldre,C., Meulemans,T., Luxen,A., Franck,G., Van der,L.M., Smith,C., and Cleeremans,A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat. Neurosci.* **3**, 831-836.
- Markand,O.N., and Dyken,M.L. (1976). Sleep abnormalities in patients with brain stem lesions. *Neurology* **26**, 769-776.
- Marshall,L., and Born,J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci.* **11**, 442-450.
- Martin,C., Beshel,J., and Kay,L.M. (2007). An olfacto-hippocampal network is dynamically involved in odor-discrimination learning. *J. Neurophysiol.* **98**, 2196-2205.
- Massana,J. (1998). Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J. Clin. Psychiatry* **59** Suppl 14, 8-10.
- McGaugh,J.L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science* **287**, 248-251.
- McGaugh,J.L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci.* **27**, 1-28.
- McGaugh,J.L., Cahill,L., and Roozendaal,B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **93**, 13508-13514.
- McGaugh,J.L., and Roozendaal,B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* **12**, 205-210.
- McGinty,D., and Szymusiak,R. (1990). Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci.* **13**, 480-487.
- Mednick,S., Nakayama,K., and Stickgold,R. (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat. Neurosci.* **6**, 697-698.
- Mednick,S.C., Nakayama,K., Cantero,J.L., Atienza,M., Levin,A.A., Pathak,N., and Stickgold,R. (2002). The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nat. Neurosci.* **5**, 677-681.
- Minot,R., Luthringer,R., and Macher,J.P. (1993). Effect of moclobemide on the psychophysiology of sleep/wake cycles: a neuroelectrophysiological study of depressed patients administered with moclobemide. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **7**, 181-189.
- Moore, R.Y., Card, J.P. (1984). Noradrenaline-containing neuron systems. *Handbook of chemical neuroanatomy. Amsterdam: Elsevier.* 123-56.
- Müller, G.E. and Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z Psychol Ergänzungsband*, **1**, 1-300.

- Newcomer, J.W., Selke, G., Melson, A.K., Hershey, T., Craft, S., Richards, K., and Alderson, A.L. (1999). Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* **56**, 527-533.
- Newman, E.B. (1939). Forgetting of meaningful material during sleep and waking. *Am J Psychol*, **52**, 65-71.
- Nguyen, P.V., Abel, T., and Kandel, E.R. (1994). Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science* **265**, 1104-1107.
- Nicholson, A.N., and Pascoe, P.A. (1986). 5-Hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibition: studies on sleep in man. *Neuropharmacology* **25**, 1079-1083.
- Nishida, M., and Walker, M.P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS. ONE*. **2**, e341.
- Nudo, R.J., Milliken, G.W., Jenkins, W.M., and Merzenich, M.M. (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J. Neurosci.* **16**, 785-807.
- O'Carroll, R.E., Drysdale, E., Cahill, L., Shajahan, P., and Ebmeier, K.P. (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol. Med.* **29**, 1083-1088.
- Osorio, I., and Daroff, R.B. (1980). Absence of REM and altered NREM sleep in patients with spinocerebellar degeneration and slow saccades. *Ann. Neurol.* **7**, 277-280.
- Papps, B.P., Shajahan, P.M., Ebmeier, K.P., and O'Carroll, R.E. (2002). The effects of noradrenergic re-uptake inhibition on memory encoding in man. *Psychopharmacology (Berl)* **159**, 311-318.
- Pare, D. (2003). Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Prog. Neurobiol.* **70**, 409-420.
- Pavlov, I.P. (1927). *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex.* London: Oxford University Press.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., and Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport* **12**, A111-A124.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del, F.G., Aerts, J., Luxen, A., and Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* **44**, 535-545.
- Peters, K.R., Smith, V., and Smith, C.T. (2007). Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *J. Cogn Neurosci.* **19**, 817-829.
- Plailly, J., Bensafi, M., Pachot-Clouard, M., on-Martin, C., Kareken, D.A., Rouby, C., Segebarth, C., and Royet, J.P. (2005). Involvement of right piriform cortex in olfactory familiarity judgments. *Neuroimage*. **24**, 1032-1041.
- Plihal, W., und Born, J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *J. Cogn. Neurosci. (Massachusetts Institute of Technology)* **9:4**, 534-547
- Plihal, W., and Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* **36**, 571-582.

- Ramos,B.P., and Arnsten,A.F. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol. Ther.* **113**, 523-536.
- Rasch,B., Dodt,C., Molle,M., and Born,J. (2007). Sleep-stage-specific regulation of plasma catecholamine concentration. *Psychoneuroendocrinology* **32**, 884-891.
- Rauchs,G., Bertran,F., Guillery-Girard,B., Desgranges,B., Kerrouche,N., Denise,P., Foret,J., and Eustache,F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep* **27**, 395-401.
- Rauchs,G., Desgranges,B., Foret,J., and Eustache,F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.* **14**, 123-140.
- Rechtschaffen,A., Bergmann,B.M., Everson,C.A., Kushida,C.A., and Gilliland,M.A. (1989). Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep* **12**, 68-87.
- Rechtschaffen,A., und Kales,A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Brain Information Service, Los Angeles*.  
Ref Type: Pamphlet
- Riemann,D., and Berger,M. (1990). The effects of total sleep deprivation and subsequent treatment with clomipramine on depressive symptoms and sleep electroencephalography in patients with a major depressive disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* **81**, 24-31.
- Riva,M., Brunello,N., Rovescalli,A.C., Galimberti,R., Carfagna,N., Carminati,P., Pozzi,O., Ricciardi,S., Roncucci,R., Rossi,A., and Racagni,C. (1989). Effect of Reboxetine, a new antidepressant drug, on the central noradrenergic system: behavioral and biochemical studies. *J Drug Develop.* **1**, 242-53.
- Robbins, TW., Everitt, B.J. (1995). Central norepinephrine neurons and behaviour. Psychopharmacology, the fourth generation of progress. *New York: Raven*, 363-72.
- Roosendaal,B. (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.* **78**, 578-595.
- Rubinstein,R.A., and Brown,R.T. (1984). An evaluation of the validity of the diagnostic category of attention deficit disorder. *Am. J. Orthopsychiatry* **54**, 398-414.
- Ryan,T., Mlynczak,S., Erickson,T., Man,S.F., and Man,G.C. (1989). Oxygen consumption during sleep: influence of sleep stage and time of night. *Sleep* **12**, 201-210.
- Sampson,H. (1965). Deprivation of dreaming Sleep by two Methods. I. Compensatory REM time. *Arch. Gen. Psychiatry* **13**, 79-86.
- Sanchez-Andrade,G., James,B.M., and Kendrick,K.M. (2005). Neural encoding of olfactory recognition memory. *J. Reprod. Dev.* **51**, 547-558.
- Sara,S.J., Rouillet,P., and Przybyslawski,J. (1999). Consolidation of memory for odor-reward association: beta-adrenergic receptor involvement in the late phase. *Learn. Mem.* **6**, 88-96.
- Savic,I., Gulyas,B., Larsson,M., and Roland,P. (2000). Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* **26**, 735-745.
- Schoen,L.S., and Badia,P. (1984). Facilitated recall following REM and NREM naps. *Psychophysiology* **21**, 299-306.

- Schule, C., Baghai, T., Schmidbauer, S., Bidlingmaier, M., Strasburger, C.J., and Laakmann, G. (2004). Reboxetine acutely stimulates cortisol, ACTH, growth hormone and prolactin secretion in healthy male subjects. *Psychoneuroendocrinology* **29**, 185-200.
- Sharpley, A.L., and Cowen, P.J. (1995). Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol. Psychiatry* **37**, 85-98.
- Siegel, J.M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* **294**, 1058-1063.
- Siegel, J.M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* **437**, 1264-1271.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav. Brain Res.* **69**, 137-145.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med. Rev.* **5**, 491-506.
- Smith, C., and MacNeill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J. Sleep Res.* **3**, 206-213.
- Smith, C., and Rose, G.M. (1997). Posttraining paradoxical sleep in rats is increased after spatial learning in the Morris water maze. *Behav. Neurosci.* **111**, 1197-1204.
- Smith, C.T., Aubrey, J.B., and Peters, K.R. (2004b). Different roles for REM and Stage 2 sleep in motor learning: A proposed model. *Psychologica Belgica* **44**, 81-104.
- Smith, C.T., Conway, J.M., and Rose, G.M. (1998). Brief paradoxical sleep deprivation impairs reference, but not working, memory in the radial arm maze task. *Neurobiol. Learn. Mem.* **69**, 211-217.
- Smith, C.T., Nixon, M.R., and Nader, R.S. (2004a). Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn. Mem.* **11**, 714-719.
- Southwick, S.M., Davis, M., Horner, B., Cahill, L., Morgan, C.A., III, Gold, P.E., Bremner, J.D., and Charney, D.C. (2002). Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am. J. Psychiatry* **159**, 1420-1422.
- 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. (1998). Memory systems. *C. R. Acad. Sci. III* **321**, 153-156.
- Squire, L.R. (1975). A stable impairment in remote memory following electroconvulsive therapy. *Neuropsychologia* **13**, 51-58.
- Squire, L.R., Knowlton, B., and Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annu. Rev. Psychol.* **44**, 453-495.
- Squire, L.R., and Zola, S.M. (1996b). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **93**, 13515-13522.
- Squire, L.R., and Zola, S.M. (1996a). Memory, memory impairment, and the medial temporal lobe. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **61**, 185-195.
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S., Cave, C.B., Haist, F., Musen, G., and Suzuki, W.A. (1990). Memory: organization of brain systems and cognition. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **55**, 1007-1023.

- Steyer,R., Schwenkmezger,P., Notz,P., und Eid,M. (1994). Theoretical analysis of a multidimensional mood questionnaire (MDBF). *Diagnostica* 320-328.
- Stickgold,R., James,L., and Hobson,J.A. (2000a). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat. Neurosci.* **3**, 1237-1238.
- Stickgold,R., Whidbee,D., Schirmer,B., Patel,V., and Hobson,J.A. (2000b). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J. Cogn Neurosci.* **12**, 246-254.
- Sulmont,C., Issanchou,S., and Koster,E.P. (2002). Selection of odorants for memory tests on the basis of familiarity, perceived complexity, pleasantness, similarity and identification. *Chem. Senses* **27**, 307-317.
- Tamaki,M., Matsuoka,T., Nittono,H., and Hori,T. (2008). Fast sleep spindle (13-15 Hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep* **31**, 204-211.
- Thase,M.E. (1998). Depression, sleep, and antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* **59 Suppl 4**, 55-65.
- Thompson, P.J. (1991). Antidepressants and memory: A review. *Human Pharm.* **6**, 79-90
- Thomas-Ollivier,V., Reymann,J.M., Le,M.S., Schuck,S., Lieury,A., and Allain,H. (1999). Procedural memory in recent-onset Parkinson's disease. *Dement. Geriatr. Cogn Disord.* **10**, 172-180.
- Tosini,G., Pozdeyev,N., Sakamoto,K., and Iuvone,P.M. (2008). The circadian clock system in the mammalian retina. *Bioessays* **30**, 624-633.
- Trivedi,M.H., Rush,A.J., Armitage,R., Gullion,C.M., Grannemann,B.D., Orsulak,P.J., and Roffwarg,H.P. (1999). Effects of fluoxetine on the polysomnogram in outpatients with major depression. *Neuropsychopharmacology* **20**, 447-459.
- Tronel,S., Feenstra,M.G., and Sara,S.J. (2004). Noradrenergic action in prefrontal cortex in the late stage of memory consolidation. *Learn. Mem.* **11**, 453-458.
- Tronel,S., and Sara,S.J. (2002). Mapping of olfactory memory circuits: region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval. *Learn. Mem.* **9**, 105-111.
- Tully,K., Li,Y., Tsvetkov,E., and Bolshakov,V.Y. (2007). Norepinephrine enables the induction of associative long-term potentiation at thalamo-amygdala synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **104**, 14146-14150.
- Tulving,E. (1987). Multiple memory systems and consciousness. *Hum. Neurobiol.* **6**, 67-80.
- Ungerleider,L.G., Doyon,J., and Karni,A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* **78**, 553-564.
- Ursin,R. (2002). Serotonin and sleep. *Sleep Med. Rev.* **6**, 55-69.
- Vakil,E., and Herishanu-Naaman,S. (1998). Declarative and procedural learning in Parkinson's disease patients having tremor or bradykinesia as the predominant symptom. *Cortex* **34**, 611-620.
- van Bommel,A.L. (1997). The link between sleep and depression: the effects of antidepressants on EEG sleep. *J. Psychosom. Res.* **42**, 555-564.

- van Bommel,A.L., Vermeeren,M.T., Ruigt,G., and Seneff,C. (1999). The acute effects of the noradrenaline reuptake inhibitor Org 4428 on EEG sleep in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* **40**, 107-114.
- van Ormer, E.B. (1932): Retention after intervals of sleep and waking. *Arch Psychol*, **21**, 1-49.
- van Stegeren,A.H. (2008). The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychol. (Amst)* **127**, 532-541.
- Vertes,R.P. (2004). Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron* **44**, 135-148.
- Vertes,R.P., and Eastman,K.E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav. Brain Sci.* **23**, 867-876.
- Veyrac,A., Nguyen,V., Marien,M., Didier,A., and Jourdan,F. (2007). Noradrenergic control of odor recognition in a nonassociative olfactory learning task in the mouse. *Learn. Mem.* **14**, 847-854.
- Vogel,G., Neill,D., Kors,D., and Hagler,M. (1990). REM sleep abnormalities in a new animal model of endogenous depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **14**, 77-83.
- Vogel,G.W., Thurmond,A., Gibbons,P., Sloan,K., and Walker,M. (1975). REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Arch. Gen. Psychiatry* **32**, 765-777.
- Vogel,G.W., Vogel,F., McAbee,R.S., and Thurmond,A.J. (1980). Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Arch. Gen. Psychiatry* **37**, 247-253.
- Wagner,U., and Born,J. (2008). Memory consolidation during sleep: Interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress.* **11**,28-41.
- Wagner,U., Degirmenci,M., Drosopoulos,S., Perras,B., and Born,J. (2005). Effects of cortisol suppression on sleep-associated consolidation of neutral and emotional memory. *Biol. Psychiatry* **58**, 885-893.
- Walker,M.P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav. Brain Sci.* **28**, 51-64.
- Walker,M.P., Brakefield,T., Hobson,J.A., and Stickgold,R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* **425**, 616-620.
- Walker,M.P., Brakefield,T., Morgan,A., Hobson,J.A., and Stickgold,R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* **35**, 205-211.
- Walker,M.P., and Stickgold,R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* **44**, 121-133.
- Wienkers,L.C., Allievi,C., Hauer,M.J., and Wynalda,M.A. (1999). Cytochrome P-450-mediated metabolism of the individual enantiomers of the antidepressant agent reboxetine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* **27**, 1334-1340.
- Wilson,D.A., Best,A.R., and Sullivan,R.M. (2004). Plasticity in the olfactory system: lessons for the neurobiology of memory. *Neuroscientist.* **10**, 513-524.
- Wilson,M.A., and McNaughton,B.L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* **265**, 676-679.

- Yamamoto,T., Fujimoto,Y., Shimura,T., and Sakai,N. (1995). Conditioned taste aversion in rats with excitotoxic brain lesions. *Neurosci. Res.* **22**, 31-49.
- Yaroush,R., Sullivan,M.J., and Ekstrand,B.R. (1971). Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *J. Exp. Psychol.* **88**, 361-366.
- Youngblood,B.D., Zhou,J., Smagin,G.N., Ryan,D.H., and Harris,R.B. (1997). Sleep deprivation by the "flower pot" technique and spatial reference memory. *Physiol Behav.* **61**, 249-256.
- Zola,S.M., Squire,L.R., Teng,E., Stefanacci,L., Buffalo,E.A., and Clark,R.E. (2000). Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *J. Neurosci.* **20**, 451-463.

## 7. Anhang

### 7.1 Tabellen

#### 7.1.1 Versuchsablauf im Überblick

20:00 Uhr	<p>Versuchsbeginn: Legen einer Venenverweilkanüle Kleben der Elektroden</p> <p>1. Blutabnahme (Glucose, Lactat, ACTH, Cortisol, GH, Katecholamine) Abnahme von Speichelcortisol, RR-Kontrolle Reaktionszeittest, MMQ</p>
22:15 Uhr	<p>Lernphase: 1. Geruchslernen Walker-Test Wortpaare Lernen Spiegelzeichnen 2. Geruchslernen</p>
23:15 Uhr	<p>2. Blutabnahme (s. o.) Abnahme von Speichelcortisol, RR-Kontrolle Reaktionszeittest, MMQ</p>
23:30 Uhr	<p>Elektroden einstecken, Aufnahme prüfen</p>
00:00 Uhr	<p>Medikamentengabe Beginn der polysomnographischen Aufzeichnung</p>
1:00 Uhr	<p>3. Blutabnahme (s. o.)</p>
2:00 Uhr	<p>4. Blutabnahme (s. o.)</p>
3:00 Uhr	<p>5. Blutabnahme (s. o.)</p>
4:00 Uhr	<p>6. Blutabnahme (s. o.)</p>
5:00 Uhr	<p>7. Blutabnahme (s. o.)</p>
6:00 Uhr	<p>8. Blutabnahme (s. o.)</p>
7:00 Uhr	<p>Ende der polysomnographischen Aufzeichnung Erhebung des Fragebogens zur Schlafqualität 9. Blutabnahme (s. o.) Abnahme von Speichelcortisol, RR-Kontrolle Reaktionszeittest, MMQ</p>
12:00Uhr/18:00 Uhr am Folgetag	<p>Abnahme von Speichelcortisol durch die Probanden</p>
8:00 Uhr Abfrage	<p>Abfrage der Gedächtnistests: Walker-Test, Wortpaare Lernen , Spiegelzeichnen, Geruchstest</p> <p>Erhebung des Fragebogens zur Schlafqualität 10. Blutabnahme (s. o.) Abnahme von Speichelcortisol, RR -Kontrolle Reaktionszeittest, MMQ</p>

Tabelle 15: Versuchsablauf im Überblick

### 7.1.2 Subjektive Schlafqualität Nacht 1

	<b>Placebo Mittelwert ± SEM</b>	<b>Reboxetin Mittelwert ± SEM</b>	<b>Signifikanz</b>
Einschlaflatenz (in min)	16,15 ± 4,88	22,31 ± 9,55	p>0,4
Häufigkeit des Erwachens	2,54 ± 0,37	3 ± 0,28	p>0,1
Auftreten von Träumen	1,46 ± 0,27	1,23 ± 0,26	p>0,1
Valenz der Träume	0,4 ± 0,24	0,4 ± 0,24	p=1
Mittelwert Schlafqualität	2,64 ± 0,14	2,39 ± 0,18	p>0,2
Mittelwert Stimmung vor dem Schlafen	2,48 ± 0,1	2,49 ± 0,14	p>0,9
Mittelwert Stimmung nach dem Schlafen	2,34 ± 0,19	2,03 ± 0,16	p>0,08

*Tabelle 16 : Subjektive Schlafqualität in der ersten Versuchsnacht [MW ± SEM], Stimmung [MW ± SEM] (abgebildet auf einer Skala von 0 bis 4 „von sehr schlecht geschlafen“ bis „sehr gut geschlafen“; „von sehr schlechte Stimmung“ bis „sehr gute Stimmung“ zusammengefasst aus verschiedenen Bewertungsparametern) und weitere subjektive Parameter der Schlafqualität [MW ± SEM] unter Placebobedingungen im Vergleich zur Reboxetingruppe. n= 13.*

### 7.1.3 Subjektive Schlafqualität Nacht 2

	<b>Placebo Mittelwert ± SEM</b>	<b>Reboxetin Mittelwert ± SEM</b>	<b>Signifikanz</b>
Einschlaflatenz (in min)	12,31 ± 4,11	6,15 ± 3,31	p>0,1
Häufigkeit des Erwachens	1,85 ± 0,37	1,62 ± 1,34	p>0,7
Auftreten von Träumen	1,54 ± 0,27	1,31 ± 0,21	p>0,4
Valenz der Träume	0,75 ± 0,25	0,5 ± 0,29	p>0,3
Mittelwert Schlafqualität	3,03 ± 0,19	2,79 ± 0,2	p>0,4
Mittelwert Stimmung vor dem Schlafen	2,48 ± 0,09	2,34 ± 0,16	p>0,3

Mittelwert Stimmung nach dem Schlafen	2,43 ± 0,16	2,25 ± 0,18	p>0,2
---------------------------------------	-------------	-------------	-------

Tabelle 17 : Subjektive Schlafqualität in der 2. Versuchsnacht: Schlafqualität und Stimmung [MW ± SEM] (abgebildet auf einer Skala von 0 bis 4; s. 7.1.2) und weiter subjektive Parameter der Schlafqualität [MW ± SEM] unter Placebobedingungen im Vergleich zur Reboxetingruppe. n= 13.

### 7.1.4 Ergebnisse des Reaktionszeittest

	Placebo Mittelwert ± SEM	Reboxetin Mittelwert ± SEM	Signifikanz
Reaktionszeit Lernen (in ms)	249,2 ± 8,12	254,57 ± 5,81	p>0,6
Reaktionszeit Aufstehen (in ms)	250,47 ± 7,45	246,17 ± 5,21	p>0,4
Reaktionszeit Abfrage (in ms)	242,41 ± 13,44	242,68 ± 7,23	p>0,9
correct recognition Lernen	4,23 ± 0,23	4,38 ± 0,13	p>0,5
correct recognition Aufstehen	4,42 ± 0,23	4,33 ± 0,28	p>0,8
correct recognition Abfrage	4,38 ± 0,19	4,35 ± 0,16	p>0,8

Tabelle 18 : Ergebnisse des Reaktionszeittest: Reaktionszeiten [MW ± SEM] in ms und correct recognition [MW ± SEM] beim Lernen, Aufstehen und bei der Abfrage im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Correct recognition meint dass richtigerweise nicht reagiert, wenn kein roter Kreis registriert wurde. n= 13.

### 7.1.5 Ergebnisse des MMQ

	Placebo Mittelwert ± SEM	Reboxetin Mittelwert ± SEM	Signifikanz
Wachheit (Lernen)	13 ± 0,59	12,69 ± 0,83	p>0,6
Wachheit (morgens)	14,15 ± 0,79	13,77 ± 0,87	p>0,5
Wachheit (Abfrage)	14,62 ± 0,57	15,27 ± 0,5	p>0,1
Zufriedenheit (Lernen)	17,92 ± 0,45	17,96 ± 0,42	p>0,9
Zufriedenheit (morgens)	17,69 ± 0,44	17,15 ± 0,75	p>0,3
Zufriedenheit (Abfrage)	17,96 ± 0,35	17,92 ± 0,62	p>0,9

Ruhe (Lernen)	16,42 ± 0,51	16,77 ± 0,41	p>0,4
Ruhe (morgens)	16,77 ± 0,47	16,08 ± 0,5	p>0,1
Ruhe (Abfrage)	16,69 ± 0,44	16,65 ± 0,57	p>0,9

Tabelle 19 : Ergebnisse des MMQ: Wachheit/Müdigkeit [MW ± SEM], Zufriedenheit/Unzufriedenheit [MW ± SEM], Ruhe/Ruhelosigkeit [MW ± SEM] im Vergleich Placebo versus Reboxetin. Alle Parameter wurden mit einem Punktwert von 4-20 (von „sehr unzufrieden“ bis „sehr zufrieden“, von „sehr müde“ bis „sehr wach“, von „sehr unruhig“ bis „sehr ruhig“) abgebildet. n= 13.

### 7.1.6 verwendete Filter bei EEG, EOG, EMG

Kanal	Tiefpassfilter (Dämpfung)	Hochpassfilter (Dämpfung)	Notch Filter	Zeitkonstante
C3	0.1592 Hz (24 dB/oct)	35.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	1.0000s
C4	0.1592 Hz (24 dB/oct)	35.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	1.0000s
HEOG	0.0318 Hz (24 dB/oct)	35.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	5.0000s
VEOG	0.0318 Hz (24 dB/oct)	35.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	5.0000s
EMG	3.0029 Hz (24 dB/oct)	90.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	0.0530s

Tabelle 20 : verwendete Filter bei EEG, EOG und EMG

### 7.1.7 Listen der Wortpaare

#### Wortpaarliste 1

Chance	Begegnung
Plan	Großstadt
Zeit	Ursprung
Erdgeschoss	Dachboden
Profil	Photographie
Besitz	Anteil
Täuschung	Echtheit
Gebäude	Hotel
Apfel	Pfirsich
Tat	Absicht
Auto	Prestige
Norm	Moral
Definition	Konzept
Segen	Schöpfer
Geist	Flasche
Forderung	Gehalt
Meineid	Ehrenhaftigkeit
Industrie	Branche

#### Wortpaarliste 2

Trinkspruch	Spruchwort
Chaos	Struktur
Sklave	König
Kugel	Quadrat
Sturm	Windhauch
Rüstung	Angriff
Anekdote	Witz
Bedürfnis	Werbung
Mangel	Verzicht
Schamgefühl	Körper
Rückschritt	Vergangenheit
Information	Inhalt
Nässe	Gewitter
Erde	Stein
Demokratie	System
Becher	Kaffee
Staub	Sauberkeit
Urheber	Kausalität

Pudding	Süßigkeiten	Form	Kreis
Stolz	Ruhm	Figur	Brett
Zwielicht	Unterwelt	Vogel	Katze
Wolle	Kleidung	Beruf	Anerkennung
Vergleich	Gleichnis	Bargeld	Wert
Alkohol	Opium	Pelz	Fuchs
Beweis	Tatsache	Spaß	Feier
Gesundheit	Impfung	Stern	Weihnachten
Papier	Brief	Begriff	Bedeutung
Gift	Mord	Fähigkeit	Veranlagung
Junge	Mädchen	Zeitung	Druck
Armut	Elend	Puppe	Kind
Vulkan	Explosion	Stille	Einsamkeit
Stuhl	Sessel	Lösung	Problem
Gedächtnis	Elefant	Absprache	Vertrag
Richter	Gerechtigkeit	Sänger	Künstler
Geschrei	Panik	Nutzen	Kosten
Heldenmut	Tapferkeit	Maschine	Apparat
Ansicht	Meinung	Eingebung	Idee
Larve	Raupe	Empfehlung	Rat
Leidenschaft	Kuss	Gehirn	Bewusstsein
Dampf	Lokomotive	Grundrecht	Verfassung

Tabelle 21: Listen der Wortpaare

### 7.1.8 Liste der Geruchsstoffe

	Geruchsstoffe
1	2,6-dimethylhept-5-enal
2	4-Phenylbutan-2-one
3	Adoxal (2,6,10-trimethyl undec-9-enal)
4	Butan-1-ol
5	Cyclabute (4,7-methano-2-methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-(1H)-inden-5-yl propanoate)
6	Damascenone
7	Decan-2-one
8	Heptan-2-one
9	Hex-2-enal
10	Lilestralis (4-tertiobutyl-2-methyl benzenepropanal)

11	Linalool oxyde
12	Octan-1-ol
13	Tridec-2-enenitrile (Ozonil)
14	Tridecan-2-one
15	Bornyl acetate
16	Menthyl acetate
17	Diethyl malonate
18	Methyl benzoate
19	Dec-9-en-1-ol
20	3,7-Dimethyloctanenitrile
21	Isobutyl quinoline
22	Vigoflor (Perhydro spiro[2-furane-2,5'-(4',7'-methano)indene])
23	Herbac (1-acetyl-3,3-dimethyl cyclohexane)
24	1-Phenylethyl acetate

*Tabelle 22: Liste der Geruchsstoffe (nach Sulmont, 2002)*

## 7.2 Fragebögen

### 7.2.1 Medizinischer Fragebogen

Bisherige Erkrankungen und Behandlungen

Bei diesen Fragen geht es um ihre aktuelle und frühere Gesundheit. Wenn Sie eine Frage mit „nein“ oder „weiß nicht“ beantworten, fahren Sie bitte mit der nächsten fort.

Sollten Sie bei der Beantwortung Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den Versuchsleiter / die Versuchsleiterin oder die Ärztin.

Besteht bei Ihnen oder litten Sie an einer der folgenden Erkrankungen:

Bluthochdruck

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Herzinfarkt

nein  weiß nicht

ja  wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Andere Herzerkrankungen

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Verengung der Blutgefäße

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Krampfadern oder Thrombosen

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Erhöhter Blutzucker

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Diabetes

nein  weiß nicht

ja  seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Übergewicht

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Hohe Blutfettwerte

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Magen-, Gallenblasen- oder Lebererkrankungen

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Nierenerkrankungen

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Asthma oder chronische Lungenerkrankungen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Heuschnupfen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Sonstige Allergien

(z.B. Hausstaubmilben, Lebensmittelunverträglichkeit)

nein       weiß nicht       ja  welche: \_\_\_\_\_  
seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Medikamentenunverträglichkeit

nein       weiß nicht       ja  welche? \_\_\_\_\_  
seit wann? \_\_\_\_\_

## Neurodermitis

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Schlafstörungen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Chronische Schmerzen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Gelenk- oder Muskelerkrankungen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen des Magen- Darm-Traktes

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Lunge

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Niere

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Leber

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Knochen (z.B. Osteoporose)

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Gicht oder Rheuma

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_  
Nehmen Sie Medikamente ein?  
 nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Pilzinfektionen

nein  weiß nicht  ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der ableitenden Harnwege und Prostata

nein  weiß nicht  ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Schilddrüse (Über- / Unterfunktion)

nein  weiß nicht  ja  seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Andere Hormonstörungen

nein  weiß nicht  ja  seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Infektionserkrankungen (z.B. Grippe, Fieber, Husten mit Auswurf, eitriger Schnupfen, Erbrechen, Durchfall, Herpes, Hepatitis)

in den letzten zwei Wochen, wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

sehr häufig

häufig

selten

nie

## Tropische Erkrankungen (z.B. Malaria)

nein  weiß nicht  ja  welche? \_\_\_\_\_

wann trat die Erkrankung auf? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Schlaganfall

nein  weiß nicht  ja  wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Hirnblutung

nein  weiß nicht  ja  wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Epilepsie

nein  weiß nicht  ja  wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Krebserkrankung, Tumore

nein  weiß nicht  ja  gutartig  bösartig

wo und wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Psychische Störungen:

## Depression, Stimmungsschwankungen

nein  weiß nicht  ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Manische Phasen

nein  weiß nicht  ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Angststörungen, Panikattacken

nein  weiß nicht  ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

Schizophrenie; Wahnvorstellungen

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja, welche: \_\_\_\_\_

Waren Sie schon mal in psychotherapeutischer Behandlung?

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

Waren Sie schon einmal in stationärer psychiatrischer Behandlung?

nein  weiß nicht

ja  wann? \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

Sonstige Krankheiten, Besonderheiten, die hier nicht aufgeführt sind:

## 7.2.2 Schlafqualitätsfragebogen

Probandencode: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_:\_\_\_\_:\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_:\_\_\_\_

Nacht:  PN  A  B Geschlecht:  m  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!

1.) 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:

2.) 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

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

Nein      Leicht      Stark

4.) 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): \_\_\_\_\_

5.) 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.

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

Angenehm      Neutral      Unangenehm

6.) Haben Sie in der letzten Nacht geschwitzt?

Nein      Leicht    Stark

7.) Haben Sie heute Morgen Kopfschmerzen?

Nein      Leicht    Stark

8.) 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					

### 7.2.3 MMQ- Fragebogen

**Datum und Uhrzeit**

im Moment  
fühle ich mich

Überhaupt nicht  
1      2      3      4      5  
sehr

1. zufrieden

2. ausgeruht	<input type="radio"/>				
3. ruhelos	<input type="radio"/>				
4. schlecht	<input type="radio"/>				
5. schlapp	<input type="radio"/>				
6. gelassen	<input type="radio"/>				
7. müde	<input type="radio"/>				
8. gut	<input type="radio"/>				
9. unruhig	<input type="radio"/>				
10. munter	<input type="radio"/>				
11. unwohl	<input type="radio"/>				
12. entspannt	<input type="radio"/>				

Überhaupt Nicht sehr

GS

WM

RU

## 7.2.4 Aufmerksamkeitsfragebogen / Brown ADD- Skala

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Bitte lesen Sie alle Fragen aufmerksam durch bevor Sie diese beantworten! Schätzen Sie bitte ein, inwieweit jede Frage (Gefühl oder Verhalten) auf Sie zutrifft. Bitte schätzen Sie ein, im welchem Ausmaß das Gefühl oder Verhalten in den vergangenen 6 Monaten ein Problem für Sie darstellte. Lassen Sie bitte keine Frage aus!

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!	Nie	1 mal pro Woche	2 mal pro Woche	Fast täglich
1. Ich höre etwas und versuche die Aufmerksamkeit zu halten (z.B. in einer Sitzung, Vorlesung oder Unterhaltung), aber die Gedanken driften meist ab; ich überhöre wichtige Informationen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich habe übermäßige Schwierigkeiten, eine Aufgabe in Angriff zu nehmen (z.B. Erledigen von Schreibaarbeit oder mich mit Leuten in Verbindung setzen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich fühle mich übermäßig gestreßt oder überwältigt von Aufgaben, die eigentlich machbar sind (z.B. es gibt keine Möglichkeit, das alles jetzt zu schaffen, es ist zuviel, obwohl es eigentlich zu schaffen wäre).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich schweife beim Lesen oft mit den Gedanken ab; denke andauernd an Dinge, die mit dem, was ich lese, nichts zu tun haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich bin leicht abgelenkt, beginne eine Aufgabe, wechsele dann zu etwas weniger Wichtigerem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich verliere beim Lesen den Faden des bereits Gelesenen und muß es wieder lesen; ich verstehe zwar die Worte, das Gelesene bleibt jedoch nicht hängen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich bin bezüglich dem, was ich in den vergangenen 24 Stunden gesagt, getan und gehört habe, übermäßig vergeßlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich erinnere mich an einige Details des Gelesenen, habe jedoch Schwierigkeiten, das Hauptthema zu erfassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich bin schnell frustriert und übermäßig ungeduldig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich bleibe stecken, wenn ich mit vielen zu erledigenden Dingen konfrontiert werde; ich habe Schwierigkeiten, Prioritäten zu setzen, mich zu organisieren und dann zu beginnen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich zögere übermäßig; schiebe Dinge auf: „Ich werde es später tun“. Oder „Ich werde es morgen tun“ ist mein Motto.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich fühle mich schläfrig oder müde während des Tages. Auch wenn ich in der Nacht zuvor ausreichenden Schlaf hatte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich bin unorganisiert; habe übermäßige Schwierigkeiten nach Plan vorzugehen, mit Geld umzugehen oder Zeit einzuteilen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich kann Aufgaben nicht in einer vorgegebenen Zeit erledigen; brauche zusätzlich Zeit, um sie zufriedenstellend zu erledigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich nehme mir vor Dinge zu tun und vergesse dies dann (z.B. Geräte abschalten, einkaufen, einen Anruf beantworten, Verabredungen einhalten, Rechnungen bezahlen, Aufträge erledigen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ich kritisiere mich selbst oder werde von anderen beschuldigt faul zu sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ich produziere Ergebnisse von wechselnder Qualität oder habe eine unterschiedliche Arbeitsgeschwindigkeit – bummle, es sei denn, es wird „Druck gemacht“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Nie	1 mal pro Woche	2 mal pro Woche	Fast täglich
18. Ich bin empfindlich bei Kritik von andere, tief verletzt oder kaue lange daran; reagiere übermäßig ablehnend.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Ich neige dazu langsam zu reagieren oder anzufangen; bin träge oder bewege mich langsam; packe Dinge nicht zur richtigen Zeit an; brauche lange um eine Frage zu beantworten oder bereit zu sein etwas zu tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich bin leicht irritiert; „explodiere“ schnell mit plötzlichen Wutausbrüchen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Ich bin übermäßig starr bez. Ein Perfektionist (muß Dinge auf ganz bestimmte Art und Weise tun, wählerisch).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Ich werde dafür kritisiert, daß ich hinter meinem Leistungspotential zurück bleibe z.B. „könntest es viel besser machen, wenn du es nur intensiv und gleichmäßiger tun würdest“.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Ich verliere mich in Tagträumen, bin stark mit eigenen Gedanken beschäftigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ich habe Schwierigkeiten meinen Ärger gegenüber Anderen auf angemessene Art zu zeigen; setze mich nicht für eigene Belange ein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. „Ich laufe aus dem Ruder“ und kann mein Ziel nicht verfolgen; die Anstrengungsbereitschaft läßt schnell nach.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. –Ich werde leicht durch Hintergrundgeräusche oder Aktivitäten von einer Aufgabe abgelenkt; muß immer wissen was woanders vor sich geht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Ich bin ein Morgenmuffel; komme nur sehr schwer aus dem Bett und ans Arbeiten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Ich muß beim Schreiben wegen Leichtsinnsfehlern wiederholt korrigieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Ich fühle mich entmutigt, depressiv, traurig oder „down“.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Ich neige dazu unter Gleichaltrigen ein Einzelgänger zu sein, halte mich zurück, bin schüchtern; schließe kaum Freundschaft mit Leuten gleichen Alters.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Ich erscheine apathisch oder unmotiviert (Andere denken mir sei ihre Arbeit egal).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Ich starre ins Leere; erscheine abwesend.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Ich lasse beim Schreiben häufig Wörter oder Buchstaben aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Ich habe eine schiampige, schwer lesbare Handschrift.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Ich vergesse oder verliere wichtige Dinge wie Schlüssel, Stifte, Rechnungen und Schriftstücke („Ich weiß, es ist hier irgendwo, ich kann es nur jetzt im Moment nicht finden“).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Ich scheine nicht zuzuhören und bekomme deswegen von Anderen Beschwerden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Ich muß von Anderen daran erinnert werden etwas anzufangen oder bei etwas zu bleiben was getan werden muß.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Ich habe Gedächtnisprobleme (z.B. Namen, Daten, Informationen zur Arbeit).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Ich mißverstehe Anweisungen für Aufträge oder zum Ausfüllen von Formularen, etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 7.3.5 Depressionsfragebogen / Beck'sche Depressionsskala

**BDI**

Name: \_\_\_\_\_

Geschlecht: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Ausfülldatum: \_\_\_\_\_

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- A**
- 0 Ich bin nicht traurig.  
 1 Ich bin traurig.  
 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.  
 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.
- B**
- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.  
 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.  
 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.  
 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.
- C**
- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.  
 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt,  
 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.  
 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
- D**
- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.  
 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.  
 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.  
 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.
- E**
- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.  
 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.  
 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.  
 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

- F**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.  
 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.  
 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.  
 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.
- G**
- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.  
 1 Ich bin von mir enttäuscht.  
 2 Ich finde mich fürchterlich.  
 3 Ich hasse mich.
- H**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.  
 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.  
 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.  
 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.
- I**
- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.  
 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.  
 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.  
 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.
- J**
- 0 Ich weine nicht öfter als früher.  
 1 Ich weine jetzt mehr als früher.  
 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.  
 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

\_\_\_\_\_ Subtotal Seite 1

- K**
- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.  
 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.  
 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.  
 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.
- L**
- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.  
 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.  
 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.  
 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
- M**
- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.  
 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.  
 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.  
 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
- N**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu-  
 sehen als früher.  
 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.  
 2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.  
 3 Ich finde mich häßlich.
- O**
- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.  
 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.  
 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.  
 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.
- P**
- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.  
 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.  
 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.  
 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

- Q**
- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.  
 1 Ich ermüde schneller als früher.  
 2 Fast alles ermüdet mich.  
 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
- R**
- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.  
 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.  
 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.  
 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
- S**
- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.  
 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.  
 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.  
 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.
- Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:  
 JA     NEIN
- T**
- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.  
 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.  
 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.  
 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.
- U**
- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.  
 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.  
 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.  
 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

\_\_\_\_\_ Subtotal Seite 2

\_\_\_\_\_ Subtotal Seite 1

\_\_\_\_\_ Summenwert

## 8. Danksagungen

Herrn Prof. Jan Born danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Bereitstellung von Arbeitsplatz und Materialien.

Besonders herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Björn Rasch für seine Geduld bei der Beantwortung unzähliger Fragen, der Unterstützung bei der statistischen Auswertung und bei nächtlichen technischen Problemen, und der Anleitung beim Erstellen der Dissertationsschrift.

Frau Ingrid von Lützu danke ich für die Durchführung der Hormonbestimmungen und das Besorgen der hierfür nötigen Materialien.

Allen Mitarbeitern und Doktoranden des Institutes für Neuroendokrinologie danke ich für die kollegiale Atmosphäre und die Unterhaltung bei gemeinsam verbrachten Versuchsnächten.

Außerdem möchte ich mich selbstverständlich bei meinen Probanden für ihre Teilnahme an den Versuchsnächten bedanken.

Besonders bedanke ich mich bei meinem Freund für die Unterstützung und Aufmunterung während dieser Arbeit.

Ausgesprochener Dank gilt außerdem meinen Eltern für ihre Unterstützung, die mir unter anderem das Studium und die Dissertation möglich gemacht hat.

## 9. Lebenslauf

**Name:** Eva-Maria Wiege  
**Geburtsdatum:** 27.01.1983  
**Geburtsort:** Hamburg  
**Wohnort:** Hohes Liet 3  
 23566 Lübeck



**Eltern:** Ewald Wiege, Kapitän zur See, Kanallotse a.D.  
 Gabriele Wiege, geb. Hessenius, Apothekerin

**Familienstand:** ledig

**Schulbildung:** 1989-1993 Grundschule Nord Brunsbüttel  
 1993-2002 Gymnasium Brunsbüttel  
 06/2002 Abitur

**Studium:** seit WS/2002 Studium der Medizin an der Universität Lübeck  
 2006 Beginn der Dissertation  
 2005-2007 Famulaturen in den Fachbereichen Innere Medizin,  
 Psychiatrie, Neurologie, Allgemeinmedizin  
 2007-2008 Praktisches Jahr mit Wahlfach Psychiatrie

**Examina:** 09/2004 Physikum  
 04/2009 voraussichtlich Staatsexamen