

Gedächtnisverarbeitung im Schlaf  
Eine Studie mit hirngeschädigten Patienten

Dissertation  
zur Erlangung der Würde  
eines Doktors der Naturwissenschaften  
der Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft  
der Universität Bielefeld

vorgelegt von  
Simone Horstmann

Bielefeld, 2004

Erster Gutachter: Prof. Dr. Hans J. Markowitsch

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Peter Clarenbach

Meinen Eltern

## Danksagungen

Bei allen Personen, die mich bei der Konzeption, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Untersuchung beraten und unterstützt haben, bedanke ich mich ganz herzlich.

Herrn Prof. Markowitsch danke ich für die stetige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit und für seine konstruktiven Ratschläge bei der Fertigstellung dieses Manuskripts.

Herrn Prof. Clarenbach vom Ev. Johanneskrankenhaus Bielefeld danke ich für seine fachliche und stets freundschaftliche Unterstützung und Bereitstellung aller Mittel.

Mein großer Dank gilt den Patienten, die sich für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt haben und für Ihre Bereitschaft drei Nächte im Schlaflabor zu verbringen.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei dem Team vom Schlaflabor des Ev. Johanneskrankenhauses Bielefeld für die flexible Mitarbeit bei der Durchführung der Untersuchung.

Ebenso herzlich bedanke ich mich bei meinen Kolleginnen der Neuropsychologie in der präoperativen Epilepsiediagnostik der Klinik Mara, Bielefeld Bethel für ihr Entgegenkommen und ihre Entlastung während der Endphase dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern der Arbeitseinheit Physiologische Psychologie danke ich sehr für motivierende Gespräche und hilfreiche Anregungen.

Mein größter Dank gilt meinem Mann Gernot Horstmann für die kritische Durchsicht der Arbeit und seine wertvollen und konstruktiven fachlichen Ratschläge in jeder Arbeitsphase. Ohne seine Hilfe und Unterstützung und die unserer Kinder Marla und Tom wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.



I ZUSAMMENFASSUNG .....	6
II THEORIE .....	8
2.1 Gedächtnis .....	8
2.1.1 Die zeitliche Unterteilung von Gedächtnis .....	8
2.1.2 Die inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses .....	11
2.1.2.1 Inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses nach Squire .....	12
2.1.2.2 Inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses nach Tulving .....	14
2.1.3 Neuroanatomischen Korrelate des Gedächtnisses .....	16
2.1.3.1 Informationsaufnahme, Informationseinspeicherung .....	16
2.1.3.2 Enkodierung und Konsolidierung .....	17
2.1.3.3 Ablagerung und Abruf .....	20
2.1.4 Eingrenzung der Gedächtnisforschung auf die Fragestellung innerhalb dieser Arbeit .....	20
2.2 Schlaf .....	22
2.2.1 Funktion des Schlafes .....	22
2.2.1.1 Restorative Funktion des Schlafes .....	22
2.2.1.2 Circadiane Funktion des Schlafes .....	23
2.2.1.3 Multifunktionalität des Schlafes .....	24
2.2.2 Einteilung der Schlafstadien .....	25
2.2.2.1 Schlafarchitektur .....	25
2.2.2.2 REM – Schlaf .....	27
2.2.2.2.1 Funktionen des REM-Schlafes .....	28
2.2.2.2.2 Steuerung des REM-Schlafes .....	29
2.2.2.2.3 Abgrenzung des REM von anderen Schlafstadien und dem Wachzustand .....	30
2.2.2.3 Slow-Wave-Sleep (SWS) .....	30
2.2.2.4 Bedeutsamkeit von SWS und REM am Gesamtschlaf .....	32
2.2.3 Schlafmedizin und Schlafstörungen .....	33
2.2.3.1 Insomnie .....	34
2.2.3.2 Hypersomnie .....	36
2.2.3.2.1 Schlaf-Apnoe-Syndrom .....	37
2.2.3.2.2 Narkolepsie .....	38
2.3 Schlaf und Gedächtnis .....	39
2.3.1 Erklärungsmodelle zur Wirkungsweise des Schlafes auf das Gedächtnis .....	39

2.3.2 Experimentelle Befunde zum Zusammenhang von totalem Schlafentzug und kognitiven Leistungen .....	41
2.3.3 REM-Schlaf und Gedächtnisbildung .....	43
2.3.3.1 Theorien zum Zusammenhang von REM-Schlaf und Gedächtnis.....	44
2.3.3.1.1 Exkurs: REM, Traum und Gedächtnisbildung.....	48
2.3.3.2 Experimentelle Belege zur Gedächtnisbildung im REM-Schlaf.....	50
2.3.3.2.1 Tierexperimentelle Belege für einen Zusammenhang zwischen dem paradoxen Schlaf und der Gedächtnisbildung.....	50
2.3.3.2.2 Experimentelle Belege aus dem Humanbereich für einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis .....	53
2.3.3.2.2.1 Lernen während des REM Schlafes .....	58
2.3.3.2.2.2 Neuropharmaka, REM und Gedächtnis .....	59
2.3.3.2.2.3 REM und prozedurales Lernen .....	61
2.3.3.3 Experimentelle Befunde, die gegen einen Zusammenhang von REM-Schlaf und Gedächtnis sprechen.....	64
2.3.3.4 Zusammenfassung REM und Gedächtnis .....	65
2.3.4 Sequentielle Hypothese der Gedächtnisbildung im Schlaf.....	65
2.3.4.1 Theorien eines Zusammenwirkens von SWS und REM an der Gedächtnisverarbeitung.....	66
2.3.4.2 Experimentelle Befunde für die sequentielle Hypothese der Gedächtnisverarbeitung im Schlaf .....	68
2.3.4.3 Zusammenfassung zur sequentielle Hypothese zur Gedächtnisbildung im Schlaf.....	70
2.3.5 Slow-Wave-Sleep und Gedächtnis.....	70
2.3.5.1 Theorien zum Zusammenhang von Slow-Wave-Sleep und Gedächtnis.....	70
2.3.5.1.1 Theorien einer konsolidierende Funktion des SWS.....	71
2.3.5.2 Experimentelle Befunde für einen Zusammenhang zwischen SWS und Gedächtnis.....	75
2.3.5.3 Experimentelle Befunde gegen einen Zusammenhang zwischen SWS und Gedächtnis.....	79
2.3.6 Konsolidierung prozeduraler und deklarativer Gedächtnisinhalte im Schlaf .....	79
2.4 Methodenkritik .....	83
2.4.1 Methoden zur Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis ....	83
2.4.1.1 Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren.....	84

2.4.1.2 Schlafdeprivation .....	85
2.4.1.3 Korrelationsstudien .....	88
2.4.2 Methodisches Vorgehen und Ergebnisinterpretation .....	89
2.4.3 Methodisches Vorgehen der vorliegenden Arbeit.....	90
2.5 Hypothesen.....	91
2.5.1 Hauptannahme und allgemeine Fragestellungen.....	91
2.5.2 Spezifische Hypothesen .....	93
III Methode.....	97
3.1 Allgemeine Ein - und Ausschlusskriterien.....	97
3.2 Untersuchungsgruppen.....	98
3.2.1 Hirngesunde Versuchspersonen .....	100
3.2.2 Versuchspersonen der Schädigungsgruppe deklarativ .....	101
3.2.3 Parkinsonpatienten .....	106
3.3 Untersuchungsdesign .....	107
3.3.1 Lernaufgaben.....	107
3.3.1.1 Deklarative Lernaufgaben .....	107
3.3.1.1.1 Rey-/Taylor-Figur .....	108
3.3.1.1.2 Auditiv-verbaler Lerntest .....	109
3.3.1.1.3 Wechsler Memory Scale „Logisches Gedächtnis“ .....	110
3.3.1.2 Nondeklarative Lernaufgaben .....	111
3.3.1.2.1 Spiegelschriftlesen .....	111
3.3.1.3 Kontrolltestverfahren .....	113
3.3.2 Polysomnographie.....	116
3.4. Versuchsablauf.....	120
IV ERGEBNISSE .....	123
4.1 Gedächtnis.....	123
4.1.1 Deklaratives Gedächtnis.....	123
4.1.1.1 Effekte der circadianen Rhythmik auf die Enkodierungsleistung in den deklarativen Tests.....	124
4.1.1.2 Allgemeine Auswertung zur Überprüfung der deklarativen Abrufleistungen. .....	125
4.1.1.3 Überprüfung der spezifischen Schlafvorteilshypothesen für die deklarativen Gedächtnisleistungen .....	127
4.1.2 Prozedurales Gedächtnis .....	129



4.1.2.1 Effekte der circadianen Rhythmik auf die Lernleistung in prozeduralen Tests .....	129
4.1.2.2 Allgemeine Auswertung zur Überprüfung der prozeduralen Gedächtnisleistungen .....	130
4.1.2.3 Überprüfung der Schlafvorteilshypothesen für die prozeduralen Gedächtnisleistungen für die einzelnen Patientengruppen.....	131
4.2 Schlaf.....	132
4.2.1 Allgemeine Auswertung der Schlafdaten.....	133
4.2.2 Veränderung der Schlafarchitektur durch vorauslaufendes Lernen.....	134
4.2.3 Überprüfung der speziellen Lernauswirkungshypothesen für die einzelnen Patientengruppen.....	136
4.3 Korrelative Zusammenhänge zwischen Schlafdaten und Gedächtnisleistungen .....	138
4.3.1 Zusammenhänge zwischen Experimentalnacht und Leistungsveränderungen während des Schlafes .....	139
4.3.2 Zusammenhänge zwischen Schlaf und absoluter Gedächtnisleistung .....	140
V DISKUSSION .....	142
5.1 Gedächtnis.....	142
5.1.1 Schlafvorteilshypothesen .....	143
5.1.2 Unterschiede in den Gedächtnisleistungen zwischen den Untersuchungsgruppen .....	145
5.1.3 Abschließende Diskussion der Gedächtnisleistungen.....	145
5.2 Schlaf.....	147
5.2.1 Lernauswirkungshypothesen.....	147
5.2.2 Patientengruppen und Schlafarchitektur .....	150
5.2.3 Abschließende Diskussion der Schlafdaten .....	151
5.3 Spezifische Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtnis .....	152
5.3.1 Zusammenhänge zwischen den Leistungsänderungen über das lange Retentionsintervall der Nachtlernbedingung und den Anteilen der Schlafstadien an der Experimentalnacht.....	152
5.3.2 Zusammenhänge zwischen den absoluten Gedächtnisleistungen zu den drei Messzeitpunkten in der Nachtlernbedingung und den Anteilen der Schlafstadien an der Experimentalnacht.....	153
5.4 Gedächtnisverarbeitung während des Schlafes .....	155
5.4.1 Gedächtnisverarbeitung während des Schlafstadium 2.....	156

---

5.4.2 Ausblick für zukünftige Untersuchungen zur Gedächtnisverarbeitung im Schlaf	157
VI LITERATUR .....	159
VII ANHANG .....	178

## I ZUSAMMENFASSUNG

Es ist seit fast einem Jahrhundert bekannt, dass Informationen, die vor einer Schlafperiode erlernt werden, besser behalten werden als Informationen, die vor einem entsprechenden Wachintervall erlernt werden.

Seit der Entdeckung des Rapid-Eye-Movement-Schlafes (REM) in den 50iger Jahren wurde vor allem dieses Schlafstadium aufgrund seiner physiologischen Besonderheiten funktional mit Gedächtnisbildung in Zusammenhang gebracht. In der Folgezeit erbrachten Untersuchungen zu diesem Thema allerdings heterogene und teilweise inkonsistente Ergebnisse. So wurde immer häufiger auch anderen Schlafstadien eine gedächtnisbildende Funktion zugeschrieben. Beispielsweise wird derzeit deklarative Gedächtnisbildung funktional dem Slow-Wave-Schlaf (SWS) zugeordnet während prozedurale Gedächtnisbildung funktional dem REM zugeordnet wird.

In der vorliegenden Studie wird der Einfluss von vorausgehendem Lernen von deklarativen und prozeduralen Aufgaben auf die nächtliche Schlafarchitektur (Dauer einzelner Schlafstadien) und der Einfluss des Schlafes auf die Gedächtnisleistungen geprüft. Zudem wird das Schlafverhalten und die Gedächtnisleistungen von unterschiedlichen Patientengruppen verglichen. Parkinsonpatienten mit zu erwartenden prozeduralen Gedächtnisbeeinträchtigungen, Patienten mit fokalen Schädigungen im medialen Temporallappen mit zu erwartenden deklarativen Gedächtnisbeeinträchtigungen sowie Patienten einer hirngesunden Kontrollgruppe nahmen an der Untersuchung teil.

Alle Patienten bearbeiteten deklarative und prozedurale Gedächtnisaufgaben und verbrachten drei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor. Nach der ersten Nacht, die den Patienten zur Adaptation an die Bedingungen im Schlaflabor diente, folgten eine Basis- und eine Experimentalnacht, welche sich durch die zeitliche Abfolge von Schlafphase und Bearbeitung von Lernaufgaben unterschieden. Unmittelbar vor der Experimentalnacht wurden die Gedächtnisaufgaben der Nachtlernbedingung erlernt und am Morgen abgefragt. Zudem erlernten alle Patienten parallelisierte Versionen der Gedächtnisaufgaben in der Taglernbedingung am Morgen und wurden am Abend erneut getestet.

Es zeigte sich, dass alle drei Patientengruppen vom Schlaf profitierten. Die Parkinsonpatienten zeigten allerdings keinen Schlafvorteil für die prozeduralen Gedächtnisleistungen, während die Patienten mit fokalen Schädigungen im medialen Temporallappen keinen Schlafvorteil für die deklarativen Gedächtnisleistungen zeigten.

Hinsichtlich des Schlafes zeigten sich Zusammenhänge zwischen Gedächtnisleistungen und dem SWS sowie auch dem Schlafstadium 2, aber entgegen der Vorhersagen kein Zusammenhang zwischen dem REM und der Gedächtnisbildung.

Die Ergebnisse zeigen, dass die strikte Zuordnung bestimmter gedächtnisbildender Prozesse während des Schlafes zu der Dauer einzelnen weniger Schlafstadien eine zu starke Annahme darstellt. Vielmehr deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Zusammenhänge zwischen Gedächtnisbildung und nahezu jedem NonREM-Schlafstadium existieren, insbesondere ein positiver Zusammenhang mit dem Schlafstadium 2 und ein inverser Zusammenhang mit dem Schlafstadium 4. Allerdings zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit über alle Analysen sehr konsistent, dass entgegen der Annahmen kein Zusammenhang zwischen der Dauer des REM-Schlafes und den hier untersuchten Gedächtnisleistungen besteht. Ob der REM im Humanbereich funktional mit der Gedächtnisverarbeitung in Zusammenhang steht und in welcher Weise und in welchem Ausmaß Gedächtnisverarbeitung während der NonREM Schlafphasen stattfindet, müssen zukünftige Forschungsarbeiten zeigen.

## II THEORIE

### 2.1 Gedächtnis

Die Fähigkeit zur Gedächtnisbildung ist eine der wichtigsten kognitiven Leistungen des Menschen. Erst das Gedächtnis ermöglicht es, Zusammenhänge zwischen zeitlich getrennten Ereignissen herzustellen und zwischen Gegenwart und Vergangenheit zu unterscheiden. So schafft das Gedächtnis die Voraussetzung dafür, dass wir uns als eine kontinuierliche Persönlichkeit wahrnehmen. Weiterhin ermöglicht das Gedächtnis, Wissen zu erwerben und Fertigkeiten zu erlernen, und es erzeugt durch die Automatisierung von Handlungen größere kognitive Kapazitäten. Wie wichtig das Gedächtnis für uns ist, offenbart sich in besonderem Maße im Kontakt mit Patienten, die aufgrund einer Hirnschädigung unter einer Störung des Gedächtnisses leiden. Eine solche Gedächtnisstörung ist in vielen Fällen für den Patienten eine sehr schwere Beeinträchtigung, sogar dann, wenn andere kognitive Fähigkeiten, wie etwa Intelligenz oder Aufmerksamkeit, nicht beeinträchtigt sind. Es existieren zum Glück nur vereinzelt Patienten, die die komplette Fähigkeit zur Gedächtnisbildung bzw. große Teile ihres Altgedächtnisses verloren haben (zum Beispiel Scoville & Milner, 1957; Markowitsch, 1985; Markowitsch, Calabrese, Liess et al., 1993; Kapur, Ellison, Smith, McLellan & Burrows, 1992; Goldberg, Antin, Bilder et al., 1981). Demgegenüber gibt es viele Menschen, die nach Hirnschädigungen Defizite in unterschiedlichen Bereichen des Gedächtnisses haben (zur Übersicht Markowitsch, 1999). Im Muster der intakten versus gestörten Bereiche des Gedächtnisses zeigt sich die Funktionsvielfalt des Gedächtnisses, die es notwendig macht, das Gedächtnis als System zu betrachten. Eine solche Systemkonzeption des Gedächtnisses wird im folgenden genauer dargestellt.

Zum besseren Verständnis von Gedächtnis, Gedächtnisbildung und Gedächtnisstörungen lässt sich das Gedächtnis in zeit- und inhaltsbasierte Einheiten sowie in Informationsverarbeitungsstufen unterteilen, wobei für einige dieser Einheiten bereits neuroanatomische Korrelate gefunden bzw. postuliert worden sind. Im folgenden soll ein kurzer Einblick in den Forschungsbereich „Gedächtnis“ gegeben werden, für einen ausführlicheren Überblick siehe Markowitsch (1999, 2000a, 2000b).

#### 2.1.1 Die zeitliche Unterteilung von Gedächtnis

Einer der ersten Forschungsansätze zum Thema Gedächtnis beruht auf der Unterteilung des Gedächtnisses nach der Zeit. Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurde das

Kurzzeitgedächtnis vom Langzeitgedächtnis bzw. das primäre vom sekundären Gedächtnis unterschieden (Ebbinghaus, 1885; James, 1890). Diese Begrifflichkeiten haben sich bis heute nur wenig verändert; aber leider wird die Definition dieser Gedächtnisarten teilweise uneinheitlich gehandhabt. So werden dem Kurzzeitgedächtnis von unterschiedlichen Autoren und zu unterschiedlichen Zeiten andere Informationsspannen zugeordnet (Cowan, 2000; Ebbinghaus, 1913). Die folgende Beschreibung der zeitlichen Einteilung von Gedächtnis orientiert sich an dem Mehr-Speicher-Modell von Atkinson und Shiffrin (1968).

Das Mehr-Speicher Modell (Abb.2.1) geht insgesamt von einer seriellen Informationsverarbeitung aus. Die Information wird im sensorischen Speicher – auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt – aufgenommen, ins Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis transferiert und schließlich im Langzeitgedächtnis abgelegt (vgl. Markowitsch, 1999).

Die sensorischen Speicher, die als modalitätsspezifisch angesehen werden, dienen dabei einer ersten Identifikation von eingehenden Umweltreizen, welche kurzzeitig gehalten und so für weitere Informationsverarbeitungsprozesse zugänglich werden. Die eingehenden Reize verbleiben hier für eine Dauer von wenigen Zehntelsekunden (visuelle Modalität) bis hin zu wenigen Sekunden (auditive Modalität).

Die anschließende Weiterverarbeitung der Reize findet im Kurzzeitgedächtnis statt. Im Kurzzeitgedächtnis wird eine begrenzte Anzahl von Informationen unverändert gehalten. Das Kurzzeitgedächtnis umfasst streng genommen nur die Merkspanne, also den Zeitraum, der benötigt wird, um ca. fünf bis neun Einheiten (zum Beispiel Ziffern) aufzunehmen und vorwärts nachzusprechen (Miller, 1956). Die Größe der einzelnen Einheiten ist dabei trainierbar, wodurch die Informationsmenge im Kurzzeitgedächtnis deutlich erhöht werden kann.

Vom Kurzzeitgedächtnis wurde erstmals von Baddeley und Hitch (1974) das Arbeitsgedächtnis differenziert. Das Arbeitsgedächtnis umfasst nicht nur die Aufnahme und das kurzfristige Behalten von Informationen, sondern auch das Manipulieren von Informationen innerhalb eines begrenzten Zeitraumes. In der neuropsychologischen Untersuchung wird das Arbeitsgedächtnis häufig über rückwärts nachgesprochene Zahlenreihen oder Kopfrechenaufgaben operationalisiert. Die Verarbeitung von neuen Informationen ist aber nur eine Funktion des Arbeitsgedächtnisses. Im Arbeitsgedächtnis werden auch bereits gespeicherte Informationen aus dem Langzeitgedächtnis bereitgestellt, um eine Verknüpfung zwischen altem und neuem Wissen herzustellen.

Alles was hinsichtlich der Zeit und der Kapazität über das Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis hinausgeht, wird dem Langzeitgedächtnis zugerechnet. Einschränkend soll

darauf hingewiesen werden, dass einige Autoren darüber hinaus noch ein intermediäres Gedächtnissystem zwischen dem Kurzzeit- und dem Langzeitgedächtnis postulieren (Rosenzweig, Colombo, Lee & Serrano, 1993). Bereits im Langzeitgedächtnis abgelegte Informationen werden allerdings immer wieder ins Kurz- bzw. Arbeitsgedächtnis transferiert, und in diesem Fall als Erinnerungen bewusst erlebt. Die Kapazität des Langzeitgedächtnisses ist praktisch unbegrenzt. Viele Autoren sehen das Langzeitgedächtnis nicht als undifferenzierten Speicher an, sondern unterscheiden verschiedene Gedächtnissysteme aufgrund des eingespeicherten Inhalts wie in nachfolgenden Abschnitten weiter ausgeführt wird (Squire, 1987; Squire & Kandel, 1999; Tulving, 1972, 1983, 1995; Tulving & Markowitsch, 1998).

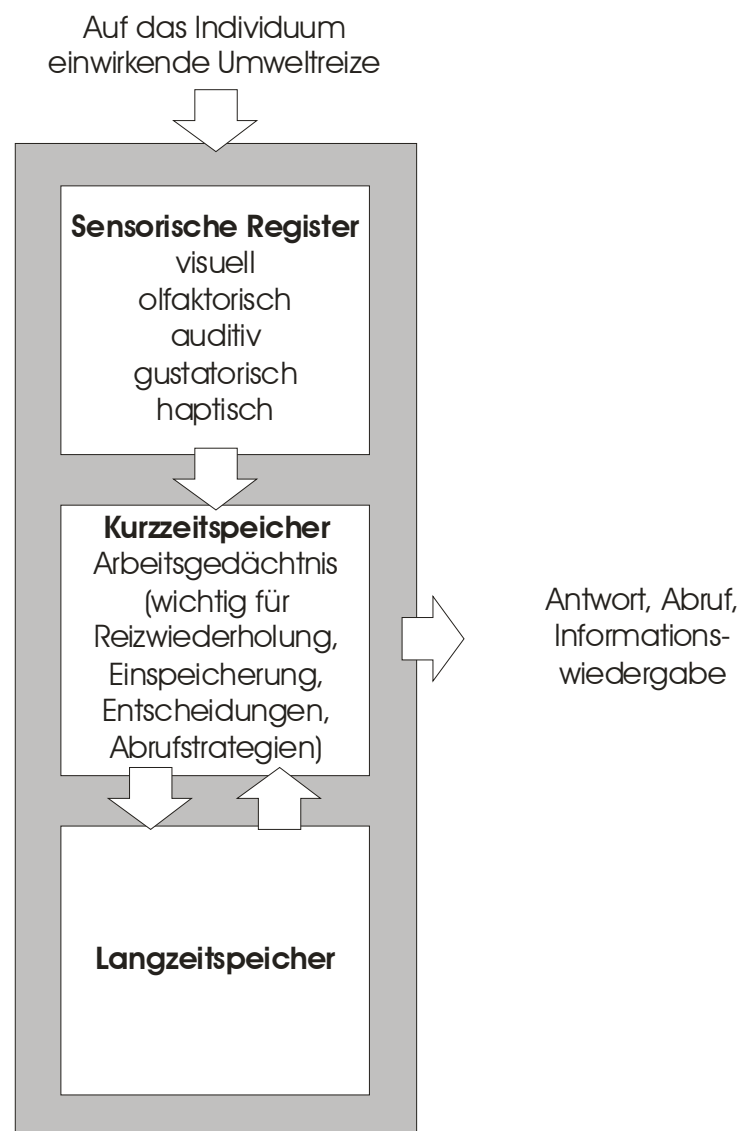


Abbildung 2.1: Mehr-Speicher-Modell des Gedächtnisses (modifiziert nach Markowitsch, 1999, S.17)

Eine weitere zeitliche Einteilung des Gedächtnisses unterscheidet zwischen Alt- und Neugedächtnis (Abb.2.2). Neugedächtnis bezeichnet die Bildung neuer Gedächtnisinhalte, während Altgedächtnis bereits abgespeicherte, der Vergangenheit angehörende Erinnerungen beinhaltet. Läsionen im Bereich des medialen Temporallappens, des Diencephalons und des basalen Vorderhirns führen eher zu Beeinträchtigungen der Neugedächtnisbildung - der anterograden Amnesie -, während Läsionen im Bereich des temporopolaren Neocortex eher zu Beeinträchtigungen des Altgedächtnisses – der retrograden Amnesie- führen (Markowitsch, 1999).

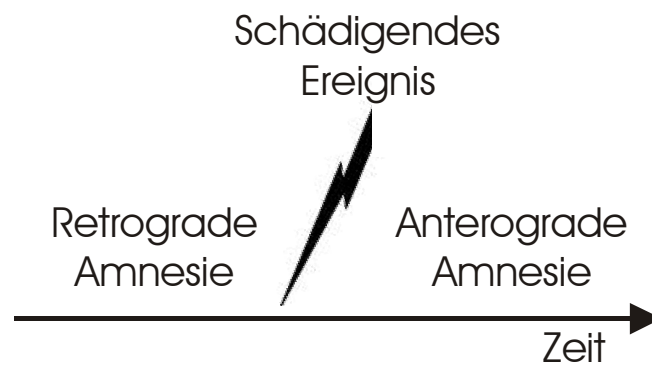


Abbildung 2.2: Retrograde und anterograde Amnesie (modifiziert nach Pritzel, Brand & Markowitsch, 2003, S.411)

### 2.1.2 Die inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses

Das Langzeitgedächtnis wird nicht als einheitliches System betrachtet, sondern lässt sich vielmehr in unterschiedliche inhaltliche Systeme aufgliedern. Im Rahmen der allgemeinen Gedächtnisforschung existiert eine Vielfalt von Begrifflichkeiten zur Charakterisierung von Lern- und Gedächtnisprozessen. Es wird primär zwischen impliziter (unbewusster, indirekter) und expliziter (bewusster, direkter) Verarbeitung und Repräsentation von Informationen differenziert (Markowitsch et al., 1993; Tulving & Markowitsch, 1998).

An dieser Stelle soll daraufhingewiesen werden, dass in der allgemeinen Lern- und Gedächtnisforschung an gesunden Individuen möglicherweise andere Termini wichtiger sind als die hier vorgestellten. In dieser Arbeit wird insbesondere die klinische Gedächtnisforschung anhand von hirngeschädigten Patienten berichtet. So hält Markowitsch (1993) grundsätzlich eine inhaltliche Unterteilung von Gedächtnis für den Bereich der Amnesieforschung für gerechtfertigt, für den Bereich der experimentell-kognitiven Psychologie hält er dagegen die direkten und indirekten (expliziten vs. impliziten) Enkodierungs- und Behaltensformen für bedeutsamer.



Es ist aus vielerlei Gründen wichtig für die Amnesieforschung, das Langzeitgedächtnis inhaltlich zu unterteilen (Markowitsch, 2003a; Pritzel et al., 2003). Der primäre Grund hierfür ist die gut belegte Annahme, dass die einzelnen Gedächtnissysteme in unterschiedlichen neuronalen Netzen repräsentiert sind. Weiterhin sind die einzelnen Gedächtnissysteme unterschiedlich anfällig für Störungen und die Informationsverarbeitung in den einzelnen Systemen setzt unterschiedliche Bedingungen auf den Ebenen von Kognition und Bewusstsein voraus. Hieraus folgt, dass Beeinträchtigungen in einzelnen Gedächtnissystemen zu unterschiedlichen Implikationen für Diagnostik und Therapie führen.

Im folgenden werden zwei wichtige inhaltliche Unterteilungen von Gedächtnis und deren hirnanatomische Grundlage skizziert.

#### 2.1.2.1 Inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses nach Squire

Squire führte die Unterscheidung deklaratives (zu deutsch: beschreibendes) versus non-deklaratives (nicht-beschreibendes) Gedächtnis ein (Squire, 1987, 1992; Squire & Kandel, 1999). Das deklarative Gedächtnis ist dabei annähernd gleichzusetzen mit dem expliziten Gedächtnis (d.h. das Gedächtnis, auf das die Person einen bewussten, strategischen Zugriff hat). Es umfasst insbesondere Informationen über Ereignisse und Fakten, die im Verlauf eines Lebens erworben werden und bewusst erinnert werden können. In Anlehnung an Tulving (1972, 1983) gliedert Squire das deklarative Gedächtnis in ein episodisches und ein semantisches Subsystem (Abb. 2.3). Episodisches Gedächtnis bezeichnet an Ort und Zeit gebundenes Wissen, während semantisches Gedächtnis dem Fakten – und Kenntnissystem entspricht. Das deklarative Gedächtnis ist sehr schnell, aber nicht immer reliabel, weil es durch Vergessen und Abruffehler beeinflussbar ist. So kann eine einmalige Informationsaufnahme ausreichen, um eine stabile Gedächtnisspur auszubilden, andererseits kann diese aber durch Emotionen oder Reizüberflutungen verändert oder verdrängt werden. Das non-deklarative Gedächtnis dagegen gilt als zuverlässig, aber inflexibel und häufig langsam. In der Regel ist der Abruf aus dem non-deklarativen Gedächtnis implizit. Dies bedeutet, dass es vor allem durch wiederholte Übung erlernte Fertigkeiten umfasst, zum Beispiel motorische Bewegungsabläufe, aber auch kognitive Fertigkeiten, sowie das Priming, d.h. eine erhöhte Wiedererkennensleistung für zu einem früheren Zeitpunkt unbewusst wahrgenommene Informationen, welche in der Regel eng kontextbezogen ist. Das non-deklarative Gedächtnis umfasst weiterhin assoziatives Lernen sowie nicht-assoziatives Lernen, also einfache Konditionierungsvorgänge wie sie zum Beispiel für das Ausbilden von Gewohnheiten verantwortlich sind.

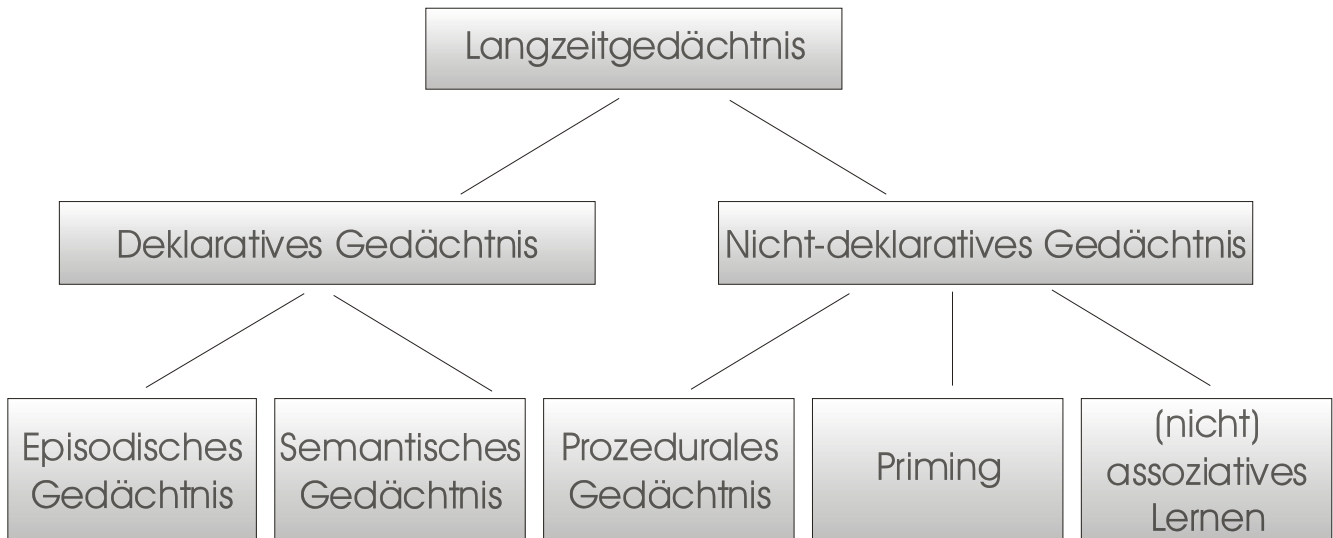


Abbildung 2.3: Die Gliederung des Langzeitgedächtnisses nach Squire (modifiziert nach Squire & Zola-Morgan, 1991, S.1381)

Squire lokalisiert das deklarative Gedächtnis neuroanatomisch in den medialen Temporallappenstrukturen. Eine Schlüsselrolle an der Gedächtnisbildung hat damit der hippocampale Bereich und die umliegenden Strukturen wie der perirhinale und parahippocampale Cortex, die Amygdala und Bereiche des Thalamus sowie des basalen Vorderhirns (Squire & Kandel, 1999). Squire nimmt an, dass die Gedächtnisverarbeitung in hippocampalen Schaltkreisen beginnt und die Informationen über Reaktivierungen und Aktivierungen der umliegenden Gebiete schließlich in uni – und polymodalen Assoziationscortices endgültig abgelegt werden (Squire & Alvarez, 1995). Wie viel Zeit dieser Speichermechanismus beansprucht und wie lange die Informationen damit an neuronale Schaltkreise im Hippocampus gebunden sind, wird dabei bis heute kontrovers diskutiert (Dudai, 1996). Squire vermutet, dass die Funktionseinbußen des deklarativen Gedächtnisses sich proportional zu der Schädigung des hippocampalen Systems verhalten (Squire & Zola-Morgan, 1991). Er beschreibt das episodische und das semantische System als gleichberechtigt nebeneinander existierend, wobei er bei einer Schädigung des medialen Temporallappensystems von einer Beeinträchtigung beider Systeme ausgeht (Zola-Morgan & Squire, 2000). Als neuroanatomische Korrelate des nicht-deklarativen Gedächtnisses bezeichnet Squire unter anderem das Kleinhirn, die Basalganglien und den primären Motorkortex.

### 2.1.2.2 Inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses nach Tulving

Während sich die inhaltliche Einteilung des Langzeitgedächtnisses nach Squire vor allem auf Befunde aus dem tierexperimentellen Bereich bezieht, bezieht sich die folgende inhaltliche Einteilung des Langzeitgedächtnisses nach Tulving (1995) vor allem auf das menschliche Gedächtnis (Abb. 2.4).

Tulving (1972, 1983, 1995) unterteilt das Langzeitgedächtnis in episodisches und semantisches Wissen, sowie prozedurales Lernen und Priming. Gegenwärtig erweitert er sein Gedächtnismodell um das perzeptuelle Gedächtnis (Tulving & Markowitsch, in Vorb.; Markowitsch, 2003b).


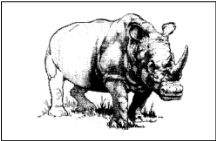
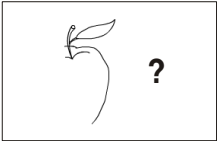
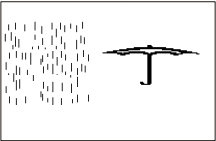


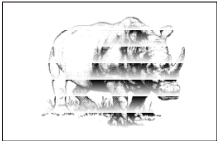
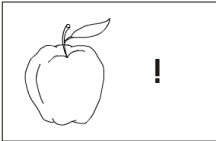
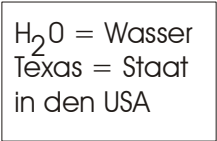

Prozedurales Gedächtnis	Priming	Perzeptuelles Gedächtnis	Semantisches Gedächtnis	Episodisches Gedächtnis
				
				

Abbildung 2.4: Gliederung des Langzeitgedächtnisses nach Tulving (Markowitsch, 2003b, S.133)

Episodisches Wissen meint dabei an Ort und Zeit gebundenes Wissen, im besonderen Wissen über Ereignisse der persönlichen Autobiographie. Die Ort- und Zeitgebundenheit des episodischen Gedächtnisses erlaubt die Fähigkeit zur Selbstreflexion bzw. ermöglicht ein Bewusstsein für das eigene Selbst, welches Tulving (2002) als autoethisches Bewusstsein bezeichnet. Aber auch das Erlernen von Wortlisten innerhalb von neuropsychologischen Untersuchungen wird dem episodischen Gedächtnis zugeordnet, denn hier kann die konkrete Lernsituation erinnert werden und es besteht somit ein räumlicher und zeitlicher Bezug.

Das semantische Gedächtnis beinhaltet dagegen Faktenwissen über die Welt, also Kenntnisse wie das „Schulwissen“, welches keinen räumlichen oder zeitlichen Bezug mehr hat. Anders als bei Squire stehen episodisches und semantisches Wissen bei Tulvings inhaltlicher Gedächtnisklassifikation nicht gleichberechtigt nebeneinander, sondern das episodische Gedächtnis ist dem semantischen Gedächtnis übergeordnet. Das semantische

Gedächtnis bezeichnet Tulving (2002) dann auch im Gegensatz zum episodischen Gedächtnis als noëtisch. Es ist dem Bewusstsein zugänglich, aber setzt weder Wissen über die eigene Person noch über die Lernsituation voraus.

Eine weitere noetische Form des Gedächtnisses stellt das neu in das Gedächtnismodell integrierte perzeptuelle Gedächtnis dar (Tulving & Markowitsch, in Vorb.). Das perzeptuelle Gedächtnis ermöglicht das Erkennen von Gegenständen und anderen Objekten aufgrund von Bekanntheits- oder Vertrauheitsurteilen. Hiermit ist gemeint, dass man bei der Wahrnehmung eines Objektes dieses als solches erkennt und klassifizieren kann.

Tulving unterscheidet zudem zwei weitere Formen des Langzeitgedächtnisses: Priming und das prozedurale Gedächtnis. Das prozedurale Gedächtnis wurde vorauslaufend schon ausführlich beschrieben; beim Priming handelt es sich um Auswirkungen der Reizverarbeitung. So wird der nachfolgende Abruf desselben Reizes (repetition priming) oder eines assoziativ verknüpften Reizes (semantic priming) erleichtert. Beide Formen werden als anoëtisch bezeichnet, da sie kein bewusst abrufbares Wissen enthalten, sondern Fertigkeiten oder Reaktionen repräsentieren.

Tulving (Tulving, 1995, 1999, 2002; Tulving & Markowitsch, 1998) postuliert eine hierarchische Anordnung dieser unterschiedlichen Langzeitgedächtnissysteme. Damit eine Information in ein hierarchisch höher gestelltes System enkodiert werden kann, muss sie zunächst in den anderen (tieferen) Stufen erfolgreich verarbeitet worden sein. Hiernach durchlaufen alle eingehenden Reize zuerst die anoëtischen Gedächtnisformen bevor sie erst in das semantische und dann in das episodische Gedächtnis übergehen. Darüber hinaus postuliert das SPI-Modell (Tulving, 1995, 1999; Tulving & Markowitsch, 1998) der Gedächtnisbildung eine serielle, parallele sowie unabhängige (independent) Informationsverarbeitung. Die Enkodierung von Informationen erfolgt seriell, was die schon beschriebene hierarchische Anordnung der Gedächtnisspeicher impliziert. Eine episodische Information kann nur dann ins episodische Gedächtnis gelangen, wenn die einzelnen wahrgenommenen Repräsentationen und semantischen Informationen aus denen sich die Episode zusammensetzt, vorher im perzeptuellen und im semantischen Gedächtnissystem verarbeitet wurden. Die Ablagerung der Informationen kann dann aber auch parallel in verschiedenen Systemen geschehen, wobei unterschiedliche Aspekte einer Erinnerung sowohl episodisch als auch semantisch abgespeichert werden können, der Abruf von Informationen schließlich ist dann aber unabhängig von anderen Systemen.

Ein weiteres von Tulving (Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch & Houle, 1994) postuliertes Gedächtnismodell, nämlich HERA (Hemispheric Encoding Retrieval Asymetry),

welches die unterschiedliche Beteiligung der rechten und linken Hemisphäre an der Enkodierung und am Abruf von Informationen beschreibt, wird im Unterpunkt „Ablagerung und Abruf“ ausführlich geschildert. Zusammenfassend geht Tulving (Tulving, 1995; Tulving & Markowitsch, in Vorb.) von sechs Gedächtnissystemen aus, wobei das bisher noch nicht erwähnte Primärgedächtnis den vorauslaufend beschriebenen Kurz – und Arbeitsgedächtnis entspricht. Die verbleibenden fünf Gedächtnissysteme – episodisch, semantisch, perzeptuell, Priming und prozedural - gliedern das Langzeitgedächtnis, wobei das episodische das komplexeste und das prozedurale das einfachste System darstellt.

Für die Fragestellung in dieser Arbeit sind vor allem das episodische Gedächtnis und das prozedurale Gedächtnis und deren Anbindung an den Schlaf von Bedeutung.

### 2.1.3 Neuroanatomischen Korrelate des Gedächtnisses

Die beschriebenen inhaltlich und zeitlich unterscheidbaren Gedächtnissysteme lassen sich bestimmten Hirnregionen bzw. vereinzelt auch spezifischen neuronalen Schaltkreisen zuordnen (Markowitsch, 2000a, 2000b; Pritzel et al., 2003). Im folgenden werden die neuroanatomischen Korrelate des Gedächtnisses anhand der Informationsverarbeitungsstufen dargestellt. Im Prozess der Gedächtnisbildung wird Informationsaufnahme, Enkodierung und Konsolidierung, Ablagerung und Abruf voneinander unterschieden. Diese Stufen der Informationsverarbeitung und ihre zugrundeliegenden neuroanatomischen Korrelate werden im Zusammenhang mit den unterschiedlichen zeitlichen und inhaltlichen Gedächtnissystemen beschrieben. Besonders wird hierbei auf Prozesse der Enkodierung und Konsolidierung eingegangen, weil diesem Bereich innerhalb der vorliegenden Arbeit die relativ größte Bedeutung beigemessen wird.

#### 2.1.3.1 Informationsaufnahme, Informationseinspeicherung

Die Informationsaufnahme geschieht über die sensorischen Eingangskanäle zum Beispiel durch die Retina des Auges oder die Cochlea des Ohres. Die hier aufgenommene Information wird dann zur kurzzeitigen Speicherung in kortikale Areale geschaltet. Experimentelle Befunde auch aus jüngeren Studien mit funktioneller Bildgebung deuten vor allem auf parietale Hirnregionen, aber auch ventrolaterale und insbesondere dorsolaterale Regionen des präfrontalen Kortex als neuronale Korrelate zur Speicherung kurzfristiger Lern- und Gedächtnisprozesse (D’Esposito, 2001, Cabeza & Nyberg, 2000a, 2000b; Fletcher & Henson, 2001). Weitere Hinweise auf die neuroanatomischen Korrelate von Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis ergeben sich auch aus Untersuchungen von Patienten mit zum Beispiel

selektiven Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses nach umschriebenen Hirnläsionen (Markowitsch, Kalbe, Kessler et al., 1999).

### 2.1.3.2 Enkodierung und Konsolidierung

In der Gedächtnispsychologie wird weiterhin angenommen, dass die Bildung einer stabilen Gedächtnisspur nach der kurzfristigen Einspeicherung einer Information durch Prozesse der Enkodierung (also Informationsaufnahme) und Konsolidierung (also Verfestigung) fortgesetzt und gegebenenfalls verändert wird. Die Übergänge zwischen Enkodierung und Konsolidierung von Informationen sind fließend. Insbesondere ist unklar, ob Enkodierung und Konsolidierung als zwei unterschiedliche Prozesse aufzufassen sind und wenn ja, welche Zeitspannen diese Prozesse umfassen. So wäre es denkbar, dass die Konsolidierung unter anderem durch wiederholtes Enkodieren erfolgt und somit untrennbar mit der Enkodierung verknüpft ist; alternativ ist vorstellbar, dass die Konsolidierung ein von der Enkodierung verschiedener Prozess ist, der unabhängig von dieser die Gedächtnisspur verfestigt. Besonders die Zeitdauer des Konsolidierungsprozesses wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren nehmen eine schnelle im Minutenbereich liegende Akquisitionsphase an, die von einer langsamen im Stundenbereich liegende Konsolidierungsphase gefolgt wird (Karni & Sagi, 1993; Karni, Tanne, Rubenstein, Askenasy & Sagi, 1994), während andere vor allem aus dem tierexperimentellen Bereich von recht kurzen Konsolidierungsphasen im Bereich einiger Minuten bis weniger Stunden (Gleissner, Helmstaedter, Kurthen & Elger, 1997; McGaugh, 2000) ausgehen und wieder andere eher einen Zeitraum von Tagen bis Wochen (Izquierdo & Medina, 1997) annehmen. In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff der *Enkodierung* im Sinne einer vertieften Einspeicherung von kurzer zeitlicher Dauer (bis maximal 30 Minuten) verwendet, und er wird über einen Abrufzeitpunkt von Gelerntem nach 30 Minuten operationalisiert. *Konsolidierung* wird in dieser Arbeit im Sinne einer Verfestigung von Information über einen längeren mindestens mehrere Stunden andauernden Zeitraum aufgefasst, hier operationalisiert über eine Abrufzeitpunkt von Gelerntem nach 12 Stunden.

Das neuroanatomische Korrelat der Einspeicher- und Konsolidierungsprozesse deklarativer Informationen ist das limbische System mit den nachfolgend aufgeführten Flaschenhalsstrukturen. Diese Flaschenhalsstrukturen lassen sich drei neuroanatomisch differenzierbaren Hirnregionen zuordnen (Markowitsch, 1995, 1999, 2000a, 2000b).

Ein erster Bereich ist das mediale Temporallappensystem mit einer Gruppierung von Strukturen um den Hippocampus. Eine Schädigung dieser Strukturen kann etwa aus

infektiösen Prozessen wie zum Beispiel einer Herpes simplex encephalitis, nach hypoxischen bzw. anoxischen Hirnschädigungen oder durch eine Temporallappenepilepsie erfolgen. Eine derartige Schädigung hat in der Regel eine ausgedehnte anterograde Amnesie zur Folge.

Zweitens werden anterograde Amnesien nach Schädigungen des Diencephalons beobachtet. Das diencephale System, insbesondere die Mammillarkörper sowie ventrale und mediale Anteile des dorsalen Thalamus, wird vor allem durch die Korsakow-Erkrankung, nach Infarkten der paramedianen und polaren Thalamusarterien oder durch Tumore geschädigt.

Das dritte System, dessen Läsion zu ausgeprägten anterograden Amnesien führen kann ist das basale Vorderhirn. Die gedächtnisrelevanten Strukturen des basalen Vorderhirns sind vor allem cholinerge Kerngebiete (Nucleus basalis von Meynert, mediale Septumkerne, Kerngebiete des diagonalen Band von Broca, sowie der dopaminerge Nucleus accumbens). Zudem stehen alle Faserverbindungen des basalen Vorderhirns zum medialen Temporallappen und zum Diencephalon in funktionaler Beziehung zur Gedächtnisverarbeitung. Das basale Vorderhirn ist bei Alzheimerdemenz und nach Aneurysmen und Rupturen der Ateria communicans anterior sowie nach Infarkten oder bei Tumoren geschädigt.

Diese drei neuroanatomischen Teilsysteme werden durch zwei neuronale Schaltkreise verbunden, die mit Gedächtniskonsolidierung in Zusammenhang gebracht werden und aus oben erwähnten Flaschen Halsstrukturen bestehen. Papez (1937) nahm an, dass der nach ihm benannte „Papezsche Schaltkreis“ (hippocampale Formation – Fornix – Mammillarkörper - mammillothalamischen Trakt - anteriorer Thalamus – thalamocortikale Pedunculi – Gyrus cinguli – hippocampale Formation) an der Analyse emotionalen Verhaltens beteiligt ist. Heute hat sich gezeigt, dass er eher für die kognitiven Aspekte der Informationsverarbeitung zuständig ist. Im Gegensatz dazu ist der basolateral limbische Schaltkreis (Amygdala – ventraler amygdalofugaler Trakt – mediodorsaler Thalamus – Pedunculus thalami anterior – Area subcallosa – Bandeletta diagonalis – Amygdala) an der Einspeicherung emotionaler Inhalte maßgeblich beteiligt. Beide Schaltkreise sind nicht unabhängig voneinander und interagieren mit anderen Strukturen und Faserverbindungen, welche mit Gedächtnisprozessen assoziiert sind, insbesondere mit Teilen des basalen Vorderhirns. Zusammengenommen werden die genannten Strukturen als Flaschen Halsstrukturen der Gedächtnisbildung bezeichnet (für einen Überblick siehe Markowitsch, 1995, 1999, 2000a, 2000b).

Zusammenfassend wird insbesondere der hippocampalen Formation – bestehend aus Hippocampus proper (CA1-CA3-Region), dem Gyrus dentatus (CA4-Region) und dem Subiculum – Enkodierungs- aber auch Abruffunktionen deklarativen Informationen

zugeschrieben, während Konsolidierungsfunktionen eher den nachgeschalteten Hirnstrukturen – entorhinaler und perirhinaler Gyrus sowie dem Gyrus parahippocampalis –, zugeschrieben werden. Eine für die vorliegende Arbeit wichtige Ergänzung zum bisher ausgeführten stammt von Squire und Alvarez (1995). Diese Autoren spekulieren, dass während des Tages aufgenommene neue Informationen in Schaltkreisen der hippocampalen Formation gehalten werden, und in den nachfolgenden Schlafphasen speziell in der Tiefschlafphase durch wiederholte Reaktivierungen in den nachgeschalteten Cortexarealen – entorhinaler und perirhinaler Cortex sowie parahippocampaler Cortex weiter verfestigt werden.

Enkodierung und Konsolidierung non-deklarativer Informationen ist an andere Hirnstrukturen gebunden. Das prozedurale Gedächtnissystem wird hauptsächlich mit den Basalganglien und Teilen des Cerebellums sowie parietalen prämotorischen, supplementär-motorischen und primär motorischen Cortexregionen in Verbindung gebracht, während das perzeptuelle Gedächtnis eher an uni- und stärker noch an polymodale Regionen der Associationscortices gebunden ist und auch das Primingsystem ist weitestgehend von neocortikalen Hirnbereichen abhängig, je nach Aufgabe und Modalität sind andere uni- und oder polymodale Assoziationscortices aktiviert (Buckner, Koutstaal, Schacter & Rosen, 2000; Daum & Ackermann, 1997; Markowitsch, 2000a, 2000b; Markowitsch, 2003b; Molinari, Leggio, Solida et al., 1997; Rieger, Mayer & Gauggel, 2003; Schacter & Buckner, 1998; Tulving & Markowitsch, in Vorb.).

In Hinblick auf das prozedurale Gedächtnissystem konnten Doyon und Mitarbeiter (Doyon, Penhune & Ungerleider, 2003) zeigen, dass insbesondere der Bereich der Basalganglien und das Kleinhirn mit der Konsolidierung von prozeduralen Gedächtnisinhalten in Zusammenhang stehen. Neben Infarkten im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media wird besonders die Parkinsonsche Krankheit mit Schädigungen im Bereich der Basalganglien in Zusammenhang gebracht. Kardinalsymptome sind motorische Dysfunktionen wie Tremor, Rigor und Akinese. Zudem zeigen Parkinsonpatienten neuropsychologische Beeinträchtigungen insbesondere des prozeduralen Gedächtnisses (Saint-Cyr, Taylor & Lang, 1988) und affektive Störungen.

Für die vorliegende Arbeit von Bedeutung ist einerseits besonders die Konsolidierung deklarativer Informationen und damit neuroanatomisch der mediale Temporallappenbereich, das Diencephalon und das basale Vorderhirn, andererseits die Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte und damit neuroanatomisch die Basalganglien, Teile des Cerebellums und die motorischen Areale des Neocortex.



### 2.1.3.3 Ablagerung und Abruf

Wo genau im Gehirn Informationen längerfristig abgelegt sind, lässt sich nicht einfach beantworten. Man geht heute im allgemeinen davon aus, dass Gedächtnisinhalte weitflächig in den neokortikalen Assoziationsgebieten abgelegt sind (Markowitsch, 2000a, 2000b). Dabei wird angenommen, dass die Erinnerungen in Form von Netzwerken abgelegt sind, welche sich wiederum modulartig untergliedern lassen. Hinweise auf solche weitflächigen Abspeicherungen von Erinnerungen ergeben sich aus Beobachtungen von Patienten mit dementiellen Erkrankungen, bei denen der Kortex großflächig degeneriert (Daum, Riesch, Sartori & Birbaumer, 1996), denn diese Erkrankungen gehen mit einem zunehmenden Verlust des Gedächtnisses, in fortschreitenden Krankheitsphasen auch des semantischen Gedächtnisses einher.

Auch hinsichtlich der neuroanatomischen Grundlage von Abrufprozessen ist es schwierig eine einheitliche Position zu finden. Es wird davon ausgegangen, dass der Hippocampus nicht nur eine zentrale Rolle bei der Enkodierung einnimmt, sondern auch eine bedeutende Rolle am Gedächtnisabruf hat (Cipolotti, Shallice, Chan et al., 2001; Nadel & Moscovitch, 1997). Am Abruf beteiligt sind aber auch temporopolare und inferolaterale präfrontale Regionen, die möglicherweise als eine Art Trigger den Abruf von Erinnerungen einleiten und steuern (Markowitsch, 1995, 2000a). Tulving (Tulving et al., 1994) postuliert in seinem Gedächtnismodell HERA eine stärkere Beteiligung linkshemisphärischer Regionen des präfrontalen Cortex bei der Enkodierung episodischer und semantischer Inhalte, während er den Abruf episodischer Inhalte eher rechtshemisphärischen präfrontalen Bereichen und den Abruf semantischer Inhalte wiederum stärker den präfrontalen Bereichen der linken Hemisphäre zuschreibt. Markowitsch (2003a) schreibt ebenfalls den limbischen Strukturen insbesondere der rechten Seite eine wichtige Beteiligung beim Abruf episodischer Inhalte zu.

### 2.1.4 Eingrenzung der Gedächtnisforschung auf die Fragestellung innerhalb dieser Arbeit

Innerhalb dieser Arbeit wird einerseits die Bildung von deklarativen Erinnerungen andererseits die prozedurale Gedächtnisbildung im Abhängigkeit vom Schlafprozess untersucht. Hierbei wird an bereits vorausgegangene Arbeiten angeknüpft (Plihal & Born, 1997, 1999b; Smith, 1995), die ähnliche Fragestellungen verfolgten.

Wie bereits aus den Beschreibungen der inhaltlichen Einteilungen von Gedächtnis hervorgegangen ist, existiert die hier spezifizierte Gegenüberstellung von deklarativ und prozedural bis auf Ausnahmen (Cermak, 1989) in der Literatur so nicht. Innerhalb dieser Arbeit wird vielmehr episodisches Gedächtnis als Unterart des deklarativen Gedächtnisses

und prozedurales Gedächtnis als Unterart des nondeklarativen Gedächtnisses untersucht. Zum einfacheren Verständnis aufgrund der bereits in vorauslaufenden Studien benutzten Terminologie wird allerdings die Unterscheidung deklarative vs. prozedurale Gedächtnisbildung im Schlaf auch innerhalb dieser Arbeit beibehalten.

Die deklarative und prozedurale Gedächtnisbildung im Schlaf wird anhand von zwei unterschiedlichen Patientengruppen untersucht. Diese Patientengruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer eng umschriebenen Hirnläsionen. Die eine Gruppe setzt sich aus Menschen mit Hirnschädigungen im Bereich des medialen Temporallappens, des Diencephalons und des basalen Vorderhirns zusammen; diese Schädigungen führen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu Beeinträchtigungen in der deklarativen Gedächtnisbildung. Die andere Patientengruppe beinhaltet Menschen mit umschriebenen Hirnschädigungen im Bereich der Basalganglien, des Cerebellums und des motorischen Neocortex; diese Schädigungen führen häufig zu Beeinträchtigungen in der prozeduralen Gedächtnisbildung (Abb. 2.5). Abbildung 2.5 stellt im Vergleich zu Abbildung 2.3 eine ergänzte und neuere Version der Theorie von Squire dar. Insbesondere werden in Abbildung 2.5 die den Gedächtnissystemen entsprechenden Hirnstrukturen als weitere Ebene dargestellt. Man beachte, dass die Begriffe Fakten und Ereignisse den Begriffen des episodischen und semantischen Gedächtnisses aus der Abbildung 2.3 entsprechen.

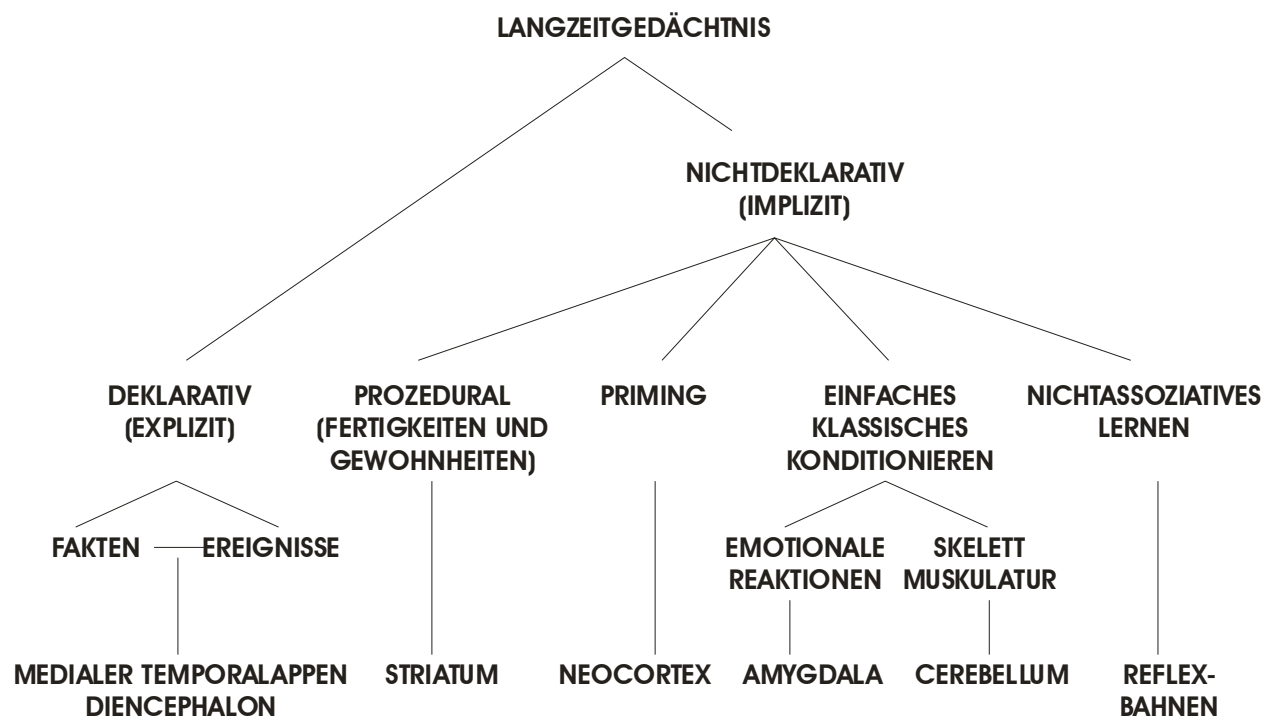


Abbildung 2.5 Taxonomie des Langzeitgedächtnisses mit spezifischen Hirnstrukturen, welche in jedes System involviert sind (modifiziert nach Squire & Zola-Morgan, 1996, S. 13516).

## 2.2 Schlaf

Der gesunde erwachsene Mensch schläft etwa 7-9 Stunden pro Tag. Es wird angenommen, dass Schlafbedürfnis einer Normalverteilung unterliegt. Diese bewegt sich zwischen viereinhalb und zehneinhalb Stunden, wobei der Normalbereich (Prozentrang 16-84) zwischen sechseinhalb und achteinhalb Stunden liegt. Zum Normalbereich werden etwa 65 Prozent der erwachsenen Menschen gezählt (Lavie, 1999). Trotz dieser verhältnismäßig langen Zeit die der Mensch im Schlaf verbringt – etwa ein Drittel seines Lebens –, ist der Schlaf vergleichsweise wenig untersucht. So bleiben die Fragen nach der Funktion des Schlafes oder nach objektiven Kriterien für die Qualität des Schlafes bisher nur in Ansätzen beantwortet (A. Sturm & Clarenbach, 1997).

### 2.2.1 Funktion des Schlafes

Bis zu der Entdeckung des REM-Schlafes (Aserinsky & Kleitman, 1953) galt der Schlaf als passiver Bewusstseinszustand (in der griechischen Mythologie galt „Hypnos“ sogar als der Bruder des „Thanatos“), wodurch dem Schlaf nur wenig Forschungsinteresse entgegen gebracht wurde. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts hat sich diese Sichtweise durch die Entdeckung des REM-Schlafes verändert. So entwickelten sich in den siebziger Jahren die bis heute größten internationalen Schlafjournale „Sleep“ und „Sleep Research“. Trotz aller Schlafforschung der letzten 50 Jahre sind die Funktionen des Schlafes allerdings weiterhin ungeklärt. Im folgenden sollen einige wichtige Hypothesen über die Funktion des Schlafes kurz im Überblick dargestellt werden.

#### 2.2.1.1 Restorative Funktion des Schlafes

Unumstritten und von großer Plausibilität ist die Annahme, dass der Schlaf restorative Funktionen hat (Borbely, 1986; Hobson, 1990; Horne, 1988). Diese These wird durch die Lebensnotwendigkeit des Schlafes bestätigt. So konnte Henri Pieron Ende des vergangenen Jahrhunderts zeigen, dass ein acht- bis zehntägiger Schlafentzug bei jungen Hunden zum Tod führt. Allan Rechtschaffen (Rechtschaffen, Gilliland, Bergmann & Winter, 1983) untersuchte dieses Phänomen empirisch an Ratten und lieferte mit seinen Untersuchungen einige neue Informationen zu den möglichen Funktionen des Schlafes. Bei allen Versuchstieren ließ sich beispielsweise ein Abfall der Körpertemperatur (Hypothermie) nachweisen. Hieraus wurde geschlossen, dass der Schlafentzug eine Funktionsstörung in den neuronalen Schaltkreisen herbeiführt, die für die Temperaturregelung verantwortlich sind. Diese und ähnliche

Experimente legen nahe, dass der Schlaf für die Regulation und Stabilität des inneren Gleichgewichts des Organismus lebenswichtig ist.

Im Humanbereich konnte gezeigt werden, dass sich nach anhaltendem Schlafentzug im Erholungsschlaf die Schlafdauer kaum verlängert; deutliche Veränderungen zeigten sich dagegen in der Schlafarchitektur. Unter Schlafarchitektur versteht man die Zusammensetzung und Aufeinanderfolge von Schlafphasen, die elektroencephalographisch durch das Vorherrschen bestimmter Frequenzen sowie einiger anderer Merkmale gekennzeichnet sind (ausführlicher siehe weiter unten). Neben dem Wachzustand werden die zunehmend tiefer werdenden Schlafphasen Stage 1-4 sowie die durch rapid eye movements gekennzeichnete REM-Phase unterschieden. In den Erholungsnächten zeigen sich im Verhältnis zum Normalschlaf größere Anteile an Tief- und REM-Schlaf-Phasen. Vorrangig wird in Erholungsnächten der Tiefschlaf nachgeholt, erst sekundär zeigt sich auch ein REM-Rebound. Insgesamt kann die Erholungsphase mehrere Nächte lang andauern (Dement, 1976).

#### 2.2.1.2 Circadiane Funktion des Schlafes

Die circadiane Theorie des Schlafes (Edmunds, 1988; Montplaisir & Godbout, 1990) betrifft weniger die Funktion als die Steuerung des Schlafes. Diese Theorie besagt, dass Organismen schlafen, weil eine innere Uhr dieses veranlasst. Diese Annahme lässt sich evolutionsbiologisch gut begründen. Zu bestimmten Zeiten ist es für das Individuum besser zu schlafen als wach zu sein. Der Schlaf wird als Sicherungsmechanismus betrachtet, der zum Beispiel vor den Gefahren der Dunkelheit schützt, wenn also die Befriedigung überlebenswichtiger Bedürfnisse (zum Beispiel Nahrungs- oder Partnersuche) gefährlicher und weniger erfolgsversprechend ist als bei Tageslicht. Untersuchungen zum Schlafverhalten von Säuglingen oder Isolierungen von Versuchspersonen von der Außenwelt in eine „zeitfreie“ Umgebung – Laborsituation, der jeder Anhaltspunkt zur Einschätzung der Tageszeit entzogen wurde - zeigen, dass die Schlaf- und Wachperioden unter diesen Bedingungen von einem Rhythmus gesteuert werden, der vom 24-Stunden-Rhythmus geringfügig abweicht (Lavie & Webb, 1975). Menschen in zeitfreien Umgebungen stellen sich sehr schnell auf einen Rhythmus ein, der ungefähr einen Tag andauert und als circadianer Rhythmus bezeichnet wird. Als neuronales Korrelat der circadianen Uhr zur Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus werden Gebiete des Hypothalamus, und hier insbesondere der Nucleus suprachiasmaticus diskutiert, weil dieser eng mit dem visuellen System verbunden ist und somit Informationen über die Lichtverhältnisse erhält (Ralph, Foster, Davis & Menaker, 1990). Auch endokrine und andere biologische (stoffwechselbedingte) Faktoren haben

Einfluss auf die circadiane Steuerung des Schlafes. So gehen Versuchspersonen in zeitfreien Umgebungen schlafen, wenn die Körpertemperatur ihren niedrigsten Wert erreicht (Lavie, 1999). Allerdings zeigte sich in längeren, mehrere Wochen andauernden, Isolationsexperimenten, dass beide Rhythmen, Körpertemperatur und Aufeinanderfolge von Schlaf- /Wachperioden sich trennten und eine eigene Periodizität beibehielten (Czeisler, Allen, Strogatz & Ronda, 1986), obwohl unter natürlichen Bedingungen beide eine Periodizität von 24 Stunden haben. Im weiteren Forschungsverlauf entdeckte man, dass jeder dieser beiden Rhythmen zusätzlich in die Steuerung weiterer Systeme involviert ist. Der Körpertemperaturrhythmus überwacht die Sekretion des Hormons Kortisol, die Ausscheidung von Kalium aus den Nieren und das Einsetzen des REM-Schlafes, während der Schlaf-Wach-Rhythmus einen Einfluss auf die Sekretion des Wachstumshormons hat (Lavie, 1999).

### 2.2.1.3 Multifunktionalität des Schlafes

Anhaltspunkte über die Funktion des Schlafes ergeben sich auch dann, wenn man den Schlaf unterschiedlicher Spezies betrachtet. So ist der Schlaf-Wach-Rhythmus des Menschen durch einen einmaligen Wechsel zwischen Wach und Schlaf gekennzeichnet. Andere Säuger, wie zum Beispiel Ratten, deren Schlaf aufgrund der guten Eignung von Ratten als Versuchstiere viel untersucht wurde, verfügen dagegen über polyphasisches Schlafmuster. Sie schlafen mehrmals am Tag für Phasen von 2-3 Stunden. Aber auch niedere Tiere brauchen Schlaf. So gibt es sogar Hinweise darauf, dass auch Fliegen und andere Insekten einen schlafähnlichen Zustand erreichen, indem sie mehrmals am Tag einige wenige Minuten in Ruhe verbringen (Fleissner & Fleissner, 1988; Kilduff, 2000).

Wie unterschiedlich die Schlafmuster verschiedener Spezies auch sind, so zeigt sich doch, dass der Schlaf für alle Individuen lebensnotwendig ist. Möglicherweise deutet die Heterogenität der Schlafmuster aber daraufhin, dass der Schlaf bei unterschiedlichen Individuen unterschiedliche Funktionen erfüllt. Neben einer lebenserhaltenden Funktion könnten dem Schlaf also je nach Individuum noch andere Funktionen zukommen.

Diese Sichtweise wird auch in der vorliegenden Arbeit vertreten. So wird die hier untersuchte gedächtnisbildende Funktion des menschlichen Schlafes nicht als einzige Schlaffunktion betrachtet, sondern als eine unter mehreren anderen Funktionen des Schlafes angesehen. Für einen ausführlicheren Überblick über das Forschungsfeld des Schlafes siehe Borbely (1986), Hobson (1990) und Horne (1988).

### 2.2.2 Einteilung der Schlafstadien

Der Schlaf ist entgegen häufiger und dauerhafter Annahmen kein einheitlicher passiver Prozess. Er gliedert sich in fünf Schlafstadien entsprechend der Einteilung von Rechtschaffen und Kales (1968). Diese sind definiert über drei Parameter: das Elektroencephalogramm (EEG), das Amplitude und Frequenz der Hirnwellen aufzeichnet und damit Auskunft über die Hirnaktivität gibt, das Elektrooculogramm (EOG), das Augenbewegungen aufzeichnet und das Elektromyogramm (EMG) das den Muskeltonus aufzeichnet. Eine Beschreibung der einzelnen Schlafphasen hinsichtlich dieser drei Parameter wird im folgenden erläutert und ist exemplarisch in Tab.2.1 dargestellt.

*Tabelle 2.1 Schlafstadieneinteilung EEG, EOG, EMG*

	<i>Schlafstadium 1</i>	<i>Schlafstadium 2</i>	<i>Schlafstadium 3</i>	<i>Schlafstadium 4</i>	<i>REM</i>
EEG	< 50% Alpha (8-12Hz), Vertex-Wellen	vorherrschendes Theta (2-7Hz), Schlafspindeln (12-14Hz), K-Komplexe	20-50% Delta (0,5-2Hz)	>50% Delta	gemischte Frequenz 7-12Hz, Sägezahnwellen
EOG	rollende Augenbewegungen	keine Augenbewegungen	keine Augenbewegungen	keine Augenbewegungen	schnelle Augenbewegungen
EMG	leichte Tonusabnahme	weitere Tonusabnahme	weitere Tonusabnahme	weitere Tonusabnahme	minimaler Muskeltonus

#### 2.2.2.1 Schlafarchitektur

Der Begriff Schlafarchitektur bezeichnet die Abfolge der Schlafstadien und –zyklen während des gesamten Nachtschlafes. Diese wird im folgenden exemplarisch für den gesunden prototypischen Schlaf erläutert:

Der Schlaf beginnt mit dem Schlafstadium 1, d.h. mit dem Übergang vom entspannten Wachsein mit geschlossenen Augen zum leichten Schlaf. Innerhalb diesem Schlafstadium ist der Mensch noch fähig, externe Stimuli wahrzunehmen. Diese werden häufig eingebaut in die für das Schlafstadium 1 typischen hypnagogischen Halluzinationen (Einschlafhalluzinationen), welche nicht mit dem Traumerleben gleichzusetzen sind. Im EEG zeigt sich im Schlafstadium 1 eine wiederholte Unterbrechung des Alpha-Wellen-Rhythmus, kennzeichnend für den entspannten Wachzustand, durch langsamere Theta-Wellen. Es lassen

sich vereinzelte Vertexwellen (langsame Theta-Wellen) beobachten. Im EOG zeigen sich für das Schlafstadium 1 typische rollende Augenbewegungen („Pendeldeviationen“), während sich im EMG ein abnehmender Muskeltonus zeigt.

Dann setzt das Stadium 2 ein, welches kennzeichnend für eine mittlere Schlaftiefe ist. Schlafstadium 2 ist charakterisiert durch zwei typische im Gegensatz zum andauernden Alpha- oder Theta-Rhythmus flüchtige Wellenformen: den Schlafspindeln, die sich mit einer Frequenz zwischen 11,5-14 Hz und einer Dauer von 1-2 Sekunden in periodischen Abständen beobachten lassen und den K-Komplexen, einzelne biphasische hohe EEG-Wellen, die durch einen starken negativen Ausschlag gefolgt von einer ebensolchen Positivierung gekennzeichnet sind. Über die Funktion (bzw. Korrelate) der Schlafspindeln und K-Komplexe ist bislang wenig bekannt. Einige Autoren (Steriade, 1992) nehmen an, dass Schlafspindeln externen sensorischen Reizen entgegenstehen und damit einen Übergang in den tieferen Schlaf ermöglichen. Es lässt sich beobachten, dass die Schlafspindeln mit zunehmenden Lebensalter abnehmen und weniger regelmäßig angeordnet sind. Insgesamt macht das Schlafstadium 2 ca. 50 % des gesamten Nachtschlafs aus.

Auf das Schlafstadium 2 folgt vor allem zu Beginn der Nacht recht schnell der Tiefschlaf d.h. erst Schlafstadium 3, gekennzeichnet durch mindestens 20 % langsamer Delta-Wellen und dann Schlafstadium 4 mit über 50 % Delta-Wellen. Die Schlafstadien 3 und 4 unterscheiden sich also lediglich im prozentualen Anteil an Deltawellen, weshalb sie in der Literatur häufig auch zusammengefasst als Tiefschlaf bzw. Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet werden. Im tierexperimentellen Bereich ist die Differenzierung zwischen den einzelnen Schlafstadien nicht so exakt, weshalb hier auch häufig das Schlafstadium 2 dem SWS zugeordnet wird und ähnlich wie in der Unterscheidung REM-NonREM dem REM gegenübergestellt wird.

Nach Erreichen des Tiefschlafs und eines zu Beginn der Nacht ca. 30-40 Minuten andauernden Verweilens in Stadium 4 beginnt die Umkehrung der einzelnen bisher beschriebenen Schlafphasen, wobei statt der Wachphase die erste REM-Phase bzw. der erste REM-Schlaf (REM) erreicht wird.

Der REM ist durch ein dem Schlafstadium 1 bzw. dem Wachstadium ähnliches EEG gekennzeichnet. Vorherrschend ist der Theta-Rhythmus, wobei einzelne Wellenmuster als Sägezähne beschrieben werden, weil sie dem Sägeblatt einer Säge ähneln. Prominenteste Veränderung dieses Schlafstadiums im Vergleich zu den anderen Schlafstadien ist aber das Auftauchen von schnellen Augenbewegungen, die dem REM (rapid eye movements) den Namen geben.

Mit dem ersten REM ist dann auch der erste Schlafzyklus beendet. Der gesunde Nachtschlaf gliedert sich in fünf Schlafzyklen von jeweils ca. 90 Minuten Dauer. Während die einzelnen Schlafzyklen in ihrer Abfolge ziemlich konstant über die gesamte Nacht gleich ablaufen, verändert sich die zeitliche Verteilung der einzelnen Schlafstadien innerhalb der Schlafzyklen. Die ersten beiden Schlafzyklen enthalten die längsten Tiefschlafphasen und die kürzesten REM-Schlaf-Phasen der Nacht. Die letzten Schlafzyklen enthalten keinen oder kaum noch Tiefschlaf, aber größere Anteile von REM. Einfacher ausgedrückt bedeutet dies, der Tiefschlaf nimmt über den Verlauf einer Nacht kontinuierlich von Schlafzyklus zu Schlafzyklus ab, während der REM im Verlauf einer Nacht von Schlafzyklus zu Schlafzyklus zunimmt. Die geschilderte Schlafabfolge kann am besten mit Hilfe eines Hypnogramms der Schlafaufzeichnung beschrieben werden. Innerhalb dieser Arbeit sind besonders der REM und der SWS von Bedeutung, weshalb diese im folgenden ausführlicher geschildert werden.

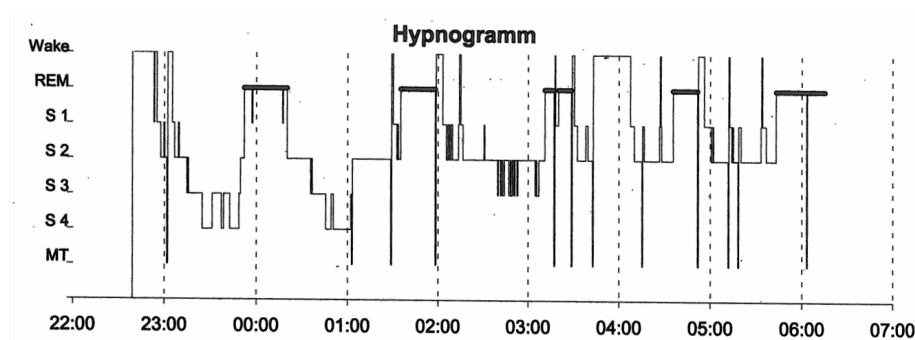


Abbildung 2.6. Gesundes Hypnogramm, d.h. Profil eines normalen Nachtschlafes

#### 2.2.2.2 REM – Schlaf

Der Begriff REM entwickelte sich aus einer Besonderheit während des Schlafes. Aserinsky und Kleitman (1953) konnten beobachten, dass während des Schlafes periodisch Phasen schneller Augenbewegungen auftraten, die von einer dem Wachzustand sehr ähnlichen niederamplitudigen aber hochfrequenten Hirnaktivität begleitet wurden. Abgeleitet von dem Begriff der „rapid-eye-movements“ wurde das neue Schlafstadium als REM-Schlaf allen anderen Schlafstadien (Non-REM-Schlaf) gegenübergestellt.

Das Forschungsinteresse am REM erhöhte sich weiter, als gezeigt werden konnte, dass dieses Schlafstadium offenbar mit dem Prozess des Träumens einherging. Versuchspersonen, die aus dem REM erweckt werden, berichten zu ca. 80 % von Traumerleben, aber nur ca. 40 % berichten von Träumen, wenn sie aus anderen Schlafstadien geweckt wurden (Nielsen &



Chenier, 1999). Die für den REM typische Muskelatonie, ausgelöst durch eine aktive Hemmung der  $\alpha$ -Motoneurone im Rückenmark, wird damit sehr plausibel, weil sie den Schlafenden am Ausagieren seiner Träume hindert. Mit dem vollkommenen Verlust des Muskeltonus lässt sich auch der häufig wiederkehrende Traum erklären, dass es kein Entkommen aus einer bedrohlichen Situation gibt, da sich der Körper wie gelähmt anfühlt. Hierdurch wird ein Wegrennen oder Wegfliegen unmöglich und der Schläfer erwacht. Dies ist ein typischer Traum aus der letzten Phase des REM, wenn die Muskelatonie noch anhält, aber das EEG bereits typische Wachanteile aufzeigt. Solche Mischungen von Kennzeichen einzelner Schlafphasen mit denen anderer Schlafphasen bzw. der Wachphase werden als dissoziierte Schlafstadien bezeichnet.

Heute existieren unterschiedliche Bezeichnungen des REM in der Literatur – Traumschlaf aufgrund der hohen Traumanteile, paradoxer oder aktiver Schlaf aufgrund vieler Parallelen zum Wachzustand. Im allgemeinen und auch innerhalb dieser Arbeit wird der Begriff "REM" verwendet um diese Art des Schlafes beim Menschen zu beschreiben und der Begriff "paradoxe Schlaf", wenn der Schlaf von Tieren behandelt wird.

#### 2.2.2.2.1 Funktionen des REM-Schlafes

Insgesamt ist der REM aufgrund seiner phänomenologischen und physiologischen Besonderheiten

- Steigerung der Hirnaktivität relativ zum Tiefschlaf,
- Muskelatonie,
- Bursts von schnellen Augenbewegungen,
- Peniserektion,
- Vorherrschen in der Kindheit,
- Rebound nach Deprivation,
- häufiges Erscheinen von Träumen beim Menschen

dafür prädestiniert, in Zusammenhang mit psychischen Prozessen, und hier insbesondere der Gedächtnisverarbeitung, zu stehen. Die besondere Verknüpfung von Schlaf und Gedächtnis wird auch dadurch nahe gelegt, dass das Individuum während des REM keine Reize aus der äußeren Umgebung wahrnimmt, gleichzeitig aber die Hirnaktivität in Relation zu den anderen Schlafstadien deutlich zunimmt. Eine Zunahme von Gehirnaktivität bei Abwesenheit äußerer Reize legt einen Anstieg interner Reize nahe, wobei es sich um die Bildung von Gedächtnisspuren handeln könnte.

Abruf, Einspeicher und Konsolidierungsprozesse sind somit plausible Kandidaten, die für den Anstieg der Aktivität während des REM verantwortlich sein könnten. Ein Beleg für eine solche These ist beispielsweise der Umstand, dass Schlafentzug im Kindes - oder Jugendalter sich besonders destruktiv auf kognitive Funktionen wie zum Beispiel das Gedächtnis auswirkt (Birbaumer & Schmidt, 1991). Zudem zeigt der REM Schlaf charakteristische Veränderungen über die Lebensspanne. Der REM-Schlaf nimmt im Säuglingsalter mit ca. 8 Stunden einen weit höheren Beitrag am Gesamtschlaf ein, als im späteren Erwachsenenalter mit ca. 1,5 Stunden (Dement, 1976). Dieser Verlauf der REM Dauer während der Ontogenese korreliert mit einer ausgeprägteren kognitive Entwicklung während der Kindheit im Vergleich zum Erwachsenenalter. Untersuchungen zu den Auswirkungen von Verkürzungen des REM zeigen allerdings eher widersprüchliche Ergebnisse. Junge Erwachsene, die 60 Tage lang ihren Schlaf von siebeneinhalb bis acht auf fünf Stunden täglich reduzierten, verkürzten damit hauptsächlich den REM, weil dieser in den frühen Morgenstunden zum Ende des Schlafprozesses vorherrscht. Diese Reduzierung des REM hatte keine größeren Folgen auf das Verhalten (Webb & Agnew, 1975).

#### 2.2.2.2 Steuerung des REM-Schlafes

Physiologisch wird der REM von Strukturen des Hirnstamms gesteuert. Während der NREM Phasen kommt es zu einer Erhöhung der Aktivierung cholinerg Neurone aus dem pontinen Teil der *Formatio reticularis*. Eine plötzliche und kurzfristige Aktivierung einzelner cholinerg Neurone in der Pons setzt sich über das *Corpus geniculatum laterale* in den visuellen Neocortex fort. Diese Aktivierung bezeichnet man nach ihrem Verlauf als PGO-Wellen (*ponto-geniculo-occipitale* Wellen; cf. Hobson & McCarley, 1977). Allgemein wird der Wechsel zwischen REM und NREM durch das Gegenspiel bestimmter Neuronengruppen, REM-on- und REM-off-Neurone, gesteuert (Fleissner, 1996). Als REM-on-Neurone gelten cholinerge Zellen hauptsächlich aus dem Tegmentum der Pons, welche bisher auch als beste Kandidaten für die Auslöser oben beschriebener PGO-Wellen diskutiert werden. Demgegenüber stehen die REM-off-Neurone, die sich aus aminergen Neuronen aus mehreren Bereichen der *Formatio reticularis*, insbesondere des *Locus coeruleus* und den dorsalen Raphekeren, zusammensetzen. Die REM-on-Neurone erregen nicht nur sich sondern auch ihre Gegenspieler, die REM-off-Neurone, von denen sie dann wiederum gehemmt werden. Die REM-Phase wird durch die REM-off-Neurone beendet. Hierbei wird angenommen, dass die REM-on-Neurone einen langsamen, aktivierenden Einfluss auf die REM-off-Neurone ausüben und dass diese mit zunehmender Aktivierung die REM-on-Neurone ihrerseits bis

zum Abschalten hemmen. Mit dem Erreichen ihres Erregungsmaximums beginnen die REM-off-Neurone sich durch Eigenhemmung schließlich selbst abzuschalten. Die so ausgelöste Enthemmung der REM-on-Neurone löst dann eine weitere REM-Phase aus. Durch diese negative Rückkopplung entsteht der Wechsel von REM und NREM.

#### 2.2.2.2.3 Abgrenzung des REM von anderen Schlafstadien und dem Wachzustand

Neben allen bisher beschriebenen Unterscheidungen des REM einerseits vom Wachzustand und andererseits vom NREM-Schlaf, gibt es auch Merkmale des REM, die sich sowohl vom Wachzustand als auch vom NREM unterscheiden. Diese Unterschiede zeigen, dass der REM einen eigenen Bewusstseinszustand darstellt und nicht als Mittler zwischen Schlaf- und Wachzustand angesehen werden kann. Der REM unterscheidet sich von allen anderen Schlafstadien und dem Wachzustand unter anderem dadurch, dass im REM lebensnotwendige Regulationsmechanismen wie beispielsweise die Regulation der Körpertemperatur außer Kraft gesetzt sind (Parmeggiani, 1987). So konnte gezeigt werden, dass die physiologische Reaktion auf eine Senkung bzw. Erhöhung der Zimmertemperatur in den NREM-Schlafstadien der Reaktion im Wachzustand ähnelt. Die Versuchspersonen beginnen bei einer Erhöhung der Zimmertemperatur etwa zu transpirieren. Dagegen reagiert der Körper im REM nicht auf eine Erhöhung der Zimmertemperatur. Es wird angenommen, dass während des REM die kortikalen Neurone, die Temperaturveränderungen registrieren, abgeschaltet sind, und deshalb keine Informationen auf die für die Körpertemperatur verantwortlichen Regulationsmechanismen übermitteln. Allerdings führt eine fortwährende Erhöhung der Zimmertemperatur während des REM zum Erwachen der Versuchspersonen und einer dann einsetzenden Temperaturregulation. Neben der Temperaturregulation sind auch andere physiologische Steuerungsmechanismen wie beispielsweise die Atemregulation (Phillipson, 1978) speziell im REM im Vergleich zum Wach- als auch zu den NREM-Zuständen qualitativ verändert.

#### 2.2.2.3 Slow-Wave-Sleep (SWS)

Als SWS werden im allgemeinen die Schlafstadien 3 und 4 zusammenfassend bezeichnet. Häufig wird auch synonym die Bezeichnung Tiefschlaf gebraucht, obwohl dieser Begriff - zumeist in älteren oder tierexperimentellen Arbeiten - auch zur Kennzeichnung des NON-REM-Schlafes (NREM) verwendet wird und damit alle Schlafstadien außer dem REM gemeint sind. In der vorliegenden Arbeit bezeichnet SWS oder Tiefschlaf die zusammengefassten Schlafstadien 3 und 4. Damit handelt es sich hier um die Schlafphase mit

dem höchsten Anteil von Delta Wellen, gekennzeichnet durch eine Frequenz von 0.5-2 Hz. Außerdem lassen sich im Schlafstadium 3 noch langsame Thetawellen mit einer Geschwindigkeit von 2-7 Hz ableiten. Dies bedeutet, der SWS ist die Schlafphase, in der sich im Gegensatz zur mittleren Schlaftiefe (Schlafstadium 2) bzw. zum Leichtschlaf (Schlafstadium 1) und zum REM-Schlaf fast ausschließlich niederfrequente und hochamplitudige EEG-Wellen ableiten lassen.

Grossen Einfluss auf die zeitliche Ausdehnung des SWS's hat einerseits das fortschreitende Lebensalter aber vor allem auch die Aufeinanderfolge der Schlafstadien im Verlauf der Nacht (J. R. Smith, Karacan & Yang, 1977; Webb & Agnew, 1971). So dominiert der SWS im gesunden Schlaf das erste Drittel der Nacht und nimmt im weiteren Verlauf der Nacht dann nur noch wenig Platz ein. Zudem ist die Dauer des SWS's relativ konstant im Alter von drei Jahren bis ins Teenageralter, aber dann beginnt ein fortschreitender Abfall über die weitere Lebensspanne hinweg. Während der Tiefschlaf bei jungen Menschen (30er Jahre) ca. 20 bis 25 Prozent des Schlafes ausmacht, nimmt er bei älteren Menschen (70-80 Jahre) lediglich fünf bis zehn Prozent der gesamten Schlafzeit ein. Aufgrund dieser beträchtlichen Verkürzung der Dauer des Tiefschlafes besteht der Schlaf älterer Menschen vorwiegend aus dem REM mit ca. 10-20 % und dem Schlafstadium 1 und vor allem 2. Hieraus folgt, die Menge von SWS nimmt bei Erwachsenen mit zunehmenden Lebensalter und zunehmender Schlafenszeit ab. Da sich bei älteren Menschen darüber hinaus auch die kognitiven Fähigkeiten und insbesondere die Gedächtnisbildung verändert, könnte man vermuten, dass zwischen den verschiedenen Veränderungen ein Zusammenhang besteht.

Der SWS im höheren Lebensalter ist außerdem durch ein Abfallen in der durchschnittlichen Spitzenamplitude der Delta Wellen über 5  $\mu$ V, in einer Verringerung der Delta Wellen Häufigkeiten, und einem Absinken der Auftretenswahrscheinlichkeit von Wellen größer als 20  $\mu$ V charakterisiert (J. R. Smith et al., 1977). Weiterhin auffällig ist, dass die Sekretion von Wachstumshormonen HGF (human-growth factor) sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen unmittelbar nach dem Einschlafen und während des Tiefschlafes in den Stadien 3 und 4 ihren Höhepunkt erreicht (Takahashi, Kipnis & Daughay, 1968). Zwischen dem Einsetzen der hohen und langsamen Deltawellen und damit insbesondere dem Tiefschlaf und der Sekretion des Wachstumshormons besteht ein kausaler Zusammenhang wie Untersuchungen zeigen, in denen eine zeitliche Veränderung der Schlafgewohnheiten vorgenommen wurde. Wenn der Schlaf um 12 Stunden verzögert wird, verzögert sich auch der Höhepunkt der Hormonsekretion entsprechend. Dennoch gilt als sicher, dass der Mechanismus der für die Sekretion des Hormons während des Schlafes verantwortlich ist,

nicht identisch mit jenem ist, der den Tiefschlaf reguliert. Beide Erscheinungen können nämlich durch eine medikamentöse Behandlung voneinander getrennt werden.

Neurophysiologisch wird der Tiefschlaf vermutlich durch thalamocorticale Neurone ausgelöst. So beobachteten Steriade und Mitarbeiter (Steriade, Dossi & Curro Nunez, 1991) bei intrazellulären Ableitungen thalamocorticaler Neurone in verschiedenen Teilen des Thalamus SWS ähnliche Deltawellen. Zunächst antworteten die Zellen auf kortikale Reizungen mit Spindelaktivitäten von 7-14 Hz, die charakteristisch für Schlafstadium 2 sind. Bei einer Hyperpolarisation des Membranpotentials der thalamocorticalen Neurone von  $-60\text{mV}$  auf weniger als  $-65\text{mV}$  (bis  $-90\text{mV}$ ) treten Deltawellen auf. Diese werden in den Cortex geleitet und kommen durch Übertragung mehrerer Neurone wieder in corticothalamische Fasern und damit in den Thalamus zurück. Hier kommt es durch GABAerge Thalamusneurone zu weiteren Hyperpolarisierungen und damit einerseits zu einer Verstärkung der bestehenden Deltawellen und andererseits aber auch zu einer Synchronisierung der anfänglich asynchron entladenden thalamocorticalen Neurone. Innerhalb dieser Feedback-Schleife schaukelt sich eine sehr stabile synchrone delta-rhythmische Entladung auf, die über dem gesamten Cortex als Delta-Welle sichtbar wird. Der Tiefschlaf käme demnach durch zunehmende Hyperpolarisierung thalamocorticaler Neurone zustande. Durch eine experimentelle Reizung von mesopontinen cholinergen Neuronen und einer damit einhergehenden Depolarisierung von thalamischen Neuronen kommt es zum Aufwachen oder zum Übergang zum REM-Schlaf. Die Unterbrechung des SWS ist damit durch eine diffuse cholinerge Modulation des thalamocorticalen Systems zu erklären (Fleissner, 1996).

#### 2.2.2.4 Bedeutsamkeit von SWS und REM am Gesamtschlaf

Die Bedeutsamkeit von SWS und REM im Vergleich zu Schlafstadium 1 und 2 lässt sich anhand der Reboundphänomene nach Schlafdeprivation beurteilen. Nach totaler Schlafdeprivation enthält der Erholungsschlaf höhere prozentuale Anteile von SWS und sekundär auch von REM, während insbesondere das Schlafstadium 2 - im normalen Nachtschlaf mit ca. 50 % vom Gesamtschlaf, das weitaus längste Schlafstadium – deutlich verkürzt ist. Dies Phänomen wird mit SWS bzw. REM Rebound bezeichnet. Der SWS Rebound scheint eine höhere Priorität als der REM Rebound zu haben. In der ersten Erholungsnacht nach längerer Schlafdeprivation enthält der Schlaf vor allem erhöhte SWS Anteile, erhöhte REM Anteile zeigen sich dann häufig erst in den darauffolgenden Nächten (Lavie, 1999).

Ein weiteres Indiz für die Bedeutsamkeit von SWS am Gesamtschlaf ist die unterschiedliche Schlafarchitektur von Kurz- und Langschläfern. In einer Untersuchung zum Vergleich der Schlafstadienverteilung von Kurz- und Langschläfern zeigte sich, dass die Kurzschläfer keine signifikante Verringerung von Stage 4 zeigten im Vergleich zu Schläfern mit normaler Schlafdauer, während bei den Langschläfern signifikant mehr REM Schlaf beobachtet wurde im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Webb & Agnew, 1970).

Insgesamt geht hieraus hervor, dass der SWS das lebenswichtigste Schlafstadium ist. Eine bestimmte Menge von SWS ist in jedem Schlaf unabhängig von der Gesamtschlafzeit enthalten.

### 2.2.3 Schlafmedizin und Schlafstörungen

Obwohl der Schlaf bis heute vergleichsweise wenig untersucht ist, sind in den letzten Jahren mehr als 100 Schlafstörungen beschrieben worden (A. Sturm & Clarenbach, 1997). Die Wichtigkeit von Schlafstörungen lässt sich an ihrer Auftretenshäufigkeit ermessen: Schlafstörungen gehören neben Kopfschmerzen zu den beim Arzt am häufigsten vorgebrachten Klagen (Koella, 1988).

Vielfach sind die beschriebenen Schlafstörungen Begleitsymptome internistischer, neurologischer, psychischer, pädiatrischer oder anderer Erkrankungen. Hierbei ist weitgehend ungeklärt, in welcher Beziehung die Krankheit und die Schlafproblematik zueinander stehen. Es ist nicht nur die Frage nach Ursache und Wirkung von Interesse sondern auch zum Beispiel inwieweit sich die Schlafprobleme behandeln lassen und welche Wirkung dies auf die Erkrankung haben wird, oder ob die Erkrankung und die Schlafproblematik so zuverlässig kombiniert vorliegen, dass das Vorhandensein des Einen zu einem Diagnosekriterium des Anderen wird.

Innerhalb der vorliegenden Arbeit wird insbesondere die Beziehung zwischen dem Schlafprozess und bestimmten neurologischen Erkrankungen untersucht werden. Aus Gründen der Vollständigkeit, aber auch, weil einige dieser Schlafkrankheiten ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Untersuchung darstellen, soll an dieser Stelle aber auch ein kurzer Überblick über die wichtigsten Schlafkrankheiten gegeben werden.

Grundsätzlich werden Dyssomnien (Veränderungen der Schlafarchitektur bzw. des Schlaf-Wach-Rhythmus) und Parasomnien (episodische Unterbrechungen des Schlafs) voneinander unterschieden. Zu den häufigsten Dyssomnien zählen Insomnie (Schlaflosigkeit) und Hypersomnie (übersteigerte Schläfrigkeit). Im folgenden werden als häufigste Schlafkrankheiten und aufgrund ihrer Verknüpfung mit der Gedächtnisbildung der

Syndromkomplex Insomnie, und als typische Hypersomnien das Schlaf-Apnoe-Syndrom und die Narkolepsie beschrieben. Die einzelnen Parasomnien werden nur tabellarisch aufgeführt (siehe Abb.2.7). Für einen ausführlicheren Überblick siehe A. Sturm und Clarenbach (1997) oder Schreiner und Wiegand (2000).

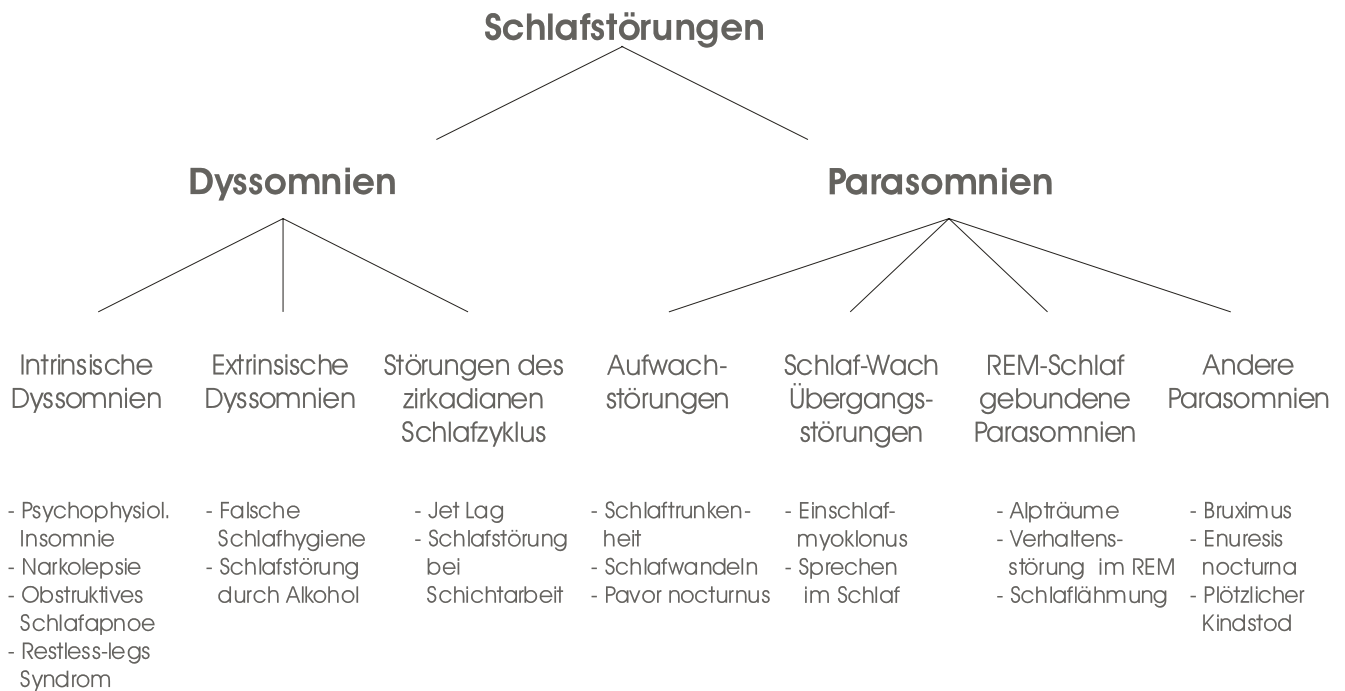


Abbildung 2.7. Schlafstörungen, modifiziert nach A. Sturm & Clarenbach, 1997, S. 4 und 5.

### 2.2.3.1 Insomnie

Die Insomnie ist durch eine verkürzte Schlafdauer und eine damit zusammenhängende verminderte Leistungsfähigkeit am Tag gekennzeichnet. Eine Insomnie kann sich in Einschlaf- oder Durchschlafschwierigkeiten äußern, aber auch in dem etwa für depressive Patienten typischen frühmorgendlichen Erwachen. Die Ursachen der Insomnie sind zumeist psychogener Natur, sie kann allerdings auch als Begleitsymptom einer physischen Erkrankung auftreten. Die Therapie besteht in einer durch Medikation zu erreichenden Wiederherstellung eines gesunden Schlaf-Wach-Rhythmus mit anschließender Psychotherapie bzw. einem der Verhaltenstherapie näherem psychologischen Schlaftraining (Müller & Paterok, 1999). Es sind mehrere Formen der Insomnie in Abhängigkeit von Ursache und Symptomen beschrieben. Häufigster und typischster Vertreter ist die psychophysiologische Insomnie, auch als primäre Insomnie bezeichnet. Diese ist definiert als meist chronische psychogene Störung mit erhöhter körperlicher Angespanntheit und erlerntem Fehlverhalten, welche das Schlafen verhindern (A. Sturm & Clarenbach, 1997).

Im Hinblick auf Gedächtnisbildung sind die häufigen Schlaf/Wach-Übergänge als Symptome der psychophysiologischen Insomnie von Bedeutung. Perlis (1999) nimmt beispielsweise eine Verbesserung aller Gedächtnisfunktionen während Schlaf/Wach-Übergängen an. Dies legt zunächst nahe, dass Patienten mit psychophysiologischer Insomnie eine Verbesserung des Gedächtnisses zumindest für Ereignisse, die den Schlafepisoden unmittelbar vorausgehen, wie möglicherweise das Läuten der Kirchenglocken aber auch die mentale Beschäftigung mit zuvor Gelerntem, aufweisen würden. Im Krankheitsbild der psychophysiologischen Insomnie ist die Beta/Gamma Aktivität möglicherweise am höchsten zu Schlafbeginn und nimmt über die Dauer des NREM kontinuierlich ab, nur während des natürlichen Erwachens (Schlaf /Wach-Übergänge) setzten sich erhöhte Level von Beta/Gamma Aktivität fort. Perlis nimmt nun an, dass hohe Level von Beta/Gamma-Aktivität bei Schlaf/Wach-Übergängen mit zunehmender sensorischer Verarbeitung und Schwierigkeiten in der Initiierung von Schlaf, zudem zunehmender Informationsverarbeitung und Schwierigkeiten in der Erhaltung von Schlaf sowie zunehmendem Langzeitgedächtnis für Schlaf onset Ereignisse und morgendlicher Einschätzung von zunehmender Wachheit assoziiert sind (Perlis, 1999).

Eine andere Insomnie, deren erste Symptome sich in Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus zeigen, ist die „fatale familiäre Insomnie“. Diese genetische Erkrankung wird möglicherweise hervorgerufen durch eine selektive Atrophie des anteroventralen und des mediodorsalen thalamischen Nucleus (Lugaresi, Tobler, Gambetti & Montagna, 1998). Diese Nuclei bilden den limbischen Teil der Thalamusverbindungen zwischen limbischen und paralimbischen Regionen des Kortex und anderen subkortikalen Strukturen im limbischen System, insbesondere dem Hypothalamus. Vermutlich wird der durch die thalamische Atrophie von cortico- limbischer Kontrolle befreite Hypothalamus im wesentlichen enthemmt, und hierdurch in einen andauernden Aktivierungszustand versetzt, der sich in einem Verlust von Schlaf, einer sympathischen Hyperaktivität und einer Abschwächung der autonomen circadianen und endokrinen Ausschläge äußert. Neuropsychologische Untersuchungen von Patienten mit fataler familiärer Insomnie zeigen eine Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Vigilanz, Gedächtnisdefizite – insbesondere Schwierigkeiten in der Manipulation von Items (Arbeitsgedächtnisses) - und Defizite in den exekutiven Funktionen mit Beeinträchtigungen im Planen und Vorhersehen von Ereignissen, bei erhaltener allgemeiner Intelligenz (Gallassi, Morreale, Montagna & Gambetti, 1992). Auf der subjektiven und der Verhaltensebene befinden sich die Patienten in einem progressiven traumähnlichem Zustand (Gallassi, Morreale, Montagna & Cortelli, 1996). Polysomnographische Ableitungen ergaben



ein Ausbleiben von Schlafspindeln, nur kurze REM-Episoden und noch kürzeren Delta Schlaf. Das typische rhythmische Schlafmuster ist vollkommen aufgehoben (Lugaresi et al., 1998).

Die durch die fatale familiäre Insomnie nahegelegte Annahme, dass der mediodorsale thalamische Kern mit der Schlafphysiologie in Zusammenhang steht, wird auch durch andere klinische Evidenzen gestützt. Bilaterale paramediane thalamische Strokes, welche wahrscheinlich den mediodorsalen Thalamus beeinflussen, führen unter anderem zu einer Störung des Schlaf-Wach-Verhaltens (Bassetti, Mathis, Gugger, Lövblad & Hess, 1996). Patienten mit solchen Schlaganfällen zeigen ein Aufmerksamkeitsdefizit und Tagesmüdigkeit begleitet von Einschlaf und Durchschlafschwierigkeiten. Marini und Mitarbeiter (Marini, Imeri & Mancia, 1988) konnten zudem im Tierexperiment zeigen, dass bilaterale Läsionen des mediodorsalen Thalamus eine Insomnie hervorrufen, während bilaterale Läsionen des anterioren thalamischen Kerns den Schlaf nicht beeinträchtigen. Insgesamt zeigen die klinischen und experimentellen Befunde also, dass die Schädigung des mediodorsalen thalamischen Kerns bei Patienten mit fataler familiärer Insomnie zu Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus führt, während Läsionen des anteroventralen thalamischen Kerns eher zu den verhaltensbedingten Störungen führen (Lugaresi et al., 1998). Der mediodorsale Nucleus scheint außerdem die Relaystation für die Schlafspindeln zum Kortex zu sein, obwohl die Spindeln im reticularen thalamischen Kern generiert werden (Steriade, McCormick & Sejnowski, 1993).

Insgesamt zeigt sich am Beispiel des Krankheitsbildes der Insomnie bereits ein deutlicher Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnisbildung, der im Verlauf dieser Arbeit noch ausgeführt und diskutiert werden wird.

#### 2.2.3.2 Hypersomnie

Den unterschiedlichen Formen der Insomnien, charakterisiert über ein Zuwenig an Schlaf, werden die Hypersomnien, charakterisiert über ein Zuviel an Schlaf, gegenübergestellt. Allgemeine Symptome einer Hypersomnie sind ein normaler bis deutlich verlängerter Nachtschlaf und eine erhöhte Tagesschläfrigkeit, unter Umständen zusammen mit plötzlichen Schlafattacken oder mehrmaligem Sekundenschlaf. Im klinischen Schlaflabor werden entgegen verbreiteter Auffassungen deutlich mehr Patienten mit diesen Symptomen behandelt als mit den Symptomen einer Insomnie. Hypersomnien lassen sich unter anderem aufgliedern in das neurologische Krankheitsbild der Narkolepsie und die mit Abstand häufigste Schlafkrankheit, das Schlaf-Apnoe-Syndrom.

### 2.2.3.2.1 Schlaf-Apnoe-Syndrom

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS) ist die derzeit am häufigsten diagnostizierte Schlafkrankheit. So existieren viel mehr pneumologische und internistische Schlaflabore zur ausschließlichen Behandlung von SAS-Patienten als neurologische, pädiatrische oder psychologische Schlaflabore, welche in der Regel aber auch, häufig bis zu 80 %, SAS-Patienten behandeln (Internetverzeichnis der Schlaflabore der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)).

Es lässt sich das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) vom zentralen Schlaf-Apnoe-Syndrom differenzieren. Beiden gemeinsam ist eine dysfunktionale Atemregulation mit sich wiederholenden Atemstillständen (Apnoen) während des Schlafes. Leitsymptome sind ein deutlich verlängerter Nachtschlaf, starke Tagesschläfrigkeit und eine ausgeprägte Schlaffragmentierung (A. Sturm & Clarenbach, 1997). Die Schlaffragmentierung bei Apnoeikern ist vor allem durch kurze Wachphasen nach jeder Apnoe verursacht. Der Schläfer erwacht nach jeder Apnoe, zumeist ohne das er es selbst wahrnimmt, und kann dadurch nicht die erholsamen Tiefschlaf- oder REM-Phasen erreichen. Die Apnoen setzen bereits in den Leichtschlafstadien ein, wobei der Schläfer nach einer Apnoe erwacht und erst wieder durch die Leichtschlafstadien muss bis er den Tief- oder REM-Schlaf erreichen kann. Wenn die jeweils nächste Apnoe erneut in den Leichtschlafstadien einsetzt, kann der Schläfer unter Umständen keine Tief- oder REM-Schlafphasen erreichen. Hierdurch entsteht ein starker Schlafdruck, der zu einer übersteigerten Tagesschläfrigkeit führt, und dass obwohl viele Apnoeiker eine sehr lange Zeit im Bett verbringen.

Beim OSAS handelt es sich vor allem um eine Dysfunktion der Mund und Nasenatmung. Häufig betroffen sind Schnarcher, andere Risikofaktoren sind Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht, fortschreitendes Lebensalter und Übergewicht. Das OSAS lässt sich durch eine nasale kontinuierliche Atemwegsüberdruckbehandlung (nasale continuous positive air pressure (nCpap)) zum Offenhalten der oberen Atemwege mit großem Erfolg therapieren. Bei ausgewählten Patienten wird eine operative Entfernung des Zäpfchens (Tonsillektomie) und überschüssiger Schleimhaut unter strenger Schonung der Muskulatur (Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP)) durchgeführt, deren Erfolgsaussichten allerdings deutlich geringer einzustufen sind als eine nCpap-Behandlung (A. Sturm & Clarenbach, 1997).

Beim zentralen Schlaf-Apnoe-Syndrom ist der zentrale Atmungsantrieb gestört. Hier setzt neben der Mund- und Nasenatmung auch die Brust- und Bauchatmung aus, was

natürlich zu deutlich stärkeren Sauerstoffabfällen im Blut führt. Diese Patienten sind damit noch anfälliger für Herz-Kreislaufkrankungen als die obstruktiven Apnoeiker. Auch bei diesem Krankheitsbild hat sich die mechanische Überdrucktherapie - in diesem Fall mittels Bipap-Beatmung (bilevel positive airway pressure) - bewährt.

Generell konnte für das Schlaf-Apnoe-Syndrom gezeigt werden, dass bei starken Ausprägungen der Krankheit deutliche neuropsychologische Defizite und starke Beeinträchtigungen der Lebensqualität auftreten können (Cassel, 1993; Gall, Isaac & Kryger, 1993; Scheltens, Visscher, Van Keimpema et al., 1991). Es ist hierbei bisher nicht eindeutig zu beantworten, ob die beobachteten neuropsychologischen Defizite, insbesondere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite und Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen, durch den fragmentierten Schlaf oder die mangelnde Sauerstoffversorgung verursacht sind. Einige Autoren sehen die Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen im Zusammenhang mit der mangelnden Sauerstoffversorgung während sie die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite eher der Schlaffragmentierung zuschreiben (Bédard, Montplaisir, Richer, Rouleau & Malo, 1991; Bonnet, 1993; Naegelé, Thouvard, Pépin et al., 1995; Valencia-Flores, Bliwise, Guilleminault, Cilveti & Clerk, 1996). In welcher Art und in welchem Ausmaß beide Faktoren auf die kognitiven Funktionsbereiche einwirken, muss dabei noch eindeutig spezifiziert werden. In jedem Fall bessern sich nahezu alle neuropsychologischen Beschwerden infolge einer Cpap-Therapie.

#### 2.2.3.2.2 Narkolepsie

Eine Hypersomnie unbekannter Pathogenese ist die Narkolepsie. Sie äußert sich in einer erhöhten Tagesschläfrigkeit, Kataplexien, Schlaf lähmungen, hypnagogen Halluzinationen, gestörtem Nachtschlaf mit verkürzten REM Latenzen, häufigem Stadienwechsel und automatischem Verhalten. Es ist allerdings ein additiver oder dominanter Erbgang mit inkompletter Penetranz anzunehmen. Bei 99 % der Patienten können die Allele HLA DR2(15) und DQw1(6) nachgewiesen werden. Außerdem wird eine Imbalance des cholinerg-aminergen REM-Schlaf regulierenden Systems diskutiert (A. Sturm & Clarenbach, 1997).

Neuropsychologisch kommt es infolge der Narkolepsie vermutlich zu distinkten Beeinträchtigungen im Bereich der Aufmerksamkeit, speziell der höheren Aufmerksamkeitsanforderungen wie selektive oder geteilte Aufmerksamkeit, andererseits konnten neuropsychologische Funktionsbeeinträchtigungen bei Narkoleptikern im Vergleich zu Kontrollprobanden in einigen Studien nicht nachgewiesen werden (Überblick siehe Rieger

et al., 2003). Bezüge zur Gedächtnisbildung zeigen sich am Symptom des automatischen Verhaltens (A. Sturm & Clarenbach, 1997). Dieses fremdanamnestisch erhobene Symptom bezeichnet geordnete Aktivitäten für Minuten bis Stunden, für die im Nachhinein eine Amnesie besteht.

### 2.3 Schlaf und Gedächtnis

Eine der ersten empirischen Arbeiten zum Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis stammt von Jenkins und Dallenbach (1924). Sie instruierten zwei Probanden sinnlose Silben zu erlernen und stellten fest, dass die Wiedergabe zwei bis dreimal so effektiv war, wenn die Probanden unmittelbar nach dem Lernen acht Stunden schliefen, im Vergleich zur Abfrage nach einer korrespondierenden Wachperiode. Jenkins und Dallenbach interpretierten die unterschiedliche Güte des Abrufs nach Schlaf bzw. Wachintervallen als Ergebnis von geringerer Interferenz während des Schlafes. Diese frühe Arbeit weist auf eine von mehreren theoretischen Annahmen zur allgemeinen Wirkungsweise des Schlafes auf das Gedächtnis hin. Im folgenden sollen diese eine und zwei weitere als die drei wichtigsten Hypothesen zur Wirkungsweise des Schlafes auf das Gedächtnis kurz erläutert werden (Tilley, Brown, Donald et al., 1992; Combariza, 1981).

#### 2.3.1 Erklärungsmodelle zur Wirkungsweise des Schlafes auf das Gedächtnis

Die *Spurenzerfallstheorie* geht davon aus, dass im Schlaf weniger schnell vergessen wird als während einer entsprechend langen Wachphase. Der gedächtnisbegünstigende Effekt des Schlafes begründet sich also in dem Umstand, dass der Zerfall von Erinnerungen während des Schlafes vergleichsweise langsam ist. Dies führt dazu, dass nach dem Schlaf mehr Informationen wiedergegeben werden können, als nach einer entsprechend langen Wachperiode, in der der Zerfall von Erinnerungen schneller abläuft.

Die *Interferenztheorie* besagt dagegen, dass während des Schlafes keine Störeinflüsse (Interferenzen) auf die Gedächtnisverarbeitung einwirken und deshalb besser behalten wird. Hier wird davon ausgegangen, dass Aufgaben, die unmittelbar vor dem Schlaf erlernt werden, nachfolgend weniger retrograder Hemmung ausgesetzt sind, denn während des Schlafes findet keine weitere Informationsaufnahme statt. Demgegenüber werden während einer Wachperiode viele weitere Informationen aufgenommen, die sich störend auf die Gedächtnisverarbeitung auswirken. Aus diesem Grund wird vor dem Schlaf Erlerntes besser behalten als vor einer Wachperiode Erlerntes.

Schließlich geht die *Konsolidierungstheorie* davon aus, dass während des Schlafes aktive neuronale Prozesse stattfinden, die zu einer verbesserten Einspeicherung führen. Nach dieser Hypothese ist es also nicht die Reduktion von Faktoren durch die der Schlaf gekennzeichnet ist, die sich positiv auf die Gedächtnisleistung auswirken, sondern der Schlaf begünstigt solche Faktoren, die die Gedächtnisleistung positiv beeinflussen.

Im derzeitigen Forschungsfeld zum Thema Schlaf und Gedächtnis gehen die Autoren in der Mehrzahl davon aus, dass während des Schlafes neuronale Prozesse stattfinden, die zur Konsolidierung von Erlerntem führen. Die Spurenerfall- und die Interferenztheorie können immer mehr Untersuchungsergebnisse nicht erklären. So konnte in einer Reihe von Arbeiten gezeigt werden, dass die Konsolidierung in unterschiedlichen Gedächtnissystemen von verschiedenen Schlafstadien abhängt (Wilson & McNaughton, 1994; Karni et al., 1994; Plihal & Born, 1997). Diese differentielle Wirkung lässt sich nicht mit langsameren Spurenerfall oder Interferenzlosigkeit während des Schlafes erklären, wäre hiernach doch eine einheitliche Verbesserung für alle Gedächtnissysteme zu erwarten. Auch wenn in dieser Arbeit von einer Konsolidierungsfunktion des Schlafes ausgegangen wird, muss angemerkt werden, dass sich alle drei Erklärungsansätze nicht ausschließen und mit hoher Wahrscheinlichkeit ergänzend zusammenwirken. So werden die Spurenerfallstheorie als auch die Interferenztheorie immer wieder zur Erklärung einzelner Phänomene im Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis herangezogen:

Coenen und van Luijtelaaar (1997) nehmen beispielsweise an, dass sich die gedächtnisbegünstigenden Effekte des Schlafes über denselben Wirkmechanismus erklären lassen, der auch für die Wirkung von Benzodiazepinen auf Gedächtnisbildung angenommen wird. Sie beobachteten als Folge von Benzodiazepineinnahme bei gesunden Versuchspersonen anterograde Amnesien und „retrograde Erleichterungen“. Mit retrograden Erleichterungen meinen die Autoren, dass die Informationen, welche unmittelbar vor der Einnahme von Benzodiazepinen erlernt werden, besser erinnert werden als gewöhnlich (Hinrichs, Ghoneim & Mewaldt, 1984). Es wird angenommen, dass der Abfall der Vigilanz oder die sedierenden bzw. hypnotischen Eigenschaften von Benzodiazepinen zu einer oberflächlicheren Art von Enkodierung und Konsolidierung führen. Dies äußert sich in einer anterograden Amnesie. Die seichtere Enkodierung führt außerdem zu weniger retrograder Interferenz, und die retrograde Erleichterung ist entsprechend das Resultat. Dieser Effekt erinnert an die Wirkungsweise des Schlafes auf das Gedächtnis und ist damit ein gutes Beispiel für die Interferenztheorie des Schlafes. Coenen und van Luijtelaaar (1997) nahmen in ihrer Studie an, dass eine verringerte Vigilanz für die anterograden Gedächtnisstörungen nach

Benzodiazepineinnahme verantwortlich sind, und dass demzufolge Versuchspersonen nach totalem Schlafentzug, der ebenfalls eine Verringerung der Vigilanz zur Folge hat, anterograde Gedächtnisstörungen zeigen sollten. Allerdings zeigte eine entsprechende Studie, dass die schlafdeprivierten Personen keine ernsten Zeichen von Amnesie zeigten (Coenen, Gorissen, Unrug & van Luijtelaar, 1999). Coenen und van Luijtelaar (1997) konnten demnach ihre Theorie experimentell nicht belegen. Konsolidierung und Enkodierung geschehen nach Schlafentzug - und damit auch unter erniedrigter Vigilanz - ohne nennenswerte Defizite. Damit erscheint es allerdings auch fraglich, ob die durch Benzodiazepineinnahme ausgelösten anterograden Gedächtnisbeeinträchtigungen ausschließlich durch einen Abfall der Vigilanz zu erklären sind, oder ob der Abfall der Vigilanz nach Benzodiazepineinnahme vergleichbar mit dem Abfall der Vigilanz während des Schlafes ist.

### 2.3.2 Experimentelle Befunde zum Zusammenhang von totalem Schlafentzug und kognitiven Leistungen

Überraschenderweise dauert es beim Menschen relativ lange, bis sich nach Schlafentzug Gedächtnisdefizite nachweisen lassen. Es konnte etwa gezeigt werden, dass Versuchspersonen nach 24stündigem totalem Schlafentzug im Vergleich mit Kontrollpersonen keine Gedächtnisbeeinträchtigungen zeigten (Coenen & van Luijtelaar, 1997). Möglicherweise haben schlafdeprivierte Menschen aber den subjektiven Eindruck von einer eigenen beeinträchtigten Gedächtnisbildung. Probanden unterschätzten ihre kognitiven Leistungen zum Beispiel im Hinblick auf logisches Schlussfolgern (Ravens Matrizen Test) nach 29-50-stündigem totalem Schlafentzug im Vergleich zu Kontrollprobanden ohne Schlafentzug, ohne allerdings wirklich schlechter zu sein (Blagrove & Akehurst, 2000).

Möglicherweise ist in diesem Zusammenhang auch entscheidend, welche Gedächtnisarten untersucht werden. So konnten Deming und Mitarbeiter (Deming, Zhenyun, Daosheng & Shanxun, 1991) zeigen, dass Schlafdeprivation einer ganzen Nacht das Kurzzeitgedächtnis stark beeinträchtigt. Die Probanden bearbeiteten abends zwischen sieben und neun Uhr eine Batterie von fünf Gedächtnistests und wurden zufällig in Experimental- und Kontrollgruppe unterteilt. Die Experimentalgruppe blieb eine Nacht wach, die Kontrollgruppe schlief normal. Am nächsten Morgen zwischen sieben und neun Uhr wurden die Probanden nochmals mit hinsichtlich Schwierigkeit und Inhalt parallelisierten Gedächtnistests untersucht. Es zeigte sich, dass eine Nacht Schlafentzug einen negativen Effekt auf das Kurzzeitgedächtnis bei gesunden Probanden hat und dass der Grad der Beeinträchtigung mit dem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe zunahm.

Harrison und Horne (2000) konnten eine signifikante Beeinträchtigung des temporalen Gedächtnisses nach 35stündigen Schlafentzug zeigen. Den 40 Versuchspersonen wurden Bilder von erwachsenen unbekanntem Gesichtern über einen Overheadprojektor präsentiert. Zunächst wurden 2x12 Bilder (Serie A und B) dargeboten, mit einer 5 Minuten langen Pause zwischen den zwei Blöcken. Nach weiteren fünf Minuten Pause wurden den Versuchspersonen nun 48 Bilder präsentiert, und zwar die vorauslaufend gezeigten 24 Bilder und 24 neue Bilder. Die Versuchspersonen wurden bei jedem Bild gefragt, ob sie es schon einmal gesehen haben oder nicht (Rekognition), und falls sie es schon einmal gesehen hatten, ob es aus Serie A oder B stammt (temporales Gedächtnis). Es zeigte sich, dass die Schlafdeprivation die Rekognition der Gesichter nicht signifikant beeinflusste, aber es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des temporalen Gedächtnisses nach Schlafentzug. Ein weiteres interessantes Ergebnis war, dass sich die Teilnehmer der Experimentalgruppe mit zunehmender Dauer des Schlafentzuges zunehmend sicherer in ihrer temporalen Zuordnung waren, insbesondere dann wenn ihre Angabe objektiv falsch war. Die Autoren stellen im Anschluss an ihre Untersuchung die interessante Hypothese auf, dass Tests die sensitiv für präfrontale Schädigungen sind, generell besser geeignet sind um Defizite durch Schlafentzug aufzudecken, sei es weil sich der Schlafentzug auf ähnliche Hirnareale auswirkt, oder weil frontallirnassoziierte Tests einfach aufgrund ihrer generell höheren Schwierigkeit eher durch Schlafentzug beeinflussbar sind. Unterstützend für die erstere Möglichkeit lassen sich Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren anführen (Petiau, Harrison, Delfiore et al., 1998), die zeigen, dass sich im präfrontalen Kortex der größte Abfall in der zerebralen Stoffwechselrate nach nur einer Nacht Schlafentzug zeigt.

Nilsson und Mitarbeiter (Nilsson, Bäckman & Karlsson, 1989) nehmen an, dass die Gedächtnisdefizite, die sich typischerweise mit dem Alterungsprozess entwickeln, funktional dieselben sind, wie die vorübergehenden Gedächtnisstörungen, die sich nach moderatem Alkoholkonsum oder nach Schlafdeprivation zeigen. Diese Gedächtnisbeeinträchtigungen bei alten, alkoholisierten und schlafdeprivierten Personen sind möglicherweise verursacht durch erschöpfte Verarbeitungsressourcen, die zu ineffizienten Enkodierungs- und Abrufprozessen führen. Tatsächlich unterschieden sich in der von Nilsson et al. durchgeführten Untersuchung die älteren und alkoholisierten Versuchspersonen signifikant von einer Kontrollgruppe in der Wiedergabe schwach assoziierter Wortpaare; die schlafdeprivierten Versuchspersonen unterschieden sich allerdings nicht von den Leistungen der Kontrollprobanden, so dass die Analogie zwischen Auswirkungen des Alters und von Alkohol einerseits und Schlafentzug andererseits nicht bestätigt werden konnte.

Es existieren aber auch Untersuchungen, die zeigen, dass eine mäßige Schlafrestriktion durch vier aufeinanderfolgende Nächte mit sechs Stunden Schlaf zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führen kann (Roehrs & Roth, 2000). Allerdings ist es bislang ungeklärt, ob es die Schlafrestriktion ist, die zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führt oder die verstärkte Tagesmüdigkeit. Es ist also möglich, dass ein Schläfrigkeitzzustand die Reizregistrierung bzw. Enkodierung beeinträchtigt, und dass die gemessenen Gedächtnisbeeinträchtigungen hierauf zurückzuführen sind und nicht auf (eingeschränkte) Konsolidierungsprozesse während der Nacht.

Im Tierexperiment konnten Guan und Mitarbeiter (Guan, Peng & Fang, 2004) zeigen, dass Abnahmen in der extrazellulären signalregulierenden Kinase (ERK) Phosphorylierung im Hippocampus durch Schlafentzug verursacht werden. ERK ist in die Gedächtniskonsolidierung bei verschiedenen Aufgaben involviert und notwendig für die Vermittlung neuronaler Antworten auf synaptische Aktivierungen. Die Autoren trainierten Ratten im Labyrinthlernen und fanden dass vorauslaufender Schlafentzug keinen Einfluss auf das Lernen hatte, aber dass das ERK Phosphorylierungsniveau nach 6 stündiger totaler Schlafdeprivation signifikant reduziert war. In einer erneuten Überprüfung des erlernten Verhaltens nach 24 Stunden zeigten sich dann Beeinträchtigungen. Die Autoren schließen daraus, dass abfallende ERK Aktivierungen im Hippocampus für die durch Schlafdeprivation hervorgerufenen Beeinträchtigungen im räumlichen Gedächtnis verantwortlich sind.

Insgesamt lässt sich resümieren, dass kurzandauernder kompletter Schlafentzug nur zu geringen Gedächtnisbeeinträchtigungen führt, die häufig auch nur in schwierigeren Aufgaben messbar werden und möglicherweise mit Veränderungen im Hippocampus in Zusammenhang stehen.

### 2.3.3 REM-Schlaf und Gedächtnisbildung

Wie bereits im Unterpunkt "Funktionen des REM" geschildert wurde und wird insbesondere einem Schlafstadium, dem REM-Schlaf, eine gedächtniskonsolidierende Funktion beigemessen. So wurde seit der Entdeckung des REM-Schlafes (Aserinsky & Kleitman, 1953) die Meinung vertreten, dass nicht der allgemeine Schlafentzug zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führt, sondern der damit verbundene REM-Schlaf-Entzug; eine Annahme, die zu einer ersten spezifischeren Eingrenzung der allgemeinen Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Schlaf und Gedächtnis führte.

Der REM-Schlaf ist aufgrund seiner physiologischen Besonderheiten, insbesondere der corticalen Aktivierung bei vollständiger Lähmung der Körpermuskulatur und einer



gleichzeitigen Unfähigkeit zur Wahrnehmung externer Reize, geradezu dazu prädestiniert, mit Gedächtnisbildung in Verbindung gebracht zu werden: Was, wenn nicht Gedächtnisverarbeitung, sollte diese starke kortikale Aktivierung hervorrufen, wo doch externe Reize offenbar geradezu von der Verarbeitung ausgeschlossen sind? Aber auch die REM-Verteilung während der Ontogenese weist auf einen Zusammenhang mit Gedächtnisbildung bzw. Reifung kognitiver Prozesse hin. Während der frühen Kindheit müssen grundlegende Muster von sensomotorischen Reaktionen, emotionale Bewertungen, Sozialverhalten, und vieles mehr erworben werden. Roffwarg und Mitarbeiter (Roffwarg, Muzio & Dement, 1966) konnten zeigen, dass der menschliche Säugling den höchsten prozentualen Anteil an REM hat, nämlich bis zu 50% der totalen Schlafzeit. Der Anteil des REM fällt mit ansteigendem Lebensalter auf 15% der totalen Schlafzeit bei älteren Erwachsenen ab. Aufgrund dieser und anderer Gesichtspunkte folgten nach der Entdeckung des REM viele Theorien, die einen Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und Gedächtnis postulierten beziehungsweise präzisierten.

#### 2.3.3.1 Theorien zum Zusammenhang von REM-Schlaf und Gedächtnis

Die ersten Theorien, die sich mit dem Zusammenhang von REM und Gedächtnis auseinander setzten, waren biologische Theorien. Diese entwickelten sich als Gegenposition zur Psychoanalyse, die dem Träumen – wie bereits ausgeführt wird die REM-Schlafphase besonders mit dem Traumgeschehen in Verbindung gebracht – eine bestimmte Bedeutung zugesprochen wurde (Freud, 1900). 1977 formulierten Hobson und McCarley ihre Hypothese der „Aktivierung und Synthese“. Sie nehmen an, dass Neuronenverbände in der Pons, so genannte REM-on- und REM-off-Neurone, den REM triggern und ihn aufrechterhalten. Die REM-on Neurone verwenden zur Signalübertragung den excitatorischen Transmitter Acetylcholin, der für die von diesen Neuronen ausgelöste Erregung von Arealen im Neocortex und des limbischen Systems verantwortlich ist. Hierbei aktivieren die REM-on Neurone automatisch und vermutlich weitgehend zufällig Gedächtnisinformationen, die ihrerseits mit anderen Informationen aus dem Langzeitgedächtnis integriert werden, ein Prozess in dem neue „Bedeutung“ entsteht bzw. „synthetisiert“ wird. Die Bedeutung des Trauminhalts entsteht somit zufällig, und offenbart nicht, wie in der Psychoanalyse behauptet, einen tieferen Sinn. Die REM-off-Neurone setzen nach einiger Zeit Noradrenalin und Serotonin frei, welche die erregende Wirkung des Acetylcholins aufheben. Infolgedessen wird die REM-Phase beendet (ausführlicher siehe "Steuerung des REM-Schlafes").

Nach dieser wichtigen biologischen Theorie entwickelten sich viele weitere Ansätze, die den Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis zu erklären versuchten. So wurde postuliert, dass Lernen im Wachzustand zu einer Aktivierung entsprechender Synapsen führt, die als „Hot Spots“ bezeichnet werden (Hobson, 1990). Die Synapsen verändern sich allerdings nicht sofort in einer dauerhaften Weise; dies geschieht erst, wenn die cholinerge Innervation der REM Phase mit den Hot Spots in Wechselwirkung tritt. Nun erst wird die Information, die in entsprechenden synaptischen Verbindungen gespeichert ist, in einen dauerhaften Zustand überführt (Hobson, 1990).

Eine Theorie, die von geradezu diametral entgegengesetzten Annahmen zum Zusammenwirken von REM und Gedächtnisbildung ausgeht, wurde von Crick und Mitchison (1983, 1995) formuliert. Nach dieser Theorie hat der REM keine konsolidierende Funktion im engeren Sinne, sondern trägt im Gegenteil dazu bei, unerwünschte Informationen aus dem Gedächtnis zu entfernen. Diese Annahme wird unter anderem durch die Beobachtung plausibel, dass die wenigen Säugetiere, die keinen REM haben, nämlich ein australischer Ameisenbär (Echidna) und wenigstens zwei Cetacea (Waltiere) nämlich Tümmler und „bottlenosed“ Delphin (Mukhametov, 1984), relative große Cortizes aufweisen. Dies befände sich in Übereinstimmung mit der Annahme, dass der REM die Evolution kleinerer Gehirne bei gleicher Speicherleistung ermöglicht. Um unerwünschte Information zu eliminieren findet während des REM-Schlafes ein „reverses Lernen“ statt, was im Effekt gewissermaßen ein geordnetes Vergessen darstellt.

In dieser Theorie wird der Neocortex als neuronales Netz (im Sinne eines konnektionistischen Netzes) betrachtet. Ein Problem neuronaler Netze besteht nach Crick und Mitchison (1983, 1995) darin, dass diese überfrachtet werden können, entweder durch zu viele Assoziationen, die zur selben Zeit gespeichert werden, oder weil gespeicherte Informationen sich zu sehr überlappen. Dies führt zu sogenannten parasitären Aktivitätsmodi, die sich beim Menschen in psychopathologischen Zuständen äußern können. Die Lösung dieses Problems ist der „reverse learning“ Prozess, der nach Crick und Mitchison während des REM ablaufen soll. Auch Crick und Mitchison gehen davon aus, dass während des REM bestimmte Neuronenverbände aktiviert werden. Diese Aktivierung hat jedoch nicht eine Stärkung, sondern eine Schwächung der zwischen den Neuronen bestehenden synaptischen Verbindungen zur Folge. Die Träume spiegeln hierbei durch Überfrachtungen des Netzes hervorgerufene unerwünschte überlagerte Outputs wieder, die während des REM aktiviert werden. An dieser Stelle zeigt sich ein erster Schwachpunkt der Theorie, denn sie kann wiederkehrende Träume nicht gut erklären. Die Traumhalte spiegeln ja gerade diejenigen

Informationen wieder, die durch „reverse learning“ anschließend gelöscht werden; hiernach sollte es nicht möglich sein, den gleichen Traum mehrfach zu träumen. Der hauptsächliche Kritikpunkt an der Theorie betrifft allerdings den Umstand, dass es nach REM Deprivation nicht zu den Effekten kommt, die diese Theorie vorhersagen würde. So sind kognitive Beeinträchtigungen und psychopathologische Zustände nach REM Deprivation häufig nur gering ausgeprägt und eher flüchtig (für einen Überblick siehe Vertes & Eastman, 2000).

Für diese Theorie spricht unter anderem, dass man sich an Träume häufig nur schwer erinnern kann. Dies ist konsistent mit der Annahme, dass Träume eigentlich eher dem Löschen als dem Verstärken bestimmter Gedächtnisinhalte dienen, bzw. diesen Vorgang begleiten. Crick und Mitchison (1995) betonen, dass es unplausibel ist, dass die bizarren Intrusionen der REM Träume gespeichert werden. Sie schließen allerdings nicht aus, dass ein anderer Traumtyp zum Beispiel der aus dem NREM Schlaf heraus berichtet wird, möglicherweise einen konsolidierenden Beitrag zur Gedächtnisverarbeitung leistet.

An dieser Stelle offenbart sich ein weiterer Kritikpunkt, der diese und auch die vorauslaufend beschriebene biologische Theorie betrifft. Beide Theorien postulieren eine innige Verbindung zwischen REM, Traum und Gedächtnisprozessen. Es wird aber nicht nur während der REM-Phasen geträumt. Probanden berichten auch dann über Traumerleben, wenn sie aus anderen Schlafphasen geweckt werden (Dement, 1955) und auch nur ca. 80 % aller Probanden berichten über Träume, wenn sie aus dem REM erweckt werden (Nielsen & Chenier, 1999). Es ist daher unklar, ob die postulierten Gedächtnisprozesse nun mit dem REM Schlaf, mit dem Träumen, oder mit einer Kombination von beiden zusammenhängen sollen. Im nächsten Unterpunkt wird ausführlicher auf den Zusammenhang zwischen Traum und Gedächtnisbildung eingegangen; zunächst soll jedoch noch eine weitere Theorie zum Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis referiert werden, die letztgenannten Kritikpunkt nicht aufweist.

Eine Theorie, die einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis postuliert, ohne explizit auf das Traumerleben zu verweisen, wurde von Winson (1993, 1994) formuliert. Winson betrachtet die Neurobiologie des REM, um dessen möglicher Funktion von Gedächtnisbildung nachzugehen. Er nimmt an, dass der Schlüssel hierzu in einem von Green und Arduini (Green & Arduini, 1954) entdeckten Erregungsphänomens des Gehirns liegt: dem hippocampalen Thetarhythmus. Green und Arduini (1954) beobachteten im Hippocampus von wachen Kaninchen ein regelmäßiges, sinusförmiges Erregungsmuster mit einer Schwingung von 6 Hz, das auftrat, wenn die Tiere etwas in ihrer Umgebung aufmerksam betrachteten. Sie bezeichneten diesen Rhythmus als Thetarhythmus, weil er im

Frequenzband auftritt, dass für das menschliche EEG als Theta bezeichnet wird. Winson stellt fest, dass der hippocampale Theta bei Tieren während artspezifisch unterschiedlichen Verhaltens abgeleitet werden kann, vorwiegend jedoch während Explorationsverhaltens. Darüber hinaus konnte Vanderwolf (1969) zeigen, dass es einen Zustand gibt, in dem alle seine Versuchstiere diesen besonderen hippocampalen Rhythmus aufweisen: den REM. Winson (1993, 1994) sieht nun einen Zusammenhang zwischen Gedächtnisbildung und REM aufgrund des Erscheinens des Thetarhythmus. Ein Tier erkundet typischerweise neue Informationen, und der hiermit zeitlich korrespondierende hippocampale Thetarhythmus könnte Gedächtnisprozesse widerspiegeln. Im REM lässt sich dieser hippocampale Thetarhythmus ebenfalls ableiten, wobei er nun möglicherweise das Wiedererleben und damit Konsolidieren der neu erkundeten Informationen spiegelt. Winson zieht zum Beleg für diese These Beobachtungen an wilden Ratten und Kaninchen heran.

Der Theta-Rhythmus entsteht durch Erregungen aus dem Hirnstamm – die den REM steuernden Neuronenverbände der Pons - in der Area dentata und im CA1-Feld des Hippocampus, wobei die Rhythmik beider Gebiete synchron ist. Kontrolliert wird der Thetarhythmus vom Septum. Das Septum aktiviert sowohl den Hippocampus als auch den entorhinalen Cortex. Auf diese Weise beeinflussen also Erregungen aus dem Hirnstamm – die den REM steuernden Neuronenverbände der Pons - Strukturen, die für das Gedächtnis wesentlich sind. Es gibt Ergebnisse, die zeigen dass das Septum in die Gedächtnisverarbeitung involviert ist. Tiere, die den Weg in einem Labyrinth gelernt haben, verirren sich nach einer Septumläsion wieder. Winson (1994) interpretiert dieses Ergebnis so, dass mit dem Unterbinden des Thetarhythmus das räumliche Gedächtnis beeinträchtigt wird. Weiterhin nimmt er einen Zusammenhang von Thetarhythmus und Langzeitpotenzierung an. Das Phänomen der Langzeitpotenzierung wurde von Bliss und Lomo (1973) beschrieben, als sie Nervenfasern in der Hippocampusregion mit hochfrequenten elektrischen Impulsen reizten. Sie fanden, dass nach wiederholter Stimulation der Nervenfasern vom entorhinalen Kortex zu den Körnerzellen des Hippocampus die Antwort der Körnerzellen sehr viel stärker als zu Anfang auf eine einmalige Reizung hin war. Dieser Effekt hielt bis zu drei Tage lang an, weshalb dieses Phänomen als Langzeitpotenzierung bezeichnet wird. Unter natürlichen Umständen könnte eine wiederholte Stimulation der CA1-Zellen durch den Thetarhythmus gewährleistet werden, so dass eine Langzeitpotenzierung erzeugt wird (Larson, Wong & Lynch, 1986).

Diese Annahmen wurden experimentell gestützt durch eine Untersuchung von Pavlides und Winson (1989). Sie untersuchten zwei Neurone im Hippocampus der Ratte, die

auf verschiedenen Aufenthaltsorte ansprechen. Die Aktivität dieser Neurone wurde im Wachzustand, wie auch im nachfolgenden Schlaf aufgezeichnet. Im nachfolgenden Schlaf zeigte sich, dass die beiden Neurone signifikant schneller feuerten als vor dem Versuch oder als andere nicht an der Kartierung beteiligte Neurone.

Noch nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob auch bei Primaten ein hippocampaler Theta festgestellt werden kann. Inzwischen haben aber Cantero und Mitarbeiter (Cantero, Atienza, Stickgold et al., 2003) einen vom REM-Schlaf abhängigen Thetarhythmus im menschlichen Hippocampus berichtet. Sie konnten mittels Tiefenelektroden bei epileptischen Patienten den hippocampalen Thetarhythmus während des REM-Schlafes und während längerer Wachepochen ableiten. Theta Wellen zeigten sich zudem im basalen Temporallappen und Frontallappen während Schlaf-Wach-Übergängen und im entspannten Wachzustand, welche allerdings in keinem Zusammenhang mit dem hippocampalen Thetarhythmus standen. Sie nehmen an, dass sich der Generierungsmechanismus des Thetarhythmus im Hippocampus von tonischen zu phasischen Ausschlägen im REM entwickelt und sich vom Hippocampus auf den Cortex ausweitet, wo er im stabilen Wachzustand erscheint. Gambini und Mitarbeiter (Gambini, Velluti & Pedemonte, 2002) konnten den hippocampalen Thetarhythmus im Tierexperiment allerdings nicht nur im aktiven Wachzustand und im REM ableiten, sondern auch im SWS.

Insgesamt ist damit unklar, wie und wo der hippocampale Thetarhythmus erscheint - erst im Hippocampus und sich dann ausweitet auf den Neocortex im anschließendem Wach (Cantero et al., 2003) oder erst im Wachzustand korreliert mit bestimmten Wacherfahren und dann im nachfolgendem REM korreliert mit einer Reaktivierung der zuvor erlebten Wacherfahrung (Winson, 1993, 1994). Zudem sollte weitere Forschung klären, ob sich auch im menschlichen SWS ein hippocampaler Theta nachweisen lässt, um die Gedächtnisbildung als ein mögliches funktionales Korrelat des hippocampalen Theta weiter zu spezifizieren.

#### 2.3.3.1.1 Exkurs: REM, Traum und Gedächtnisbildung

Im vorausgehenden Unterpunkt wurde deutlich, dass die Konfundierung von REM und Traum die Erforschung der Funktion dieses Schlafstadiums erheblich erschwert. An dieser Stelle soll deshalb der Zusammenhang von REM und Traum diskutiert werden, um eine bessere Abschätzung des Beitrags beiden Phänomene an der Gedächtnisbildung zu gewährleisten.

Der REM wird häufig als das Schlafstadium des Träumens bezeichnet. Aus diesem Grund wird der Begriff Traumschlaf häufig als Synonym für den REM benutzt, was nicht

ganz richtig ist, weil auch innerhalb anderer Schlafstadien geträumt wird. Foulkes konnte zeigen, indem er seine Probanden unmittelbar nach dem Erwachen nicht nach vorangegangenen Traumerleben fragte, sondern danach, ob ihnen unmittelbar bevor sie erwachten etwas durch den Kopf gegangen sei, dass 70 % der Probanden über traumähnliche Sinneseindrücke aus dem Non-REM heraus berichteten (zit. nach Klösch & Kraft, 2004). Allerdings gibt eine Versuchsperson, die aus dem REM geweckt wird, häufiger an, geträumt zu haben, als eine Versuchsperson, die aus dem NREM geweckt wird (Dement, 1955). Nielsen und Chenier (1999) fanden eine durchschnittliche REM Recall Rate von 81,8(+/-8,7)% verglichen mit einer durchschnittlichen Rate von 42,5(+/-21,0)% im NREM. Bosinelli (1995) verglich REM-Träume und Stage 4-Träume und fand, dass REM Träume in der Regel lebendiger, visueller, bizarrer, detailreicher und außerdem länger als Stage 4 Träume sind. Der letzte Punkt ist besonders wichtig, denn wird die Länge von Stage 4 und REM Träumen angeglichen, verschwinden auch alle anderen beobachteten Unterschiede.

Die Funktion des Träumens wird häufig in der Gedächtnisbildung und im Lernen gesehen (Hobson, Pace-Schott & Stickgold, 2000; Lischer, 1986). Bosinelli (1995) stellt ein kognitives Traummodell auf, nach dem Erinnerungen aus dem Langzeitgedächtnis aktiviert, daraufhin elaboriert und schließlich interpretiert werden, wodurch das Traumerlebnis erzeugt wird. Dieser Prozess ist nach Bosinelli nicht notwendigerweise an den REM gebunden. Ein ganz ähnliches kognitives Traummodell wird von Mancia (1995) vorgeschlagen. Mancia betrachtet Träumen als einen symbolischen Prozess der Elaboration, Interpretation und Reorganisation von narrativer Informationen, die sich während des Wachzustands im Gedächtnis angesammelt haben.

Gegen solche kognitiven Traummodelle und deren mögliche Funktion Gedächtnisverarbeitung spricht eine Untersuchung von Fosse und Mitarbeiter (Fosse, Fosse, Hobson & Stickgold, 2003). Die Autoren untersuchten die Hypothese, dass Tagesrückstände in Träumen häufig isolierte prozedurale, semantische oder auch episodische Elemente beinhalten. Über eine Periode von 14 Tagen protokollierten 29 Versuchspersonen jeden erinnerten Traum. Sie beurteilten ihren Traum auf den Bestandteil eines Wacherlebnisses. Insgesamt beinhalten 65 % der 299 berichteten Träume Aspekte des Wacherlebens. Nach einer eingehenden Analyse der Kennzeichen episodischer Erinnerungen dieser traumgebundenen Aspekte von Wacherleben, konnten dann jedoch nur 1-2% der Träume als episodisches Wiedererleben von Wachereignissen gewertet werden. Die Autoren schließen daraus, dass der Schlaf keine Rolle in der episodischen Gedächtnisbildung spielt. Diese Daten stellen also die Annahme, dass Träume überwiegend Tagesreste beinhalten, in Frage.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Träumen und REM zwar miteinander korrelieren, und das die Träume im REM möglicherweise qualitativ verschieden von Träumen in anderen Schlafphasen sind. Gleichzeitig spricht einiges dagegen, REM und Träumen zu identifizieren. So argumentiert Solms (2000), dass viele Befunde auf zwei unterschiedliche neuronale Schaltkreise einerseits zur Steuerung von REM und andererseits zur Generierung von Traum existieren. In der vorliegenden Arbeit wird unter anderem deshalb nur der Beitrag des REM-Schlafes an der Gedächtnisverarbeitung untersucht. Ein damit möglicherweise zusammenhängender Beitrag des Traumerlebens wird nicht weiter verfolgt.

### 2.3.3.2 Experimentelle Belege zur Gedächtnisbildung im REM-Schlaf

Auf die Entdeckung des REM-Schlafes (Aserinsky & Kleitman, 1953) folgte eine Vielzahl von Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und Gedächtnisbildung, die zu sehr heterogenen Ergebnissen gelangten. Diese Untersuchungen und ihre Ergebnisse sollen im folgenden dargestellt und kritisch bewertet werden. Es werden unterschiedliche Parameter zur Quantifizierung des REM herangezogen. Der am häufigsten verwendete Parameter ist die Menge an REM, operationalisiert entweder über die exakte Dauer oder über den prozentualen Anteil am Schlaf. Teilweise werden aber auch – vor allem in jüngerer Zeit, nachdem die Forschung zur Gedächtnisverarbeitung im REM zunächst uneindeutig war – andere Indikatoren verwendet, wie zum Beispiel die Anzahl der Epochen mit schnellen Augenbewegungen oder die Dichte schneller Augenbewegungen.

#### 2.3.3.2.1 Tierexperimentelle Belege für einen Zusammenhang zwischen dem paradoxen Schlaf und der Gedächtnisbildung

Für die folgende Darstellung sei noch einmal daran erinnert, dass im Tierexperiment üblicherweise nicht von REM-Schlaf sondern von paradoxem Schlaf gesprochen wird, während im Humanbereich der Begriff REM-Schlaf verwendet wird. Dieser Sprachregelung soll in dieser Arbeit entsprochen werden.

Verhaltensbeobachtungen - insbesondere in Experimenten mit Ratten - zeigen, dass die Dauer des paradoxen Schlafes zunimmt, nachdem die Versuchstiere eine Lernaufgabe bewältigt haben; eine Deprivation des paradoxen Schlafes führt umgekehrt zu einer Beeinträchtigung der Lernleistung. Viele von diesen Studien wurden von Elizabeth Hennevin, Vincent Bloch und Pierre Leconte (zum Beispiel: Bloch, Hennevin & Leconte, 1979) durchgeführt. Sie untersuchten den Schlaf ihrer Versuchstiere mit folgendem

Standardparadigma: Zuerst wurde über einen mehrere Tage andauernden Zeitraum der Grundbedarf an paradoxem und nicht-paradoxem Schlaf der Versuchstiere ermittelt. Dann wurde mit den Tieren ein Training durchgeführt. In unterschiedlichen Untersuchungen wurden die Tiere in einer aktiven Vermeidungsaufgabe trainiert, bei der ein Lichtsignal genutzt werden konnte, um einen Elektroschock zu vermeiden, oder es wurde eine Belohnungsaufgabe, bei der auf einen Hebel Druck Futter ausgegeben wurde, oder eine Labyrinthlernaufgabe trainiert. Im der unmittelbar auf die Trainingseinheit folgenden Schlafperiode zeigte sich eine erhebliche Zunahme der Dauer des paradoxen Schlafes (Bloch et al., 1979, Fishbein & Gutwein, 1977; Leconte, Hennevin & Bloch, 1974). Die Analyse der Lernkurven zeigt zudem, dass der Zuwachs des paradoxen Schlafes an die Aneignungsphase des Lernens gekoppelt ist. Sobald das asymptotische Leistungsniveau erreicht ist, fällt auch die Dauer des paradoxen Schlafes wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Eine Verzögerung des Schlafes unmittelbar nach der Lernphase um drei Stunden führte dagegen zu einer Beeinträchtigung des Lernprozesses. Übereinstimmend zeigten die Untersuchungen, dass eine selektive Verhinderung des paradoxen Schlafes das Lernen behindert. In diesem Zusammenhang wurde besonders ein Untersuchungsparadigma zur selektiven Verhinderung des paradoxen Schlafes sehr bekannt. Die Ratten wurden unmittelbar nach dem Lernen in ein Wasserbassin auf eine Plattform (ein umgestülpter Blumentopf) gesetzt. Während des paradoxen Schlafes sanken sie aufgrund der Muskelatonie ins Wasser und erwachten. Die so am paradoxen Schlaf gehinderten Ratten waren in ihrer Lernleistung im Vergleich zu Kontrollratten, die nach dem Lernen in ihre Käfige gesetzt worden waren, beeinträchtigt (Pearlman, 1979).

Bei weitem die meiste tierexperimentelle Forschung im Bereich paradoxer Schlaf und Gedächtnis stammt von Carlyle T. Smith (zum Überblick, 1995, 1985). So konnten Smith und Lapp (C. T. Smith, & Lapp, 1986) zeigen, dass Ratten, die in einer Vermeidungsaufgabe trainiert wurden, Zuwächse im paradoxem Schlaf nach dem Training zeigten, die bis zu 7 Tage nach dem Ende der Trainingssitzung bestehen blieben. C.T. Smith (1985) führte außerdem den Begriff „paradox sleep window“ (PS-Fenster) ein, das eine bestimmte Zeitphase kennzeichnet, innerhalb derer die Deprivation des paradoxen Schlafes zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führt. Dass ein solches PS-Fenster existiert konnten Smith und Rose (C. T. Smith & Rose, 1996) etwa für das räumliche Langzeitgedächtnis bei Ratten zeigen, die im Morris Wasserlabyrinth trainiert wurden. In einer neueren Arbeit versuchten Smith und Mitarbeiter (C. T. Smith, Conway & Rose, 1998) die Effekte von paradoxer-Schlaf-Deprivation (PSD) bei Ratten nicht nur auf das räumliche Langzeitgedächtnis sondern



auch auf das räumliche Arbeitsgedächtnis zu generalisieren. Ratten wurden 10 Tage in einem acht-armigen strahlenförmigen Labyrinth trainiert. In vier Armen waren ständig Futterbelohnungen vorrätig, während in den anderen vier Armen nie verstärkt wurde. Wiederholte Aufenthalte in einem belohnten Arm, aus dem das Futter aber bereits gefressen wurde, wurden als Fehler des Arbeitsgedächtnisses gewertet, während wiederholte Aufenthalte in einem nicht belohnten Arm als Fehler des räumlichen Gedächtnisses gewertet wurden. Nach jeder täglichen Trainingseinheit wurden alle Ratten 4 Stunden lang PSD ausgesetzt, allerdings verschiedene Gruppen zu unterschiedlichen Zeiten, und zwar entweder unmittelbar nach dem Lernen, oder nach 4, 8 bzw. 12 Stunden nach dem täglichen Training. Die Deprivation von paradoxem Schlaf wurde realisiert, indem die Ratten auf eine schmale Plattform gesetzt wurden, die von Wasser umgeben war. In dieser Situation ist es für die Tiere unmöglich die großen Muskelgruppen komplett zu entspannen - wie es im REM durch die totale Muskelatonie geschieht – ohne nass zu werden und zu erwachen. Die Menge von SWS sollte unverändert sein, weil der SWS keine komplette Muskelrelaxation erfordert. Alle Ratten zeigten Verbesserungen über die verschiedenen Trainingszeitpunkte, wenn die Anzahl an räumlichen Arbeitsgedächtnisfehlern als Kriterium verwendet wurde. Im Gegensatz hierzu zeigten sich Gruppeneffekte für das räumliche Langzeitgedächtnis. Die Gruppe, die PSD unmittelbar nach dem Training erhielt, machte signifikant mehr Fehler, suchte also häufiger die nie belohnten Arme auf, als jede andere Gruppe. Analysen der Zeitdauer, welche die Ratten benötigten um alle vier Futterpillen zu bekommen, zeigten denselben Gruppeneffekt. Die Ratten der Gruppe mit PSD unmittelbar nach dem Training brauchten signifikant mehr Zeit um alle Futterpillen zu bekommen, und zwar selbst dann wenn sie nicht mehr Arme besuchte als die anderen Ratten. Insgesamt zeigt die Studie also, dass PSD das räumliche Langzeitgedächtnis, nicht aber das räumliche Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt und dass PSD (bei Ratten) nur in einer bestimmten Zeitphase nämlich in der Zeitspanne 4 Stunden unmittelbar nach dem täglichen Training die Gedächtnisformation beeinträchtigt.

Wie bereits im Kapitel "Theorien zum Zusammenhang von REM und Gedächtnis" ausgeführt, ist ein weiterer Beleg für einen Zusammenhang zwischen paradoxem Schlaf und Gedächtnis der hippocampale Thetarhythmus während des paradoxen Schlafes (Sandyk, 1998). Der hippocampale Thetarhythmus, welcher erstmals von Green und Arduini (1954) beschrieben wurde, bezeichnet Salven von hochsynchronisierten Entladungen einer 4-7 Hz sinusoidalen Wellenaktivität, abgeleitet vom Hippocampus während des paradoxen Schlafes. So zeigen sich Defizite im räumlichen Gedächtnis – die Gedächtnisform, die im Tierexperiment am häufigsten untersucht wird – wenn der hippocampale Thetarhythmus

experimentell nach dem Lernen unterdrückt wird (O'Keefe & Recce, 1993; Winson & Abzug, 1978). In einer neueren Arbeit wird vermutet, dass der hippocampale Thetarhythmus die Funktion eines internalen Zeitgebers bei der Verarbeitung von visuellen Informationen hat (Gambini et al., 2002). So lassen sich dann auch die Defizite im räumlich zeitlichen Lernen nach Suppression des Theta-Rhythmus erklären.

Hinsichtlich der Aktivierungen aus dem Hirnstamm während des REM konnten Mavanji und Datta (2003) mittels Injektionen in den "pontinen Wellengenerator" zur ergänzenden Anregung zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Dichte pontiner Wellen und der Verbesserung von Ratten in der Ausführung einer bestimmten Vermeidungslernaufgabe existiert. In diesem Zusammenhang ist auch eine Studie aus dem Humanbereich interessant, die untersucht, ob die hohen Level an cholinergischer Aktivierung während des REM für die Hirnplastizität bedeutsam sind. In der Tat führt die lokale Applikation von Acetylcholin bei Ratten zum Anwachsen der rezeptiven Felder bestimmter Neurone während sensorisch-sensorischer Konditionierungen (Maquet, Laureys, Peigneux et al., 2000).

Insgesamt zeigen die Befunde aus der tierexperimentellen Forschung einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnisbildung auf, der allerdings komplexer zu sein scheint als nach der Entdeckung des REM-Schlafes angenommen, und weiter spezifiziert werden muss. Allerdings sind die Ergebnisse aus dem tierexperimentellen Bereich nur zum Teil auf den Humanbereich übertragbar. Es muss berücksichtigt werden, dass viele Tiere (auch Ratten) im Gegensatz zum Menschen ein polyphasisches Schlafmuster (mehrere kurze Schlafphasen pro Tag) besitzen, und dass Untersuchungen mit verschiedenen Lernaufgaben im Tierexperiment nur eingeschränkt verwirklicht werden können.

#### 2.3.3.2.2 Experimentelle Belege aus dem Humanbereich für einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis

Beim Menschen ist die funktionale Beziehung zwischen REM und Gedächtnisprozessen möglicherweise noch komplexer, weil eine größere Vielfalt unterschiedlicher Gedächtnissysteme involviert sein können.

Paul und Dittrichova (1975) konnten zeigen, dass sechs Monate alte Säuglinge, die lernten ihren Kopf auf farbig blinkende Glühlampen hin zu drehen, im nachfolgenden Schlaf mehr REM-Anteile aufwiesen als in der Kontrollbedingung. Eine andere Untersuchung (C. T. Smith & Lapp, 1991) zeigt, dass bei Studenten, deren Schlaf nach dem Ende einer Prüfungszeit polysomnographisch abgeleitet wurde, im Vergleich zu den Basiswerten ein

signifikanter Zuwachs in der Anzahl von REM's zu beobachten war. Scrima (1984) konnte bei Narkoleptikern zeigen, dass deren Gedächtnis für komplexe assoziative Informationen nach dem REM signifikant besser war als nach einer gleich langen Periode von NREM oder Wach. Des Weiteren untersuchten Verschoor und Holdstock (1984) 24 Studenten, die drei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor verbrachten. Unmittelbar vor dem Schlaf der dritten Nacht, wurden sie vier Stunden in einer Lernaufgabe trainiert. Je nach Versuchsbedingung wurden sie in (a) einer visuellen Lernaufgabe mit hohem Lernaufwand, (b) einer visuellen Lernaufgabe mit niedrigem Lernaufwand, (c) einer auditiven Lernaufgabe mit hohem Lernaufwand, oder (d) einer auditiven Lernaufgabe mit niedrigem Lernaufwand, trainiert. Die Studenten, die in der visuellen und in der auditiven Lernaufgabe mit hohem Lernaufwand trainiert wurden hatten signifikant größere Zuwächse im REM im Vergleich Kontroll- vs. Experimentalnacht als die Studenten, die nur einen geringen Lernaufwand hatten. Die visuelle Lernbedingung, unabhängig davon wie stark gelernt wurde, führte zudem zu größeren Zuwächsen in den Bursts schneller Augenbewegungen im Vergleich zwischen Kontroll- und Experimentalnacht. Verschoor und Holdstock (1984) spekulieren, dass die Augenbewegungen möglicherweise einen sensorischen Scanningprozess der Vor-Schlaferfahrungen widerspiegeln.

Neuere Untersuchungen mit bildgebenden und elektrophysiologischen Verfahren belegen ebenfalls einen funktionellen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis. Im folgenden soll beispielhaft eine dieser Untersuchungen geschildert werden, und zwar unter besonderer Berücksichtigung der theoretischen Annahmen und der paradigmatischen Umsetzung. Maquet und Mitarbeiter (Maquet et al., 2000) konnten in einer Untersuchung unter Verwendung von Positronenemissionstomographie (PET) zeigen, dass Wacherfahrungen die regionale Hirnaktivität während des nachfolgenden REM-Schlafes beeinflussen. Sie trainierten ihre Versuchspersonen in einer seriellen Reaktionszeitaufgabe und waren dabei besonders an dem aufgabeninduzierten Erwerb von basalen visuomotorischen Fertigkeiten interessiert, die über eine Beschleunigung der Reaktionszeiten über den Trainingsverlauf gemessen wurden. Weiterhin wurde der regionale zerebrale Blutfluss als Indikator für lokale synaptische Aktivität in drei Versuchspersonen-Gruppen erhoben:

- Der regionale Blutfluss wurde bei den sieben Versuchspersonen aus der Gruppe 1 während des entspannten Wachzustands und während der Bearbeitung der seriellen Reaktionszeitaufgabe gemessen; die Daten dieser Gruppe zeigen also die Hirnareale,

die spezifisch während der Bearbeitung der seriellen Reaktionszeitaufgabe aktiver sind als im entspannten Wachzustand (Tab. 2.2.a).

- Die sechs Versuchspersonen aus der Gruppe 2 wurden zunächst in zwei Sitzungen am Nachmittag in der Aufgabe trainiert. Der regionale Blutfluss wurde in der auf das Training folgenden Nacht in unterschiedlichen Schlafstadien und im Wachzustand erhoben. Ein dritter Testzeitpunkt am nächsten Tag sollte zeigen, dass Lernen tatsächlich stattgefunden hat. Die Analyse der PET-Daten dieser Gruppe zeigt Hirnareale, die im REM mehr aktiv waren als im entspannten Wachzustand (Tab. 2.2.b).
- Um zu testen, ob der regionale zerebrale Blutfluss während des Post-Training-REM anders verteilt ist als das Muster eines typischen REM-Schlafes ohne Training wurden 5 Versuchspersonen in der Gruppe 3 untersucht, die nicht in der Aufgabe trainiert wurden. Diese Gruppe wurde bis auf das Training gleich behandelt wie die Gruppe 2. Diese Gruppe liefert somit die Daten einer untrainierten Vergleichsgruppe zu der Gruppe 2 (Tab.2.2.c.).

*Tabelle 2.2.a: Hirnregionen, die durch die Aufgabe aktiviert werden.*

Seite	Region	x	y	z	t -Wert
Links	Striate cortex	-18	-90	-2	10,73
Links	Lingual gyrus	-20	-92	-6	10,66
Links	Cuneus	-4	-88	18	8,48
Links	Primary sensorimotor cortex	-32	-18	58	15,74
Links	Premotor cortex	-22	-6	54	14,15
Links	Superior parietal cortex	-26	-52	56	14,18
Links	Supplementary motor area	-6	-4	56	8,71
Rechts	Striate cortex	16	-82	8	9,67
Rechts	Lingual gyrus	12	-86	-8	8,87
Rechts	Cuneus	22	-78	18	9,92
Rechts	Premotor cortex	28	-6	54	11,42
Rechts	Superior parietal cortex	20	-58	56	10,42
Rechts	Precuneus	2	-60	62	6,62
Rechts	Anterior cingulate cortex	8	0	36	4,92
Rechts	Cerebellum	12	-56	-16	14,97

*Tabelle 2.2.b: Hirnregionen, die während des REM bei trainierten Personen aktiviert waren (REM – Wachzustand).*

Seite	Region	x	y	z	t -Wert
Links	Striate cortex	-26	-66	10	8,65
Links	Lingual gyrus	-26	-86	-4	5,86
Links	Cuneus	-24	-80	18	8,6
Links	Primary sensorimotor cortex	-12	-30	60	8,81
Links	Premotor cortex	-24	-14	66	8,77
Links	Superior parietal cortex	-28	-52	58	5,77
	Supplementary motor area	0	-22	62	8,84
Rechts	Striate cortex	26	-66	10	9,73
Rechts	Lingual gyrus	22	-62	6	9,55
Rechts	Cuneus	22	-74	16	9,26
Rechts	Motor cortex	40	-20	56	6,74
Rechts	Premotor cortex	14	-16	66	7,81
Rechts	Superior parietal cortex	22	-50	60	6,04
Rechts	Anterior cingulate cortex	8	-4	40	7,81
	Cerebellum	2	-42	-10	5,19
	Mesencephalon	-2	-30	-16	6,19
	Pons	0	-26	-20	6,11

*Tabelle 2.2.c: Hirnregionen, die während des REM bei untrainierten Personen aktiviert waren (REM – Wachzustand)*

Seite	Region	x	y	z	t -Wert
Links	Striate cortex	-12	-92	0	4,17
Links	Lingual gyrus	-30	-74	-8	7,36
Links	Cuneus	-8	-92	16	4,37
Links	Primary sensorimotor cortex	-52	-10	52	4,95
Links	Superior parietal cortex	-14	-42	62	5,78
Links	Anterior cingulate cortex	-10	-8	40	5,08
	Supplementary motor area	0	-22	62	7,21
Rechts	Striate cortex	14	-96	0	3,19
Rechts	Fusiform gyrus	40	-76	-10	8,16
Rechts	Cuneus	10	-92	16	3,39
Rechts	Motor cortex	36	-24	52	4,31
Rechts	Superior parietal cortex	18	-48	62	6,30

*Tabelle 2.2.d: Verknüpfung von (SRT-Rest) mit (Bedingung (REM vs. Wachzustand) X Gruppe (trainierte vs untrainierte) Interaktion).*

Seite	Region	x	y	z	t-Wert
Links	Cuneus	-18	-80	24	3,33
Links	Premotor cortex	-24	4	64	3,63
Rechts	Cuneus	22	-70	16	5,30
	Mesencephalon	0	-30	-16	3,16

- Letztendlich wurden die Strukturen, die bei der Ausübung und beim Training der Aufgabe aktiv waren, analysiert. Insbesondere sollte formal getestet werden, ob die während des Trainings aktiven Hirnregionen während des nachfolgendem REM reaktiviert werden. Die Analyse zeigte die Regionen, die aktiver im REM trainierter Versuchspersonen (Gruppe 2) im Vergleich zum REM untrainierter Versuchspersonen (Gruppe3) waren und die aktiver während der Ausübung der Aufgabe im Wachzustand (Gruppe 1) waren (Tab.2.2.d).

Die Reaktionszeiten fielen signifikant über die Sitzungen hinweg und innerhalb der Sitzungen ab. Es zeigten sich signifikante Reaktionszeitdifferenzen zwischen zwei Testzeitpunkten vor und nach dem Schlaf. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Versuchspersonen ihre aufgabenabhängigen visuomotorischen Fähigkeiten über die Nacht verfeinern. Die Ergebnisse unterstützten zudem die These einer aufgabenabhängigen Reaktivierung von Hirnarealen – in diesem Fall im okzipitalen und im prämotorischen Cortex – während des an das Training anschließenden REM-Schlafs. Für einen ausführlicheren Überblick über die funktionell bildgebenden Daten zur Hypothese, dass der Schlaf an der Gedächtnisbildung beteiligt ist, siehe Maquet und Mitarbeiter (Maquet, Peigneux, Laureys et al., 2003).

Zusammenfassend gibt es auch aus dem Humanbereich einige Belege dafür, dass vorauslaufendes Lernen Einfluss auf den nachfolgenden REM hat sowie dass eine REM Deprivation vorauslaufendes Lernen beeinträchtigt; weiterhin legen die Ergebnisse nahe, dass während des Nachtschlafes – und hier insbesondere während des REM – eine Reaktivierung zuvor aufgenommener Information stattfindet. Im folgenden sollen einige Ansätze erläutert werden, die versuchen, die Art und Weise der Gedächtnisbildung im REM weiter zu spezifizieren.

#### 2.3.3.2.2.1 Lernen während des REM Schlafes

So konnten Hennevin und Mitarbeiter (Hennevin, Hars, Maho & Bloch, 1995) zeigen, dass einfache Lernprozesse (klassische Konditionierung) während des REM-Schlafes möglich sind. Darüber hinaus existieren weitere Untersuchungen, die der Frage nachgegangen sind, ob im REM überhaupt Information gelernt, also eingespeichert, werden kann.

Shimizu und Mitarbeiter (Shimizu, Takehashi, Sumitsuji et al., 1977) störten 51 gesunde junge Frauen während des REM-Schlafes zum Beispiel durch das Rufen ihres Namens. Bei einigen Versuchspersonen zeigte sich im EEG auf die Stimulation hin Alphaaktivität, während sich bei anderen Versuchspersonen keine Reaktion im EEG zeigte. Bei den Personen, die Alphaaktivität zeigten, bestand ein positiver Zusammenhang zwischen der Dauer der Aktivität und der Richtigkeit der Angabe der Versuchsperson auf die Frage, was sie geweckt habe. Unabhängig von der Dauer der Alphaaktivierung war die Retention besser, wenn der nach der Alphaaktivierung folgende Schlaf REM war als wenn es NREM (Stage 2) war. Diese Ergebnisse werden mit der Annahme erklärt, dass die Konsolidierung am schnellsten während des Wachzustands stattfindet und dass sie durch Schlaf gestört wird, allerdings zu einem stärkeren Ausmaß nach NREM als nach REM Schlaf.

Dieser Unterschied zwischen REM und NREM könnte mit einer kognitiven Umstrukturierung während des REM in Zusammenhang stehen. Stickgold und Mitarbeiter (Stickgold, Scott, Rittenhouse & Hobson, 1999) konnten zeigen, dass sich Kognitionen während des REM qualitativ von denen im Wachzustand oder im NREM unterscheiden, was möglicherweise an einer Änderung in der Funktionsweise des assoziativen Gedächtnisses liegt. Stickgold und Mitarbeiter nehmen an, dass eine solche Veränderung des assoziativen Gedächtnis den teilweise bizarren und hyperassoziativen Charakter von REM-Träumen erklären kann.

Zusammengenommen deuten also die Befunde von Shimizu und Mitarbeiter (Shimizu et al., 1977) und Hennevin und Mitarbeiter (Hennevin et al., 1995) darauf hin, dass Lernen während des REM stattfinden kann. Dagegen steht allerdings eine Untersuchung von Wood und Mitarbeiter (Wood, Bootzin, Kihlstrom & Schacter, 1992), die das Ausmaß explizitem und implizitem Lernens während des Schlafes untersuchten. Den Versuchspersonen wurden während des REM-Schlafes Kategorien mit jeweils einem typischen Beispiel dargeboten. Die Abfrage geschah unmittelbar nach der Darbietung der Wortpaare (die Versuchspersonen wurden dazu geweckt). Die Autoren konnten für den verbalen Bereich zeigen, dass während des Schlafes keine explizite Gedächtnisbildung stattfindet, unabhängig davon ob stark und schwach assoziierte Wortpaare während des REM oder während des Stage 2 dargeboten

wurden. Keine Versuchsperson konnte sich auf Aufforderung an eines der Wortpaare erinnern. Weiterhin zeigte sich aber auch keine implizite Gedächtnisbildung während des Schlafes. Das implizite Gedächtnis wurde mithilfe einer Primingprozedur getestet.

Insgesamt sind die bisherigen Befunde zum Lernen während des REM noch zu vereinzelt und heterogen, als dass sich innerhalb dieses Forschungsfeldes ein einheitliches Ergebnis abzeichnete.

#### 2.3.3.2.2.2 Neuropharmaka, REM und Gedächtnis

Weitere Belege für einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis liefern Untersuchungen, die sich mit Applikation und Wirkungen bestimmter Substanzen beschäftigen.

Beispielsweise führen Benzodiazepine einerseits zu Gedächtnisbeeinträchtigungen, andererseits unterdrücken sie den REM-Schlaf (Vertes & Eastman, 2000). Übereinstimmend konnten signifikante Zusammenhänge zwischen REM-Schlaf-Parametern und Gedächtnisbeeinträchtigungen nach der Einnahme höherer Benzodiazepindosierungen aufgezeigt werden (Misaki, Nakagawa, Koshino et al., 1998). Es spricht also einiges dafür, dass Benzodiazepine einen Einfluss sowohl auf die Gedächtnisbildung als auch auf den REM ausüben. Allerdings ist bisher unklar, wie dieser Einfluss aussehen könnte, von Autoren wie Vertes und Eastman (2000) wird er zudem klar verneint.

Auch eine Gabe von Glucose bzw. Atropin hat sowohl Auswirkungen auf das Gedächtnis als auch auf den REM Schlaf (Stone, Rudd & Gold, 1995). Stone und Mitarbeiter zeigten, dass Atropin (d.h. ein Acetylcholin Antagonist an muskarinischen Rezeptoren) Beeinträchtigungen in REM und Gedächtnis verursacht. Schon geringe Dosierungen von Atropin beeinflussen hierbei selektiv den REM-Schlaf. Der prozentuale Anteil des REM am Gesamtschlaf wird verringert, hauptsächlich durch eine Reduktion der Dauer der einzelnen REM Perioden. Diese Reduktion kann allerdings durch eine optimale Dosierung von Glucose aufgehoben werden. Die Effekte von Atropin und Glucose auf das Gedächtnis sind analog. Auch hier wird durch Glucose wieder in derselben optimalen Dosierung die beeinträchtigende Wirkung von Atropin auf das Gedächtnis abgeschwächt. Verhaltensdaten zeigen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Gedächtnis, REM und Glucosstoffwechsel. Beispielsweise kann die Gedächtnisbildung durch Glucosegabe bei älteren Ratten, Mäusen oder auch Menschen verbessert werden und ebenso werden durch Glucosegabe auch altersbezogene Reduktionen des REM verhindert (Stone & Gold, 1988).



Kürzlich konnten Silva und Mitarbeiter (Silva, Abilio, Takatsu et al., 2004) zeigen, dass der hippocampale oxidative Streß für Gedächtnisdefizite im aktiven Vermeidungslernen bei Mäusen nach Schlafentzug verantwortlich ist. Sie führen an, dass die Abwesenheit von Schlaf zu zunehmenden oxidativen Streß im Gehirn führt, was im hippocampalen Bereich zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führen kann.

Ein weiteres Ergebnis der einschlägigen Untersuchungen ist die Wirkung von endogenen Cannabinoiden. Murillo-Rodríguez und Mitarbeiter (Murillo-Rodríguez, Sánchez-Alavez, Navarro et al., 1998) unterstützen mit ihrer Untersuchung die Annahme, dass endogene Cannabinoide das Gedächtnis modulieren und konnten weiterhin zeigen, dass Anandamide an der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus beteiligt sind.

Die bestuntersuchtete Klasse von sedierenden Neuropharmaka sind Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten (z.B. Triazolam). Diese Pharmaka haben eine zunehmende Schläfrigkeit zur Folge. Triazolam führt auch zu einer abnehmenden Schlaflatenz, wurde aber zuerst aufgrund seiner amnestischen Effekte untersucht. Der Benzodiazepin-Rezeptor-Agonist erleichtert bekanntermaßen die hemmende Aktivität von Gammaaminobuttersäure (GABA, gamma-amino-butyric acid), und GABAerge Neuronen findet sich unter anderem im Hippocampus, einer Hirnregion, die mit Gedächtnisverarbeitung im Zusammenhang steht. Es konnte gezeigt werden, dass die dosisabhängigen hypnotischen und die amnestischen Effekte nach Triazolam miteinander korreliert sind (Roehrs & Roth, 2000). Die Autoren diskutieren allerdings, ob die amnestischen Effekte nach Triazolam Einnahme wirklich auf direkte hippocampale Effekte zurückzuführen sind, oder auf zunehmende Tagesmüdigkeit. Da zwei Benzodiazepin-Rezeptor-Untertypen (Bz1 und Bz2) identifiziert sind, wovon der eine (Bz1) den Hippocampus nicht dicht besiedelt, ist es möglich, diese Annahme zu untersuchen. Sollte die Konsolidierung deklarativen Wissens durch Tagesmüdigkeit zustande kommen sollten Bz1-spezifische-Agonisten ebenfalls Gedächtnisdefizite verursachen. Die Autoren konnten tatsächlich zeigen, dass die amnestischen Effekte nach der Gabe eines rezeptorspezifischen Benzodiazepinagonisten vergleichbar denen nach der Gabe eines rezeptorunspezifischen Benzodiazepinagonisten waren. Dies zeigt also, dass die Gedächtnisdefizite keine spezifische Folge der Benzodiazepinagonisten im Hippocampus sind.

Insgesamt zeigen also auch Untersuchung mit spezifischen Neuropharmaka, dass ein Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnisbildung existiert, allerdings gibt es auch widersprüchliche Ergebnisse und die Ergebnisse führten bislang zu keiner Spezifizierung des postulierten Zusammenhangs.

### 2.3.3.2.2.3 REM und prozedurales Lernen

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der zuletzt berichteten Untersuchung und den daraus gezogenen Schlussfolgerungen ist bekannt, dass totale Schlafdeprivation die Ausführung vieler motorischer Aufgaben beeinträchtigt und dass diese Effekte durch Amphetamine auch nur teilweise wieder aufgehoben werden können, so dass die alleinige Rückführung auf die Müdigkeit fraglich erscheint (Cochran, Thorne, Penetar & Newhouse, 1994).

In einer ersten Arbeit zu diesem Thema konnte gezeigt werden, dass visuelles Diskriminationslernen durch Deprivation von REM beeinträchtigt wird (Karni et al., 1994). Die Versuchspersonen hatten die Aufgabe sehr kurz am Computerbildschirm präsentierte Muster richtig zu erkennen (Karni & Sagi, 1993).

Es wird zunächst ein Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Dann erscheint für 5 ms der zu erkennende Reiz (siehe Abb. 2.8a). Nach der Präsentation folgt eine variable Dunkelphase, wobei davon ausgegangen wird, dass im visuellen Ultrakurzzeitspeicher ein Nachbild des Reizes entsteht. Dieses wird durch die Präsentation einer Maske (siehe Abb. 2.8b) überschrieben. In zufälliger Reihenfolge wird ein Kontrollreiz d.h. dasselbe Muster wie beim Experimentalreiz allerdings ohne die drei hochgestellten Striche präsentiert. Außerdem wird bei dem Experimentalreiz die Position der drei Striche im unteren rechten Quadranten variiert. Die Aufgabe der Versuchspersonen ist es, die Experimentalreize zu erkennen. In einer ganzen Serie von Durchgängen wird der Zeitabstand bestimmt, innerhalb dessen 80 % der Reize richtig erkannt werden. Der Vorteil der Lernaufgabe ist die geringe Steigerungsfähigkeit innerhalb einer Sitzung (ca.1 h Dauer). Danach treten in Wiederholungssitzungen größere Lernzuwächse auf, d.h. die mittlere Zeitdauer des richtigen Erkennens der Stimuli nimmt ab. Weiterhin besteht die Möglichkeit, das Verfahren als Paralleltest bei derselben Versuchsperson nochmals einzusetzen, weil die zu erkennenden Reize in verschiedenen Quadranten dargeboten werden können und kaum Übertragungslernen von einem Quadranten auf den anderen stattfindet (Karni & Sagi, 1993).

Karni und Mitarbeiter (Karni et al., 1994) untersuchten den Einfluss von REM Deprivation bzw. SWS Deprivation auf die Kompetenz in der oben ausgeführten visuellen Diskriminationsaufgabe. Es wurden 6 Versuchspersonen, drei Frauen und drei Männer, die zwischen 17 und 22 Jahren alt waren, untersucht. Alle verbrachten die erste Nacht ohne Aufzeichnungen und Weckungen im Schlaflabor. Es folgten Nächte ohne Treatment, die dazu dienten den individuellen Schlafprozess aufzuzeichnen. Dann folgten Deprivationsnächte, dies bedeutet, die Versuchspersonen wurden entweder selektiv am REM oder am SWS (Schlafstadium 3 und 4) gehindert. Die Deprivation wurde durch ein erzwungenes Arousal

hervorgerufen, das durch das Klingeln einer elektrischen Glocke verursacht wurde, nachdem eine Epoche (30 Sekunden) des relevanten Schlafstadiums aufgezeichnet worden war. In beiden Bedingungen, der REM Deprivation und der SWS Deprivation, benötigten die Versuchspersonen 20-60 Arousals oder Weckungen pro Nacht, um an dem betreffenden Schlafstadium gehindert zu werden. Die Versuchspersonen zeigten Verbesserungen in der visuellen Diskriminationsaufgabe nach einer Nacht ungestörten Schlafes oder nach einer Nacht mit SWS Deprivation, nicht aber nach einer Nacht REM Deprivation. Die Ergebnisse sind trotz der geringen Stichprobengröße hoch signifikant und zeigen, dass der mnestiche Prozess, der während des Schlafes vollzogen wird, kritisch mit der Vollständigkeit des REM-Schlafes zusammenhängt.

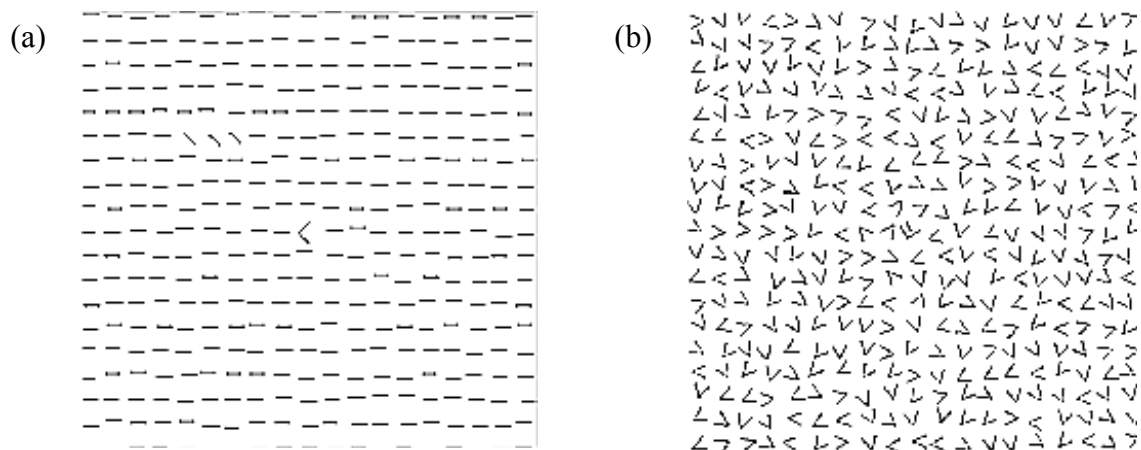


Abbildung 2.8a & b: Beispielitems für visuelles Diskriminationslernen für Reize (a) und Masken (b) nach Karni und Sagi (dargestellt nach Gais, Wagner, Born & Plihal, 2000, S. 1337)

Übereinstimmend mit den Befunden von Karni und Mitarbeiter sind auch andere Befunde aus Untersuchungen zur Abhängigkeit von motorischem Lernen oder Lernen von Fertigkeiten vom REM-Schlaf. Buchegger und Meier-Koll (1988) konnten beispielsweise zeigen, dass die mittlere Dauer des REM nach dem Lernen von Trampolinspringen im Vergleich zu einer Basis REM-Dauer signifikant ansteigt. Gaab und Mitarbeiter (Gaab, Paetzold, Becker, Walker & Schlaug, 2004) konnten zeigen, dass auditorisches Fertigkeitenslernen sich über den Schlaf hin signifikant verbessert, während sich über äquivalente Wachperioden keine Verbesserung zeigt.

Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen prozeduralem Gedächtnis und REM-Schlaf liefert eine Untersuchung über die Auswirkungen von moderatem

Alkoholgenuss (C. T. Smith & Smith, 2003). Die Autoren überprüften, ob moderater Alkoholgenuss am Abend zu Gedächtnisbeeinträchtigungen von zuvor gelernten deklarativen und prozeduralen Aufgaben führt. Es zeigte sich, dass der Alkohol zu Gedächtnisbeeinträchtigungen der prozeduralen nicht aber der deklarativen Aufgaben führte. In einem nachfolgendem Experiment überprüften Smith & Smith (2003), die Auswirkungen von Alkohol auf die Schlafarchitektur und die Schlafstadien. Die Versuchspersonen wurden in zwei prozeduralen Aufgaben trainiert und nahmen entweder unmittelbar nach dem Training am Nachmittag oder unmittelbar vor dem Schlaf am Abend Alkohol zu sich. Die Alkoholeinnahme am Abend beeinträchtigte das Gedächtnis für die beiden prozeduralen Aufgaben, während der Alkohol am Nachmittag dies nicht tat. Zudem zeigten sich deutliche Änderungen des REM-Schlafes nach dem abendlichen Alkoholkonsum. Mäßiger Alkoholkonsum modifiziert die REM-Schlaf-Architektur durch eine reduzierte Anzahl schneller Augenbewegungen, eine geringere Dichte der schnellen Augenbewegungen und weniger Minuten REM-Schlaf in der ersten Hälfte der Nacht. Aus diesen Modifikationen des REM-Schlafes resultieren möglicherweise Gedächtnisbeeinträchtigungen für das zuvor erlernte kognitiv prozedurale Material.

Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang von prozeduralem Gedächtnis und Schlaf zeigt sich in der Analyse von Untersuchungen, die einen gedächtnisbegünstigenden Effekt des Schlafes nachweisen können. Es fällt auf, dass häufig solche Aufgaben trainiert werden, die man dem prozeduralen Gedächtnis zuordnen würde. Schlafabhängiges Lernen im Tierexperiment wird in der Regel sogar fast ausschließlich über prozedurale Gedächtnisaufgaben untersucht.

Atienza und Mitarbeiter (Atienza, Cantero & Stickgold, 2004) nehmen an, dass der gedächtnisbegünstigende Effekt des Schlafes durch eine schlafgebundene zunehmende Automatisierung von prozeduralen und perzeptuellen Lernvorgängen zustande kommt. Sie konnten zeigen, dass der Schlaf nach dem Training die willentliche Aufmerksamkeitszuwendung reduziert, die benötigt wird um die perzeptuelle Aufgabe erfolgreich auszuführen. Peigneux und Mitarbeiter (Peigneux, Laureys, Fuchs et al., 2003) nehmen übereinstimmend an, dass der REM-Schlaf in die Optimierung von Informationen höherer Ordnung über das zu lernende Material involviert ist.

Insgesamt scheint damit die Art des Lernens einen Zugang zur Erforschung des Wirkmechanismus zwischen Schlaf und Gedächtnisbildung zu ermöglichen.

### 2.3.3.3 Experimentelle Befunde, die gegen einen Zusammenhang von REM-Schlaf und Gedächtnis sprechen

Nach den bisher geschilderten Forschungen, die einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis nahe legen, existieren auch viele Theorien und Untersuchungen, die eine Wechselwirkung zwischen REM und Gedächtnisbildung bestreiten.

Der plausibelste Beleg dafür, dass REM und Gedächtnis unabhängig voneinander sind, ergibt sich aus dem Umstand, dass bestimmte Medikamente wie zum Beispiel trizyklische Antidepressiva, deren suppressive Wirkung auf den REM bekannt ist, keine Gedächtnisstörungen verursachen (Castaldo, Krynicki & Goldstein, 1974). Allerdings wurden in dieser Studie Wortpaarassoziationen als Lernaufgabe benutzt, eine Aufgabenart, die in mehreren Studien zum Zusammenhang von REM und Gedächtnis zu keinen Ergebnissen geführt hat. So konnte auch in einer Korrelationsuntersuchung gezeigt werden, dass die Retention von paarassoziierten Wortlisten schlechter nach solchem Schlaf ist, der einen höheren prozentualen REM-Anteil aufweist (Barret & Ekstrand, 1972).

Damit häuften sich zwanzig Jahre nach der Entdeckung und damit zwanzig Jahre, in denen der REM als prädestiniert für die Gedächtnisverarbeitung galt, Befunde, die keinen Hinweis dafür finden konnten, dass der REM in die Informationsverarbeitung involviert ist. Bis heute wird vereinzelt die Meinung vertreten, dass kein Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnisbildung existiert (Vertes & Eastman, 2000).

Vertes und Eastman (2000) argumentieren, dass die aus Tierexperimenten abgeleiteten Zusammenhänge zwischen paradoxem Schlaf und Gedächtnisbildung möglicherweise eher auf die Konfundierung mit sehr stressreichen Deprivationsparadigmen zurückzuführen sei. Eine ausführlichere Beschreibung dieses Sachverhaltes wird im noch folgendem Unterpunkt Methodenkritik vorgenommen. Weiterhin existieren Personen, bei denen in mehreren Nächten im Schlaflabor kaum REM-Schlaf aufgezeichnet werden konnte oder Patienten mit bilateralen Läsionen im Bereich der Pons, die eine vollständige Abwesenheit von REM zur Folge haben. Diese Personen und Patienten klagen nicht über Gedächtnisprobleme und haben auch keine messbaren Gedächtnisstörungen (Vertes & Eastman, 2000; Lavie, 1999)

Das wohl stärkste Argument gegen einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnisbildung ist der bereits angesprochene Umstand, dass Antidepressiva wie Monoamin-Oxidase-Hemmer (MAO), tricyclische Antidepressiva (TCA) und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), den REM - teilweise nahezu vollständig - unterdrücken (Überblick siehe Vogel, Buffenstein, Minter & Hennessey, 1990). Trotz der beispielsweise durch MAO hervorgerufenen Unterdrückung des REM für einige Monate bis

Jahre zeigten die Patienten keine Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen insbesondere der Gedächtnisbildung (Georgortas, McCue, Reisberg et al., 1989; Raskin, Friedman & DiMascio, 1983). In Bezug auf TCA, die zu Reduzierungen des REM führen, wird die Meinung vertreten, dass einige TCA zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führen, während aber andere keine Effekte auf die Gedächtnisbildung haben. Für SSRI konnte ebenfalls eine ausgeprägte Reduzierung der REM Dauer gezeigt werden, aber auch nach Einnahme dieser Substanzen konnten keine Gedächtnisbeeinträchtigungen beobachtet werden (Amado-Bocara, Gougoulis, Poirier Litte, Galinowski & Loo, 1995; Thompson, 1991).

Insgesamt existieren damit gute Argumente und Befunde für einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnisbildung, andererseits existieren aber auch gute Argumente und Befunde gegen einen solchen Zusammenhang. Diese unklare Datenlage führte dazu, dass auch andere Schlafstadien auf gedächtnisfördernde Eigenschaften hin untersucht wurden.

#### 2.3.3.4 Zusammenfassung REM und Gedächtnis

Insgesamt hat sich im Forschungsfeld „REM-Schlaf und Gedächtnis“ im Tierexperiment aber auch im Humanbereich gezeigt, dass der Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis aufgabenabhängig ist. Einige Untersuchungen zeigen klare Beeinträchtigungen nach REM Deprivationen bzw. Korrelationen zwischen Lern und REM-Schlaf Parametern, während andere keine Zusammenhänge zwischen REM und Gedächtnis aufzeigen können. Zum Beispiel scheint REM konsistent keine Effekte auf die Reproduktion von Wortlisten oder Paarassoziationen zu haben. Smith hat sich diese aufgabenspezifischen Effekte des REM näher angeschaut und gefunden, dass REM-Deprivation nach dem Training keinen Effekt auf deklarative/explicite Aufgaben wie Wortwiedererkennungsparadigmen oder den Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test hat. Dagegen ist jedoch die Performanz in impliziten/prozeduralen Aufgaben wie Wortstammernaufgaben und Turm von Hanoi beeinträchtigt (zit. nach Stickgold, 1998).

#### 2.3.4 Sequentielle Hypothese der Gedächtnisbildung im Schlaf

Nachdem die Erforschung des Zusammenwirkens von REM und Gedächtnisbildung in den 70iger Jahren uneindeutige Ergebnisse erbrachte, wurden auch andere Schlafstadien auf eine gedächtnisbildende Funktion hin untersucht. So wurde angenommen, dass es möglicherweise gar nicht der REM allein sei, der zur Gedächtniskonsolidierung beitrage. Ein typisches Hypnogramm einer Nacht zeigt einen rhythmischen (in der Regel fünfmaligen) Wechsel zwischen REM, Leichtschlaf- und Tiefschlafphasen. Da lange Zeit angenommen

wurde, die Leichtschlafstadien 1 und 2 würden nur deshalb durchlaufen werden, um in den Tiefschlaf 3 und 4 zu gelangen, wurde in erster Linie dem REM und den Tiefschlafphasen funktional Bedeutung zugemessen. So wurde für die Aufeinanderfolge von REM und Tiefschlafphasen eine gedächtnisbildende Funktion angenommen.

#### 2.3.4.1 Theorien eines Zusammenwirkens von SWS und REM an der Gedächtnisverarbeitung

Guidetta und Mitarbeiter (Guidetta, Ambrosini, Montagnese et al., 1995) und Gardner-Medwin & Kaul (1995) vertreten übereinstimmend eine sequentielle Hypothese der Gedächtnisverarbeitung im Schlaf, bei der die spezifische Aufeinanderfolge von SWS und REM wichtig für die Verarbeitung von Gedächtnisspuren ist. Hiernach existieren zwei Verarbeitungsphasen während des Schlafes, wobei die erste eine notwendige Voraussetzung für die zweite ist. Die erste Verarbeitungsphase erfolgt während des SWS und besteht in einem vorbereitenden Auswahlschritt in Form einer Schwächung nicht adaptiver Gedächtnisspuren, während in der zweiten Phase, die im REM lokalisiert wird, die verbleibenden Gedächtnisspuren unter besseren Bedingungen (noch einmal) gespeichert werden. Konkret bedeutet dies, dass beispielsweise das optimale adaptive Verhalten in einer bestimmten Aufgabe mit aversiven Reizen bei Ratten Vermeidung ist. Eine suboptimale Verhaltensweise in dieser Aufgabe wäre Furcht oder Flucht, wie sie von nicht lernenden Tieren gezeigt wird. Es wird jetzt angenommen, dass das Auftauchen der Vermeidungshandlung von der Schwächung oder Elimination der nicht adaptiven Verhaltensweisen profitiert. Deshalb wird im ersten Verarbeitungsschritt, der im SWS lokalisiert ist, das nur suboptimale Fluchtverhalten, also die nicht adaptiven Verhaltensweisen geschwächt, während damit auch eine relative Stärkung der adaptiven Verhaltensweise Vermeidung erfolgt. Im zweiten Verarbeitungsschritt, im REM lokalisiert, wird nun die passende Verhaltensweise verbessert abgespeichert (Guidetta et al., 1995). Die Autoren begründeten ihre Hypothese wie folgt: Im Wachzustand und im REM liegen ähnliche EEG Wellen vor, und dies legt nahe, dass auch ähnliche Prozesse wie Gedächtnisbildung und -konsolidierung geschehen; im Unterschied dazu bilden die Delta Wellen im SWS genau das entgegengesetzte Spektrum von EEG Aktivität und im Analogieschluss könnten sie auch eine entgegengesetzte Funktion haben, nämlich Schwächung von Gedächtnisinhalten. Ihre Annahmen können sie durch experimentelle Belege an Ratten unterstützen. Die wichtigsten Befunde waren, dass Ratten nach dem Training signifikant mehr Zeit im SWS verbrachten. Ratten, die ein bestimmtes Lernkriterium erreichten, wiesen schon in der ersten Stunden des Schlafes SWS-REM-Übergänge auf, während bei Ratten, die unter diesem Lernkriterium

blieben, die durchschnittliche Dauer von SWS-Wach-Übergängen während der Nach-Versuchs-Periode anwuchs.

Gardner-Medwin und Kaul (1995) entwickelten ihre Annahmen auf konnektionistischer Basis. Sie gehen davon aus, dass Gedächtnisspuren sich substantiell überlappen und es dadurch schnell zu einer Konfusion, d.h. dem Versagen bei der Unterscheidung sehr ähnlicher neuronaler Muster, kommen kann. Sie nehmen an, dass Mechanismen existieren, die automatisch operieren und solche Konfusionen reduzieren, indem die neuronalen Verbindungen distinkt stärker aktiviert werden, die nicht überlappende Gedächtnisspuren repräsentieren. Das geschieht über eine Aktivierung von Gedächtnisspuren im SWS, wobei auf neuronaler Ebene die überlappenden Anteile am stärksten aktiviert werden. Die starke Aktivierung führt zu einer selektiven Erschöpfung, d.h. verringerten Erregbarkeit der Neurone, die überlappende Anteile von Gedächtnisspuren repräsentieren, als Nacheffekt der Verarbeitungsphase I. Im nun nachfolgenden REM - der eigentlichen Konsolidierungsphase - werden die nicht überlappenden Anteile der Gedächtnisspuren, die distinkten Anteile, stärker erregt als die überlappenden, weil diese sich noch im Erschöpfungszustand befinden. Damit werden die nicht überlappenden Anteile der Gedächtnisspuren verbessert abgespeichert.

Weitere Hinweise zur Formulierung der These, dass unterschiedliche Schlafstadien an der Gedächtnisverarbeitung beteiligt sind, stammen aus der Endokrinologie (Stickgold, 1998). Von den vier wichtigsten neuromodulatorischen Systemen – Acetylcholin (ACh), Dopamin (DA), Norepinephrin (NE) und Serotonin – stehen alle bis auf DA unter strikter Regulation durch den Schlafzyklus. Einige Muster neuroendokriner Aktivität korrelieren mit bestimmten Schlafphasen. ACh ist auf einem minimalen Niveau während des SWS, aber maximal während des REM-Schlafs. Außerdem ist die ACh Konzentration im Hippocampus signifikant höher während des REM als während des Wachzustands, während die neocorticalen ACh Konzentration in beiden Zuständen gleich sind. Im Gegensatz dazu ist der SWS durch hohe NE und Serotonin Konzentrationen charakterisiert, welche während des REM nahezu auf null abfallen, aber während des Wachzustands höher als in jedem Schlafstadium sind (Stickgold, 1998). Dieselben Neuromodulatoren spielen wichtige Rollen in der Gedächtniskonsolidierung. Die Rolle von ACh in Lern- und Gedächtnisprozessen wird von Hasselmo und Bower (1993) im Überblick geschildert. Sie nehmen an, dass eine hohe ACh Konzentration die Enkodierung beeinflusst während eine niedrige den Abruf beeinflusst. Übertragen auf die differentielle Freisetzung während unterschiedlicher Schlafstadien würde



dies bedeuten, dass der REM die Bildung von neuen kortikalen Verbindungen erleichtert, während der SWS die Aktivierung von existierenden Erinnerungen erleichtert.

Insgesamt sind die theoretischen Annahmen zur Abhängigkeit der Gedächtnisbildung von der Aufeinanderfolge von REM und SWS noch sehr spekulativ und experimentell nur ansatzweise überprüft.

#### 2.3.4.2 Experimentelle Befunde für die sequentielle Hypothese der Gedächtnisverarbeitung im Schlaf

Es existieren allerdings auch einige experimentelle Befunde dafür, dass ein Zusammenspiel von SWS und REM bedeutend für die Verarbeitung von Gedächtnisinhalten ist. So konnten Stickgold und Mitarbeiter (Stickgold, Whidbee, Schirmer, Patel & Hobson, 2000) zeigen, dass die Übernachtverbesserung in der visuellen Diskriminationsaufgabe von Karni und Sagi (1993) proportional zu der Menge des SWS während des ersten Viertels der Nacht, genauso wie zu der Menge des REM während des letzten Viertels der Nacht war. In einem ersten Experiment wurden die Versuchspersonen entweder 3-12 h nach dem Training am selben Tag erneut in der Performanz dieser Aufgabe getestet oder 8-22,5 h nach dem Training am darauffolgendem Tag. In der Gruppe, die am Trainingstag erneut getestet wurde zeigte sich keine Verbesserung der Performanz. In der Gruppe, die am darauffolgenden Tag (nach einer Nacht Schlaf) getestet wurde, zeigten sich signifikante nächtliche Verbesserungen. Aber genauso wie in der Trainingstaggruppe variierte das Ausmaß der Verbesserung nicht mit der Länge des Training – Test – Intervalls. In einem zweiten Experiment untersuchten Stickgold und Mitarbeiter (Stickgold et al., 2000) 27 Versuchspersonen, von denen 14 Personen in der Experimentalgruppe am Abend in der Aufgabe trainiert wurden, während die übrigen Versuchspersonen in der Kontrollbedingung kein Training erhielten. Bei beiden Gruppen wurde der Schlaf polysomnographisch aufgezeichnet. Auch in dieser Untersuchung zeigten die Ergebnisse eine deutliche Übernachtverbesserung in der Experimentalbedingung relativ zur Kontrollbedingung. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Menge an REM-Schlaf und dem Ausmaß der Übernachtverbesserung, sowie eine tendenziell signifikante Korrelation zwischen der Menge von SWS und dem Ausmaß der Verbesserung. Bei einer Einteilung der Nacht in Viertel zeigte sich, dass die Verbesserung stark vom REM im letzten Viertel der Nacht (REM4) abhing, demgegenüber aber unabhängig von der Menge des REM in den drei vorauslaufenden Vierteln der Nacht war. Außerdem zeigte sich, dass die Verbesserung mit der Menge von SWS im ersten Viertel der Nacht (SWS1) korreliert, aber genauso wie beim

REM korreliert auch hier nicht der SWS in der verbleibenden Nacht mit der verbesserten Leistung in der Aufgabe. Eine mögliche Erklärung dieses Befundmusters wäre es, dass SWS1 und REM4 miteinander korreliert sind und nur eins von beiden kausal mit der Verbesserung in Beziehung steht. Dies war jedoch offensichtlich nicht der Fall, weil die beiden Schlafparameter nicht miteinander korrelierten. Dies bedeutet, dass das Übernachtslernen anscheinend auf Prozesse zurückzuführen ist, die während des SWS1 und anschließend während des REM4 ablaufen. Abgesehen von den bereits berichteten Daten zeigten sich keine weiteren Zusammenhänge zwischen Aufgabenverbesserungen und Schlafparametern. Die zeitliche Folge dieser Korrelationen legt einen Zwei-Phasen-Prozess von Gedächtnisverarbeitung nahe, der zuerst Tiefschlaf und dann REM benötigt. Diese Hypothese wird unterstützt durch den Befund, dass die Verbesserung sogar noch höher mit dem Produkt von SWS1 und REM4 korreliert (Stickgold et al., 2000). Offenbar tragen diese zwei Parameter, SWS1 und REM4, nicht unabhängig voneinander zu den Leistungsverbesserungen bei, sondern es ist die spezifische Kombination von ausreichend SWS1 und REM4, die den leistungsförderlichen Effekt bewirkt. Beispielsweise zeigte eine Versuchsperson, die insgesamt nur eine geringe Verbesserung über die Nacht erreichte, viel SWS1 aber nur wenig REM4. Das Produkt von beiden Parametern ist also höher mit der Verbesserung korreliert als einer von beiden allein. Einschränkend ist allerdings zu bemerken, dass in dieser Untersuchung streng genommen nicht die Wichtigkeit der spezifischen Aufeinanderfolge von Schlafstadien belegt wurde, denn tatsächlich sind SWS1 und REM4 ja durch andere Schlafstadien und mehrere Schlafzyklen voneinander getrennt.

Eine andere Untersuchung, die eine notwendige Aufeinanderfolge bestimmter Schlafstadien für die Gedächtnisverarbeitung nahe legt stammt von Gais und Mitarbeiter (Gais et al., 2000). Die Autoren verwendeten wiederum eine visuelle Diskriminationsaufgabe und konnten zeigen, dass eine Verbesserung der Diskriminationsleistung stark vom Schlaf abhing. Um den für die schlafbezogene Verbesserung verantwortlichen Prozess zu spezifizieren, verglichen sie die Effekte von frühem und spätem Schlaf. Der Vergleich von frühem und spätem Schlaf ist deshalb aufschlussreich, weil der frühe Schlaf zu einem großen Anteil aus SWS besteht, während der späte Schlaf verhältnismäßig viel REM beinhaltet. Gais und Mitarbeiter (Gais et al., 2000) testeten drei Gruppen. Die erste Gruppe lernte vor dem Schlaf und wurde nach der ersten Nachthälfte getestet. In dieser Gruppe liegt also das Retentionsintervall in einem Schlafabschnitt, der überwiegend durch SWS geprägt ist. Eine zweite Gruppe wurde ebenfalls nach der ersten Nachthälfte geweckt; diese Gruppe bekam nun mitten in der Nacht die Lernaufgabe, die am Morgen nach der zweiten Nachthälfte erneut

getestet wurde. In dieser Gruppe liegt also das Retentionsintervall in einem Schlafabschnitt, der überwiegend durch REM geprägt ist. Eine dritte Gruppe lernte vor dem Einschlafen und wurde erst am nächsten Morgen getestet. In dieser Gruppe liegt also das Retentionsintervall in der gesamten Schlafphase, die sowohl SWS als auch REM beinhaltet. Die Diskriminationsleistung verbesserte sich signifikant nach frühem Schlaf, verbesserte sich noch mehr nach einer ganzen Nacht Schlaf; im Unterschied dazu verbesserte sie sich nicht nach spätem Schlaf allein. Diese Ergebnisse zeigen, dass die prozedurale Gedächtnisverarbeitung von SWS Prozessen beeinflusst wird, und dass späterer REM-Schlaf einen das Lernen begünstigenden Effekt möglicherweise nur dann hat, wenn eine Vorverarbeitung während des SWS bereits stattgefunden hat. Die dreimal so große Verbesserung nach einer ganzen Nacht Schlaf im Vergleich zur Verbesserung nach frühem Schlaf deutet auf einen Zwei-Phasen-Gedächtnisprozess des Schlafes hin.

#### 2.3.4.3 Zusammenfassung zur sequentielle Hypothese zur Gedächtnisbildung im Schlaf

Insgesamt deuten die berichteten Befunde daraufhin, dass nicht nur ein einzelner Prozess für den gedächtnisfördernden Effekt des Schlafes verantwortlich ist. Es scheint mindestens zwei unterschiedliche Prozesse zu geben, die einander möglicherweise ergänzen. Diese könnten mit unterschiedlichen Schlafstadien assoziiert sein, wobei sowohl dem SWS als auch dem REM eine bedeutende Rolle zukommt. Beide referierten Untersuchungen legen darüber hinaus nahe, dass es sequentielle Abhängigkeiten zwischen den Schlafphasen in Bezug auf gedächtnisförderliche Effekt gibt. Die Identität und die genaue Beziehung dieser Prozesse muss in weiterer Forschungsarbeit jedoch noch spezifiziert werden. Zu diesem Zeitpunkt ist die sequentielle Hypothese zur Gedächtnisbildung im Schlaf noch spekulativ und nur wenig experimentell gestützt.

#### 2.3.5 Slow-Wave-Sleep und Gedächtnis

Neben dem REM und der Aufeinanderfolge von SWS und REM wurde und wird auch der SWS für sich allein genommen als Ursache für den gedächtnisbegünstigenden Effekt des Schlafes angesehen.

##### 2.3.5.1 Theorien zum Zusammenhang von Slow-Wave-Sleep und Gedächtnis

Ähnlich der theoretischen Ansätze zum Zusammenhang von REM und Gedächtnis, existieren auch – allerdings seltener – theoretische Ansätze zum Zusammenhang von SWS und Gedächtnis. Diese divergieren inhaltlich. So existieren einerseits die Theorien, die von

einer gedächtnisschwächenden Wirkung des SWS ausgehen (Gardner-Medwin & Kaul, 1995; Guidetta et al., 1995), wie sie im vorausgehenden Abschnitt bereits beschrieben wurden, andererseits aber auch Ansätze, die dem SWS eine konsolidierende Wirkung zuschreiben (Squire & Alvarez, 1995; Cai, 1995). Diese letzteren Ansätze sollen nun im folgenden näher beschrieben werden.

#### 2.3.5.1.1 Theorien einer konsolidierende Funktion des SWS

Bereits in den 70iger Jahren häuften sich Befunde, die nahe legten, dass neben dem REM auch anderen Schlafphasen eine gedächtnisbezogene Rolle zugeschrieben werden muss. So wiesen etwa Fowler und Mitarbeiter (Fowler, Colorado, Sullivan & Ekstrand, 1973) darauf hin, dass auch der SWS einen bedeutenden Beitrag an der Bildung von Gedächtnisinhalten hat, welcher möglicherweise sogar wichtiger als der des REM ist.

Cai (1995) nimmt an, dass der SWS in die Regulation von zwei Gehirnfunktionen involviert ist: emotionales Verhalten und Gedächtnis. Einen Beleg für diese Annahme sieht Cai darin, dass sich Gedächtnisbeeinträchtigungen nach SWS Deprivation nur bei emotionalen Aufgaben nicht bei nicht-emotionalen Aufgaben zeigen. Es sei allerdings bereits an dieser Stelle bemerkt, dass diese Behauptung zweifelhaft ist. Cai bezieht sich in Hinblick auf das emotionale Verhalten insbesondere auf Befunde aus der Schlafforschung bei depressiven Patienten. Beispielsweise führt er an, dass selektive Deprivation von SWS (Stage 4) bei Menschen zu depressiven bzw. hypochondrischen Zuständen führt (Agnew, Webb & Williams, 1967, zit. nach Cai, 1995), und dass depressive Patienten gewöhnlich durch kürzere SWS Dauern charakterisiert sind (Mendlewicz & Kerkhofs, 1991, zit. nach Cai, 1995). Für das Gedächtnis bezieht sich Cai darauf, dass die Dauer des SWS reduziert ist, wenn der Hippocampus geschädigt ist, aber nicht wenn der Neocortex geschädigt ist (Kim, Choi, Kim et al., 1971, zit. nach Cai, 1995), oder dass im Hippocampus die Stoffwechselrate während des SWS zunimmt während sie im Kleinhirn, Teilen des Thalamus und in der Schicht IV des Neocortex abnimmt (Ramm & Frost, 1983, zit. nach Cai, 1995). Cai (1995) nimmt an, dass während des SWS eine Anpassung des emotionalen Gleichgewichts und eine Verarbeitung von erworbenen emotionalen Erinnerungen stattfindet. Während des Wachzustands führt eine Ansammlung von beiläufig erlernten emotionalen Erinnerungen in den limbischen Strukturen zu einem unvermeidbaren Ungleichgewicht und zu einem desorganisierten emotionalen Verhalten, wie es etwa nach Schlafentzug zu beobachten ist. Während des Wachzustandes kann dieses Ungleichgewicht kurzfristig ausgeglichen werden. Um einen langfristigen Effekt zu erzielen sind jedoch weitere Prozesse notwendig, die während des SWS ablaufen.

Zusammenfassend nimmt Cai also an, dass der SWS zur Verhinderung eines emotionalen Ungleichgewichts notwendig ist, welches durch eine Ansammlung von emotionalen Erinnerungen während des Wachzustands hervorgerufen wird.

Es existieren allerdings auch Untersuchungen, die zeigen, dass NREM Sleep die Retention von nicht-emotionalem und REM die Retention von emotionalem Material erleichtert (Griesser, Greenberg & Harrison, 1972; Wagner, Gais & Born, 2001). Auch die Annahme eines zunehmenden emotionalen Ungleichgewichts durch die Akkumulation von emotionalen Erinnerungen erscheint spekulativ.

Eine bedeutendere Theorie zur konsolidierenden Funktion des SWS ist von Squire und Alvarez (1995). Sie nehmen an, dass während des SWS Gedächtnisinhalte reaktiviert werden. Diese Reaktivierung ist Teil eines graduellen Prozesses, in dem Gedächtnisinhalte von den für die Enkodierung wichtigen Strukturen im Gehirn wie dem Hippocampus zu den letztendlichen Speicherorten im temporalen Neocortex transferiert werden. Als Beleg für diese Annahme ziehen sie den Umstand heran, dass die Effektivität neuronaler Übertragbarkeit in den hippocampalen Schaltkreisen während des SWS größer ist als während des REM oder während des Wachzustands, gleichzeitig aber die neuronale Plastizität in denselben Schaltkreisen während des SWS reduziert ist. Das bedeutet, dass die Erregung im Hippocampus während des SWS schnell übertragen wird, ohne dass die gespeicherten Repräsentationen verändert werden. Neurophysiologisch könnte dieser Mechanismus nach Chrobak und Buzsáki (1994) folgendermaßen vor sich gehen:

Während des SWS entladen die CA3 und CA2 Zellen des Hippocampus in synchronen „high frequency population bursts“, was zu einer zunehmenden Aktivität in tieferschichtigen hippocampalen Neuronen mit Zielstrukturen wie zum Beispiel dem entorhinalen Cortex führt. Unterstützt werden die Annahmen von Squire und Alvarez (1995) weiterhin durch eine Untersuchung (Wilson & McNaughton, 1994), die zeigt, dass ein Verbund von hippocampalen Neuronen, der während des explorierenden Verhaltens zusammen feuert, während des nachfolgenden SWS eine hohe Wahrscheinlichkeit hat, wiederum zusammen zu feuern.

Diese konsolidierende Theorie des SWS bildet einen theoretischen Rahmen der Fragestellungen, die innerhalb dieser Arbeit untersucht werden. Aus diesem Grund soll die Entwicklung der vorauslaufend bereits kurz geschilderte Theorie im folgenden ausführlicher dargestellt werden.

Der Hippocampus spielt eine wichtige Rolle bei der Enkodierung und Konsolidierung von Informationen. Läsionen des Hippocampus und der umliegenden Gebiete können neben

anterograden Gedächtnisbeeinträchtigungen auch zu einer retrograden Amnesie führen, die durch einen temporalen Gradienten (Albert, Butters & Levin, 1979; Ribot, 1881) gekennzeichnet ist. Der temporale Gradient der retrograden Amnesie bezeichnet den Umstand, dass Erinnerungen um so besser gespeichert sind, je mehr Zeit verstrichen ist, was sich darin zeigt, dass Gedächtnisinhalte der unmittelbaren Vergangenheit vor einem schädigendem Ereignis eher vergessen werden, als Gedächtnisinhalte die längere Zeit zurückliegen wie beispielsweise Kindheitserinnerungen. Der Hippocampus ist also offenbar wichtig für die ursprüngliche Einspeicherung einer Erinnerung, und eine relativ junge Erinnerung ist immer noch vom Hippocampus abhängig; mit der Zeit jedoch wird die Erinnerung immer unabhängiger vom Hippocampus (Zola-Morgan & Squirre, 1993). Anscheinend findet je mehr Zeit nach dem Lernen vergeht eine graduelle Reorganisation innerhalb der Langzeitgedächtnisspeicher statt, wobei sich die Wichtigkeit der hippocampalen Formation für die Erinnerung zunehmend verringert, und sich statt dessen ein permanentes Gedächtnissystem entwickelt, das unabhängig von dieser hippocampalen Region ist. Dieser Prozess wird in der vorliegenden Arbeit als Gedächtniskonsolidierung bezeichnet. Squire und Alvarez (1995) nehmen für diesen Prozess folgende neurophysiologische Grundlage an: Sie gehen davon aus, dass die Speicherorte der Erinnerungen im Neocortex lokalisiert sind, und dass die Konsolidierung daher eine Art von Interaktion zwischen Neocortex und Hippocampus beinhalten muss. Die hippocampalen Synapsen können sich schnell ändern, was insbesondere das Phänomen der Langzeitpotenzierung (LTP) zeigt, während die neocortikalen Synapsen sich langsamer verändern. Die Autoren nehmen an, dass Konsolidierung darin besteht, dass das hippocampale System wiederholt Repräsentationen im Neocortex reaktiviert. Dies führt möglicherweise zu starken Verknüpfungen zwischen den betreffenden corticalen Strukturen, und diese Verknüpfungen stellen dann das von dem hippocampalen System unabhängige Gedächtnis dar. Fakten und Ereignisse, die permanent gespeichert werden, werden dann graduell durch den Konsolidierungsprozess in das schon existierende System im Neocortex eingebaut. Wenn dieser Konsolidierungsvorgang aber permanent und anhaltend geschieht, dann würden sich die Gedächtnisinhalte während der Reaktivierungsprozesse ständig ins Bewusstsein drängen; dies ist aber offensichtlich nicht der Fall und wäre auch hochgradig unfunktional. Eine Reaktivierung der Gedächtnisinhalte während des Schlafes jedoch löst dieses Problem, da hier das bewusste Erleben weitgehend ausgeschaltet ist, oder zumindest nicht für die momentane Informationsverarbeitung benötigt wird. Einige theoretische Annahmen untermauern diese These zur Gedächtnisbildung im SWS und werden im folgenden kurz dargestellt:

Erstens spekuliert Buzsáki (1998) am Beispiel des entorhinalen-hippocampalen Systems, dass eine mögliche Funktion des Schlafes, die Konsolidierung und Aufrechterhaltung der synaptischen Konnektivität in kortikalen Strukturen ist, die ursprünglich im wachen Gehirn geformt wurde. Er nimmt an, dass die verhaltensabhängigen elektrischen Änderungen im Hippocampus - theta und sharp wave assoziierte Zustände - möglicherweise einem Zwei-Phasen-Prozess der Informationsspeicherung dienen (Buzsáki, 1989). Im wachen Gehirn erreicht die Information über die externe Welt den Hippocampus über den entorhinalen Cortex, während im schlafenden Gehirn der Informationsfluss umgekehrt verläuft:

Phase 1: Während des thetaassoziierten Explorationsverhaltens kodieren Aktivierungen vom entorhinalen Cortex Repräsentationen in den CA3 Pyramidenzellen. Hier wird die Information zeitlich beschränkt gehalten.

Phase 2: Während "consummatory" Verhaltens, besonders während des SWS werden „sharp wave bursts“ von den CA3 Pyramidenzellen initiiert, in denen die Information temporal gehalten wurde.

Die strukturierten und starken "sharp waves", die in die CA1 Region und in tiefere Schichten des entorhinalen Cortex eindringen, haben möglicherweise die Funktion die gespeicherten Informationen in die kortikalen Netzwerke zu transferieren. Dieser postulierte Zwei-Phasen-Prozess der hippocampalen Informationsspeicherung muss in zukünftigen Untersuchungen noch experimentell bestätigt werden; bisher konnten nur wenige Vorhersagen des Modells überprüft werden (Buzsáki, 1998). In einer Untersuchung von Pelletier und Mitarbeiter (Pelletier, Apergis & Pare, 2004) wurde mit drei unterschiedlichen methodischen Ansätzen die reziproke Informationsübertragung zwischen Hippocampus und Neocortex überprüft. Sie konnten nur wenige Belege für eine Informationsübertragung durch die "sharp waves" finden. Insgesamt schließen sie aus ihren Ergebnissen, dass die rhinalen Cortices mehr sind als eine Übertragungsstation zwischen Neocortex und Hippocampus, sondern eher ein Filtermechanismus darstellen, dessen Eigenschaften noch identifiziert werden müssen.

Zweitens glaubt Maquet (2001), dass solche Reaktivierungen die Anpassung von interzellularen Verbindungsstärken zwischen den Elementen des Netzwerks und der Aufnahme von neuen Erfahrungen ins Langzeitgedächtnis erlauben. Er konnte zeigen, dass neuronale Entladungsmuster bestimmter Wacherfahrungen sich im nachfolgenden Schlaf, besonders im SWS, widerspiegeln. Obwohl diese Untersuchungen auf dem Weg zu einer besseren Charakterisierung der neuronalen Entladungen in der hippocampalen Formation

während des Schlafs bei trainierten Ratten sind, gibt es nach Maquet (2001) keinen Beweis dafür, dass diese neuronalen Aktivitäten tatsächlich die Verhaltensadaptation an die neue Umgebung verbessern. Zudem führt er auch eine Untersuchung an, die zeigt, dass Entladungsmuster multipler hippocampaler Einheiten, die einige Minuten Wacherfahrungen reflektieren, während des nachfolgenden REM reproduziert werden (Louie & Wilson, 2001). Insgesamt warnt Maquet (2001) also auch davor, die geschilderten Ergebnisse als definitiven Beweis für die Beteiligung des Schlafes an Gedächtnisprozessen anzusehen.

Drittens stellen Hinton und Dayan (1995) eine weitere sehr ähnliche neurophysiologische Theorie von Zyklen reziproker Kommunikation während einer Nacht, hier jedoch hinsichtlich eines Zusammenspiels von SWS und REM, in einem "Schlaf-Wach-Algorithmus" für unbeaufsichtigtes Lernen vor. Wenn man simulierte neuronale Netze verwendet, aktiviert der Algorithmus „bottom-up Erkennungsverbindungen“ während der Wachphase, um Repräsentationen von Inputs in einer oder mehreren versteckten Schichten zu produzieren. Während der Schlafphase versuchen „top-down generative Verbindungen“ das originale Signal in den Eingangsschichten wieder herzustellen. Stickgold (1998) nimmt nun an, dass während Wach und REM (Hintons Wach) Information vom Cortex (Eingangsschicht) zum Hippocampus (versteckte Schicht) geleitet wird, wo dann eine Repräsentation der originalen sensorischen Information erstellt wird. Später wird die Information während des SWS (Hintons Schlaf) vom Hippocampus zurück zum Cortex geleitet.

Insgesamt scheint der endogene graduelle Prozess durch den Gedächtnisrepräsentationen durch anhaltende Reaktivierungen in den Neocortex transferiert werden, eine mögliche Erklärung der gedächtnisfördernden Wirkung des Schlafes darzustellen. Die experimentelle Überprüfung, der geschilderten Annahmen soll im folgenden ausführlicher erläutert werden.

#### 2.3.5.2 Experimentelle Befunde für einen Zusammenhang zwischen SWS und Gedächtnis

Im folgenden sollen beginnend Befunde geschildert werden, die die vorauslaufend beschriebenen theoretischen Annahmen stützen, soweit dies nicht bereits geschehen ist. So ist eine Voraussetzung dieser Theorien, dass die Effektivität der neuronalen Übermittlung innerhalb der hippocampalen Schaltkreise während des SWS größer als während des REM oder während des Wachzustands ist. Winson und Abzug (1977) konnten zeigen, dass die Anzahl von Neuronen, die monosynaptisch auf einen elektrischen Stimuli antworten, im Gyrus dentatus des Hippocampus relativ klein ist, wenn die Ratte wach ist, aber viel größer wenn sich die Ratte im SWS oder REM befindet. Für das CA-1 Feld des Hippocampus



konnten sie darüber hinaus zeigen, dass die trisynaptischen Populationsantworten wesentlich kleiner während des REM oder während des Wachzustands waren, als während SWS. An dieser Stelle muss allerdings angemerkt werden, dass es sich bei dem im Tierexperiment untersuchtem SWS in der Regel um den im Humanbereich mit NREM zusammengefassten Schlaf handelt, so dass hier auch eine leichte bis mittlere Schlaftiefe mit eingeht. In einer weiteren Arbeit konnten Winson und Abzug (1978) zeigen, dass die granulären Zellmembranen des Gyrus dentatus relativ hyperpolarisiert waren, während die Ratten motorisch ruhig aber wach waren; im Unterschied dazu wurden die gleichen Membranen während des SWS durch ein Bombardement an neuraler Aktivierung tonisch erregt. In jüngerer Zeit entdeckten Chrobak und Buzsaki (1994) – wie bereits im vorausgehendem Abschnitt referiert - das Vorherrschen einer wichtigen Aktivität in der hippocampalen Formation während des SWS. Die Autoren untersuchten die Aktivität von Neuronen innerhalb der medialen retrohippocampalen Regionen (Subiculum, Praesubiculum, Parasubiculum, medialer entorhinaler Cortex). Sie entdeckten eine signifikante Änderung der elektrischen Aktivität in diesen Hirnregionen, die sie als „sharp wave“ Zustände beschrieben, was bedeutet, dass viele Zellen in periodisch auftretenden synchronen Salven entladen. Diese Wellenform entspricht auf der Verhaltensebene Zuständen wacher Unbeweglichkeit und lässt sich auch im SWS ableiten, nicht jedoch im aktiven Wachzustand und im paradoxem Schlaf. Die Autoren nehmen an, dass diese Aktivität eine wichtige Rolle in der Gedächtniskonsolidierung spielt. Staba und Mitarbeiter (Staba, Wilson, Fried & Engel, 2002) zeichneten über Tiefenelektroden zu medizinischen Diagnosezwecken Entladungen hippocampaler Neurone beim Menschen auf. Die mittlere Feuerungsrate von Populationen einzelner Neurone war signifikant höher während des SWS oder während des Wach als während des REM-Schlafes. Zudem waren die explosionsartigen Entladungen "burst firing" signifikant größer während des SWS im Vergleich zu Wach oder REM. Die Autoren nehmen an, dass die synchronisierten Zustände während des SWS und die assoziierten hochfrequenten Explosionsentladungen möglicherweise gleiche Funktionen wie im nicht-primaten Hippocampus haben, wo explosionsartige Entladungen zu synaptischen Modifikationen in hippocampalen Schaltkreisen und in hippocampalen Projektionen zu neocortikalen Zielstrukturen führen. Die beschriebenen Befunde stützen damit die theoretische Annahme, dass eine Reaktivierung gespeicherter Repräsentationen im Hippocampus während des SWS geschieht, und dass diese leicht durch den Hippocampus übertragen werden kann, ohne dass die gespeicherten Repräsentationen modifiziert werden.

Einen der ersten Hinweise auf eine Reaktivierung gespeicherter Repräsentationen im Hippocampus während des SWS lieferte eine Untersuchung von Wilson und McNaughton (1994). Die Autoren haben Aktivitätskorrelationen von gleichzeitig aufgezeichneten Verbänden hippocampaler Zellen bei drei Ratten während eines räumlichen Verhaltenstests und während des SWS, der diesem Training vorausging bzw. ihm nachfolgte, untersucht. Mit dieser Multielektroden-Aufzeichnungstechnik wird die Aktivität von 50 bis 100 einzelnen Zellen in der Area CA1 des Hippocampus gleichzeitig überwacht. Zellen, die gemeinsam feuern, wenn das Tier einen bestimmten Platz der Umgebung besetzt, zeigen eine zunehmende Tendenz, während des nachfolgenden Schlafes, speziell während der ersten NREM-Schlaf Episode (Wilson, 1996), zusammen zu feuern, im Vergleich zu der Nacht, die dem Training vorausging. Dieser Effekt könnte von der synaptischen Modifikation während des Wacherlebens stammen.

Aber auch eine Korrelationsstudie mit Verhaltensdaten deutet auf einen Zusammenhang zwischen verbalen Lernaufgaben und SWS hin (Latash & Manov, 1975 zit. nach Rotenberg, 1992b). Die gesamte Untersuchung gliedert sich in drei aufeinanderfolgende Experimente. Das Ziel des ersten Experiments war es, zu zeigen, dass eine Nacht Schlaf einen positiven Einfluss auf die Retention von Lernmaterial hat, welches unmittelbar vor dem Schlaf gelernt wurde, im Vergleich zum Lernen vor einer korrespondierenden Wachperiode. Dieser positive Einfluss von Schlaf auf das Erlernen von zwei Listen verbalen Materials konnte bestätigt werden. Die Versuchspersonen erlernten eine Liste sinnvoller Trigramme (Worte bestehend aus drei Buchstaben, Konsonant-Vokal-Konsonant) und eine Liste sinnleerer Trigramme. Besonders deutlich war der positive Einfluss des Schlafes auf die Retention der nicht-sinnvollen Trigramme im Vergleich zu den Worten. Die Autoren schlossen hieraus, dass nicht sinnvolles Material, welches keine Assoziationen hervorrufen, eines zusätzlichen Assimilationsprozesses bedarf, der während des Schlafes stattfindet. Im zweiten Teil der Untersuchung gebrauchten Latash und Manov nur die nicht sinnvollen Trigramme. Dieses Experiment teilte sich in unterschiedliche Bedingungen: Zuerst lernten die Versuchspersonen die Trigramme unmittelbar vor dem Nachtschlaf und die Retention wurde nach experimentellem Erwecken nach den ersten zwei Schlafzyklen getestet. In der zweiten Bedingung dieses Experiments wurden die Versuchspersonen nach den ersten zwei Schlafzyklen erweckt, woraufhin der Lernprozess stattfand. Die Retention wurde in dieser Bedingung nach dem natürlichen morgendlichen Erwachen getestet. Während der ersten zwei Schlafzyklen dominiert der Delta-Schlaf, während der letzten beiden Schlafzyklen dominiert der REM. So konnte der Einfluss von Delta-Schlaf und REM separat untersucht werden. Die

Autoren fanden primär einen hervorstechenden positiven Effekt des Delta-Schlafes auf die Retention. REM hatte auch einen Einfluss auf die Retention, allerdings war dieser weniger eindeutig: Die Retention war auch nach der zweiten Nachthälfte höher im Vergleich zum Lernen vor einem korrespondierenden Wachintervall, aber es zeigten sich keine Korrelationen zwischen dem Ausmaß der Retention und dem prozentualen REM-Anteil. In einem dritten Experiment versuchten die Autoren den Einfluss von REM auf die Gedächtnisverarbeitung während des Schlafes zu untersuchen. Insgesamt schlussfolgern die Autoren, dass der positive Effekt von Delta Schlaf auf die Retention abhängig vom REM ist. Für einen ausführlicheren Überblick über die Untersuchungen siehe Latash und Manov (1975).

Befunde aus den folgenden Untersuchungen des Schlafes hirngeschädigter Patienten könnten ebenfalls auf einen Zusammenhang von SWS und Gedächtnis hindeuten. Clausen und Mitarbeiter (Clausen, Sersen & Lidsky, 1977) konnten zeigen, dass Patienten mit Down-Syndrom zwar genauso viel Zeit im REM verbrachten wie nach Alter und Geschlecht gepaarte Kontrollprobanden, dass aber die Patienten signifikant mehr Zeit in Stage 4 verbrachten als die Kontrollprobanden. Dieses Ergebnis könnte als Kompensationseffekt betrachtet werden. Allerdings konnte im Tierexperiment an genetisch veränderten Mäusen (Mäusemodelle von Down-Syndrom) gezeigt werden, dass sich die Anzahl der paradoxen Schlafepisoden verringerte und die paradoxe Schlaflatenz zunahm. Zudem zeigte sich nach totaler Schlafdeprivation dieser Mäuse weder SWS noch REM Rebounds (Colas, London, Gharib, Cespuglio & Sarda, 2004). Feldman (1971) untersuchte den Schlaf einer Patientin mit locked-in Syndrom und fand eine starke Abnahme von REM-Schlaf und nur sehr wenig Stage 4 Schlaf. Die starke Abnahme des REM-Schlafes wird der reduzierten Muskelaktivität und der generellen Unbeweglichkeit zugeschrieben. Der herabgesetzte SWS Anteil könnte möglicherweise auf eine geringere kognitive Beanspruchung auch im Sinne deklarativer Gedächtnisbildung zurückzuführen sein.

Weiterhin existieren vereinzelte Untersuchungen deren überraschende nicht hypothesenkonforme Befunde einen Einfluss von SWS auf das Gedächtnis nahe legen. Beispielsweise konnten Fowler und Mitarbeiter (Fowler et al., 1973) zeigen, dass die Gedächtnisleistung nach einem Intervall mit relativ viel REM schlechter ist als die Gedächtnisleistung nach einem Intervall mit relativ viel SWS.

Insgesamt unterstützen die geschilderten experimentellen Befunde die Annahme, dass der SWS einen Einfluss auf die Gedächtnisverarbeitung hat. Auch für den SWS gilt, dass sein Beitrag an der Gedächtnisbildung aufgabenspezifisch zu sein scheint. So unterstützen insbesondere Untersuchungen aus dem Humanbereich die Annahme, dass der SWS wesentlich

an der Verarbeitung von (hippocampal vermittelten) deklarativen episodischen Erinnerungen beteiligt ist.

### 2.3.5.3 Experimentelle Befunde gegen einen Zusammenhang zwischen SWS und Gedächtnis

Es existieren allerdings auch Untersuchungen, die eine Rolle des SWS an der Gedächtnisbildung in Frage stellen. In einer Explorationsuntersuchung unter Verwendung von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird der regionale zerebrale Blutfluss gemessen und dazu genutzt, die neuronale Aktivität und deren Verteilung während des menschlichen Schlafes einzuschätzen (Maquet, Degueldre, Delfiore et al., 1997). Es zeigte sich, dass die neuronale Aktivität während des SWS im rechten mediotemporalen Cortex und im Precuneus – möglicherweise gedächtnisrelevante Strukturen – stark abfällt. In dieser Studie wird vermutet, dass der Precuneus, die Aktivität ist auch im REM hier eher niedrig, für das Vorhandensein von Bewusstsein eine Rolle spielt.

### 2.3.6 Konsolidierung prozeduraler und deklarativer Gedächtnisinhalte im Schlaf

Nachdem die Forschung zu einzelnen Schlafstadien - insbesondere dem REM - und Gedächtnisbildung zu einer Fülle von Untersuchungen mit teilweise inkonsistenten Ergebnissen geführt hat, wurden vermehrt Theorien aufgestellt, die von einer gestuften Verarbeitung der Gedächtnisinhalte im Schlaf ausgehen (siehe "Sequentielle Hypothese der Gedächtnisbildung im Schlaf"). Ein weiterer Forschungsansatz, der sich aus dieser Situation entwickelt hat, ist die Annahme, dass unterschiedliche Gedächtnisinhalte in unterschiedlichen Schlafstadien verarbeitet werden. Es wird beispielsweise primär von einem Zusammenhang zwischen der Verarbeitung deklarativer Gedächtnisinhalte und dem SWS einerseits und der Verarbeitung prozeduraler Gedächtnisinhalte und dem REM andererseits ausgegangen (Dotto, 1996; Plihal & Born, 1997).

Bevor ausführlicher auf diesen Forschungsansatz eingegangen wird, soll an dieser Stelle nochmals angemerkt werden, dass die Unterscheidung „prozedural – deklarativ“ so in der Literatur nicht beschrieben ist (siehe "Inhaltliche Unterteilung von Gedächtnis"). Das prozedurale Gedächtnis wird neben dem Priming und einfachen Konditionierungsvorgängen zum nicht-deklarativen Gedächtnis gezählt, das dem deklarativen Gedächtnis gegenübersteht. Die hier getroffene Unterscheidung von Gedächtnisarten lässt sich auch mit den Begriffen explizites und implizites Gedächtnis beschreiben. In einer Untersuchung (Plihal & Born, 1999b) konnte die Unterscheidung prozedurales Gedächtnis versus deklaratives Gedächtnis

auf die Unterscheidung deklaratives Gedächtnis versus nicht-deklaratives Gedächtnis ausgeweitet werden.

Die beiden vorauslaufend beschriebenen Studien von Wilson und McNaughton (1994) und von Karni und Mitarbeiter (Karni et al., 1994) werden häufig als Belege dafür herangezogen, dass im REM eher eine Verarbeitung von nicht deklarativen/prozeduralen Gedächtnisinhalten stattfindet, während im SWS eher deklaratives Wissen verarbeitet wird. Diese gut bestätigte Unterscheidung der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten (Squire, 1987, 1992) wird damit auch für die während des Schlafes ablaufenden Prozesse in unterschiedlichen Schlafstadien getroffen. Eine Untersuchung dieser Annahme zeigt, dass Versuchspersonen nach totalem Schlafentzug sowie auch nach REM Deprivation (Deprivation der letzten zwei Phasen der Nacht) Beeinträchtigungen bei nicht-deklarativen Aufgaben (Priming, Turm von Hanoi, Corsi Block Tapping Test) zeigten während keine Beeinträchtigungen bei deklarativen Aufgaben (Worterkennungsaufgabe, Rey-Osterrieth) festgestellt wurden (Dotto, 1996; Smith, C., 1995).

Eine andere Studie (Plihal & Born, 1997), die die Rolle des frühen nächtlichen Schlafes (dominiert von SWS) und des späten nächtlichen Schlafes (dominiert von REM) auf die Bildung von deklarativen und prozeduralen Gedächtnisinhalten untersucht, soll nachfolgend ausführlich beschrieben werden:

Aufgrund der ungleichen Verteilung von SWS und REM in der ersten und zweiten Nachthälfte nehmen die Autoren an, dass die prozedurale Gedächtnisbildung mehr vom Schlafentzug der zweiten Nachthälfte beeinflusst werden sollte (insbesondere REM – Entzug), während die deklarative Gedächtnisbildung mehr vom Schlafentzug der ersten Nachthälfte beeinflusst werden sollte (insbesondere SWS – Entzug). Gesunde junge Männer wurden im Abruf einer paarassoziierten Wortliste – deklaratives Gedächtnis - und in einer Spiegelspuraufgabe – prozedurales Gedächtnis - bis zu einem bestimmten Lernkriterium trainiert. Der Abruf wurde nach einem 3 Stunden Intervall von entweder frühem Schlaf (SWS) oder spätem Schlaf (REM) oder nach korrespondierenden Wachintervallen untersucht. Grundsätzlich zeigte sich, dass ungestörter Schlaf den Abruf von paarassoziierten Wortlisten und die Ausführung von Spiegelspuraufgaben im Vergleich zu einem korrespondierend langem Wachintervall während der Retentionsphase verbessert. Nach dem frühen und späten Schlaf hat sich der *Abruf von Worten* stark verbessert verglichen mit dem Abruf des letzten Trainingdurchgangs vor dem Schlaf. Diese Verbesserung war merklich größer nach frühem Schlaf (SWS) als nach spätem Schlaf (REM). Die Verbesserung des Abrufs zeigte sich auch nach den Wachintervallen, aber ohne Differenzen zwischen frühem und spätem

Wachintervall. Für die *Spiegelspuraufgabe* zeigten sich hinsichtlich der Wachintervalle sehr ähnliche Resultate. Nach beiden Wachintervallen zeigten sich Verbesserungen des Abrufs im Vergleich zum letzten Trainingsdurchgang und zwar hinsichtlich der zeitlichen Dauer der Aufgabendurchführung und der Fehlerzeit. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Abruf zwischen dem frühen und dem späten Wachintervall. Auch in beiden Schlafbedingungen zeigten sich Verbesserungen des Abrufs im Vergleich zum letzten Abruf im Trainingsteil und auch hier hinsichtlich der Zeichenzeit und auch hinsichtlich der Fehlerzeit. Die beiden Schlafbedingungen unterschieden sich allerdings untereinander: Die Verbesserung der Fehlerzeit unterschied sich nicht zwischen den beiden Abrufzeitpunkten, aber die Zeit, die zum Zeichnen benötigt wurde, verkürzte sich nach den späteren Schlafintervall signifikant im Vergleich zum frühen Zeitintervall. Insgesamt werden die Effekte des Schlafes auf das Gedächtnis stark beeinflusst durch die Periode des nächtlichen Schlafes (spät versus früh) und durch die Art der Gedächtnisaufgabe (deklarativ versus nicht deklarativ). Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse in dem Sinne, dass der REM die Bildung nicht-deklarativer Gedächtnisinhalte erleichtert, während der SWS die Bildung deklarativer Gedächtnisinhalte erleichtert (Plihal & Born, 1997). In einer Folgeuntersuchung konnten Plihal und Born (1999b) die Ergebnisse mit einer Aufgabe zum räumlichen Gedächtnis (deklaratives Gedächtnis) und einer Wortstamm Primingaufgabe (nicht-deklaratives Gedächtnis) replizieren. Offenbar trägt der SWS zur Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei, und zwar unabhängig davon, ob es sich um verbales oder nonverbales Lernmaterial handelt, während der REM zur Konsolidierung von prozeduralen Gedächtnisinhalten und Priming beiträgt, in diesem Sinne dem non-deklarativen Gedächtnis.

Neben der Dominanz von Tiefschlaf und der damit einhergehenden Deltaaktivität im EEG unterscheidet sich die frühe nächtliche Schlafphase von der späten – Dominanz von REM - in der Körpertemperatur und der Aktivität zahlreicher hormoneller und Transmittersysteme (Born & Fehm, 1998, 2000). Während des frühen Schlafes fällt die Freisetzung von Adrenocorticotropin (ACTH) und die Freisetzung von Cortisol auf ein Minimum ab, während die Freisetzung des Wachstumshormons (GH) ein Maximum erreicht. Während des späten Schlafes erreicht die Freisetzung von ACTH und Cortisol dagegen ein Maximum und die Konzentration von GH fällt auf ein Minimum ab.

Eine besondere Rolle nimmt in diesem Zusammenhang das Hypothalamus – Hypophysen - Nebennierenrindensystem (HHN-System) und die durch dieses System regulierte Cortisolfreisetzung ein (Plihal & Born, 1999a). Während der Wachphase besteht die hauptsächliche Funktion dieses Systems in der Ausschüttung von Glukokortikoiden von den

Nebennierendrüsen bei Stress. Glukokortikoide üben starke Feedbackaktionen auf den Hippocampus und angrenzende limbische Strukturen aus, welche dicht mit Kortikoid Rezeptoren gepackt sind. Untersuchungen aus dem Humanbereich behandeln immer häufiger Beeinträchtigungen des Gedächtnisses nach Stress oder Glukokortikoid Verabreichung (Markowitsch, 2003b). Diese Studien legen nahe, dass nur das hippocampusvermittelte deklarative Gedächtnis durch Glukokortikoidfreisetzung beeinträchtigt wird. Beim Menschen ist das HHN-System während des frühen nächtlichen Schlafes einer aktiven Hemmung unterworfen (Born & Fehm, 1998). Diese Hemmung setzt mit dem Einschlafen ein und dauert etwa die ersten 3 Stunden des nächtlichen Schlafes an, mit besonders starker Ausprägung in den Tiefschlafphasen. Plihal und Born (1999a) nehmen an, dass die natürliche Hemmung der Glukokortikoidfreisetzung während des frühen nächtlichen Schlafes zur Unterstützung der deklarativen Gedächtnisbildung während dieser Schlafenszeit dient. Sie zeigen, dass moderat angehobene Plasmaglukokortikoid Konzentrationen während des frühen nächtlichen Schlafes über die Verabreichung von Kortisol die Konsolidierung von paarassoziierten Worten beeinträchtigen. Die Effekte von Kortisol in hippocampalen Strukturen sind das Resultat einer Balanceaktion von zwei Rezeptorsystemen: Mineralokortikoidrezeptoren (MR) und Glukokortikoidrezeptoren (GR). Durch die Blockierung von MR kann gezeigt werden, dass der helfende Gedächtniseffekt der Nebennierenausschüttung während des frühen nächtlichen Schlafes in einer Inaktivierung von Glukokortikoidrezeptoren besteht und unabhängig vom Zustand der MR Aktivität ist. Die Blockierung von Mineralokortikoidrezeptoren durch Canrenoate beeinflusst das Gedächtnis nicht, was darauf schließen lässt, dass die Inaktivierung von Glukokortikoidrezeptoren eine unerlässliche Voraussetzung für die Gedächtniskonsolidierung während des frühen nächtlichen Schlafes ist. In einer ergänzenden Untersuchung (Plihal, Pietrowsky & Born, 1999) wurde ebenfalls die selektive Beeinträchtigung im Abruf deklarativer Erinnerungen nach dem Retentionsschlaf der ersten Nachthälfte gefunden, wenn der selektive Glukokortikoidrezeptor Agonist Dexamethasone sieben Stunden vor dem Lernen verabreicht wurde. In dieser Studie war die Verschlechterung im Wortabruf sogar noch ausgeprägter, obwohl nach der Verabreichung nur geringe Mengen des synthetischen Glukokortikoids die Zielorte im Hirn erreicht haben sollte.

In einer kürzlich erschienen Untersuchung von Gais und Born (2004) konnte gezeigt werden, dass niedrige Acetylcholinlevel während des SWS einen negativen Einfluss auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung haben. Während des SWS findet deklarative Gedächtniskonsolidierung statt, wie vorauslaufend beschrieben, und die Acetylcholinlevel im Hippocampus erreichen im SWS ihr Minimum. Es wird angenommen, dass die geringe

cholinerge Stimulation während des SWS notwendig für das Wiederholungsspiel von neuen Erinnerungen im Hippocampus und deren Langzeitspeicherung in neokortikalen Schaltkreisen ist. Es wurde eine zunehmende cholinerge Aktivierung während des SWS über Infusionen eines cholinesterase Hemmers (Physostigmine) erreicht. Diese cholinerge Aktivierung während des SWS führte zu einer kompletten Unterdrückung des SWS vermittelten Effektes der Gedächtniskonsolidierung von deklarativen Erinnerungen, während die Behandlung keine Auswirkungen auf die Konsolidierung von prozeduralen Spiegelspuraufgaben hatte.

Insgesamt zeigen die Untersuchungen von der Forschergruppe um Jan Born, dass es einen Zusammenhang zwischen der Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten und dem SWS gibt. Dieser kann über die aktive Hemmung des HHN-Systems im frühen nächtlichen Schlaf und über niedrige Acetylcholinlevel während des SWS erklärt werden. Weiterhin zeigte sich in den Verhaltensdaten ein Zusammenhang zwischen REM einerseits und der Verarbeitung nicht-deklarativer Gedächtnisinhalte andererseits.

## 2.4 Methodenkritik

### 2.4.1 Methoden zur Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis

Hennevin und Mitarbeiter (Hennevin et al., 1995) unterscheiden drei grundlegende methodische Ansätze zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen REM und Gedächtnis:

1. Zunahme des REM nach erfolgreicher Aufgabenaneignung.
2. Deprivation des REM oder des gesamten Schlafes und die Einschätzung nachfolgender Gedächtnisdefizite.
3. Individuen während des Trainings einem bestimmten hervorstechenden Reiz aussetzen und dann während des nachfolgenden REM eine nicht erweckende Form dieses Reizes darbieten. Die Individuen sollten ihre Gedächtnisleistung unter dieser Prozedur verbessern.

Diese methodischen Ansätze können nicht nur auf die Untersuchung des Zusammenhangs von REM und Gedächtnis sondern – mit geringfügigen Modifikationen - auch auf die Untersuchung des Zusammenhangs von SWS, anderen Schlafstadien oder des gesamten Schlafes und Gedächtnis angewendet werden.

Rotenberg (1992a) schildert drei sehr ähnliche methodische Ansätze zur Untersuchung von Schlaf und Gedächtnis:



1. Die Untersuchung der Schlafstruktur nach unterschiedlichen Zuständen der Assimilation neuer Informationen und zu unterschiedlichen Intervallen nach Instruktion.
2. Die Untersuchung von Schlafdeprivation auf die Widergabe und den Abruf von neuer Information; Deprivation entweder vor dem Lernen, während oder nach dem Lernen.
3. Die Untersuchung der Schlafstruktur von Patienten, die eine Gedächtnisbeeinträchtigung aufgrund eines organischen Hirnschadens haben.

Ein Vergleich beider Einteilungen macht große Überlappungen deutlich. Damit zeigt sich, dass bisher nicht allzu viele Möglichkeiten zur Untersuchung kognitiver Prozesse während des Schlafes entwickelt worden sind. Eine Möglichkeit, die noch nicht genannt wurde, weil sie erst in jüngerer Zeit häufiger angewendet wird, besteht darin, den Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis mithilfe bildgebender Verfahren zu untersuchen (Braun, Balkin, Wesensten et al., 1997; Maquet, 2001; Maquet et al., 2000; Maquet et al., 2003).

Allerdings haben alle diese methodischen Ansätze Vor- und Nachteile, wie im folgenden ausgeführt werden wird, und mittlerweile stellt die Kombination mehrerer Methoden das Mittel der Wahl dar.

#### 2.4.1.1 Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren

In einer  $H_2^{15}O$  PET Studie wird während des entspannten Wachzustands vor dem Einschlafen, während Stage 3 und Stage 4 (SWS), während des REM und während des Aufwachens also unmittelbar nach dem Schlaf der zerebrale Blutfluss gemessen (Braun et al., 1997). Es konnte gezeigt werden, dass sich im SWS die Aktivität im Hippocampus und in der Amygdala im Vergleich zum vorhergehenden Wachzustand nicht ändert, während sie in den paralimbischen Strukturen dramatisch abfällt. Dieses Ergebnis wird in der Untersuchung folgendermaßen interpretiert: Die limbischen Kernstrukturen scheinen während des SWS funktional von den Hirnregionen getrennt zu sein, die direkt in der Interaktion mit der externalen Umwelt vermitteln, wie beispielsweise Hirnkorrelate sensorischer Verarbeitung. Der REM-Schlaf ist dagegen durch selektive Aktivierungen weitgestreuter Hirngebiete gekennzeichnet: Aktivierung von paralimbischen und limbischen Arealen inklusive der hippocampalen Formation und des parahippocampalen Gyrus, mit spezifischem Ausschluß solcher Regionen, die normalerweise bei Analysen höchster Ordnung und der Integration neuronaler Information teilhaben (frontoparietalen Assoziationscortices). Zudem konnten

Braun und Mitarbeiter (Braun et al., 1997) eine Deaktivierung der heteromodalen Assoziationsgebiete während des Schlafes zeigen. Dies scheint das einzige Merkmal zu sein, dass sowohl während des REM als auch während des SWS vorliegt und deshalb möglicherweise als schlaftypisch zu bezeichnen ist.

In einer kritischen Würdigung dieser Studie zeigt sich, dass mit dem gewählten Design wenig allgemeingültige Aussagen möglich sind. Allein aufgrund von Aktivierungen sind keine funktionalen Zuordnungen möglich. Zudem erschweren weitläufige Aktivierungen die Interpretation. Dies ändert sich allerdings deutlich, wenn unterschiedliche Methoden kombiniert werden.

In einer anderen Studie (Maquet et al., 2000) wird unter Verwendung von PET gezeigt, dass die Erfahrungen aus dem Wachzustand die regionale Hirnaktivität während des nachfolgenden Schlafes beeinflussen. Die Hypothese war, dass vorausgehende Wacherfahrungen (Lernen) die Verteilung der zerebralen Aktivität während des REM modifizieren. Es zeigten sich aufgabenabhängige Reaktivierung von Hirnarealen während des post-training REM. Einige Hirnareale, die während der Ausführung einer seriellen Reaktionszeitaufgabe im Wachzustand aktiv sind, sind signifikant aktiver während des REM bei Probanden, die zuvor in der Aufgabe trainiert wurden, im Vergleich zu Probanden, die zuvor nicht trainiert wurden. Die so gefundenen zerebralen Regionen sind im okzipitalen und im prämotorischen Cortex lokalisiert. Insgesamt zeigen die Befunde, dass vor dem Schlaf gemachte Erfahrungen einen messbaren Einfluss auf die regionale zerebrale Aktivität während des nachfolgenden REM haben. Das Ergebnis belegt, dass Gedächtnisinhalte im REM verarbeitet werden.

Im Vergleich zur Untersuchung von Braun und Mitarbeiter (Braun et al., 1997) zeigt die Untersuchung von Maquet (Maquet et al., 2000), dass mit einer Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden spezifischere Aussagen zum Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis möglich sind. Ein Nachteil solcher bildgebenden Untersuchungen zum Schlaf ist neben dem hohen technischen und finanziellen Aufwand insbesondere die Schwierigkeit, die Versuchspersonen daran zu gewöhnen im Scanner zu schlafen. Aus diesem Grund existieren bislang nur wenige bildgebende Untersuchungen zum Schlaf und diese stützen sich auf eine geringe Anzahl von Versuchspersonen.

#### 2.4.1.2 Schlafdeprivation

Zur Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis wird vor allem die Methode der Schlafdeprivation gewählt. Deprivation bezeichnet die Unterdrückung des

gesamten Schlafes oder einzelner Schlafphasen zum Beispiel REM-Schlaf-Deprivation. Diese erfolgt entweder nachdem Lernen stattgefunden hat, um die Auswirkungen von Schlafentzug auf die Konsolidierung zu untersuchen oder unmittelbar vor dem Lernen, mit dem Ziel, die Auswirkung des Schlafentzugs auf noch zu bearbeitende Aufgaben zu untersuchen. Wenn beispielsweise REM eine Bedeutung für die Gedächtnisverarbeitung hat, dann sollte es nach REM-Schlaf-Deprivation zu Gedächtnisbeeinträchtigungen in vor dem Schlaf erlernten Aufgaben kommen bzw. sollte REM-Schlaf-Deprivation zu Beeinträchtigungen in nachfolgenden Lernprozessen führen.

Es existieren verschiedene Methoden des REM- bzw. paradoxen Schlafentzugs bei Menschen oder Tieren, welche natürlich auch unterschiedliche Effekte auf das Verhalten und die Gesundheit haben.

So ist die klassische Methode des paradoxen Schlafentzugs im Tierexperiment die Wasserplattformmethode. Das Tier (zumeist eine Ratte) wird nach dem Training in ein Becken mit Wasser auf eine Plattform gesetzt, auf der es dem Tier möglich ist den Kopf und damit die Atmungsorgane außerhalb des Wassers zu halten. Sobald die Ratte aber in paradoxen Schlaf fällt und die Muskelatonie einsetzt, sinkt ihr Kopf ins Wasser. Die Ratte erwacht, weil sie nicht atmen kann und wird so selektiv am paradoxen Schlaf gehindert. Im SWS sinkt die Muskelatonie zwar auch ab, aber nicht komplett, so dass die Ratte auf der Wasserplattform in den SWS gelangen kann, ohne dass ihr Kopf ins Wasser sinkt. Diese Methode ist zwar sehr effektiv aber auch mit starkem Stress verbunden und kann zu erlernter Hilflosigkeit führen. Außerdem befinden sich die Tiere in einer sehr künstlichen Situation, und können insbesondere auch im Wachzustand kein typisches Suchverhalten ausführen. Sie sind so in ihrer Bewegungsfreiheit stark eingeschränkt und in ihrer Motivation beeinträchtigt, wobei die Folgen dieser Nebeneffekte nur schwer einzuschätzen sind. Alle bisher genannten Faktoren sind mit dem Entzug des paradoxen Schlafes konfundiert. Die hier ermittelten Verhaltensänderungen sind daher nicht mehr eindeutig zuzuordnen und damit starker Kritik ausgesetzt (Vertes & Eastman, 2000).

Beim Menschen wird die REM-Schlaf-Deprivation häufig über Weckungen aus diesem Schlafstadium operationalisiert. Der Schlaf einer Person wird polysomnographisch überwacht und sobald sich eine Epoche (30 Sekunden) REM zeigt, wird die Person geweckt und einige Zeit (wenige Minuten) am Schlaf gehindert. Anschließend erlaubt man ihr, erneut einzuschlafen. Der Schlafzyklus beginnt dann von neuem, wobei die Zeitdauer bis zur nächsten REM-Phase immer kürzer wird, weil der Organismus bestrebt ist, den deprivierten REM nachzuholen. Dies führt zu vielen weiteren Weckungen während der Nacht und damit

durch die starke Schlafragmentierung zu starkem Stress. Üblicherweise wird der Einfluss des Stresses kontrolliert, indem Kontrollpersonen genauso häufig aus anderen Schlafstadien geweckt werden. Trotzdem ist es offenbar unmöglich, die Effekte von gesundem Schlaf zu untersuchen, wenn dieser derart stark durch die Fragmentierung verändert wird.

Eine andere Methode der REM-Schlaf-Deprivation, die mit weniger Stress verbunden ist und daher auch am Menschen durchgeführt wird, ist die Deprivation einer Nachthälfte. Hier macht man sich die Schlafstadienverteilung über die Nacht zunutze. In der ersten Nachthälfte verbringt der gesunde junge Erwachsene ca. 30 Prozent im Tiefschlaf, in der zweiten Nachthälfte verbringt er ca. 30 Prozent im REM-Schlaf. Durch Deprivation der zweiten Nachthälfte wird ein großer Anteil des gesamten REM der Nacht depriviert, außerdem ein Teil mittlerer Schlafentiefe (Stage 2) und ein relativ geringer Teil Tiefschlaf (Stage 3). Diese Methode bedeutet zwar weniger Stress für das Individuum, obwohl natürlich jede Art von Schlafentzug zu Stress führt, aber es werden auch andere Schlafstadien entzogen, deren Beitrag an der Gedächtnisverarbeitung nicht bekannt ist. Wenn man darüber hinaus die Untersuchung von Stickgold und Mitarbeiter (Stickgold et al., 2000) zugrundelegt, in denen er die Nacht in Viertel teilt, und hierbei insbesondere dem REM im letzten Viertel der Nacht eine große Bedeutung beimisst, dann erscheint es zudem fraglich, ob die Aufteilung in Nachthälften nicht zu grob ist, um aus dem Verhalten so deprivierter Individuen Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Ein weiteres Problem der Deprivationsforschung betrifft die vielen Variablen, die einen bestimmten bisher nicht genau spezifizierten Einfluss auf die zu untersuchenden Zusammenhänge ausüben. McGrath und Cohen (1978) stellen in einer Überblicksarbeit zu REM-Schlaf-Deprivation und Lernen 10 Untersuchungen dar, von denen fünf einen negativen Effekt zwischen REM-Schlaf-Deprivation und späterem Lernen fanden, vier fanden gar keinen Zusammenhang und eine Studie zeigen konnte, dass späteres Lernen von der REM-Schlaf-Deprivation profitierte. Es muss davon ausgegangen werden, dass die unterschiedlichen Befunde nicht nur durch die REM-Schlaf-Deprivation sondern auch durch andere Variablen mitbestimmt sind. So zeigen Untersuchungen (Deming et al., 1991), dass die Dauer der Schlafdeprivation und der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe zwei Hauptfaktoren sind, die den Zusammenhang zwischen REM-Schlaf-Deprivation und Lernen mitbestimmen.

Eine Studie, die die spezifischen Folgen von Schlafdeprivation auf das Gedächtnis untersuchen will, wurde von Harrison und Horne (2000) durchgeführt. Sie versuchten sich von den Untersuchungen abzugrenzen, die nicht zwischen unspezifischen Effekten durch die durch Deprivation hervorgerufene Müdigkeit und spezifischen Effekten durch den Entzug

eines bestimmten Schlafstadiums differenzieren. Die Autoren nehmen also an, dass Schläfrigkeit unspezifische Effekte hat und injizierten der einen Hälfte der Versuchspersonen Koffein, um der Schläfrigkeit entgegen zu wirken. Es zeigte sich, dass die Schlafentzugsgruppe mit Koffein bessere Ergebnisse erzielte als die Schlafentzugsgruppe ohne Koffein aber die Leistung in der Schlafentzugsgruppe mit Koffein war immer noch schlechter als bei beiden Kontrollgruppen (ohne Schlafentzug) mit und ohne Koffein. Damit konnte eine weitere Konfundierung zwischen den zu untersuchenden Variablen gezeigt werden - in diesem Fall eine Konfundierung von unspezifischen durch allgemeine Müdigkeit hervorgerufenen Effekten und spezifischen durch den Entzug eines bestimmten Schlafstadiums hervorgerufenen Effekten – der nachfolgende Studien mit ähnlichem methodischen Vorgehen Rechnung tragen müssen.

Insgesamt haben die REM Deprivationsuntersuchungen in der Vergangenheit möglicherweise also auch aufgrund der methodischen Mängel zu den schon ausführlich beschriebenen rätselhaften und teilweise auch inkonsistenten Befunde geführt.

#### 2.4.1.3 Korrelationsstudien

Das bekannteste und häufig genutzte methodische Vorgehen in der Erforschung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis wird Korrelationsstudie genannt: Versuchspersonen werden instruiert bestimmte Lernaufgaben vor dem Nachtschlaf oder nach einem Erwachen in der Nacht zu bearbeiten. Dann wird die Retention dieser Lernaufgaben mit dem prozentualen Anteil bestimmter Schlafstadien korreliert (Rotenberg, 1992b). Korrelationsstudie in diesem Forschungsfeld bezeichnet also die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Dauer einzelner Schlafstadien und der Leistung in unterschiedlichen Gedächtnistests. Aber auch hier existieren spezielle Schwierigkeiten bei der Interpretation von Untersuchungsergebnissen. Es wird häufig von korrelativen Zusammenhängen zwischen REM-Dauer und Gedächtnis bzw. Lernleistung berichtet, aber nicht nur die REM-Dauer verändert sich mit unterschiedlichem Treatment, sondern beispielsweise auch die SWS-Dauer, die Schlafstruktur, die Anzahl von REMs etc. Es ist also fraglich auf welchen Anstieg bzw. welche Reduktion von welchem Parameter beziehungsweise auf welche Veränderung im Schlafprozess eine Verbesserung bzw. Verschlechterung in bestimmten Aufgaben zurückzuführen ist. Rotenberg (1992a) stellt etwa fest, dass der REM-Anteil am Gesamtschlaf nach erfolgreicher Aufgabenaneignung üblicherweise anwächst, dass aber in der Literatur auch eine Korrelationen zwischen REM-

Anstiegen und Misserfolg berichtet wird. Er resümiert, dass die funktionelle Bedeutung von REM-Anstiegen nach dem Erlernen einer Aufgabe bislang offen bleiben muss.

Eine weitere Variable, die die Ergebnisse einer Forschungsarbeit zum Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis maßgeblich mitbestimmt, ist die circadiane Rhythmik. So konnten Nesca und Koulack (1994) zeigen, dass die circadiane Rhythmik auch eine wichtige Rolle in der Gedächtniskonsolidierung einnimmt, allerdings konnte der genaue Beitrag der circadianen Rhythmik bei der Konsolidierung von Gedächtnisspuren nicht spezifiziert werden

Es existieren auch korrelative Untersuchungen, die einerseits Belege für einen Zusammenhang zwischen REM und Gedächtnis erbringen, in der Replikation aber keinen Zusammenhang mehr nachweisen können. So konnte einerseits gezeigt werden, dass die Störung des visuellen Feldes bei Personen, die Prismenbrillen tragen, zu einem Anwachsen der nächtlichen REM-Schlafdauer führt, während eine Untersuchung mit einem ähnlichem experimentellen Design nicht zu diesem Ergebnis kommt (Allen, Oswald, Lewis & Tagney, 1972). Es ist anzunehmen, dass der Fehler im Design und möglichen Moderatorvariablen begründet liegt.

Insgesamt sind durch Befunde aus Korrelationsuntersuchungen ebenfalls keine eindeutigen Beziehungen explizierbar und damit keine allgemeingültigen Aussagen zum Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis zu treffen.

#### 2.4.2 Methodisches Vorgehen und Ergebnisinterpretation

Die bisher beschriebenen Untersuchungen demonstrieren vor allem die Störanfälligkeit der dargestellten Methoden hinsichtlich konfundierender Einflussgrößen wie beispielsweise Stress, allgemeine Müdigkeit oder circadiane Rhythmik. Allerdings geben die Ergebnisse zum Forschungsbereich Schlaf und Gedächtnis auch unabhängig von den methodischen Untersuchungsansätzen ein sehr heterogenes Bild ab. So werden die rätselhaften und teilweise inkonsistente Befunde auch auf unterschiedliche Ursachen zurückgeführt, wie beispielsweise verschiedene Lernarten oder auf die Zeit nach dem Lernen (paradoxes Schlaffenster) oder auf andere Variablen wie Alter der Tiere, die Tierart oder gute vs. schlechte Lerner. Maquet (2001) resümiert in einem Überblicksartikel zu Schlaf und Gedächtnis, dass es absolut notwendig sei, den spezifischen Anteil des Schlafes an der Konsolidierung in zukünftigen Untersuchungen von anderen Effekten zu extrahieren. Nur so sei es möglich die Rolle der Schlafes an der Gedächtnisbildung zu verstehen.

Hierzu ist es unter anderem auch notwendig, die theoretische Wirkung des Schlafes auf das Gedächtnis explizit zu spezifizieren und das methodische Vorgehen daraufhin

abzustimmen. So haben die inkonsistenten Befunde auch zu neuen theoretischen Sichtweisen geführt. Beispielsweise sehen Roehrs und Roth (2000) den Beitrag des Schlafes an der Gedächtnisverarbeitung vor allem in vermehrter Tagesmüdigkeit, die zu Enkodierungsstörungen und damit zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führt. Sie führen aus, dass durch unterschiedliche Erregungslevel während unterschiedlicher Schlafstadien möglicherweise auch differentielle Gedächtnisbegünstigungen zu erklären sind und schließen damit die derzeit vorherrschende Annahme von der Wirkung aktiver Konsolidierungsprozesse während des Schlafes aus. In Übereinstimmung mit den Annahmen von Roehrs und Roth sind Befunde aus dem Schlafverhalten von Alzheimerpatienten, die häufig während einer Nacht erwachen. Obwohl sie offensichtlich Ein- und Durchschlafprobleme haben, beklagten die Patienten selber weder Schlafstörungen noch minimalen Schlafprobleme (McCarten, Kovera, Maddox & Cleary, 1995). Aus dem somit stark fragmentierten Schlaf der Alzheimerpatienten sollte eine erhöhte Tagesschläfrigkeit entstehen, die möglicherweise einen Beitrag an den Beeinträchtigungen der Gedächtnisbildung solcher Patienten hat.

Insgesamt müssen neuere Forschungsvorhaben zur Überprüfung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis also den aufgeführten Problemen - Moderatorvariablen, Ursachenzuschreibung und theoretische Herleitung - bei der Interpretation von Ergebnissen Rechnung tragen.

#### 2.4.3 Methodisches Vorgehen der vorliegenden Arbeit

Die Darstellung der unterschiedlichen methodischen Ansätze hat insbesondere die Nachteile der einzelnen Methoden hervorgehoben. Um diese Nachteile insbesondere die Konfundierung mit anderen Variablen zu minimieren, hat es sich wie eingangs geschildert bewährt, unterschiedliche Methoden zu kombinieren.

In dieser Untersuchung ist ein zwar von Rotenberg (1992a) benanntes aber bislang nicht empirisch überprüftes methodisches Vorgehen gewählt worden. Es wird der Schlaf von Patienten untersucht, die aufgrund von Hirnschädigungen unter bestimmten Gedächtnisbeeinträchtigungen leiden. Zur Vermeidung vieler Konfundierungen werden die Patienten darüber hinaus, ein Lernparadigma durchlaufen, welches weitere Aussagen über den Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis erlaubt. Es werden im Sinne einer doppelten Dissoziierung für unterschiedliche Patientengruppen und unterschiedliche Lernarten differentielle Ergebnismuster vorhergesagt.

## 2.5 Hypothesen

Bevor die Hypothesen im einzelnen besprochen werden, sollen im folgenden zur groben Orientierung und, um die Anbindung zur theoretischen Herleitung übersichtlicher darstellen zu können, die Hauptannahme sowie die aus dem methodischen Vorgehen resultierenden allgemeinen Fragestellungen explizit ausgeführt werden.

### 2.5.1 Hauptannahme und allgemeine Fragestellungen

Die Hauptannahme der vorliegenden Untersuchung ist, dass eine Funktion des Schlafes in der Gedächtnisbildung besteht. Es wird angenommen, dass aktive Konsolidierungsprozesse während des Schlafes ablaufen, die ein funktionales Korrelat für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten darstellen (siehe Abschnitt „Erklärungsmodelle zur Wirkungsweise des Schlafes auf das Gedächtnis“). Gedächtnisinhalte lassen sich in deklaratives und nicht deklaratives Wissen unterteilen (Squire, 1987) und es wird angenommen, dass die verschiedenen Gedächtnisinhalte im Schlaf in unterschiedlichen Verarbeitungsprozessen innerhalb unterschiedlicher Schlafstadien, SWS und REM, verarbeitet werden. Nach dieser Hypothese finden Prozesse deklarativer Gedächtnisbildung eher im SWS statt, während Prozesse nondeklarativer (insbesondere prozeduraler) Gedächtnisbildung eher im REM ablaufen. Diese Hypothesen werden bereits durch unterschiedliche Untersuchungen gestützt (zum Beispiel Karni et al., 1994; Plihal & Born, 1997; Plihal et al., 1999; Smith, C., 1995; Wilson & McNaughton, 1994; siehe auch die ausführliche Darstellung in den Abschnitten „REM und prozedurales Lernen“, „SWS und Gedächtnis“, „Konsolidierung prozeduraler und deklarativer Gedächtnisinhalte im Schlaf“).

Wie bereits im Kapitel Methodenkritik ausgeführt wurde, wurde zur Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis häufig ein korrelatives Design verwendet. In einem korrelativen Design wird etwa erhoben, inwiefern die Leistung in einem Gedächtnistest mit der Dauer eines bestimmten Schlafstadiums zusammenhängt. Ein besonderer Vorteil dieses Designs ist die Ausschaltung von Störvariablen, etwa von Stress oder von erlernter Hilflosigkeit, die in Deprivationsdesigns auftreten und die Interpretation der Ergebnisse erschweren können. Weitere Einflussgrößen, wie beispielsweise circadiane Rhythmik, können statistisch kontrolliert werden. Auch in der vorliegenden Arbeit wird der Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnisleistungen bei einzelnen Versuchspersonen in einem korrelativen Versuchsdesign überprüft werden, indem einerseits die Auswirkungen von vorauslaufendem Lernen auf die Dauer unterschiedlicher Schlafstadien und andererseits die Auswirkungen des Schlafes auf die verzögerten Gedächtnisleistungen untersucht werden.



Zudem werden die Versuchspersonen in verschiedenen Gruppen untersucht, die sich hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Gedächtnisbildung unterscheiden. So werden Versuchspersonen mit zu erwartenden intakten Gedächtnisleistungen, Versuchspersonen mit zu erwartenden Beeinträchtigungen der deklarativen Gedächtnisleistungen und Versuchspersonen mit zu erwartenden Beeinträchtigungen der prozeduralen Gedächtnisleistungen untersucht. Dieses Vorgehen einer Untersuchung der Schlafstruktur von Patienten, die eine Gedächtnisbeeinträchtigung aufgrund eines organischen Hirnschaden haben, wurde bereits von Rotenberg (1992a) als mögliche Methode zur Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis dargestellt, bisher aber nicht empirisch umgesetzt.

Durch die Kombination des beschriebenen korrelativen Vorgehens bei der Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis und die Einbeziehung der verschiedenen Untersuchungsgruppen ergibt sich ein experimentelles Design, in dem intraindividuell überprüft werden soll, welchen Einfluss unmittelbar vor dem Schlaf stattfindendes Lernen von deklarativen und nondeklarativen Gedächtnisaufgaben auf die nachfolgende Schlafarchitektur hat und zweitens, welchen Einfluss der Nachtschlaf unmittelbar nach dem Lernen auf die Ergebnisse bei der morgendlichen Abfrage hat. Die einzelnen Hypothesen der vorliegenden Arbeit ergeben sich somit, hinsichtlich zu erwartender differentieller Effekte durch vorauslaufendes Lernen auf den Nachtschlaf bei unterschiedlichen Versuchspersonengruppen bzw. hinsichtlich zu erwartender differentieller Effekte durch den Nachtschlaf auf die Gedächtnisbildung bei unterschiedlichen Versuchspersonengruppen.

Weiterhin können durch die Einbeziehung der Untersuchungsgruppen zusätzliche interindividuelle Fragestellungen hinsichtlich der Leistungen in den Gedächtnisaufgaben und hinsichtlich der Schlafarchitektur bei verschiedenen Probanden untersucht werden. So soll erstens überprüft werden, ob sich die Leistungen in nondeklarativen und deklarativen Gedächtnisaufgaben zwischen den Untersuchungsgruppen unterscheiden, und zweitens, ob die einzelnen Untersuchungsgruppen durch unterschiedliche Dauern von einzelnen Schlafstadien und eine Variation der Aufeinanderfolge einzelner Schlafstadien gekennzeichnet sind.

### 2.5.2 Spezifische Hypothesen

Aus den allgemeinen Fragestellungen zur Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis lassen sich für die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen folgende Hypothesen ableiten, die in dieser Arbeit getestet werden.

#### Schlafvorteil: Hypothese 1 bis 3

Wie im Kapitel Schlaf und Gedächtnis dargestellt, ist die Wiedergabe von zuvor Gelerntem nach dem Schlaf besser als nach einer entsprechenden Wachperiode, wobei dieser Effekt allerdings mit der Art des zu lernenden Materials variiert. Die einzelnen Hypothesen zu dem gedächtnisbegünstigten Effekt des Schlafes werden im folgenden als Schlafvorteilshypothesen bezeichnet und lauten im allgemeinen, dass prozedurales bzw. deklaratives Lernmaterial nach einer Phase ungestörten Nachtschlafes besser wiedergegeben wird als nach einer entsprechend langen Wachphase. Hieraus entwickelt sich die *Hypothese 1*:

Hirngesunde Versuchspersonen zeigen bessere deklarative und prozedurale Gedächtnisleistungen nach einer Nacht Schlaf als nach einer entsprechenden Wachperiode.

Hirngeschädigte Versuchspersonen mit Läsionen im Bereich des medialen Temporallappens, im Diencephalon oder im basalen Vorderhirn - im folgenden als „Schädigungsgruppe deklarativ“ bezeichnet - haben mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit deklarative Gedächtnisbeeinträchtigungen (siehe Kapitel Gedächtnis). Mit der Untersuchung der Schädigungsgruppe deklarativ soll überprüft werden, ob die angenommenen deklarativen Gedächtnisbeeinträchtigungen auf eine Störung der Gedächtniskonsolidierung zurückgehen, und somit auch auf Prozesse während des SWS. Es wird angenommen, dass eine Hirnschädigung, die eine Störung der Gedächtnisbildung für deklaratives Material bewirkt, auch Auswirkungen auf die im SWS ablaufenden Prozesse zur deklarativen Gedächtnisbildung hat, da die postulierte neuroanatomische Basis dieser Prozesse (siehe Kapitel SWS und Gedächtnis) geschädigt ist. Aus diesem Grund wird für die Schädigungsgruppe deklarativ angenommen, dass keine schlafgebundene Gedächtnisverarbeitung für deklaratives Lernmaterial stattfindet. Im Gegensatz dazu sollte die schlafgebundene Gedächtnisverarbeitung für prozedurales Lernmaterial unbeeinträchtigt sein. So lautet die Schlafvorteilshypothese für die Schädigungsgruppe deklarativ (*Hypothese 2*):

Die Versuchspersonen der Schädigungsgruppe deklarativ zeigen nach einer Nacht Schlaf bessere prozedurale Gedächtnisleistungen aber keine Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistungen als nach einer korrespondierenden Wachperiode.

Parkinsonpatienten haben mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit Beeinträchtigungen im prozeduralen Gedächtnis (siehe Kapitel Gedächtnis). Mit der Untersuchung der Parkinsonpatienten soll überprüft werden, ob die angenommenen prozeduralen Gedächtnisbeeinträchtigungen auf eine Störung der Gedächtniskonsolidierung zurückzuführen sind und somit auch auf die Prozesse während des REM. Es wird angenommen, dass eine gestörte Gedächtnisverarbeitung für prozedurale Fertigkeiten hervorgerufen durch eine Hirnschädigung auch Auswirkungen auf die im REM ablaufenden Prozesse zur prozeduralen Gedächtnisbildung hat, da die postulierte neuroanatomische Basis dieser Prozesse (siehe REM und Gedächtnis) geschädigt ist. Aus diesem Grund wird für die Gruppe der Parkinsonpatienten angenommen, dass keine schlafgebundene Gedächtnisverarbeitung für prozedurale Fertigkeiten stattfindet. Im Gegensatz dazu sollte die schlafgebundene Gedächtnisverarbeitung für deklaratives Material unbeeinträchtigt sein. So lautet die Schlafvorteilshypothese für die Parkinsonpatienten (*Hypothese 3*):

Parkinsonpatienten zeigen nach einer Nacht Schlaf bessere deklarative Gedächtnisleistungen aber keine Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistungen als nach einer korrespondierenden Wachperiode.

Lernauswirkung: Hypothese 4 bis 6

Wie bereits im Kapitel Schlaf und Gedächtnis ausgeführt, wird nicht nur die Gedächtnisleistung nach einem Schlafintervall verbessert, sondern das Lernen unmittelbar vor dem Schlaf hat auch Auswirkungen auf die nachfolgende Schlafarchitektur. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass nur innerhalb eines bestimmten Zeitfensters (paradoxes Schlaffenster) ein gedächtnisbegünstigender Effekt im Verhalten gefunden werden kann (siehe Kapitel „Tierexperimentelle Belege für einen Zusammenhang zwischen dem paradoxen Schlaf und der Gedächtnisbildung“). Auch im Humanbereich konnte gezeigt werden, dass ein Lernen am Nachmittag im Gegensatz zu einem Lernen unmittelbar vor dem Schlaf keine Auswirkungen auf die nächtliche Schlafarchitektur hat (C. T. Smith & Smith, 2003, für eine ausführlichere Beschreibung siehe Kapitel „REM und prozedurales Lernen“). Aus diesem Grund lernen die Versuchspersonen unmittelbar vor dem Einschlafen. Wiederum überwiegend im Tierexperiment, aber auch in einzelnen Untersuchungen aus dem Humanbereich, zeigen sich Veränderungen in der Dauer von REM und SWS nach dem Lernen (siehe Kapitel „Schlaf und Gedächtnis“). In der vorliegenden Arbeit werden aus diesem Grund – neben der Gedächtnisleistung – insbesondere auch die Schlafarchitektur in

Abhängigkeit davon untersucht, ob dem Schlaf eine intensive Lernphase unmittelbar vorausgeht oder nicht. Zu diesem Zweck wird die Nacht nach dem Lernen (Experimentalnacht) aufgezeichnet und mit dem „normalem Schlaf“ ohne vorauslaufendes Lernen (Basisnacht) der jeweiligen Versuchsperson verglichen. Allgemein lautet die zu untersuchende Hypothese, dass deklaratives und prozedurales Lernen zum Anwachsen der SWS- und REM-Schlaf-Dauern in der Experimentalnacht im Vergleich zur Basisnacht der jeweiligen Versuchsperson führt. Die aufgrund dieser Annahme entwickelte *Hypothese 4* lautet daher:

Hirngesunde Versuchspersonen haben in der Experimentalnacht höhere Anteile von SWS und REM als in der Basisnacht.

Nach dieser Annahme sollte bei den Versuchspersonen der Schädigungsgruppe deklarativ die deklarative Gedächtnisbildung insbesondere auch deshalb gestört sein, weil speziell der SWS keine gedächtnisbildende Funktion mehr hat. In dieser Untersuchungsgruppe sollten sich also in der Basisnacht im Mittel die SWS Dauern von den mittleren SWS der hirngesunden Versuchspersonen unterscheiden. Zudem sollte es nach dem Erlernen von deklarativen Inhalten auch nicht zum Anwachsen der SWS Dauer im nachfolgenden Schlaf kommen. Die *Hypothese 5* lautet aus diesem Grund:

Versuchspersonen der Schädigungsgruppe deklarativ haben eine kürzere SWS Dauer in der Basisnacht im Vergleich zu den SWS Dauern der Basisnacht der hirngesunden Versuchspersonen. Zudem haben Versuchspersonen der Schädigungsgruppe deklarativ nach dem Lernen von deklarativen und prozeduralen Aufgaben in einer Experimentalnacht verlängerte REM-Schlaf Dauern aber keine verlängerten SWS-Dauern im Vergleich zur Basisnacht der jeweiligen Person.

Bei den Parkinsonpatienten sollte die prozedurale Gedächtnisbildung insbesondere auch deshalb gestört sein, weil speziell der REM keine gedächtnisbildende Funktion mehr hat. In der Gruppe der Parkinsonpatienten sollten sich also im Mittel die REM Dauern von den mittleren REM Dauern der hirngesunden Kontrollpatienten unterscheiden. Zudem sollte es nach dem Erlernen von deklarativen und prozeduralen Inhalten auch nicht zum Anwachsen der REM Dauer im nachfolgenden Schlaf kommen. Die *Hypothese 6* lautet aus diesem Grund:

Parkinsonpatienten haben im Mittel eine kürzere REM Dauer in der Basisnacht im Vergleich zu der mittleren REM Dauer in der Basisnacht der hirngesunden Versuchspersonen. Zudem haben Parkinsonpatienten nach dem Lernen von deklarativen und prozeduralen

---

Aufgaben in der Experimentalnacht verlängerte SWS Dauern aber keine verlängerten REM Dauern im Vergleich zur Basisnacht.

### III Methode

Das Forschungsvorhaben wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der westfälischen Wilhelms-Universität Münster begutachtet. Alle Patienten gaben, nachdem sie über Zweck und Ablauf der Studie aufgeklärt worden waren, unter Zusicherung ihrer Anonymität eine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anhang) für die Teilnahme an der Untersuchung ab. Die Patienten waren Männer und Frauen, die in der Neurologischen Klinik des Ev. Johanneskrankenhauses in Bielefeld stationär behandelt wurden oder zur Beobachtung aufgenommen worden waren.

#### 3.1 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Um möglichst gleiche Bedingungen z.B. hinsichtlich des Tagesablaufs für alle Untersuchungsteilnehmer zu gewährleisten, sollten alle Patienten, die an der Untersuchung teilnahmen, stationär in der Neurologischen Klinik des Ev. Johanneskrankenhauses behandelt werden. Hiermit sollte gewährleistet werden, dass die Struktur des Tagesablaufs insbesondere im Hinblick auf den Schlaf- und Wachrhythmus sich bei allen Patienten ähnelt.

Weiterhin sollten alle Patienten über eine ausreichende Schulbildung von mindestens einer abgeschlossenen Volksschulbildung (8 Jahre) verfügen. Dieses Einschlusskriterium wird als eine notwendige Voraussetzung für die Bearbeitung der einzelner Testverfahren angesehen.

Desweiteren wurden nur Patienten mit einem Mini-Mental-Status-Test (siehe Anhang) (MMST)-Score (Kessler et al., 1990) von  $>26$  in die Untersuchung einbezogen. Dieses Einschlusskriterium wurde durch die Ethikkommission auferlegt und sollte sicherstellen, dass die Patienten, die an dieser Untersuchung teilnahmen, die Entscheidung zur Teilnahme im „Vollbesitz ihrer geistigen Kräfte“ trafen.

Für zwei Patientengruppen galten darüber hinaus spezielle Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Hirnschädigung, die in der Beschreibung der Patientengruppen ausführlich dargestellt sind.

Zu den allgemeinen Ausschlusskriterien gehörte das Vorliegen anderer Hirnschädigungen als die für die jeweiligen Patientengruppen definierten. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Schlafkrankheit diagnostiziert worden war, soweit diese nicht seit mindestens einem Jahr erfolgreich therapiert wurde. Für Patienten mit diagnostizierter aber erfolgreich therapierter Schlafkrankheit wurde davon ausgegangen, dass das Schlafprofil dieser Patienten dem von Gesunden entsprach. Diese beiden allgemeinen

Ausschlusskriterien wurden formuliert, da nicht kontrollierte Hirnschädigungen bzw. Schlafkrankheiten zu Veränderungen von Schlafverhalten und/oder Gedächtnisleistungen führen könnten.

Ansonsten wurden Patienten, deren Muttersprache nicht deutsch ist, von der Untersuchung ausgeschlossen. Der Grund für diesen Ausschluss war, dass die Leistungen in den verbalen Tests bei Nicht-Muttersprachlern nicht eindeutig interpretiert werden können.

Außerdem musste gewährleistet sein, dass die untersuchten Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in den Wochen vor der Untersuchung keine Psychopharmaka einnahmen, da viele Psychopharmaka das Gedächtnis und/oder den Schlaf beeinflussen.

Die speziellen Ein – und Ausschlusskriterien für die einzelnen Untersuchungsgruppen werden in den folgenden Beschreibungen dieser Gruppen genannt.

### 3.2 Untersuchungsgruppen

Insgesamt wurden 46 Patienten vollständig untersucht, die sich auf vier unterschiedliche Untersuchungsgruppen – hirngesunde Versuchspersonen, Schädigungsgruppe deklarativ, Schädigungsgruppe prozedural, Parkinsonpatienten - aufteilen. Von diesen 46 Patienten wurden drei Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen:

- (a) Vp 17 (hirngesunde Versuchsperson), weil dieser Patient während der Untersuchung erfuhr, dass er sehr schwer erkrankt ist, und dieses Wissen zu einem Leistungseinbruch führte;
- (b) Vp 21 (Schädigungsgruppe deklarativ), weil dieser Patient, ein deutschsprachiger Spätaussiedler, in der Anamnese zwar eine abgeschlossene achtjährige Schulbildung angab, in der Tat aber kaum Lesen konnte, weshalb einige Testergebnisse nicht sicher zu interpretieren waren; und
- (c) Vp 31 (hirngesunde Versuchsperson), weil bei diesem Patient nach der Teilnahme an der Untersuchung eine bestehende Epilepsie diagnostiziert wurde.

Zudem wurden die sieben Patienten der Schädigungsgruppe prozedural aus der Untersuchung ausgeschlossen, weil sich während der Erhebungsphase das Untersuchungsdesign änderte. Zu Beginn der Datenerhebungsphase war geplant, die zwei Untersuchungsgruppen mit selektiven Hirnschädigungen, Schädigungsgruppe deklarativ und Schädigungsgruppe prozedural, hinsichtlich ihrer Pathogenese so analog wie möglich zu halten. Aus diesem Grund sollten sich beide Untersuchungsgruppen aus Patienten

zusammensetzten, bei denen es aufgrund eines plötzlich einsetzenden Ereignisses (Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma) zu einer eng umschriebenen Hirnschädigung gekommen war, und zwar entweder im Bereich des medialen Temporallappens, im Diencephalon bzw. im basalen Vorderhirn (Schädigungsgruppe deklarativ), oder im Bereich der Basalganglien, des motorischen Primärcortex bzw. des Cerebellums (Schädigungsgruppe prozedural). Während der Datenerhebung zeigte sich allerdings, dass eine Abgrenzung beider Gruppen voneinander nicht eindeutig vorgenommen werden konnte.

Die Schädigungsgruppe prozedural setzte sich ausschließlich aus Patienten mit Schädigungen im Bereich der Basalganglien zusammen. Während der Datenerhebungsphase wurden in der Neurologischen Klinik des Ev. Johanneskrankenhauses keine Patienten mit selektiven Schädigungen im Bereich des motorischen Primärcortex (Area 4) oder des Cerebellums behandelt. Die Basalganglien nehmen im Vergleich zu den Strukturen im medialen Temporallappen, Diencephalon bzw. basalen Vorderhirn einen viel weitläufigeren und weniger gut abgrenzbaren Bereich im Gehirn ein. Unter der klinischen Diagnose einer Läsion der Basalganglien werden daher Läsionen in sehr unterschiedlichen Bereichen des Gehirns subsumiert, was unter anderem zu sehr heterogenen Störungsbildern dieser Patientengruppe führte. Gleichzeitig dehnten sich die Schädigungen einiger Patienten dieser Gruppe sogar bis in den medialen Temporallappen, was eine Abgrenzung zwischen den Patientengruppen unmöglich machte. Um die Untersuchungsgruppe der Patienten mit zu erwartenden Defiziten in der prozeduralen Gedächtnisbildung homogener zu gestalten, wurde während der Datenerhebungsphase entschieden, an Stelle von Patienten mit Läsionen im Bereich der Basalganglien – Schädigungsgruppe prozedural - eher Patienten mit der Diagnose einer Parkinsonschen Krankheit – Parkinsonpatienten - zu untersuchen. Die sieben Patienten aus der Schädigungsgruppe prozedural, die zu diesem Zeitpunkt bereits untersucht worden waren, werden daher in den weiteren Darstellungen nicht berücksichtigt.

Insgesamt gehend damit 36 Patienten in die Datenanalyse ein, die sich zu annähernd gleichen Anteilen auf drei Untersuchungsgruppen aufteilen (Tab. 3.1).



*Tabelle 3.1: Charakterisierung der Untersuchungsgruppen nach durchschnittlichem Alter, der Anzahl von Männern und Frauen sowie dem jeweiligen Anteil mit Schulabschluss Volksschule, Realschule und Abitur*

	Alter	Geschlecht		Schulbildung		
		Männer	Frauen	Volksschule	Realschule	(Fach-)Abitur
Hirngesunde	52,3	8	4	33,3	41,7	25,0
Schädigungsgruppe						
deklarativ	51,8	8	4	41,7	25,0	33,3
Parkinson	67,3	6	6	58,3	33,3	8,3

Überdies wurden noch einige Patienten in unterschiedlichem Umfang untersucht, die nicht in die Analyse eingehen, und zwar weil sie die Untersuchung auf eigenen Wunsch abbrachen. Fünf Patienten brachen die Untersuchung direkt nach der ersten Nacht im Schlaflabor bzw. während der ersten neuropsychologischen Testungseinheit ab. Vier dieser Patienten gaben an, unter den Bedingungen im Schlaflabor die ganze Nacht nicht geschlafen zu haben, und waren nicht mehr dazu bereit, es eine weitere Nacht zu versuchen. Ein Patient verweigerte die neuropsychologische Untersuchung.

Insgesamt neun Patienten gaben zwar ihr Einverständnis zur Untersuchung, traten davon aber noch vor der ersten Adaptationsnacht zurück. Gründe hierfür waren Unpässlichkeit, Angst vor zu starker Belastung, plötzliche Entlassung und ähnliches.

### 3.2.1 Hirngesunde Versuchspersonen

In dieser Gruppe wurden insgesamt 12 Patienten (8 Männer, 4 Frauen) im Alter von 20-66 Jahren mit ausgewogenem Bildungsstand untersucht (siehe Tab. 1). Alle Patienten wurden in der neurologischen Klinik des Ev. Johanneskrankenhauses behandelt, hatten aber weder eine Hirnschädigung noch eine nicht-therapierte Schlafstörung (siehe Ein- und Ausschlusskriterien). Die hirngesunden Versuchspersonen sollten stationär in dieser Klinik aufgenommen sein, um einen ähnlichen Tagesablauf im Vergleich zu den anderen Probanden zu gewährleisten. Zudem sollten die hirngesunden Versuchspersonen hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht und Bildung vergleichbar mit den anderen Untersuchungsgruppen sein.

Eine Patientin wurde direkt nach dem Rückflug aus dem Urlaub mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Kribbelparästhesien an den Armen sowie Taubheitsgefühlen im

Gesicht eingeliefert. Es gab keinen Anhaltspunkt für eine hirnorganische Ursache, so wurden die Beschwerden auf die deutliche Austrocknung der Patientin zurückgeführt. Zwei weitere Patienten wurden aufgrund von Schwindel in die neurologische Klinik aufgenommen, wobei es keinen Anhaltspunkt aus der Bildgebung für eine hirnorganische Schädigung gab. In einem Fall wurde der Schwindel auf eine Störung im Vestibulärorgan zurückgeführt, im anderen Fall waren offenbar Kreislaufprobleme die Ursache. Von allen drei Patienten liegen MRI Aufnahmen vor, die einen unauffälligen Befund zeigen.

Weiterhin nahmen drei Patienten mit Bandscheibenproblemen an der Untersuchung teil. Bei diesen Patienten wurde sichergestellt, dass sie nicht, wie dies häufig bei Patienten Bandscheibenproblemen geschieht, mit Benzodiazepinen behandelt wurden.

Die verbleibenden sechs Patienten der hirngesunden Kontrollgruppe waren Schlaf-Apnoe-Patienten, die mit dieser Diagnose schon seit mehreren Jahren lebten, und die seitdem eine CPAP-Therapie anwandten. Diese Patienten kamen zur Kontrolle ihres CPAP-Drucks für eine Nacht ins Schlaflabor der neurologischen Klinik und blieben aufgrund der Studie noch zwei weitere Nächte in der Klinik. Keiner dieser Patienten hatte eine aktuelle oder zurückliegende hirnorganische Schädigung.

### 3.2.2 Versuchspersonen der Schädigungsgruppe deklarativ

In dieser Untersuchungsgruppe wurden 12 Patienten (8 Männer, 4 Frauen) im Alter von 22 bis 71 Jahren mit ausgewogenem Bildungsstand untersucht (siehe Tab. 3.1). Die Patienten dieser Untersuchungsgruppe wurden aufgrund der Lokalisation ihrer Hirnläsion ausgewählt. Einschlusskriterium waren Läsionen im medialen Temporallappen, im Diencephalon oder im basalen Vorderhirn. Nach Läsionen innerhalb dieser Regionen kommt es häufig zu Beeinträchtigungen in der deklarativen Gedächtnisbildung (siehe Kapitel "Gedächtnis"), hierbei sind speziell Prozesse der Konsolidierung gestört.

Es wurden neun Patienten mit Läsionen in der medialen Temporallappenregion untersucht. Fünf dieser neun Patienten erlitten einen Mediateilinfarkt mit Beteiligung medial temporaler Strukturen. Die Schädigungen dieser Patienten waren unilateral und es waren bei allen Patienten weitere Hirnareale betroffen. Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über Auszüge aus Befund und Beurteilung von MR-Tomographien des Kopfes bzw. in einem Fall von einer Schädel Computertomographie. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der stationären Erstversorgung des Infarktes untersucht. Dabei galt für alle, dass der Infarkt mindestens 10 Tage zurückliegen musste, um eine Phase der Spontanregenerierung zu gewährleisten.

*Tabelle 3.2: Bildgebende Befunde zur Beschreibung der Hirnläsion bei fünf Patienten nach Mediateilinfarkt (Schädigungsgruppe deklarativ)*

Patient	Beschreibung der Hirnläsion
<b>Patient 6</b>	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Kopfes, 7.7.00.: Unmittelbar periventrikulär rechts unter Miteinbeziehung des Caput nucleus caudatus, aber auch Teile des [posterioren] Striatums bis temporo-medial reichend kommt ein flächenhaftes, polyzyklisch begrenztes FLAIR- und T2-gewichtetes hyperintenses Areal zur Darstellung.
<b>Patient 11</b>	MRT des Kopfes, 25.09.00.: Von frontal über den zentralen Bereich nach parieto-dorsal, hier auch paramedian, kommt ein band-girlandenförmig FLAIR und T2-gewichtet hyperintenses flächenhaftes Areal zur Darstellung. Unter Kontrastmittelgabe kommt es darüber hinausgehend zum Nachweis einer Luxusperfusion. Über den beschriebenen Bereich hinaus Nachweis disseminierter, typisch vaskulär-ischämischer Herde im peri- und paraventrikulären Marklager beidseits. Disseminierte weitere Herde auch nach peripher subkortikal, so auch beidseits fronto-temporal.
<b>Patient 25</b>	Computer-Tomographie (CT) des Schädels, 11.03.01.: Ischämie periventrikulär linkshemisphärisch
<b>Patient 30</b>	MRT des Kopfes, 3.5.01.: Zentral rechts, unweit der Mantelkante beginnend, kommt eine flächenhafte Signalanhebung, FLAIR und T2-gewichtet zur Darstellung. Diese setzt sich partiell bandförmig nach peripher hin fort. Nach kurzer Unterbrechung findet sich eine gleichartige Signalanhebung im angrenzenden Temporallappen und zwar im cranialen Abschnitt der insulären Rinde. Single-Photon-Emission-Computer-Tomography (SPECT), 3.5.01.: Es findet sich eine Minderperfusion frontotemporal rechtsseitig bei ansonsten unauffälliger Perfusion.
<b>Patient 32</b>	MRT des Kopfes, 19.02.01: Beurteilung: Bei den o.g. Herdbefunden supratentoriell fronto-temporal bzw. links im temporo-occipitalen Übergang

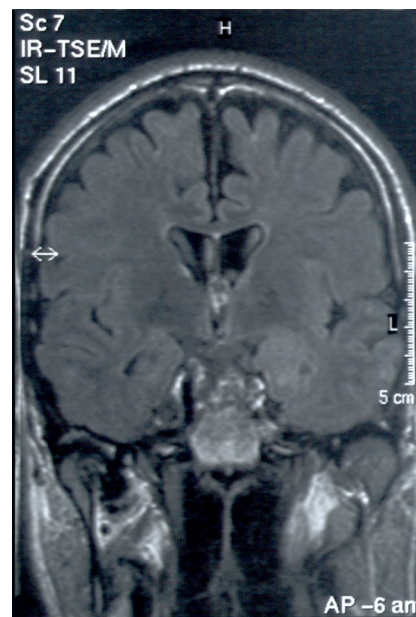
düfte es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um vaskuläre Entmarkungsherde handeln. Hinweise auf ein metastasierendes Geschehen ergeben sich nicht. Kein Anhalt für einen potentiell epileptogenen Fokus. Atrophisch wirkender Hippocampus rechts mit konsekutiver Aufweitung des Temporalhorns im Seitenvergleich bei Hinweisen auf eine beidseitige Sklerosierung.

CT des Schädels, 18.02.02.: geringgradige cortikale Atrophie.

Ein weiterer Patient mit unilateralen Schädigungen im medialen Temporallappen erlitt ein Schädel-Hirn-Trauma im Alter von 17 Jahren. Er wurde überfallen und mit einem Baseballschläger niedergeschlagen. Unmittelbar nach dem Schlag hatte der Patient keine Erinnerung. Die Erinnerung setzte aber kurze Zeit später wieder ein. Er erledigte noch das, was er vorgehabt hatte, der Kopf schwoll aber zunehmend an. Nach ungefähr zwei Stunden fuhr er mit seinem Vater ins Krankenhaus, konnte dann dem behandelnden Arzt weder seinen noch den Namen seines Vaters nennen. Alles was dann folgte, konnte der Patient nur bruchstückhaft erinnern. Über die Notaufnahme der Chirurgischen Ambulanz wurde der Patient zur weiteren Diagnostik in der Neurochirurgischen Klinik Krefeld stationär aufgenommen. Die kraniale Computertomographie ergab eine große diffuse Kontusionsblutung linkstemporal ohne Operationsbedürftigkeit. Klinisch-neurologisch stand anfänglich eine ausgeprägte Somnolenz im Vordergrund, weswegen der Patient zunächst auf der Intensivstation überwacht wurde. Nach allmählicher Besserung der Vigilanz, bei im Verlauf unverändertem CCT-Befund klagte der Patient über massive Wortfindungsstörungen, Gedächtnis- und Konzentrationsbeeinträchtigungen sowie der anfänglichen Unfähigkeit zu lesen und zu rechnen. Nach drei Wochen stetiger Besserung dieser Symptome, konnte der Patient in die ambulante Rehabilitationsbehandlung entlassen werden. In den CCT-Befunden zeigte sich im Verlauf eine deutliche Zunahme des Ödems, welches sich um die linksseitige temporo-parietal gelegene Blutung entwickelt hatte. Desweiteren zeigte sich im zeitlichen Verlauf ein neu nachweisbarer frischer Blutungsanteil an den hinteren Blutungsanteil angrenzend, der sich kugelig konfiguriert darstellte und einen Durchmesser von 1cm aufwies. Im Bezirk der älteren Blutung zeigt sich eine dem zeitlichen Verlauf entsprechende Dichteabnahme. Zeichen einer Raumforderung ergaben sich im Sinne einer Komprimierung des Hinterhorns des linken Seitenventrikels. Im zeitlichen Verlauf unverändert Liquorabflussstörung aus dem Temporalhorn des linken Seitenventrikels. Dieser Patient

wurde drei Jahre nach dem Trauma zur erneuten Abklärung der Traumafolgen im Ev. Johanneskrankenhaus Bielefeld aufgenommen.

Die Untergruppe mit bilateralen Schädigungen im medialen Temporallappen waren zwei Probanden mit hypoxischer Hirnschädigung und ein Proband mit dem Verdacht auf Herpes-simplex Encephalitis. Eine hypoxische Hirnschädigung betrifft häufig zuerst den medialen Temporallappenbereich, weil die dort lokalisierten Hirnstrukturen sehr stoffwechselaktiv sind, also einen erhöhten Sauerstoffbedarf haben, und sich eine herabgesetzte Sauerstoffversorgung aus diesem Grund besonders destruktiv auswirkt. Bei einem der beiden Patienten ist eine bilaterale Schädigung des hippocampalen Bereiches deutlich sichtbar (Abb.3.1).



*Abbildung 3.1: Magnet-Resonanz-Tomographie des Kopfes eines Patienten 21 der Schädigungsgruppe deklarativ. Es zeigt sich eine bilaterale Hippocampussklerose links ausgeprägter als rechts.*

Es zeigen sich Signalalterationen des Hippocampus beidseits vereinbar mit einer mesialen Sklerose, links ausgeprägter als rechts. Im weiteren Nachweis eines mutmaßlich

älteren vasculär-ischämischen Arealen fronto-präzentral paramedian links, hoch subkortikal. Dieser Patient verunglückte bei einem Autounfall, und verbrachte daraufhin sechs Wochen im künstlichen Koma. Er wurde in dieser Zeit vor allem an schweren Verletzungen der Lunge und des Kiefers behandelt. Das linke Auge wurde während des Komas immer weiter aus dem Kopf gedrückt. Erst nach 6 Wochen erkannte die Augenärztin, dass es sich hierbei nicht um eine Bindehautentzündung sondern um eine lädierte Arterie handelte, die dann sofort verschlossen wurde. Die hypoxische Hirnschädigung wird auf diesen Vorfall zurückgeführt. Bei dem anderen Patienten mit hypoxischer Hirnschädigung ist diese in der Bildgebung bisher nicht eindeutig nachweisbar. Dieser Patient unternahm einen Suizidversuch, indem er Abgase in sein Auto leitete. Er wurde aufgefunden und konnte gerettet werden, allerdings konnte er sich seit diesem Ereignis, keine neuen Informationen mehr merken. In der Bildgebung war direkt nach dem Unfall nichts zu erkennen. Allerdings liegt der Unfall 20 Jahre zurück, und bisher liegen keine neuen bildgebenden Daten vor. Eine weitere Patientin mit hypoxischer Hirnschädigung, ausgelöst durch Komplikationen während der Geburt, und ausgeprägten Lernschwierigkeiten, war ebenfalls als Patientin in der Schädigungsgruppe deklarativ geplant. Aufgrund der Schulpflichtigkeit der Patientin und ihrer instabilen gesundheitlichen Situation erfolgten mehrere Terminabsagen für die geplante Untersuchung. Nach ca. einem Jahr erfolgloser Terminvereinbarungen wurde auf eine Untersuchung dieser Patientin verzichtet, wodurch die angestrebte sehr homogene Untergruppe von Patienten mit hypoxischen Hirnschädigungen sich nicht erweiterte. Eine Einzelfallauswertung dieser Untergruppe war geplant, musste aber aufgrund der geringen Anzahl von Patienten unterbleiben.

Bei einem weiteren Patienten mit Verdacht auf bilaterale Schädigung des medialen Temporallappens war diese aufgrund einer zurückliegenden Herpes-simplex Encephalitis mit Lähmung des rechten Armes in der Bildgebung ebenfalls bislang nicht eindeutig nachweisbar.

Zwei weitere Patienten der 12 Versuchspersonen in Schädigungsgruppe deklarativ sind Patienten mit Thalamusinfarkten. Auch für diese Patienten galt, dass die Schädigung unilateral ist und in einem Fall über den Thalamus hinausging. Im MRT (25.04.00) des Kopfes von Patient 1 hieß es: „Eng angrenzend an das Vorderhorn des linken Seitenventrikels, aber auch im paraventriculären Marklager kommen vereinzelte, nur wenige mm im Durchmesser messende, FLAIR- und T2-gewichtete hyperintense Herde zur Darstellung. Ein größerer ovalärer, etwa 5x8 cm im Durchmesser messender weiterer Herd findet sich auf den Thalamus links zugehörig unmittelbar angrenzend an den hinteren Schenkel der Capsula interna linksseitig, somit auch nahe an den Tractus corticospinalis. Ein kleinerer, partiell lacunärer Herd findet sich im hintersten Abschnitt des Thalamus

linksseitig“. Im MRT (30.03.01) des Kopfes von Patient 27 zeigt sich „im Thalamus linksseits eine ovaläre, flaue, etwa 8mm messende Signalanhebung FLAIR- und T2-gewichtet. Es finden sich weitere kleinere stecknadelgroße Signalanhebungen links periventriculär der Cella media dorsal anliegend, ebenso wie im parieto-occipitalen Grenzzonenbereich rechts subcortical“. Bei diesem Patient lässt sich in Kenntnis des Kernspinfundes auch im CCT vom 23.03.01 der kleine Thalamusinfarkt links eindeutig erkennen.

Eine Patientin aus der Schädigungsgruppe deklarativ wurde in der Neurologischen Klinik des Ev. Johanneskrankenhauses mit Verdacht auf Pickische Krankheit behandelt. Die Pickische Krankheit führt häufig zu Degenerationen des basalen Vorderhirns (Markowitsch, 1999). Im MRT des Schädels (29.03.00) zeigte sich eine beginnende frontale betonte Großhirnatrophie und weitere Anhaltspunkte für die Diagnose ergab eine nuklearmedizinische Hirndurchblutungsuntersuchung mittels SPECT-Technik (5.09.00), in der sich eine verminderte Aktivitätsanreicherung beidseits frontal zeigte. Aufgrund der Befunde wurde von einer Schädigung des basalen Vorderhirns ausgegangen.

### 3.2.3 Parkinsonpatienten

Insgesamt wurden 12 Parkinsonpatienten im Alter von 52 bis 78 Jahren mit überwiegend Volksschulbildung untersucht (siehe Tab.3.1). Von Parkinsonpatienten wird angenommen, dass sie unter anderem an Beeinträchtigungen der non-deklarativen Gedächtnisbildung leiden (siehe Kapitel "Gedächtnis"). Bei dieser Patientengruppe gab es eine Altersbeschränkung bis 80 Jahre. Patienten mit dieser Erkrankung werden häufig erst im fortgeschrittenen Alter stationär behandelt, da die Diagnose und Ersteinstellung meist ambulant geschieht. So wurden auch 6 Patienten dieser Gruppe aus der Bielefelder Selbsthilfegruppe für Parkinsonpatienten rekrutiert, um eine annähernde Vergleichbarkeit hinsichtlich des Alters zu den anderen Untersuchungsgruppen zu gewährleisten. Es wurden drei Patienten untersucht, die während des stationären Aufenthaltes die Erstdiagnose Parkinson erhalten hatten. Der Zeitraum der Erstdiagnose der Erkrankung variierte bei den verbleibenden 9 Patienten zwischen 1,5 – 7 Jahren. Die Parkinsonpatienten wurden ausgewählt um die Schädigungsgruppe prozedural zu ersetzen und gehen als Versuchspersonen mit zu erwartenden prozeduralen Gedächtnisbeeinträchtigungen in die Datenauswertung ein.

### 3.3 Untersuchungsdesign

Alle Probanden wurden mit derselben neuropsychologischen Testbatterie zur Ermittlung der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit und zur Überprüfung einzelner kognitiver Funktionsbereiche untersucht. Im Vordergrund stand dabei eine Lern- und Gedächtnistestung, die sich aus drei Test- und Paralleltestverfahren zur Einschätzung der deklarativen Gedächtnisleistung und einer Aufgabe mit Parallelversion zur Einschätzung der prozeduralen Gedächtnisleistung zusammensetzte. Des Weiteren wurde der Schlaf aller Probanden mit denselben Apparaturen und Programmen aufgezeichnet und anschließend nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet.

#### 3.3.1 Lernaufgaben

Insgesamt wurden drei explizite bzw. deklarative Testverfahren und eine implizite bzw. prozedurale Lernaufgabe zur Einschätzung der individuellen Lern- und Gedächtnisleistung vorgegeben. Eine Darstellung aller vier Lernaufgaben mit Protokollbögen und Auswertungskriterien befindet sich im Anhang.

##### 3.3.1.1 Deklarative Lernaufgaben

Hinsichtlich der drei deklarativen Lernaufgaben wurde darauf geachtet, dass sie aus verbalen und nonverbalen Aufgaben bestehen, da es sich bei den Schädigungsgruppen deklarativ und prozedural - wobei die Schädigungsgruppe prozedural nicht zur Hypothesenüberprüfung mit in die Auswertung eingeht - vor allem um Insultpatienten handelte, die in der Regel unilateral geschädigt sind. Entsprechend der funktionalen Hemisphärenspezialisierung sind nach linkshemisphärischen mesio-temporalen Schädigungen bei eindeutiger Lateralisation bei Rechtshändigkeit – der sprachdominanten Hemisphäre - vor allem verbale Gedächtnisbeeinträchtigungen zu erwarten, während nach einer rechtshemisphärischen Schädigung – der sprachlich nicht-dominanten Hemisphäre - eher Beeinträchtigungen im non-verbalen Gedächtnisbereich zu erwarten sind (Elger, Grunwald, Helmstaedter & Kurthen, 1995). Außerdem sollten die drei deklarativen Aufgaben in der Schwierigkeit variieren, da sich in vielen Arbeiten zeigen ließ, dass unterschiedliche Aufgabenschwierigkeiten den Schlaf unterschiedlich stark beeinflussen (siehe Kapitel "Schlaf und Gedächtnis"). Für alle drei deklarativen Gedächtnisaufgaben wurden Parallelverfahren bestimmt, welche jeweils balanciert in der Taglernbedingung und in der Nachtlernbedingung vorgegeben wurden. Alle Probanden bearbeiteten damit sowohl die Testbatterie mit den Originalverfahren als auch die Testbatterie mit den Parallelverfahren.



### 3.3.1.1.1 Rey-/Taylor-Figur

Als deklarative Lernaufgabe für nonverbales Lernmaterial wurde der Rey-Osterrieth Complex Figur Test (Osterrieth, 1944) ausgewählt und leicht modifiziert dargeboten. Das Lernen besteht bei dieser Aufgabe im Kopieren einer abstrakten sowie komplexen geometrischen Figur, die im folgenden als Rey-Figur bezeichnet wird.

Der Patient sollte die Kopie innerhalb von fünf Minuten fertiggestellt haben (Abb.3.2a). Die Aufgabe ist beendet, wenn er angibt „fertig“ zu sein. Drei Minuten, nachdem der Patient die Anfertigung der Kopie beendet hatte, wurde er aufgefordert, die Figur ohne Vorlage zu reproduzieren (Abb.3.2b). Dieser unmittelbare Abruf ist in der Originalvorgabe der REY-Figur nicht vorgesehen, wird aber in jüngeren Untersuchungen häufig angewendet (Meyers & Meyers, 1995). Eine erneute Reproduktion der Figur aus dem Gedächtnis erfolgte nach 30 Minuten ohne erneute Vorgabe der Vorlage (Abb.3.2c). Zusätzlich erfolgte in der vorliegenden Arbeit eine erneute Testung der Retention nach 10-12 Stunden ebenfalls ohne erneute Vorgabe der Vorlage, welche ebenfalls in der standardisierten Fassung dieses Gedächtnistests nicht vorgesehen ist (Abb.3.2d).

Als Paralleltestverfahren wurde die Taylor-Figur (Taylor, 1969) ausgewählt. In der Diagnostik sowie in der Forschung wird die Taylor-Figur häufig als Paralleltestverfahren zur Rey-Osterrieth Figur eingesetzt (Spree & Strauss, 1998, Tombaugh & Hubley, 1991).

Der Testablauf war bei beiden Verfahren identisch. In die Datenanalyse gingen die Leistungen zu den drei Testzeitpunkten ein: 3 Minuten nach der Kopie, 30 Minuten nach der Kopie und 10-12 Stunden nach der Kopie. Hinsichtlich der Auswertung kann bei der Rey-Figur ein Maximalwert von 36 Punkten erreicht werden, während der maximale Rohwert bei der Taylor-Figur 40 Punkte betrug. Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit gingen standardisierte Werte in die Datenanalyse ein. Der individuelle Rohwert jedes Patienten wurde dabei am Maximalwert der Aufgabe gewichtet. Die Rey- als auch die Taylor-Figur Aufgabe testen das unmittelbare sowie langfristige figurale Gedächtnis.

Die Kopie der Vorlagen als Maß für die visuo-konstruktiven Fähigkeiten wurde als Kontrolltest bewertet. In diesem Sinne sollten Patienten mit mittelschweren bis schweren Beeinträchtigungen visuo-konstruktiver Leistungen aus der Untersuchung ausgeschlossen werden, da bei derartigen Beeinträchtigungen die figurale Gedächtnisleistung nicht eindeutig zu interpretieren ist. Es sei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass sich bei keinem der untersuchten Patienten Beeinträchtigungen der visuo-konstruktiven Leistungen zeigten.

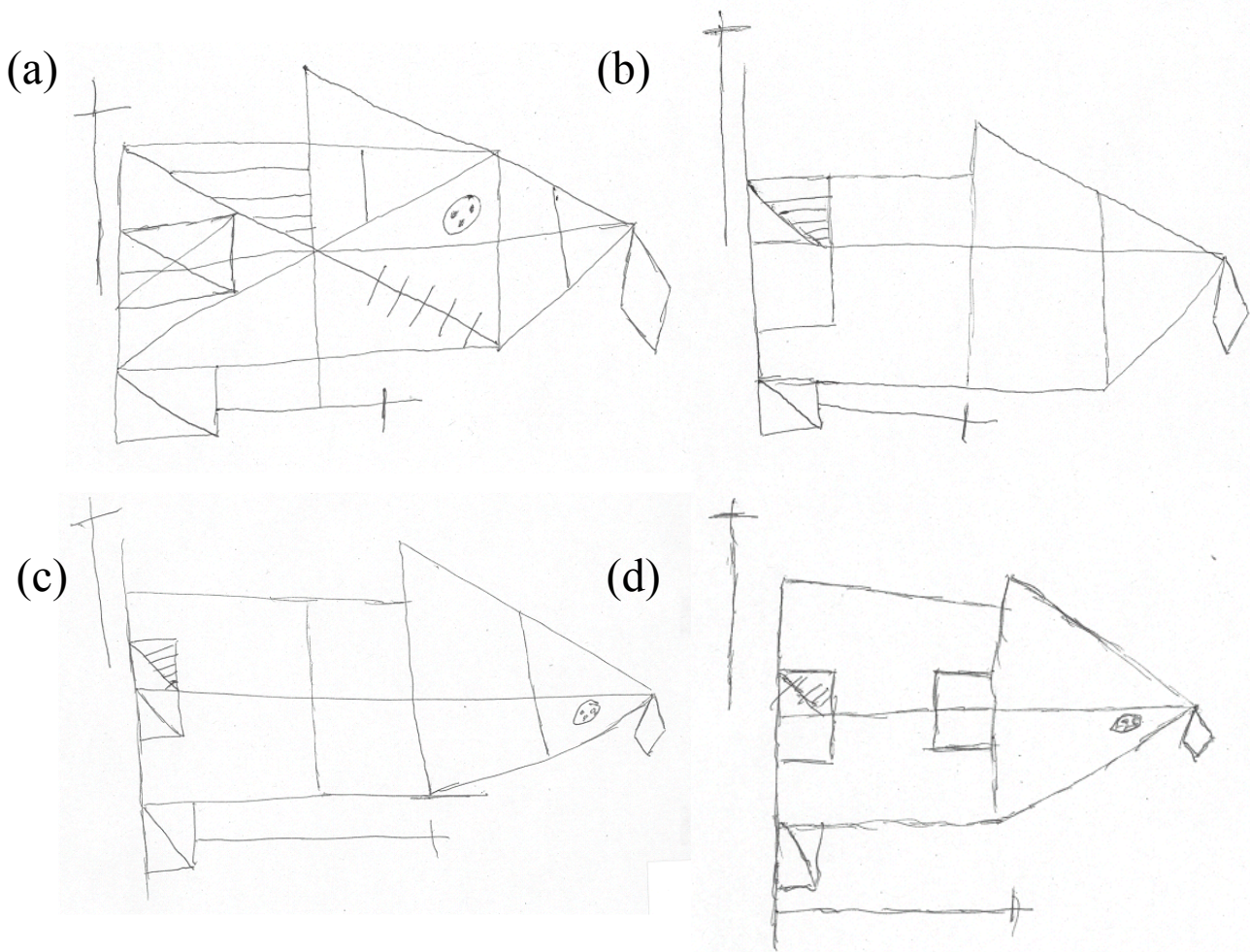


Abbildung 3.2 a-d: Beispiel für Lernen (Kopie) und Abruf der REY-Figur eines Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ

### 3.3.1.1.2 Auditiv-verbaler Lerntest

Als deklarative Lernaufgabe für den verbalen Bereich wurde die Deutsche Version des Auditiv-Verbal Learning-Test (AVLT) (Heubrock, 1992) ausgewählt. Dieser Test geht auf Rey (1958) zurück, und wurde durch Lezak (1983) in den USA bekannt und verbreitet. Bei dieser Aufgabe handelt es sich um eine aus 15 Worten bestehende Liste (Wortliste A), die in fünf Darbietungs- und Abfragedurchgängen erlernt werden soll. Durch die mehrfache Darbietung und durch die Vorgabe einer „Störliste“ nach dem 5. Abfragedurchgang können der Lernverlauf sowie Interferenzen (pro- und retroaktive Hemmung) innerhalb des Gedächtnissystems bestimmt werden. Nach Vorgabe der Störliste wurden die Patienten aufgefordert die Wortliste A ein sechstes Mal zu reproduzieren, diesmal allerdings ohne

vorherige Darbietung der Liste. In dieser Untersuchung erfolgte zudem nach einem 30minütigen Intervall ein freier verzögerter Abruf, während in der Standardvorgabe der verzögerte Abruf nach 20 Minuten erfolgt. Das 30minütige Intervall wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den anderen Gedächtnisaufgaben dieser Untersuchung gewählt. Zusätzlich zu diesem Testzeitpunkt wurde in der vorliegenden Arbeit die Gedächtnisleistung erneut nach einem Intervall von 10-12 Stunden erhoben (eine solche verzögerte Abfrage ist in der standardmäßigen Anwendung des AVLТ nicht vorgesehen). Als Parallelverfahren wurde hier die Wortliste D des AVLТ eingesetzt. Die Wortlisten B und E dienten als Störlisten. In die Datenanalyse geht die Leistung in den drei Reproduktionsdurchgängen ein: unmittelbar nach Vorgabe der Störliste, 30 Min. verzögert und 10-12 Stunden verzögert. Es konnten jeweils maximal 15 Punkte erreicht werden.

Die Lernkurve der ersten fünf Lerndurchgänge sowie die Vorgabe der Störlisten wurden als Kontrolltests bewertet. Die Lernkurve liefert neben dem erzielten Lernzuwachs ebenso wie die Störliste auch Hinweise auf eine mögliche Fehleranfälligkeit wie beispielsweise eine ausgeprägte Perseverationstendenz oder die häufige Nennung falsch positiver Items sowie Interferenzanfälligkeit. Diese würden in schwerer Ausprägung auf eine Dysfunktion frontaler Schaltkreise hindeuten und somit das Einschlusskriterium der selektiven Hirnschädigung in Frage stellen würden. Es sei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass sich bei keinem der untersuchten Patienten Hinweise auf frontale Dysfunktionen zeigten.

#### 3.3.1.1.3 Wechsler Memory Scale „Logisches Gedächtnis“

Die dritte deklarative Lernaufgabe war der Untertest „Logisches Gedächtnis“ aus der deutschsprachigen Version der revidierten Form der Wechsler Memory Scale (WMS-R) (Härtling, Markowitsch, Neufeld et al., 1998; Wechsler, 1987). Diese Aufgabe wurde aufgrund der Unterscheidung zwischen „unprepared“ and „prepared learning“ (Seligman, 1970) ausgewählt. „Unprepared learning“ beim Menschen bezeichnet das Lernen von simplen, emotional unwichtigen, persönlich irrelevanten und bedeutungslosen Informationen wie beispielsweise das Erlernen einer Wortliste oder einer geometrischen Figur. „Prepared learning“ bezeichnet dagegen das Erlernen von emotionalen, persönlich bedeutenden und bedeutungshaltigen Informationen und entspricht beim Menschen dem Lernen eines komplizierten Textes oder dem Erlernen eines emotional bedeutenden Ereignisses Rotenberg, 1992a. Bei dem Untertest „Logisches Gedächtnis“ aus der WMS-R handelt es sich um eine verbale Gedächtnisaufgabe die komplexe und vernetzte Inhalte abfragt. Hinsichtlich der

vorauslaufend beschriebenen funktionalen Hemisphärespezialisierung, konnte gezeigt werden, dass in einer Untersuchung von Patienten mit chirurgischer Resektion eines Temporallappens dieser Test nicht zwischen Gruppen der rechten und linken Hemisphäre in der unmittelbaren Wiedergabe diskriminierte, allerdings gaben Patienten mit linksseitigen Läsionen signifikant weniger Geschichtselemente in der 30 Minuten Verzögerung wieder (Delaney, Rosen, Mattson & Novelly, 1980).

Der Test besteht aus zwei längeren, sprachlich komplexen Geschichten, die auditiv dargeboten werden. Diese sollten einmal jeweils einzeln unmittelbar nach der Darbietung, ein zweites Mal nach einer 30minütigen Verzögerung und ein drittes Mal – in der Standardvorgabe ist dieser Testzeitpunkt nicht vorgesehen - nach einem 10-12 Stunden andauerndem Retentionsintervall ohne erneute Vorgabe frei und so wörtlich wie möglich wiedergegeben werden. Als Parallelverfahren wurde der Babcock Story Recall Test (Babcock, 1930; Babcock & Levy, 1940; Rapaport, Gill & Schafer, 1968) und der Portland Paragraph (zit. nach Lezak, 1983) in deutscher Übersetzung vorgegeben. Aus Gründen der verbesserten Vergleichbarkeit und aufgrund unterschiedlicher Aufgabenschwierigkeiten wurden auch hier, ähnlich wie bei der Rey-/Taylor-Figur, die Rohwerte aus den WMS-Geschichten und den ausgewählten Parallelverfahren an den jeweils erreichbaren Maximalwerten gewichtet.

### 3.3.1.2 Nondeklarative Lernaufgaben

In der Planung der neuropsychologischen Untersuchungsbatterie für dieses Forschungsvorhaben standen drei Typen nondeklarative Lernaufgaben. Es handelte sich dabei um das Spiegelschriftlesen in zwei Schriften sowie den Turm von Hanoi (Glosser & Goodglass, 1990) bzw. Tower of London (Shallice, 1982) zur Einschätzung des Erwerbs motorischer und kognitiver Fertigkeiten also prozeduralen Lernens. Zudem sollte eine weitere nondeklarative Lernaufgabe, der fragmentierte Bildertest (Kessler, Schaaf & Mielke, 1993) und die Gollin Bilder (Gollin, 1960) zur Einschätzung von Priming dargeboten werden. Aufgrund der damit verbunden zeitlichen Ausdehnung der Testbatterie und der daraus resultierenden ausgeprägten Abbruchtendenz einiger Patienten wurde schon nach dem dritten Patient auf die Durchführung der Turm von Hanoi bzw. Tower of London Aufgabe sowie auf die Überprüfung der Primingleistung verzichtet.

#### 3.3.1.2.1 Spiegelschriftlesen

Das Spiegelschriftlesen wurde aufgrund der eindeutigen Methode zur Erfassung von Verbesserungen sowie aufgrund der durch verschiedene Schriften leicht herzustellenden

Parallelverfahren ausgewählt. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, spiegelverkehrt gedruckte Worte laut vorzulesen. Die innerhalb dieser Arbeit benutzten Worte entstammten aus einem Itempool von 120 Wörtern, die alle den zwei Kriterien genügten, nicht zu den 50000 häufigsten Wörtern zu gehören und aus mindestens 8 Buchstaben zu bestehen (Daum, 1995).

Von diesen Worten wurden jeweils drei zu einem Triplet zusammengeschlossen. Ein Triplet bestand aus drei mit einer serifenlosen 60-Punkt- Druckschrift (Die CorelDraw-Type Switzerland, die einer Linotype Helvetica sehr ähnlich ist) spiegelverkehrt gedruckten Worten, die mit einem Abstand von jeweils zwei Freizeilen unter einander angeordnet waren (Abb. 3.3a).

Die Aufgabe der Probanden bestand darin, diese drei Worte laut vorzulesen. Die hierzu benötigte Zeit wurde protokolliert. Unmittelbar vor der Bearbeitung der Aufgabe wurde den Probanden ein Beispieltriplet präsentiert, anhand dessen ihnen die Aufgabe erläutert wurde. Hierbei wurden sie auch auf Buchstaben oder Buchstabenkombinationen aufmerksam gemacht, die häufig verwechselt wurden (zum Beispiel b und d) bzw. häufig in falscher Reihenfolge gelesen wurden (zum Beispiel ei als ie). Zudem hatten die Probanden anhand des Beispieltriplets die Möglichkeit, sich an eine Spiegelschrift zu gewöhnen, und es wurde ihnen gesagt, dass diese Schrift von rechts nach links zu lesen sei. Zu diesem Zeitpunkt wurde den Probanden ebenfalls der folgende Aufbau der prozeduralen Lernaufgabe erläutert.

Insgesamt musste jeder Proband in der ersten Serie 13 solcher Triplets laut vorlesen und bei jedem Triplet wurde die Zeit, die er zum Ausführen der Aufgabe benötigte mit der Stoppuhr gemessen. Nach einem Intervall von 30 Minuten musste jeder Proband eine zweite Serie von 13 neue Triplets desselben Schrifttype vorlesen und wiederum nach einem Intervall von 10-12 Stunden eine dritte Serie von 13 neuen Triplets desselben Schrifttype. Alle neununddreißig Zeiten wurden vom Versuchsleiter protokolliert. Als Parallelverfahren wurde eine andere Schriftart (CorelDraw-Type Freeport, 60 Punkt) ausgewählt, die einer Schreibschrift ähnelt (Abb. 3.3b). Die Triplets in dieser Parallelform bestanden aus denselben Worten, die auch in der Druckschriftversion benutzt wurden, um unterschiedliche Itemschwierigkeiten der Worte auszuschließen.

Die Aufeinanderfolge der Triplets in einer Serie wurde nicht verändert, aber die Abfolge der drei Serien wurde zufällig variiert. Nach jedem zehnten Probanden wurde die Abfolge der Serien für beide Schriftarten verändert, indem nun mit der Serie unmittelbar begonnen wurde, die die vorauslaufend untersuchten Patienten nach einem Intervall von 10-12 Stunden bearbeitet hatten. Die weiteren zwei Serien verschoben sich entsprechend. Dies

geschah um Verbesserungen aufgrund von unterschiedlichen Schweregraden der einzelnen Serien auszuschließen.

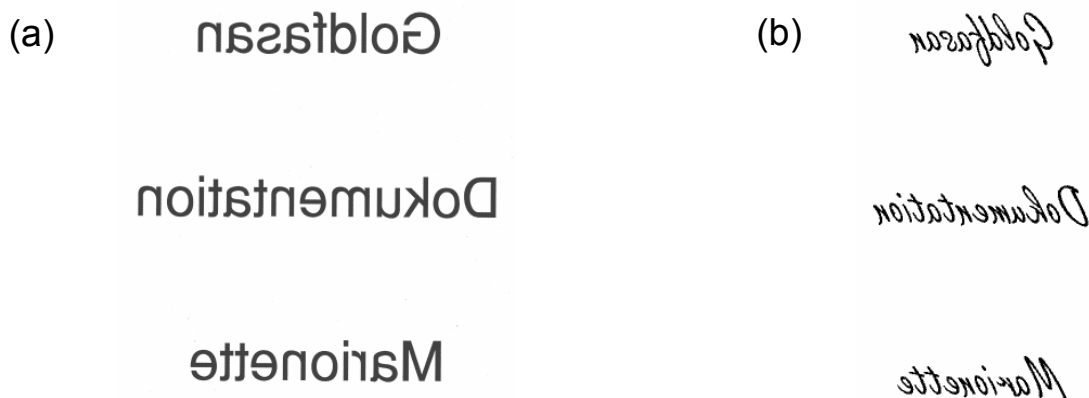


Abbildung 3.3: Beispieltriplet Spiegelschrift, (a) „Druckschrift“ und (b) "Schreibschrift"

### 3.3.1.3 Kontrolltestverfahren

Jeder Patient bearbeitete zudem eine Batterie von mehreren Kontrolltestverfahren. Hiermit sollten mögliche Beeinträchtigungen weiterer kognitiver Teilleistungsstörungen neben den zu erwartenden Gedächtnisbeeinträchtigungen kontrolliert bzw. ausgeschlossen werden. Einzelne Anteile der in der Gedächtnisbatterie eingesetzten Verfahren beinhalteten ebenfalls einzelne Indikatoren für weitere kognitive Teilleistungsstörungen. Diese wurden in der vorauslaufenden Beschreibung der einzelnen Testverfahren bereits erläutert. Die Leistungen in den Kontrolltestverfahren wurden nicht bei jedem Patienten vollständig erhoben, da bei zu starken Belastungen durch die neuropsychologischen Verfahren in der Testphase am ehesten auf die Kontrollverfahren zugunsten der Experimentalverfahren verzichtet wurde.

Die Ethikkommission, bei der dieses Untersuchungsvorhaben zur Begutachtung vorgelegt worden war, forderte einen sogenannten Demenztest, anhand dessen dementielle Prozesse identifiziert und damit betreffende Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen werden können. So sollte gewährleistet sein, dass alle Probanden die Entscheidung zur Teilnahme an der Untersuchung im Vollbesitz ihre geistigen Kräfte trafen. Aus diesem Grund wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) (Kessler, Markowitsch & Denzler, 1990) durchgeführt. Dieser Test besteht aus Fragen und Aufgaben zu den Bereichen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache.

Maximal sind bei diesem Verfahren 30 Punkte zu erreichen. Ab einem Punktwert unter 26 wird von einer leichten kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen. Die hirngesunden Versuchspersonen durften entsprechend nur dann an der Untersuchung teilnehmen, wenn sie einen Punktwert zwischen 30 und 26 erreichten. Für die Patienten der Schädigungsgruppen galt ein etwas abgeändertes Ausschlusskriterium. Es war zu erwarten, dass diese Patienten aufgrund ihrer angenommenen deklarativen Gedächtnisbeeinträchtigungen weniger Punkte erreichen würden. Aus diesem Grund wurden in den Patientengruppen nur die gedächtnisunabhängigen Leistungen bewertet. Diese Patienten mussten entsprechend mehr als 16 Punkte (Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Sprache und zwei Orientierungsfragen) erreichen. Die Orientierungsfragen innerhalb des Verfahrens wurden ebenfalls als abhängig von der Gedächtnisleistung eingestuft, weil hier vorausgesetzt wird, dass beispielsweise Klinikname oder Wochentag richtig erinnert werden. Unbeeinflusst von Gedächtnisleistungen sollten dagegen die Fragen nach dem Bundesland und dem Land sein, wenn dieses Wissen von Patienten mit anterograden Gedächtnisdefiziten vor der Schädigung erworben wurde. Der MMST wurde von allen Patienten vor der Untersuchung bearbeitet.

Zur Überprüfung des Aufmerksamkeitsbereiches wurden zwei Testverfahren durchgeführt, um auszuschließen, dass die angenommenen Gedächtnisbeeinträchtigungen einzelner Patienten vorwiegend auf starke Beeinträchtigungen der Konzentrationsfähigkeit zurückzuführen sind. Zur Prüfung der visuellen kognitiven Auffassungsgeschwindigkeit auf einfachem Schwierigkeitsniveau wurde der Trail-Making-Test Teil A (TMT-A) (Spree & Strauss, 1998) durchgeführt. Hierbei muss der Proband auf einem Blatt Papier unregelmäßig angeordnete Zahlen (1-25) so schnell wie möglich miteinander verbinden. Es wurden für jeden Patienten anhand einer Normtabelle Prozentränge für einzelne Altersgruppen ermittelt. In der Untersuchungsgruppe der hirngesunden Patienten erzielten drei Probanden einen Wert im Prozentrang  $\leq 16$ , die übrigen Probanden erzielte Werte im Durchschnittsbereich, während von einem Probanden kein Wert vorlag. In der Schädigungsgruppe deklarativ erzielten dagegen nur 5 Patienten einen Wert im Durchschnittsbereich, sieben Probanden erzielten einen Prozentrang  $\leq 16$ . In der Gruppe der Parkinsonpatienten erzielten drei Patienten einen Prozentrang  $\leq 16$  und ein Patient erzielte einen Wert im Durchschnittsbereich. Bei acht Patienten in der Gruppe der Parkinsonpatienten wurde auf eine Erhebung verzichtet, da in dieser Gruppe die Belastung durch die neuropsychologischen Verfahren in der Testphase im Vergleich zu den anderen beiden Untersuchungsgruppen sehr groß war.

Mit dem Aufmerksamkeits- und Belastungstest (d2) (Brickenkamp, 1994) wurde die selektive Aufmerksamkeitsleistung und die Konzentrationsleistung überprüft. Die Aufgabe

der Patienten bestand darin, unter Zeitdruck einander ähnliche und sehr dicht angeordnete Details rasch und sicher unterscheiden zu können. Hier wurden wiederum anhand von Normwerten Prozentränge für einzelne Altersgruppen errechnet. In der Gruppe der hirngesunden Patienten lagen die Konzentrationsleistungen aller 11 untersuchten Patienten im Normbereich, während in der Schädigungsgruppe deklarativ die Konzentrationsleistung von sechs Patienten im Normbereich lag und sechs Patienten einen Prozentrang  $\leq 16$  erzielten. In der Gruppe der Parkinsonpatienten fehlten wiederum vier Werte. Drei Patienten lagen im Normbereich, während fünf Patienten einen Prozentrang  $\leq 16$  erzielten.

Zur Prüfung exekutiver Funktionen wurde die kognitive Flexibilität (mentale Umstellfähigkeit) über den Trail-Making-Test Teil B (TMT-B) (Spree & Strauss, 1998) gemessen. Beim TMT-B müssen alternierend Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge unter unmittelbarem äußeren Zeitdruck miteinander verbunden werden. Auch hier wurden anhand einer Normtabelle Prozentränge für einzelne Altersgruppen errechnet. In der Gruppe der hirngesunden Patienten erzielten zwei Probanden einen Prozentrang  $\leq 16$ , während die Leistungen von neun Probanden im Normbereich lagen und ein Wert nicht erhoben wurde. In der Schädigungsgruppe deklarativ erzielten fünf Patienten einen Prozentrang  $\leq 16$ , während die Leistungen von sieben Patienten im Normbereich lagen. In der Gruppe der Parkinsonpatienten gab es nur vier gültige Werte, die alle einem Prozentrang  $\leq 16$  entsprachen.

Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen konnten darüber hinaus - wie vorauslaufend geschildert - über bestimmte Indikatoren während des Memorierungsprozesses ausgeschlossen werden.

Zur Einschätzung der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit sollten die Patienten einen Kurztest zur Schätzung des Intelligenzniveaus, den Untertest „Gesetzmäßigkeiten finden“ (LPS-4) des Leistungsprüfsystems (LPS) von Horn (Horn, 1983) bearbeiten. Dieser Untertest erfasst vor allem analytische Fähigkeiten wie „Gesetzmäßigkeiten zu finden“ bzw. „logisch zu Denken“. Es wird ein geschätzter IQ nach Alterskorrektur errechnet. Der LPS-4 korreliert mit  $r=.84$  mit der Leistung im gesamten LPS-K und erlaubt aus diesem Grund eine relativ zuverlässige Schätzung der intellektuellen Fähigkeiten (Horn, 1983; W. Sturm, Willmes & Horn, 1993). Die Leistungen (als Schätzer für die allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit) variierten in der Untersuchungsgruppe der Hirngesunden zwischen einem minimalen Intelligenzquotienten von 96 und einem maximalen von 117 (N=10), für die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ ergab sich ein geschätzter minimaler Wert von 81 und ein geschätzter maximaler Wert von 120 (N=12) und



für die Parkinsonpatienten ergab sich ein minimaler Wert von 81 und ein maximaler Wert von 98. Aus der Untersuchungsgruppe der Parkinsonpatienten lagen allerdings insgesamt nur 4 gültige Werte vor, da in dieser Untersuchungsgruppe, bei zu starker Belastung durch die Testverfahren ein deutlicher Unwille in der Bearbeitung der neuropsychologischen Testverfahren spürbar war. Aus diesem Grund wurde als erstes auf die Bearbeitung der Kontrollverfahren verzichtet wurde.

Zudem erhielten alle Patienten das Freiburgerpersönlichkeitsinventar in revidierter Fassung (FPI-R) von Fahrenberg, Hampel und Selg (Fahrenberg, Hampel & Selg, 1994). Sie konnten diesen Fragebogen zu einem frei wählbaren Zeitpunkt während der dreitägigen Untersuchungsphase bearbeiten. Hiermit sollte ausgeschlossen werden, dass die Patienten während der Untersuchungsphase schweren psychischen Belastungen ausgesetzt waren, die sich auf ihre kognitiven Leistungen im speziellen auf die Gedächtnisleistungen auswirkten könnten. Es gab keinen vollständigen Rücklauf der bearbeiteten Fragebögen, weil einige Patienten angaben, dass ihnen die gestellten Fragen zu persönlich waren und sie aus dem Grund nicht bereit waren, diese zu beantworten, während andere Patienten die Abgabe des Fragebogens vergaßen und nach der Untersuchung aufgrund von Entlassungen nicht mehr verfügbar waren. Alle ausgewerteten Fragebögen lieferten keine Hinweise auf psychisch bedingte Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Patienten, die das FPI nicht bearbeitet hatten und in die Untersuchung gingen, waren nach Einschätzung der Versuchsleiterin sowie nach Einschätzung der betreuenden Ärzte und des Pflegepersonals ebenfalls nicht durch psychische Instabilitäten in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Ein Patient wurde aus diesem Grund von der Untersuchung ausgeschlossen (siehe Kapitel „Untersuchungsgruppen“).

### 3.3.2 Polysomnographie

Der Begriff „Polysomnographie“ bedeutet wörtlich, dass viele Schlafparameter aufgezeichnet werden. Für die Standardpolysomnographie sind dies die Ableitungen der Hirnströme als Elektroencephalogramm (EEG), die Aufzeichnung der Augenbewegungen als Elektrooculogramm (EOG), die Aufzeichnung der Muskelaktivität als Elektromyogramm (EMG), sowie Aufzeichnungen von Messungen der Beinaktivität, der Herzfrequenz und mehrerer Atemparameter (Abb. 3.4).

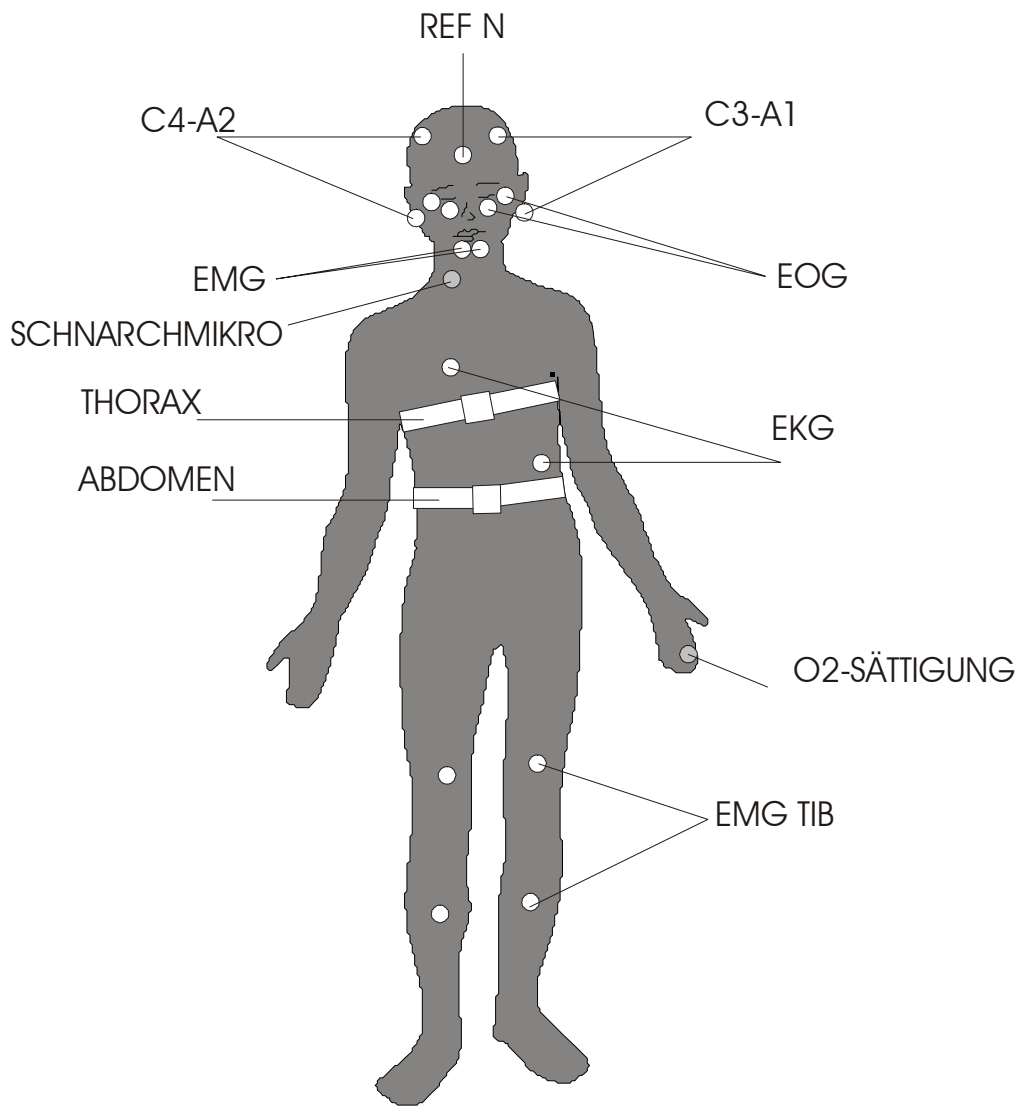


Abbildung 3.4: Ableitungsorte der Polysomnographie am menschlichen Körper (modifiziert nach A. Sturm & Clarenbach, 1997, S.25)

Zur visuellen Schlafstadienbestimmung werden allerdings nur das EEG, das EOG und das EMG in Anlehnung an die Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) benötigt, welche sich an Veränderungen dieser Parameter während des Schlafes orientieren (siehe Kapitel „Schlaf“). Die Polysomnographie bildet die Nacht kontinuierlich ab und zur Einschätzung des Schlafes wird standardmäßig ein Wert (Schlafstadium 1-4, REM, Wach oder Movement-Time) pro Epoche vergeben. Üblicherweise wird die Nacht in Epochen von 30 Sekunden zerlegt, und die Zuordnung der Werte zu den einzelnen Epochen wird über mehr als 50% bzw. mehr als 15 Sekunden vorherrschenden Parametern vorgenommen. So entsteht ein Hypnogramm, welches die Schlafstadienabfolge und die Dauer einzelner Schlafstadien eines Patienten angibt. Folgende Abbildungen zeigen Epochen bei der Einschätzung der polysomnographischen Daten (Abb. 3.5a-f).

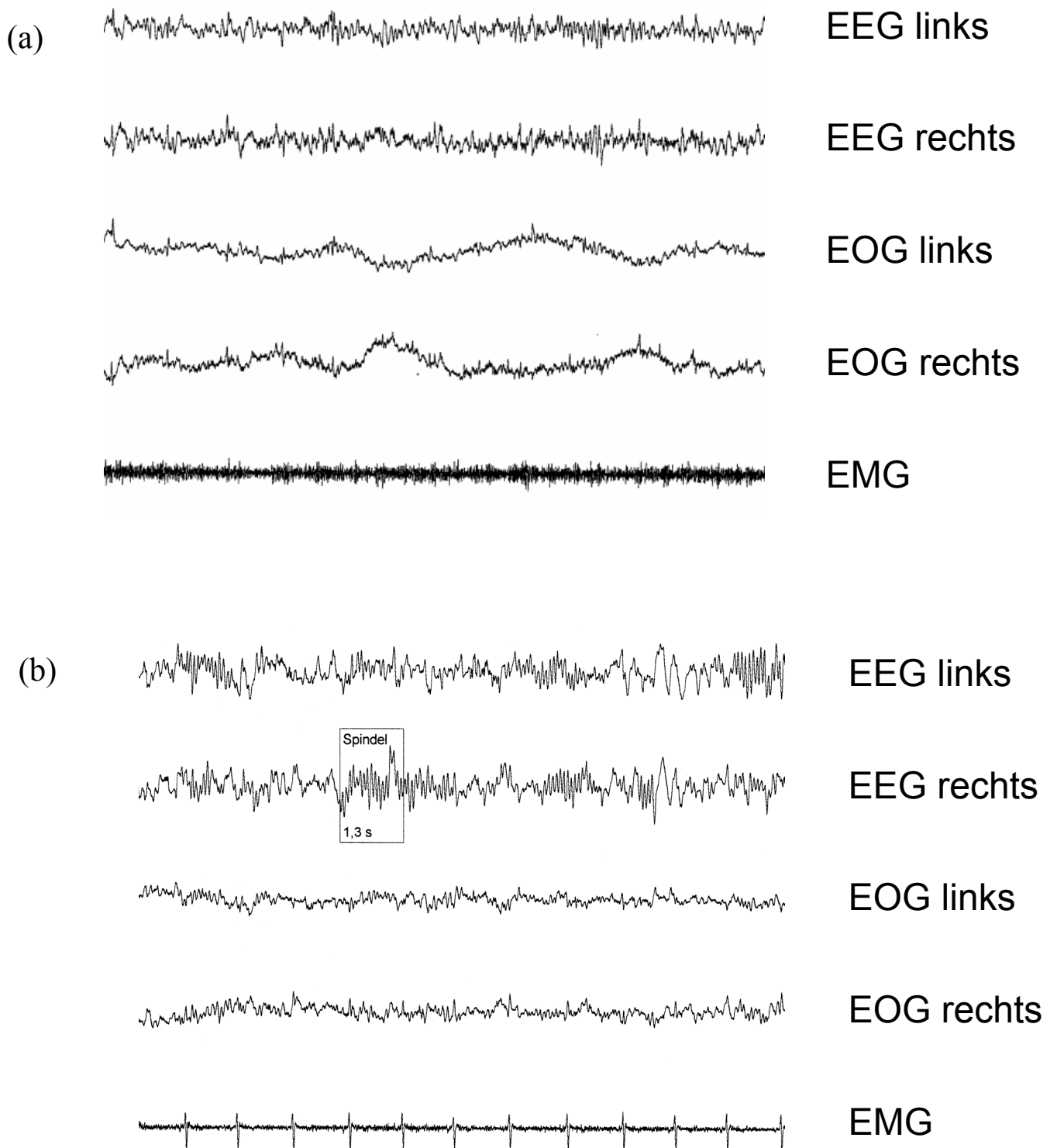


Abbildung 3.5a und b: Polysomnographie des Schlafstadium 1 und 2.

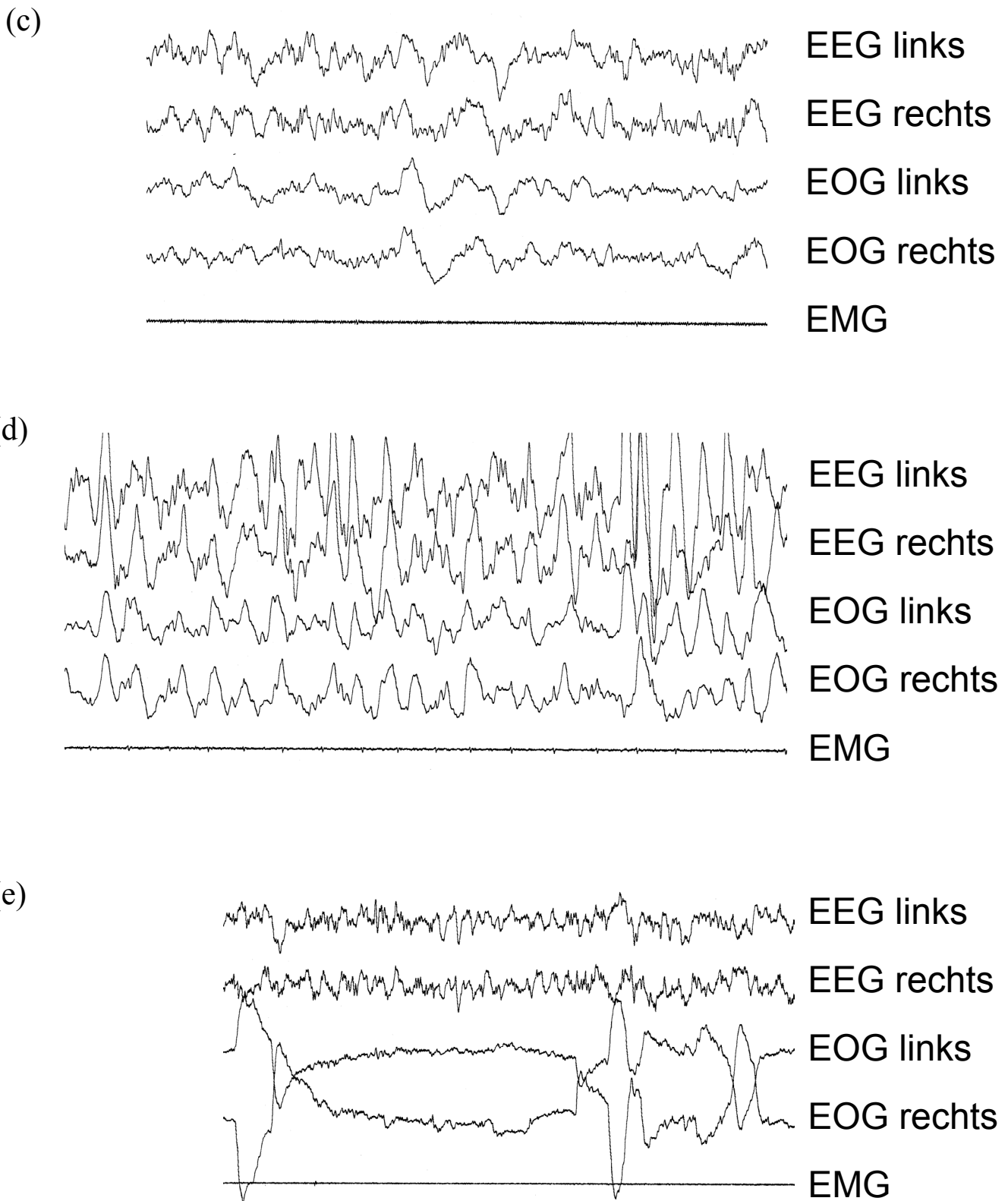


Abbildung 3.5c-e: Polysomnographie des Schlafstadium 3 und 4 sowie REM

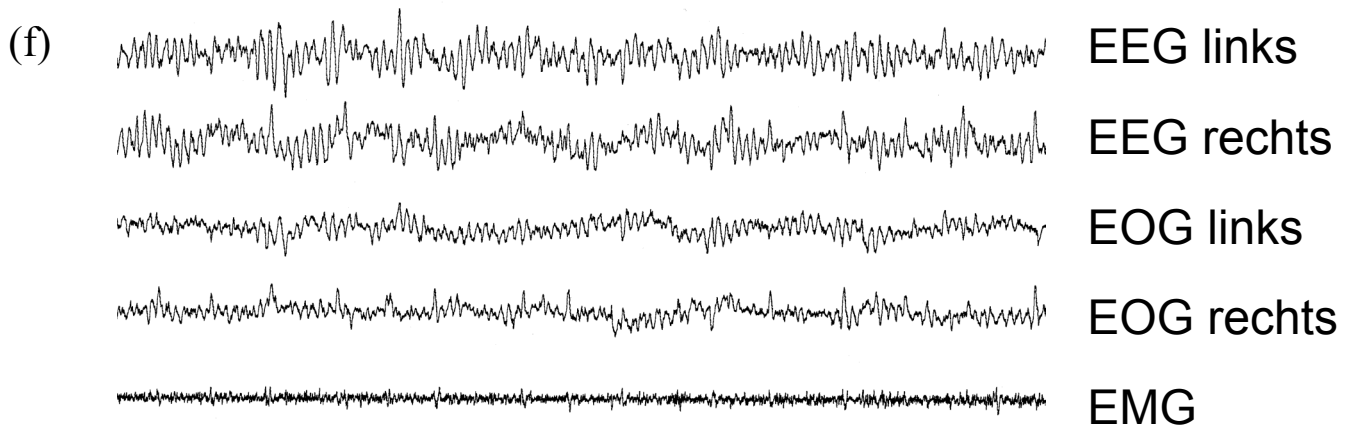


Abbildung 3.5f: Polysomnographie entspanntes Wach.

Die Einschätzung des Schlafes aller Polysomnographien dieser Arbeit nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) wurde von einer zuvor über mehrere Jahre trainierten Person (die Autorin dieser Arbeit) vorgenommen und wird im folgenden als Staging bezeichnet. Zur Sicherung eines „objektiven Stagings“ wurden zehn Polysomnographien aus den 108 Nächten der 36 Versuchspersonen, die in die Datenauswertung eingehen, per Zufall ausgewählt und von einer unabhängigen Beurteilerin erneut eingeschätzt. Die unabhängige Beurteilerin hatte unmittelbar zuvor ein halbes Jahr als verantwortliche Ärztin das Schlaflabor, Ev. Johanneskrankenhaus, Bielefeld betreut. Über die zehn zufällig ausgewählten Polysomnographien wurde das Maß an Übereinstimmung zwischen beiden Beurteilern für jede einzelne Einschätzung berechnet. Alle zehn der so berechneten Korrelationen war auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. Diese zehn Korrelationen wurden in z-Werte transformiert und das Mittel wurde berechnet. Das so berechnete Mittel wurde wiederum in eine Korrelation ( $r=0.915$ ) transformiert. Das hohe Maß der Übereinstimmung wird als Grundvoraussetzung für eine allgemeine Gültigkeit der Einschätzung nach bestimmten vorher definierten Kriterien (Rechtschaffen & Kales, 1968) angesehen.

### 3.4. Versuchsablauf

Alle Patienten verbrachten drei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor des Ev. Johanneskrankenhauses in Bielefeld und wurden währenddessen in zwei parallelisierten neuropsychologischen Testungen untersucht (Abb. 3.6).

<b>Adaptationsnacht</b>	<b>Adaptationsnacht</b>
1. Tag	1. Tag Taglernen <span style="float: right;">Tagabruf Nachtlernen</span>
<b>Basisnacht</b>	<b>Experimentalnacht</b>
2. Tag Taglernen <span style="float: right;">Tagabruf Nachtlernen</span>	2. Tag Nachtabruf
<b>Experimentalnacht</b>	<b>Basisnacht</b>
3. Tag Nachtabruf	3. Tag

Abbildung 3.6: Die zwei alternativen Untersuchungsabläufe

Nach der ersten Nacht (Adaptationsnacht), die zum einen dem Ausschluss von Schlafkrankheiten diente, und zum anderen den Patienten eine Adaptation an die Bedingungen im Schlaflabor ermöglichen sollte, folgten die für die Datenerhebung wichtige Basis- und Experimentalnacht. Die Basisnacht diente als Referenz- oder Vergleichsbedingung für die Experimentalnacht. Die Experimentalnacht war im Unterschied zur Basisnacht durch eine vorauslaufende Bearbeitung von Lernaufgaben gekennzeichnet. Die Aufeinanderfolge von Basis – und Experimentalnacht wurde balanciert, um serielle Verlängerungs- bzw. Verkürzungseffekte der Dauer einzelner Schlafstadien zu vermeiden und um serielle Lerneffekte in den Gedächtnistests über die Bedingungen konstant zu halten. Dies bedeutet, dass für die eine Hälfte der Patienten die zweite Nacht die Basisnacht und die dritte Nacht die Experimentalnacht war, während sich für die andere Hälfte der Versuchspersonen, die umgekehrte Reihenfolge ergab.

Neben den für die Datenerhebung wichtigen Bedingungen Basis- und Experimentalnacht wurde eine weitere wichtige Unterscheidung getroffen: Taglern- und Nachtlernbedingung. In der Nachtlernbedingung fand das Lernen, die erste (unmittelbare) und die zweite (nach 30 Minuten verzögerte) Abfrage des Gelernten unmittelbar vor der Experimentalnacht statt. Die dritte Abfrage des Gelernten findet in der Nachtlernbedingung nach einem Intervall von 10-12 Stunden am nächsten Morgen statt. Die Patienten sollten in der Nachtlernbedingung also die meiste Zeit des Retentionsintervalls zwischen dem zweiten und dritten Testzeitpunkt im Schlaf verbringen. Das Lernen und die drei Abfragezeitpunkte der Nachtlernbedingung wurden in der Datenanalyse verglichen mit der Taglernbedingung. In dieser Lernbedingung wurde am Morgen gelernt, unmittelbar und nach einer Verzögerung von 30 Minuten fanden die ersten beiden Abfragen statt und am Abend nach 10-12 Stunden

die dritte Abfrage. Die Patienten wurden instruiert während dieses Retentionsintervalls nicht zu schlafen, so dass sie die Zeit zwischen den Abfragen im Wachzustand verbrachten.

Die Taglernbedingung wurde der Nachtlernbedingung immer vorangestellt, um eine bessere Differenzierung zwischen Basis- und Experimentalnacht zu gewährleisten. Ein Lernen vor der Basisnacht sollte ausgeschlossen werden, auch wenn es nicht unmittelbar vor dem Schlaf stattfand.

## IV ERGEBNISSE

### 4.1 Gedächtnis

Für jeden der drei deklarativen Gedächtnistests sowie für die prozedurale Gedächtnisaufgabe lagen drei Testwerte vor, die die Wiedergabeleistung jeweils für die Taglern- und für die Nachtlernbedingung bei einem Patienten erhoben, und zwar,

- (a) sofort nach dem Erlernen (Messzeitpunkt 1),
- (b) nach circa 30 Minuten (Messzeitpunkt 2), und
- (c) nach circa 10-12 Stunden (Messzeitpunkt 3).

Im folgenden wird die Wiedergabeleistung unmittelbar nach der Lernphase (Messzeitpunkt 1) der Taglern- und Nachtlernbedingung zur Testung und damit Einschätzung circadianer Effekte verwendet. Genauer gesagt soll geprüft werden, ob der Lernzeitpunkt (abends versus morgens) bereits einen Einfluss auf die Wiedergabeleistung hat. Da unmittelbar nach dem Lernen Prozesse der Gedächtniskonsolidierung nur eine untergeordnete Rolle gespielt haben können, werden hier insbesondere mögliche Unterschiede in der Enkodierung getestet.

Die Schlafvorteilshypothesen werden durch die Veränderungen getestet, die sich während des 10-12 Stunden andauernden Retentionsintervalls ergeben, also zwischen den Messzeitpunkten 2 und 3.

Im folgenden werden zunächst jeweils Varianzanalysen über alle Versuchspersonen berichtet, die einen ersten Überblick über die Daten geben sollen. Anschließend werden in der Regel weitere geplante Vergleiche mittels t-Tests entsprechend der Hypothesen durchgeführt. Wenn immer dies möglich war, das heißt, wann immer gerichtete Hypothesen vorlagen, wurden diese Tests einseitig durchgeführt, um eine möglichst optimale Teststärke zu erzielen.

#### 4.1.1 Deklaratives Gedächtnis

Für diese und die folgenden Analysen wurden alle Rohwerte in den deklarativen Gedächtnistests durch den maximal im jeweiligen Test zu erzielenden Wert geteilt, so dass die resultierenden Werte den Anteil erinnerter Items an der Gesamtzahl der zu erinnernden Items angeben. Dieser kann zwischen 0 (keine Gedächtnisleistung) und 1 (perfekte Wiedergabe) variieren.

Von der Versuchsperson 11 aus der Schädigungsgruppe deklarativ fehlten aus terminlichen Gründen - der Patient hatte während der Taglernbedingung viele Anwendungen, die sich zeitlich mit möglichen Terminen für die Gedächtnistestungen überschneiden - einzelne



Gedächtnisdaten der Taglernbedingung, weshalb bei dieser Versuchsperson die Gedächtnisdaten nicht ausgewertet wurden konnten. Von zwei Versuchspersonen der Parkinsongruppe (2 und 23) fehlten ebenfalls einzelne Gedächtnisdaten, diesmal aus der Nachtlernbedingung, weil der eine Patient - aufgebracht über seine schlechten Leistungen - nicht dazu bereit war, eine morgendliche Abfrage zu versuchen während der andere Patient im Verlauf der abendlichen Lernphase derart ermüdete, dass er mehrfach beinahe einschlief, so dass die Gedächtnisdaten schwer zu interpretieren sind. Aus diesen Gründen gingen in einzelne Analysen entsprechend weniger Versuchspersonen ein.

#### 4.1.1.1 Effekte der circadianen Rhythmik auf die Enkodierungsleistung in den deklarativen Tests

Die Leistungen in den drei deklarativen Gedächtnistests unmittelbar nach dem Lernen wurden mit einer 3 (Gedächtnistests: Visuelles Gedächtnis vs. Logisches Gedächtnis vs. Verbales Gedächtnis)  $\times$  2 (Lernbedingung: Abends vs. Morgens)  $\times$  3 (Patientengruppe: Hirngesunde vs. Schädigungsgruppe deklarativ vs. Parkinson) faktoriellen ANOVA ausgewertet<sup>1</sup>.

Die Analyse ergab einen Haupteffekt des Faktors Gedächtnistest,  $F(2, 60) = 23.5$ ,  $p < .001$ , der darauf zurückzuführen war, dass sich die Anteile erinnerter Items zwischen den Tests unterschieden (visuelles Gedächtnis:  $M=.60$ , logisches Gedächtnis:  $M=.43$ , verbales Gedächtnis:  $M=.53$ ). Dies bedeutet, dass sich die drei deklarativen Gedächtnistests geringfügig in ihrer Schwierigkeit unterschieden. Post-hoc Vergleiche mittels t-Tests ergaben, dass die Leistungen in allen drei Tests signifikant voneinander verschieden waren,  $t(35) > 2.2$ ,  $p < .05$  (zweiseitig).

Weiterhin ergab sich ein Haupteffekt des Faktors Patientengruppe,  $F(2, 30) = 10.2$ ,  $p < .001$ . Hypothesengemäß erzielten die hirngesunden Patienten bessere Leistungen in den deklarativen Gedächtnistests als die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ (.66 vs. .45),  $t(22) = 3.5$ ,  $p < .01$ . Allerdings war die Leistung in der Gruppe der Parkinsonpatienten ebenfalls schlechter als die der hirngesunden Patienten, (.66 vs. .44),  $t(22) = 5.1$ ,  $p < .001$ , ein Ergebnis, dass so nicht erwartet worden war (Abb. 4.1). Darüber hinaus gab es keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen,  $F_s < 2.1$ ,  $p > .10$ .

---

<sup>1</sup> Eine Einbeziehung der Variablen Reihenfolge der Nächte (d.h. zuerst die Basisnacht vor der Experimentalnacht kam oder umgekehrt) sowie der Abfolge der Paralleltestverfahren in die ANOVA modifizieren die hier und im nachfolgenden berichteten Ergebnisse nicht.

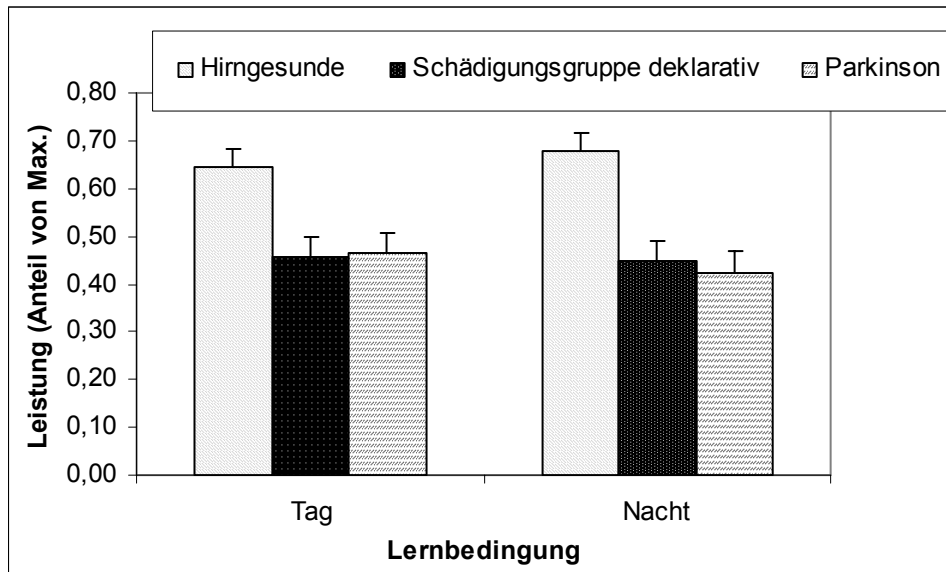


Abbildung 4.1: Ausgangsleistungen der drei Patientengruppen in den deklarativen Gedächtnistests in der Taglern- und der Nachtlernbedingung. Neben den Mittelwerten ist der Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

Zusammenfassend ergaben die Analysen keinen Hinweis darauf, dass sich aufgrund des Einflusses der circadianen Rhythmik bereits die Enkodierungsleistung zwischen der Nachtlern- und der Taglernbedingung unterscheidet. Weiterhin zeigte sich, dass die drei deklarativen Gedächtnistests unterschiedlich schwer waren, und dass die hirngesunden Patienten bessere Leistungen in den Tests erzielten als die hirngeschädigten Patienten.

#### 4.1.1.2 Allgemeine Auswertung zur Überprüfung der deklarativen Abrufleistungen.

Analog zur vorherigen Auswertung wurde die Leistung in den drei deklarativen Gedächtnistests vor und nach dem Retentionsintervall von 10-12 Stunden zunächst mit einer 2 (Testzeitpunkt: vor [Messzeitpunkt 2] vs. nach [Messzeitpunkt 3] dem 10-12-stündigen Retentionsintervall)  $\times$  3 (Gedächtnistests: Visuelles Gedächtnis vs. Logisches Gedächtnis vs. Verbales Gedächtnis)  $\times$  2 (Lernbedingung: Abends vs. Morgens)  $\times$  3 (Patientengruppe: Hirngesunde vs. Schädigungsgruppe deklarativ vs. Parkinson) faktoriellen ANOVA ausgewertet.

Diese Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Testzeitpunkt,  $F(1, 30) = 15.5$ ,  $p < .001$ , der darin bestand, dass die Reproduktionsleistung im Durchschnitt vor dem Retentionsintervall etwas besser war als danach (.47 vs. .44). Ein genereller Leistungsabfall ist zu erwarten gewesen, da das Lernmaterial bei jedem Testzeitpunkt nur abgefragt wurde und nicht erneut zum Lernen vorgegeben wurde. In Übereinstimmung mit der

Schlafvorteilshypothese wurde dieser Haupteffekt des Faktors Testzeitpunkt durch eine signifikante Interaktion mit dem Faktor Lernbedingung modifiziert,  $F(1, 30) = 9.6$ ,  $p < .01$ : Der Abfall der Reproduktionsleistung war in der Taglernbedingung insgesamt (also über die Tests und die Gruppen gemittelt) stärker ausgeprägt (.48 vs. .43) als in der Nachtlernbedingung (.46 vs. .45).

Weiterhin ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Gedächtnistest,  $F(2, 60) = 35.3$ ,  $p < .001$ , der darauf zurückzuführen war, dass sich die Leistungen im Test zum visuellen Gedächtnis (.55), zum logischen Gedächtnis (.33) und zum verbalen Gedächtnis (.47) voneinander unterschieden. Entsprechende post-hoc Vergleiche mittels t-Tests ergaben signifikante Unterschiede zwischen allen Gedächtnistests,  $t_s(32) > 3.3$ ,  $p_s < .01$ . Diese replizierten die bereits beschriebenen Unterschiede zwischen den Gedächtnistests zu Messzeitpunkt 1.

Der Haupteffekt für die Patientengruppe war ebenfalls signifikant,  $F(2, 30) = 9.3$ ,  $p < .001$ , was auf die wesentlich besseren Leistungen der hirngesunden Patienten (.62) gegenüber den Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ (.37) und den Parkinsonpatienten (.37) zurückging. Post-hoc Vergleiche zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Hirngesunden und beiden Patientengruppen,  $t_s(21) > 3.7$ ,  $p_s < .001$ . Der Haupteffekt für die Lernbedingung war nicht signifikant,  $F < 1$ .

Weiterhin ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor Gedächtnistest und dem Faktor Testzeitpunkt,  $F(2, 60) = 6.1$ ,  $p < .01$ , und zwar war der Leistungsabfall über das Retentionsintervall geringer für den Test zum visuellen Gedächtnis (.01) und für den Test zum logischen Gedächtnis (.02), als für den Test zum verbalen Gedächtnis (.06). Post-hoc Vergleiche ergaben signifikante Unterschiede zwischen dem Test verbales Gedächtnis und jedem der zwei anderen Tests ( $t_s(32) = 2.6$ ,  $p_s < .01$ ), während sich die Tests zum visuellen und logischen Gedächtnis nicht voneinander unterschieden,  $t(32) < 1$ .

Außer einer nur in der Tendenz signifikanten Interaktion der Faktoren Gedächtnistest und Patientengruppe,  $F(4, 60) = 2.1$ ,  $p < .10$ , gab es keine weiteren signifikanten Interaktionen,  $F_s < 2.2$ ,  $p_s > .10$ . Die tendenziell signifikante Interaktion der Faktoren Gedächtnistest und Patientengruppe ist augenscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Leistungen der drei Patientengruppen bei dem verbalen Test näher zusammenliegen als bei den zwei übrigen Tests.

#### 4.1.1.3 Überprüfung der spezifischen Schlafvorteilhypothesen für die deklarativen Gedächtnisleistungen

Nach dieser eher durch den Versuchsplan als durch die spezifischen Hypothesen bestimmten Analyse sollen nun die spezifischen Hypothesen geprüft werden. Es wurde vorhergesagt, dass die hirngesunden Versuchspersonen sowie die Parkinsonpatienten einen Schlafvorteilseffekt für die deklarativen Gedächtnistests zeigen nicht jedoch die Versuchspersonen der Schädigungsgruppe deklarativ. Diese Annahme wurde getestet, indem der Leistungsabfall vom Testzeitpunkt 2 (30 Minuten Retentionsintervall) zum Testzeitpunkt 3 (10-12 Stunden Retentionsintervall) für die Tag- und die Nachtlernbedingung für jede Patientengruppe und jede Gedächtnisaufgabe mittels T-Tests verglichen wurde.

Dieser Vergleich (Abb.4.2a-c) ergab einen signifikanten Nachtlernvorteil von .07 für die hirngesunden Patienten im Test des logischen Gedächtnis,  $t(11) = 3.0$ ,  $p < .01$ . Im gleichen Test ergab sich in der vorhergesagten Richtung ein tendenziell signifikanter Nachtlernvorteil von .06 für die Parkinsonpatienten  $t(9) = 1.7$ ,  $p = .06$  (einseitig). Die Schädigungsgruppe deklarativ zeigte zwar den schwächsten Nachtlernvorteil mit einer Differenz von .04, der nichtsdestoweniger tendenziell signifikant war,  $t(10) = 1.5$ ,  $p = .08$  (einseitig). Für die zwei übrigen Tests – visuelles und verbales Gedächtnis – gingen zwar alle Differenzen in die vorhergesagte Richtung (stärkerer Abfall der Leistung in der Taglernbedingung), erreichten jedoch keine Signifikanz,  $t_s < 1.4$ ,  $p_s > .15$  (einseitig).

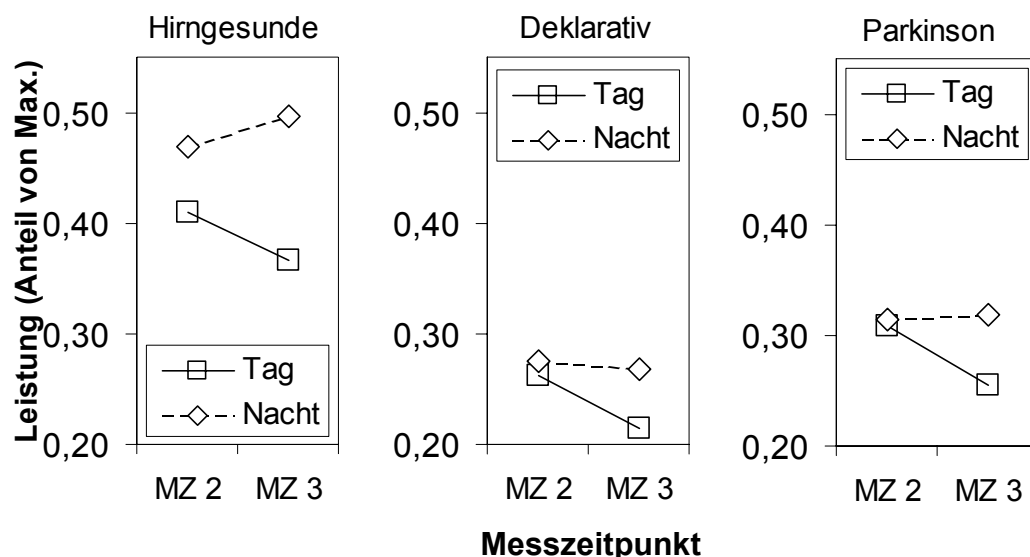


Abbildung 4.2a: Leistungsveränderung im logischen Gedächtnis zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 (langes Retentionsintervall) für die Tag- und die Nachtlernbedingung.

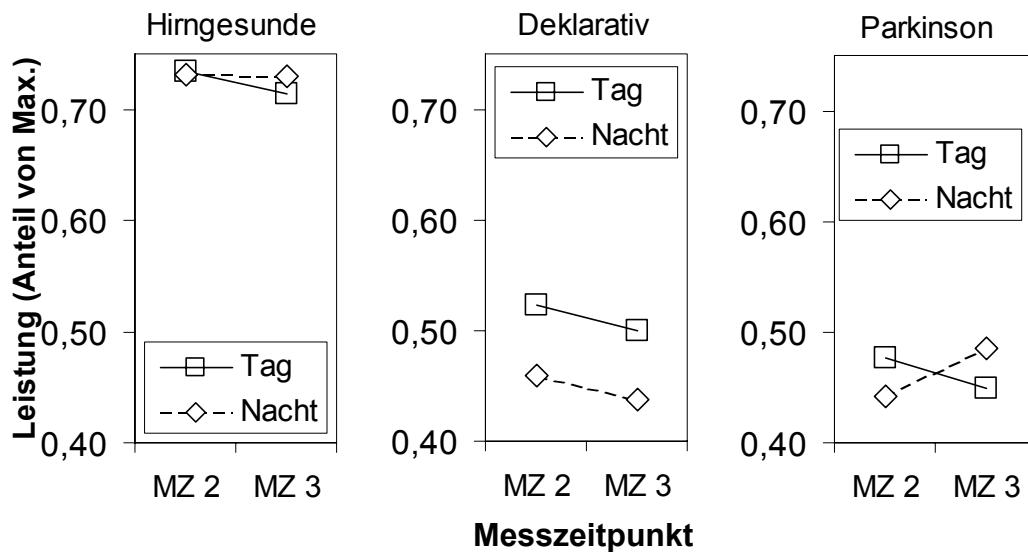


Abbildung 4.2b: Leistungsveränderung im visuelles Gedächtnis zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 (langes Retentionsintervall) für die Tag- und die Nachtlernbedingung.

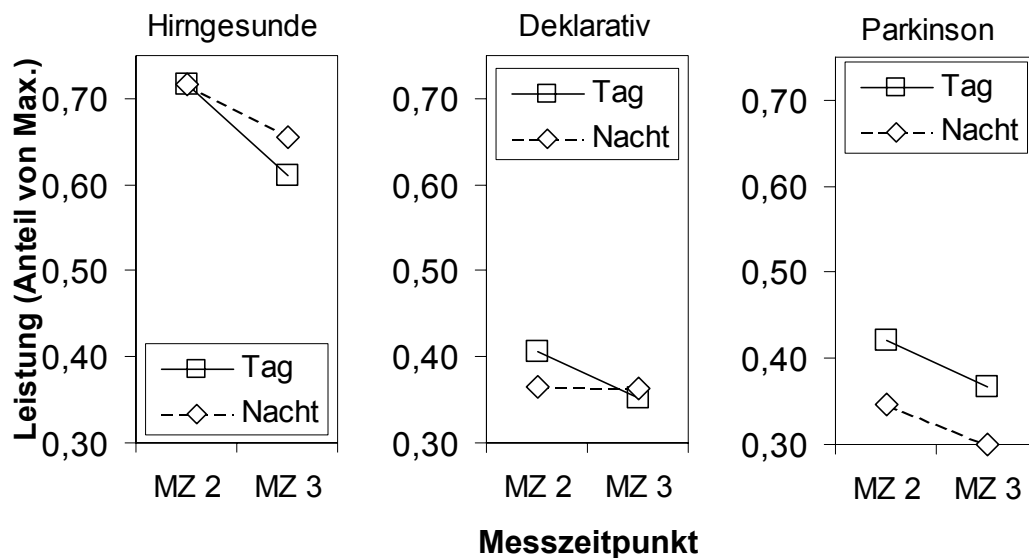


Abbildung 4.2c: Leistungsveränderung im verbales Gedächtnis zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 (langes Retentionsintervall) für die Tag- und die Nachtlernbedingung.

#### 4.1.2 Prozedurales Gedächtnis

In die Auswertung der prozeduralen Gedächtnisaufgabe „Spiegelschriftlesen“ gingen die gemessenen Bearbeitungszeiten für das Vorlesen eines Wort-Tripels ein. Insgesamt bearbeiteten die Patienten 13 Wort-Tripel pro Serie und insgesamt jeweils eine Serie zu den drei Messzeitpunkten: unmittelbar, 30 Minuten und 10-12 Stunden verzögert. Eine erste Inspektion der Daten ergab, dass vereinzelte Bearbeitungszeiten bei einigen Patienten sehr lang waren. Aus diesem Grund wurde für die weiterführenden Analysen der Median für jede Serie bestimmt, um dem Problem der Verzerrung der Testwerte durch einzelne solcher Ausreißer zu begegnen. Der Median ist im Gegensatz zum Mittelwert nicht sensitiv für einzelne Ausreißer.

Wie bereits für die deklarativen Tests wurde auch für die prozedurale Gedächtnisaufgabe der erste Messzeitpunkt verwendet, um mögliche circadiane Effekte zu testen. Hierbei ist zu beachten, dass der erste Messzeitpunkt tatsächlich kein reines Erinnerungsmaß ist, da während der ersten Testdarbietung die eigentliche Lernphase stattfindet. Dieser erste Messzeitpunkt erfasst somit neben der interessierenden Gedächtnisleistung auch die Lerngeschwindigkeit. Ein Patient der Schädigungsgruppe deklarativ kam mit dem vorgegebenen Test aufgrund schwerer deklarativer Gedächtnisbeeinträchtigungen nicht zurecht. Ihm musste während der Testdarbietung wiederholt die Aufgabenstellung erklärt werden, wodurch sich die gesamte Bearbeitungszeit dieser Aufgabe extrem verlängert, und die Testung des prozeduralen Gedächtnis nach wiederholten und vergeblichen Versuchen abgebrochen werden musste. Dieser Patient wurde in den nachfolgend berichteten Analysen nicht berücksichtigt.

##### 4.1.2.1 Effekte der circadianen Rhythmik auf die Lernleistung in prozeduralen Tests

Die Mediane der Bearbeitungszeiten der Spiegelschriftwort-Tripel zum Messzeitpunkt 1 wurden mit einer ANOVA mit den Faktoren Lernbedingung (Abends vs. Morgens) und Patientengruppe (Hirngesunde vs. Schädigungsgruppe deklarativ vs. Parkinson) analysiert.

Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Patientengruppe,  $F(2, 30) = 7.6$ ,  $p < .01$ , der auf signifikant bessere Leistungen der hirngesunden Patienten (22.6 s) gegenüber den Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ (47.8 s),  $t(21) = 3.1$ ,  $p < .01$  sowie gegenüber den Parkinsonpatienten (54.6 s),  $t(20) = 4.1$ ,  $p < .001$  zurückzuführen ist, während sich die letzteren zwei Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden,  $t < 1$ .

Weiterhin ergab die Analyse einen Haupteffekt des Faktors Lernbedingung,  $F(1, 30) = 10.1$ ,  $p < .01$ . Dieser Effekt geht darauf zurück, dass in der Nachtlernbedingung die

Lesezeiten kürzer waren als in der Taglernbedingung (35 s vs. 48 s). Es ist damit für die Leistungen im Spiegelschriftlesen von einem circadianen Einfluss auszugehen (Abb. 4.3).

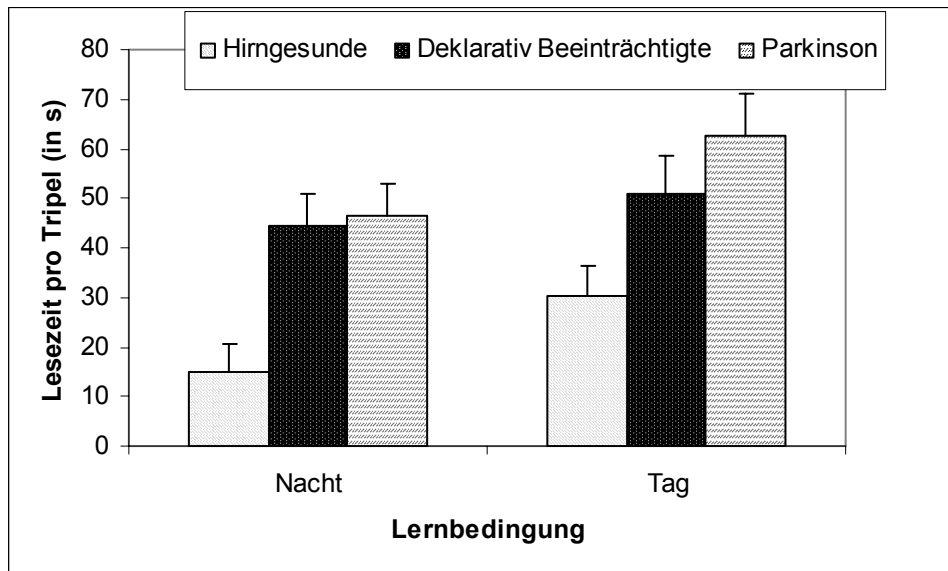


Abbildung 4.3: Ausgangsleistungen in der drei Patientengruppen im Spiegelschriftlesen im Vergleich Tag- vs. Nachtlernbedingungen. Neben den Mittelwerten ist der Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

#### 4.1.2.2 Allgemeine Auswertung zur Überprüfung der prozeduralen Gedächtnisleistungen

Der vorausgehend berichtete signifikante Haupteffekt für den Faktor Patientengruppe zeigt, dass die hirngesunden Patienten zum Meßzeitpunkt 1 sehr viel bessere Leistungen im Spiegelschriftlesen erbrachten als die Schädigungsgruppen. Die Folge hiervon ist, dass die bereits sehr kurzen Zeiten im Spiegelschriftlesen den hirngesunden Patienten viel weniger Raum für Verbesserungen bieten als die relativ langen Zeiten der zwei anderen Patientengruppen. Aus diesem Grund wurden für die Testung der Schafvorteilshypothesen nicht die absoluten Veränderungen vom zweiten zum dritten Testzeitpunkt zu Grunde gelegt, sondern die prozentuale Veränderung. Dies geschah aufgrund der Überlegung, dass eine Verbesserung in der Bearbeitungszeit um beispielsweise 10s bei einem Ausgangswert von 20s einen höheren Lernerfolg indiziert als bei einem Ausgangswert von 40s. Für die Berechnung der prozentualen Verbesserungen wurden die Werte der dritten Messung durch die Werte der zweiten Messung geteilt und das Ergebnis mit 100 multipliziert, so dass sich Verbesserungen

(Verkürzungen der Lesezeit) als Zahlen unter 100 und Verschlechterungen (Verlängerungen der Lesezeit) als Zahlen über 100 ausdrücken.

Die prozentualen Veränderungen der Bearbeitungszeiten vom zweiten zum dritten Messzeitpunkt wurden mit einer ANOVA mit den Faktoren Lernbedingung (abends vs. morgens) und Patientengruppe (Hirngesunde vs. Schädigungsgruppe deklarativ vs. Parkinson) analysiert.

Die Analyse ergab einen hypothesenkonformen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Lernbedingung,  $F(1, 29) = 11.2$ ,  $p < .01$ , der auf eine Verbesserung der Leistungen in der Nachtlernbedingung (88%) zurückging, gegenüber einer tendenziell langsameren Bearbeitungsgeschwindigkeit in der Taglernbedingung (106%). Die anderen Haupteffekte und Interaktionen wurden nicht signifikant,  $F_s < 1.4$ .

#### 4.1.2.3 Überprüfung der Schlafvorteilshypothesen für die prozeduralen Gedächtnisleistungen für die einzelnen Patientengruppen

Es wurde in den Schlafvorteilshypothesen für die prozeduralen Gedächtnisleistungen vorhergesagt, dass die Hirngesunden und die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ nach einem Schlafintervall bessere Leistungen erbringen als nach einem Wachintervall, während die Leistungen der Parkinsonpatienten unverändert sind. Geplante Vergleiche mittels T-Tests zeigten in Übereinstimmung mit den Hypothesen, dass der Schlaflernvorteil insbesondere auf die hirngesunden Versuchspersonen und die Versuchspersonen der Schädigungsgruppe deklarativ zurückzuführen ist, wogegen die Parkinsonpatienten keinen Schlaflernvorteil zeigten. Die hirngesunden Patienten zeigten eine Verbesserung der Leistung in der Nachtlernbedingung (92.8% des Ausgangsniveaus), nicht jedoch in der Taglernbedingung (114.2% des Ausgangsniveaus),  $t(11) = 2.5$ ,  $p < .05$  (einseitig). In ähnlicher Weise zeigten die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ ebenfalls eine Verbesserung der Leistung in der Nachtlernbedingung (81.0% des Ausgangsniveaus), nicht jedoch in der Taglernbedingung (106.5% des Ausgangsniveaus),  $t(9) = 2.5$ ,  $p < .05$  (einseitig). Demgegenüber zeigten die Parkinsonpatienten keinen Unterschied zwischen den Tag- und Nachtlernbedingung (91.4% und 96.0%),  $t(9) < 1$  (Abb. 4.4)



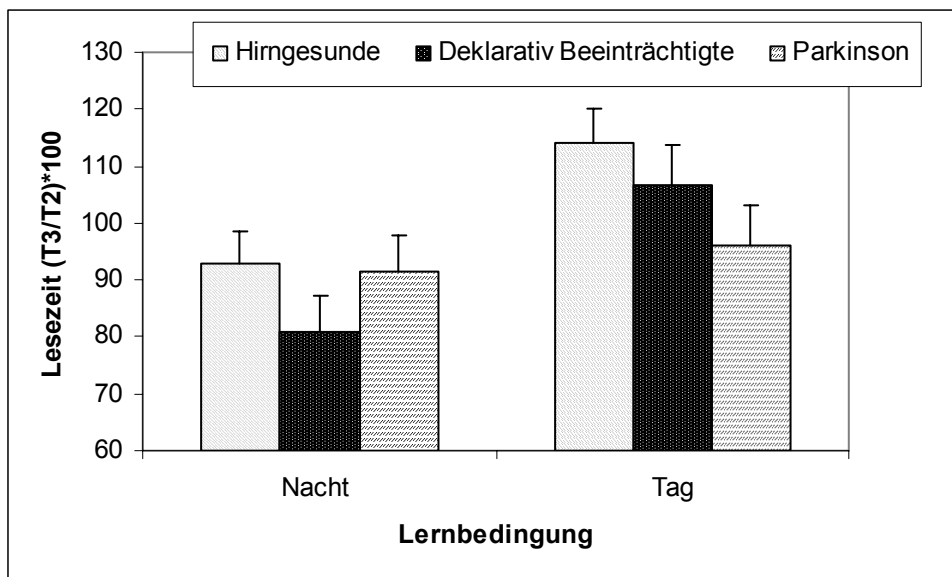


Abbildung 4.4: Leistungsveränderungen zwischen Messzeitpunkt 2 und 3 der drei Patientengruppen im Spiegelschriftlesen im Vergleich Taglern- und Nachtlernbedingung, ausgedrückt in Prozent der Ausgangsleistung zum Meßzeitpunkt 2. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

#### 4.2 Schlaf

Die Analyse des Schlafes erfolgt bezüglich der Dauer der Schlafstadien. Zur Bestimmung der Schlafstadien wurde wie üblich die Nacht in Epochen von 30 Sekunden Dauer unterteilt und jeder Epoche ein Schlafstadium nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) zugewiesen. Anschließend wurde für jeden Patienten bestimmt, wieviel Zeit er in jeder Nacht in den Schlafstadien 1-4 und im REM verbracht hat. Diese absolute Zeit wurde dann, wie es üblicherweise in Untersuchungen zum Schlaf geschieht, an der Gesamtschlafzeit (total sleep time, TST) gewichtet.

Im folgenden wird zunächst eine Varianzanalyse über alle Versuchspersonen berichtet, die einen ersten Überblick über die Daten geben sollen. Anschließend werden die gefundenen Effekte weiter durch einfachere Varianzanalysen aufgeklärt, bzw. durch geplante Vergleiche mittels t-Tests entsprechend der Hypothesen getestet. Wenn immer dies möglich war, das heißt, wann immer gerichtete Hypothesen vorlagen, wurden diese Tests einseitig durchgeführt, um eine möglichst optimale Teststärke zu erzielen.

#### 4.2.1 Allgemeine Auswertung der Schlafdaten

Die Anteilswerte der Schlafphasen an der Gesamtschlafdauer wurden mit einer 5 (Schlafstadium: S1, S2, S3, S4, REM)  $\times$  2 (Nacht: Experimental- oder Basisnacht)  $\times$  3 (Patientengruppe: Hirngesunde vs. Schädigungsgruppe deklarativ vs. Parkinsonpatienten) faktoriellen ANOVA statistisch getestet. Diese ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für das Schlafstadium,  $F(4, 132) = 112.7$ ,  $p < .05$ , der den bereits gut dokumentierten Sachverhalt wiedergibt, dass der Anteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf nicht für alle Schlafstadien gleich ist (Abb.4.5). Weiterhin ergab sich eine signifikante Schlafstadium  $\times$  Patientengruppe - Interaktion,  $F(8, 132) = 2.4$ ,  $p < .05$ . Diese Interaktion besagt, dass sich die Patientengruppen hinsichtlich der Dauer einzelner Schlafstadien unterscheiden. Die Schlafstadium  $\times$  Nacht - Interaktion war tendenziell signifikant,  $F(4, 132) = 2.04$ ,  $p = .10$ . Sie besagt, dass sich die Dauer einzelner Schlafstadien zwischen Experimental- und Basisnacht unterscheidet. Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen waren nicht signifikant,  $F_s < 1.6$ .

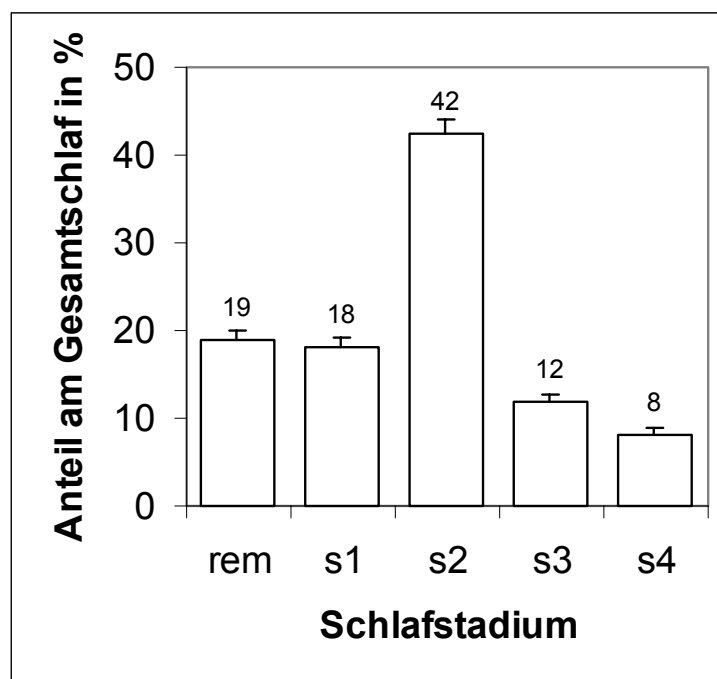


Abbildung 4.5: Anteile der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf (gemittelt über Experimental- und Kontrollnacht). Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

#### 4.2.2 Veränderung der Schlafarchitektur durch vorauslaufendes Lernen

Zur Aufklärung der Interaktionen sowie zur Testung der generellen Annahme einer Veränderung der Schlafarchitektur durch vorauslaufendes Lernen wurden separate (nämlich eine für jedes Schlafstadium) 2 (Nacht: Experimental- oder Basisnacht)  $\times$  3 (Patientengruppe: Hirngesunde vs. Schädigungsgruppe deklarativ vs. Parkinsonpatienten) faktorielle ANOVAs berechnet.

Für den Anteil des REM-Schlafes am Gesamtschlaf ergab sich kein signifikanter Haupteffekt oder Interaktion,  $F_s < 1$ . Dies bedeutet, dass die Lernauswirkungshypothesen hinsichtlich einer erhöhten REM-Schlaf Dauer während der Experimentalnacht im Vergleich zur Basisnacht bei den Hirngesunden sowie bei den Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ nicht bestätigt werden konnten. Zudem unterschieden sich die drei Patientengruppen nicht im REM-Schlaf-Anteil voneinander.

Für das Schlafstadium 1 ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für die Gruppe,  $F(2, 33) = 4.9$ ,  $p < .05$ , der auf einen deutlich höheren Anteil an S1 bei den Parkinsonpatienten (.25) gegenüber den beiden anderen Gruppen (beide .16) zurückgeht,  $t(22) = 2.5$ ,  $p < .01$  (zweiseitig, in beiden Vergleichen) (Abb. 4.6). Darüber hinaus gab es keine signifikanten Effekte,  $F < 1.3$ .

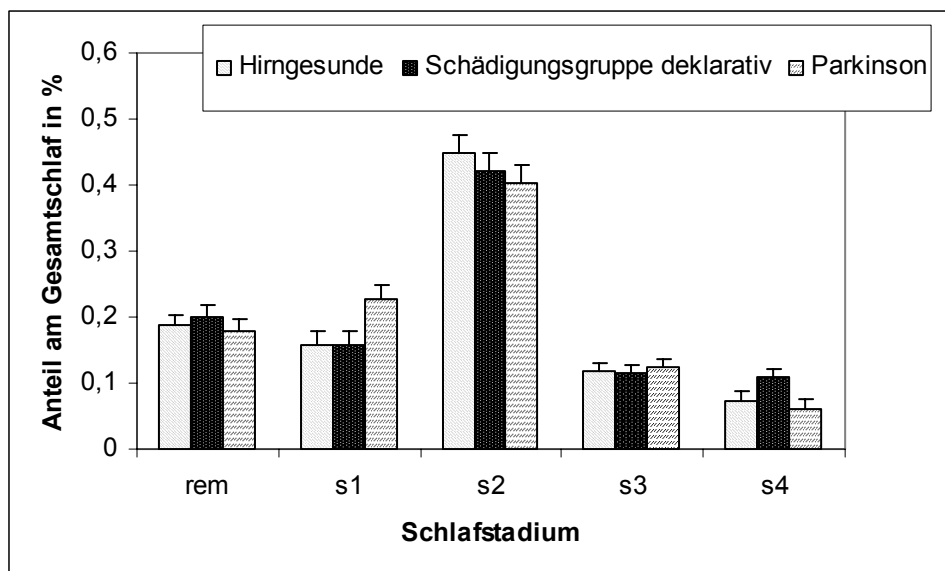


Abbildung 4.6: Dauer einzelner Schlafstadien im Vergleich der drei Patientengruppen (gemittelt über Experimental- und Kontrollnacht). Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Für das Schlafstadium 2 gab es einen signifikanten Haupteffekt für die Nacht,  $F(1, 33) = 4.3$ ,  $p < .05$ . Dieser besagt, dass die Patienten insgesamt in der Basisnacht im Vergleich zur Experimentalnacht (.43 vs. .41) einen höheren Anteil von Schlafstadium 2 am Gesamtschlaf hatten. Die übrigen Effekte waren nicht signifikant,  $F < 2.1$ ,  $ps > .10$ .

Für Schlafstadium 3 ergaben sich keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen,  $F < 2.4$ ,  $p < .10$ .

Für Schlafstadium 4 gab es ähnlich wie für Schlafstadium 2 einen signifikanten Effekt für die Lernbedingung,  $F(1, 33) = 5.2$ ,  $p < .05$ . Dieser ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten insgesamt mehr Zeit im Schlafstadium 4 in der Experimentalnacht verbrachten als in der Basisnacht (.09 vs .07). Auch der Haupteffekt für die Patientengruppe erreichte Signifikanz,  $F(2, 33) = 3.6$ ,  $p < .05$ . Dieser lässt sich auf einen höheren Anteil von Schlafstadium 4 bei den Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ gegenüber den Parkinsonpatienten zurückführen (.11 vs. .05),  $t(22) = 2.5$ ,  $p < .05$  (zweiseitig). Die Vergleiche mit den Hirngesunden (.07) waren beide nicht signifikant,  $t(22) = 1.7$ ,  $p > .10$  (zweiseitig) (Abb. 4.7). Die Interaktion war nicht signifikant,  $F(2, 33) = 1.7$ ,  $p > .10$ .

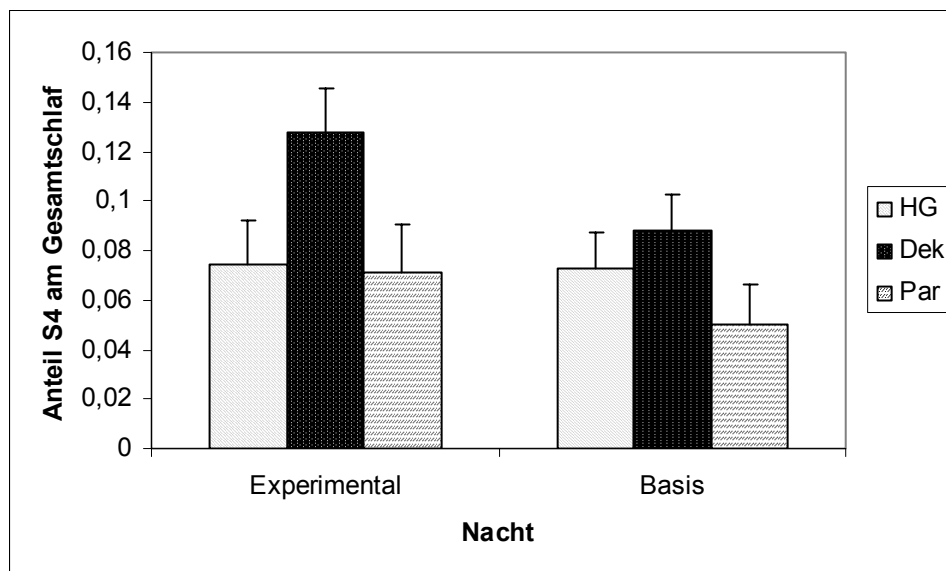


Abbildung 4.7: Schlafstadium 4 im Vergleich Basis-/Experimentalnacht bei einzelnen Patientengruppen. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

#### 4.2.3 Überprüfung der speziellen Lernauswirkungshypothesen für die einzelnen Patientengruppen

Zur spezifischen Überprüfung der Lernauswirkungshypothesen 4-6 wurden nachfolgend t-Tests zum Vergleich der Dauer einzelner Schlafstadien zwischen Experimental- und Basisnacht bei den unterschiedlichen Patientengruppen berechnet.

Für die Hirngesunden war vorhergesagt worden, dass dem Schlaf unmittelbar vorauslaufendes Lernen von prozeduralen und deklarativen Aufgaben zu einer Zunahme von SWS und REM führt. T-Tests ergaben für diese Patienten eine hypothesenkonforme signifikante Zunahme des Schlafstadium 3 in der Experimentalnacht im Vergleich zur Basisnacht (13% vs. 11%),  $t(11) = 1.8$ ,  $p < .05$  (einseitig). Die ebenfalls erwartete Zunahme des Schlafstadium 4 wurde dagegen nicht signifikant,  $t < 1$ . Der vorhergesagte Anstieg des REM in der Experimentalnacht konnte nicht beobachtet werden; tatsächlich tendierte der Unterschied eher in die entgegengesetzte Richtung,  $t(11) = 1.2$ ,  $p > .12$  (einseitig) (Abb.4.8). Die Vergleiche zwischen Experimental- und Basisnacht für die übrigen Schlafstadien in der hirngesunden Patientengruppe, die zweiseitig durchgeführt wurden, da hierfür keinerlei Hypothesen vorlagen, waren nicht signifikant,  $t < 1$ .

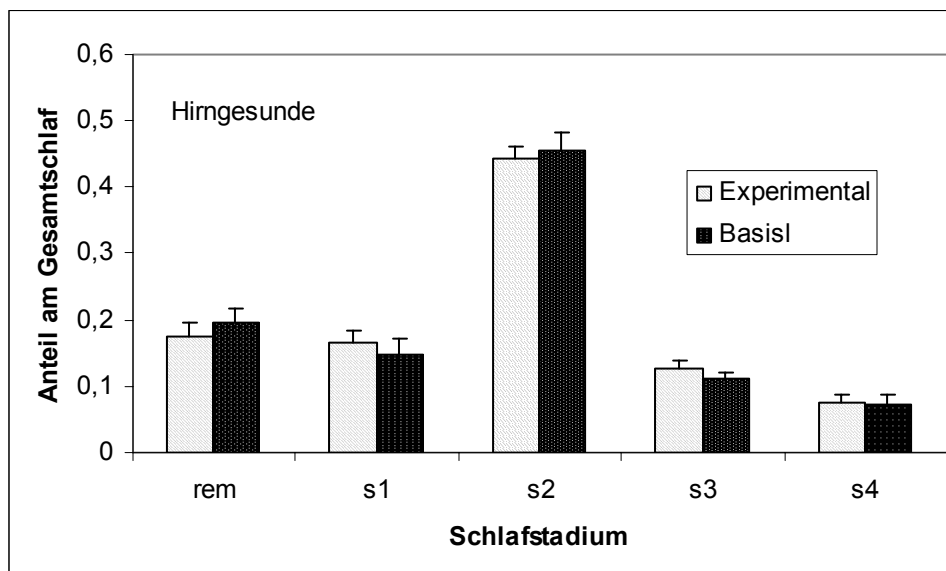


Abbildung 4.8: Lernauswirkungshypothese 4: Dauer einzelner Schlafstadien im Vergleich Basis-/ Experimentalnacht bei hirngesunden Patienten. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an

Für die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ war vorhergesagt worden, dass dem Schlaf unmittelbar vorauslaufendes Lernen von prozeduralen und deklarativen Aufgaben zu einer Zunahme der REM-Schlaf Dauer, aber zu keiner Veränderung der SWS-Dauer führt. Entgegen den Vorhersagen zeigten die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ einen tendenziell signifikanten Anstieg von Schlafstadium 4 in der Experimentalnacht gegenüber der Basisnacht (13% vs. 9%),  $t(11) = 2.2$ ,  $p < .10$  (zweiseitig). Für Schlafstadium 3 ergaben sich kein signifikanter Unterschied,  $t < 1$ . Der vorhergesagte Anstieg des REM-Anteils war nicht signifikant,  $t(11) < 1$ . Weitere ungerichtete Vergleiche ergaben eine signifikante Abnahme des Anteils von Schlafstadium 2 in der Experimentalnacht im Vergleich zur Basisnacht (39% vs. 45%),  $t(11) = 2.4$ ,  $p < .05$  (zweiseitig), sowie eine tendenziell signifikante Abnahme des Anteils von Schlafstadium 1 ebenfalls in der Experimentalnacht im Vergleich zur Basisnacht (14% vs. 17%),  $t(11) = 1.9$ ,  $p < .10$  (zweiseitig) (Abb. 4.9).

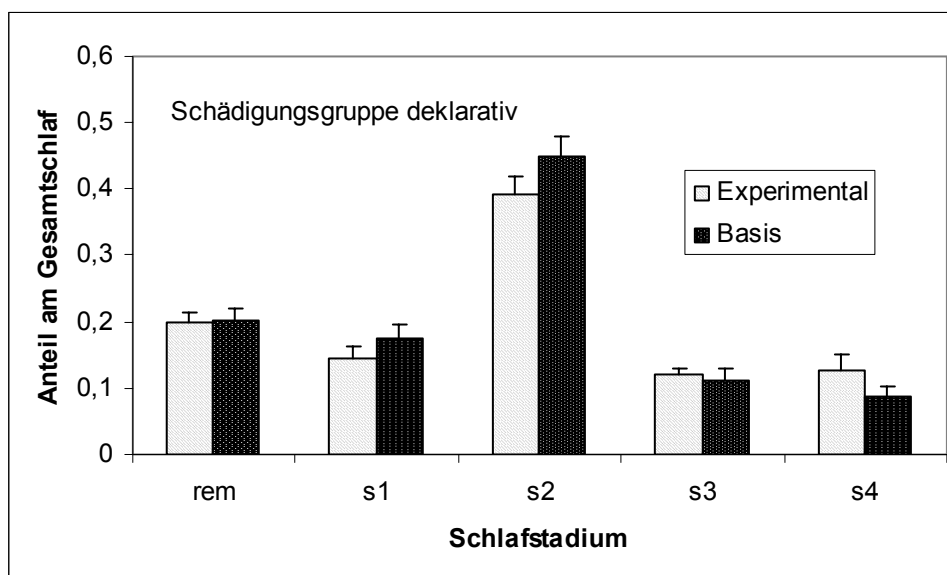


Abbildung 4.9: Lernauswirkungshypothese 5: Dauer einzelner Schlafstadien im Vergleich Basis-/Experimentalnacht bei Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Für die Parkinsongruppe wurde vorhergesagt, dass dem Schlaf unmittelbar vorauslaufendes Lernen von prozeduralen und deklarativen Aufgaben zu einer Zunahme der SWS-Dauer, aber zu keiner Veränderung der REM-Schlafdauer führt. Es ergaben sich jedoch

keinerlei Unterschiede für die Dauer der einzelnen Schlafstadien, weder gerichtet noch ungerichtet, zwischen den Nächten,  $t_s < 1.4$ ,  $p_s > .10$  (Abb. 4.10).

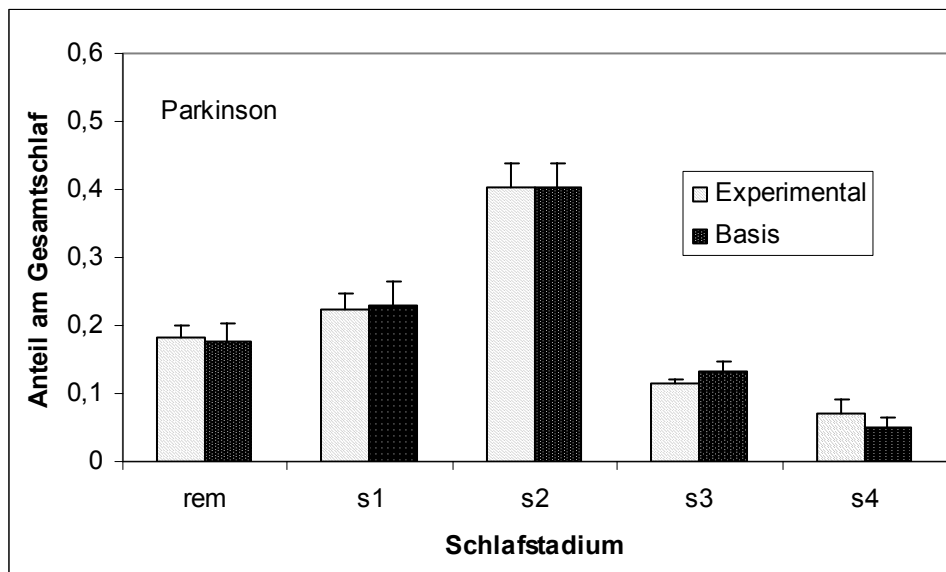


Abbildung 4.10: Lernauswirkungshypothese 6: Dauer einzelner Schlafstadien im Vergleich Basis-/Experimentalnacht bei Parkinsonpatienten). Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

#### 4.3 Korrelative Zusammenhänge zwischen Schlafdaten und Gedächtnisleistungen

Die abgeleiteten Hypothesen ließen sich nicht voll bestätigen, was die Interpretation der Daten in bezug auf spezifische Zusammenhänge zwischen Anteilen einzelner Schlafstadien und Gedächtnisleistungen erschwert. Aus diesem Grund und aufgrund der im theoretischen Teil dieser Arbeit dargestellten Überlegungen, wurde zusätzlich eine Berechnung von korrelativen Zusammenhängen zwischen der Dauer einzelner Schlafphasen in der Experimentalnacht und den Gedächtnisleistungen in der Nachtlernbedingung vorgenommen. Insbesondere wurde angenommen, dass ein hoher Lernerfolg in den deklarativen Gedächtnisaufgaben mit einem größerem Anteil von SWS einhergeht, während ein hoher Lernerfolg in der prozeduralen Gedächtnisaufgabe mit einem größerem Anteil von REM einhergeht.

In dieser und in den nachfolgenden Analysen wurde nicht weiter zwischen den einzelnen Patientengruppen unterschieden, da eine Berechnung von Korrelationen auf der Basis der einzelnen Patientengruppen aus statistischen Gründen nicht sinnvoll ist. Von zwei

Parkinsonpatienten waren keine vollständigen Daten der Nachtlernbedingung verfügbar (siehe Kapitel 4.1.1.), weshalb sie von den Analysen ausgeschlossen wurden. Somit gingen in die entsprechenden Analysen 34 der insgesamt 36 Patienten ein. Aufgrund des Ausfalls eines Patienten bei den prozeduralen Tests (siehe 4.1.2) reduzierte sich die Anzahl der Patienten in den Analysen zum prozeduralen Gedächtnis auf 33.

#### 4.3.1 Zusammenhänge zwischen Experimentalnacht und Leistungsveränderungen während des Schlafes

Die direkteste Art diese Annahmen zu testen, schien zunächst darin zu bestehen, die Leistungsveränderungen in den einzelnen Gedächtnistests von Messzeitpunkt 2 zu Messzeitpunkt 3 der Nachtlernbedingung mit der Dauer der Schlafstadien der Experimentalnacht zu korrelieren. Die Leistungsveränderung in den einzelnen deklarativen Gedächtnistests kann dabei durch die Differenz zwischen der Abfrage vor und der Abfrage nach der Nacht definiert werden (Messzeitpunkt 2 – Messzeitpunkt 3; man beachte dass eine große Differenz eine schlechte Erinnerungsleistung indiziert, beziehungsweise dass eine geringe Differenz ein geringes Ausmaß an Vergessen und somit eine gute Leistung indiziert). Als Indikator für den Lernerfolg in der prozeduralen Aufgabe wurde – wie bereits in den vorherigen Analysen – die prozentuale Veränderung in der Bearbeitungsgeschwindigkeit definiert (man beachte, dass Zahlen > 100 eine Leistungsverschlechterung darstellen während Zahlen < 100 eine Leistungsverbesserung darstellen). Tabelle 4.1 stellt die entsprechenden Korrelationen dar.

*Tabelle 4.1: Korrelationen zwischen Leistungsänderungen in den drei deklarativen und dem prozeduralen Gedächtnistest und der Dauer der Schlafstadien der Experimentalnacht. Bei N-2 Freiheitsgraden ist eine Korrelation von  $r=.34$  (zweiseitig) bzw.  $r=.29$  (einseitig) oder höher auf dem 5%-Niveau signifikant.*

	Wach	REM	S1	S2	S3	S4
Visuelles G.	-0,09	0,00	-0,25	-0,06	0,08	0,31
Logisches G.	-0,04	-0,06	0,11	-0,21	0,11	0,19
Verbales G.	-0,19	0,17	-0,29	-0,10	0,22	0,22
Prozedurales G.	0,09	0,23	-0,08	-0,06	-0,22	0,11



Tabelle 4.1 gibt die Korrelationen wieder. Positive Korrelationen bedeuten dabei, dass hohe Leistungsänderungen (= Verschlechterungen) in einem Test einhergehen mit einem hohem Anteil im betreffenden Schlafstadium. Wie aus der Tabelle 4.1 ersichtlich ist, sind die Korrelationen insgesamt eher niedrig und nur in zwei Fällen signifikant (bei einseitiger Testung). Und zwar besteht erstens eine positive Korrelation zwischen der Leistungsabnahme im visuellen Gedächtnistest und dem Anteil von Schlafstadium 4 am Gesamtschlaf. Mit anderen Worten, je größer die Leistungsabnahme im Test zum visuellen Gedächtnis (je größer die Vergessensrate), desto mehr Zeit hat die betreffende Person im Schlafstadium 4 verbracht. Dies entspricht nicht den in den allgemeinen Hypothesen zu dieser Arbeit abgeleiteten Erwartungen. Zweitens ergab sich eine Korrelation zwischen der Gedächtnisleistung im verbalen Gedächtnis und S1, derart, dass Personen mit guter Retention relativ viel S1 aufwiesen. Ebenfalls nicht bestätigt werden konnte die Annahme, dass die Leistungsverbesserung im Spiegelschriftlesen mit der Dauer des REM-Schlafes zusammenhängt.

#### 4.3.2 Zusammenhänge zwischen Schlaf und absoluter Gedächtnisleistung

Mit den vorliegenden Gedächtnisdaten der Nachtlernbedingung wurde eine weitere Annahme explorativ getestet. In der allgemeinen Hypothese der vorliegenden Arbeit wurde angenommen, dass die Dauer von REM-Schlaf bzw. SWS durch die Bearbeitung einer prozeduralen bzw. deklarativen Lernaufgabe kurz vor dem Schlaf beeinflusst wird. In der vorausgehenden Analyse zur Überprüfung dieser Annahme wurden als Gedächtnisdaten ausschließlich die Leistungsveränderung über die Nacht analysiert. Es muss allerdings davon ausgegangen werden, dass nur solches Lernmaterial über die Nacht konsolidiert werden kann, welches vorher enkodiert wurde. Es können also nur solche Informationen im Schlaf verarbeitet werden und damit die Dauer einzelner Schlafstadien beeinflussen, die sich unmittelbar vor dem Schlaf bereits im Gedächtnis befinden. Entsprechend lässt sich eine Variante der allgemeinen Hypothese formulieren, und zwar, dass die Dauer von REM-Schlaf bzw. SWS insbesondere auch mit dem Leistungsniveau vor der Experimentalnacht korreliert. Diese Hypothese macht hinsichtlich der Analyse korrelativer Zusammenhänge zusätzlich Sinn, weil in diese Analysen die gesamte Anzahl der Patienten eingehen, die Untersuchungsgruppen sich aber in der Enkodierungsleistung für verschiedenes Lernmaterial unterscheiden.

Entsprechend dieser Überlegungen wurden in einer weiteren Analyse Korrelationen der Schlafdaten mit den Leistungen in den Gedächtnistests zu den drei verschiedenen

Messzeitpunkten berechnet. Hierbei interessiert besonders die Korrelation der Schlafphasen mit den Messzeitpunkten 1 und 2, also unmittelbar vor der Experimentalnacht (Tabelle 4.2).

*Tabelle 4.2: Korrelationen der Dauer der Schlafstadien der Experimentalnacht mit den Leistungen in den Gedächtnistests zu den drei verschiedenen Messzeitpunkten. Bei N-2 Freiheitsgraden ist eine Korrelation von .34 (zweiseitig) bzw. .29 (einseitig) oder höher auf dem 5%-Niveau signifikant.*

	Wach	REM	S1	S2	S3	S4
<b>Testzeitpunkt 1</b>						
Visuelles G.	-0,25	-0,24	-0,22	0,34	-0,01	-0,07
Logisches G.	0,05	0,19	0,07	0,10	-0,06	-0,39
Verbales G.	-0,03	-0,17	-0,19	0,33	-0,05	-0,14
<b>Testzeitpunkt 2</b>						
Visuelles G.	-0,22	-0,26	-0,19	0,28	0,01	-0,01
Logisches G.	0,01	0,05	0,06	0,15	-0,11	-0,31
Verbales G.	-0,08	-0,13	-0,24	0,34	-0,06	-0,11
<b>Testzeitpunkt 3</b>						
Visuelles G.	-0,19	-0,29	-0,08	0,34	-0,03	-0,17
Logisches G.	0,02	0,07	0,01	0,21	-0,14	-0,34
Verbales G.	-0,02	-0,18	-0,16	0,37	-0,12	-0,18
<b>Prozedurales G.</b>						
E1	0,10	-0,14	-0,09	-0,14	0,07	0,42
E2	0,05	-0,17	-0,03	-0,06	-0,01	0,32
E3	0,19	-0,16	0,03	-0,14	-0,03	0,39

Die korrelationsstatistische Analyse ergab, dass das Leistungsniveau von zwei deklarativen Gedächtnistests – nämlich der Tests zum visuellen und verbalen Gedächtnis – vor der Nacht positiv mit Schlafstadium 2 im nachfolgenden Nachtschlaf korrelierte. Mit anderen Worten, je höher die Leistungen in diesen Tests waren, desto längere Zeit verbrachten die betreffenden Patienten im Schlafstadium 2. Der Test des logischen Gedächtnis dagegen zeigte erstaunlicherweise eher ein ähnliches Zusammenhangsmuster wie der prozedurale Lerntest: im logischen Gedächtnistest gingen gute Leistungen mit einer geringeren Dauer in Schlafstadium 4 einher; in ähnlicher Weise gingen im prozeduralen Gedächtnistest lange Bearbeitungszeiten (= schlechte Leistungen) mit einer hohen Dauer von Schlafstadium 4 einher.

## V DISKUSSION

Insgesamt haben die Ergebnisse dieser Untersuchung die erwarteten Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtnis überwiegend bestätigt. Insbesondere konnten die Schlafvorteilhypothesen für sowohl deklarative als auch prozedurale Gedächtnisleistungen über alle Patientengruppen belegt werden, aber auch die für die einzelnen Patientengruppen vorhergesagten Ergebnismuster bestätigten sich in der Mehrzahl. Weniger hypothesenkonsistent waren dagegen die Ergebnisse zum Einfluss eines abendlichen Lernens auf das Schlafprofil in der darauffolgenden Nacht (Lernauswirkungshypothesen). Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass die Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtnis komplexer sind als nach der dualistischen Annahme von deklarativer Gedächtnisverarbeitung im SWS und prozeduraler Gedächtnisverarbeitung im REM anzunehmen war.

### 5.1 Gedächtnis

Bevor im folgenden einzelne Ergebnisse diskutiert werden und der Versuch einer theoretischen Einordnung vorgenommen wird, soll vorangestellt werden, dass mit dem verwendeten Untersuchungsplan versucht wurde, den Einfluss von Moderatorvariablen wie circadianen Effekten oder stressinduzierenden Versuchsbedingungen, die die Ergebnisse unabhängig von den zu untersuchenden Variablen beeinflussen können (siehe Kapitel Methodenkritik), weitgehend auszuschließen oder zu kontrollieren. Die Ergebnisse zeigen beispielsweise, dass die untersuchten Patienten in den drei deklarativen Gedächtnistests keine Unterschiede in der Ausgangsleistung (Messzeitpunkt 1) zwischen Taglern- und Nachtlernbedingung aufweisen. Ein Einfluss von circadianen Effekten auf die deklarativen Testleistungen scheint aus diesem Grund allenfalls gering zu sein. Berücksichtigt man zudem eventuelle Transfereffekte aus der vorangegangenen Taglernbedingung (die Taglernbedingung ging der Nachtlernbedingung immer voraus), dann belegen die Ergebnisse wenigstens, dass die Nachtlernbedingung keinen Vorteil gegenüber der Taglernbedingung aufweist (Transfereffekte hätten bessere Leistungen in der Nachtlernbedingung als in der Taglernbedingung zur Folge gehabt). Man beachte, dass circadiane Effekte, wenn diese zur Erklärung eines Schlafvorteils für Gedächtnisleistungen verwendet werden sollen, bessere Leistungen in der Nachtlernbedingung vorhersagen würden. Dass die Leistungen in der Tag- und der Nachtlernbedingung trotz möglicher Transfereffekte nicht unterschiedlich waren, spricht daher deutlich gegen circadiane Effekte als Erklärung für bessere Gedächtnisleistungen in der Nachtlernbedingung.

Hinsichtlich der prozeduralen Fertigkeit erzielten alle Untersuchungsgruppen – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, das heisst, Hirngesunde und Parkinsonpatienten stärker als Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ - zum Messzeitpunkt 1 in der Nachtlernbedingung (also am Abend) bessere Leistungen als in der Taglernbedingung (also am Morgen). Dieses Ergebnis könnte auf circadiane Einflüsse auf das Spiegelschriftlesen zurückzuführen sein, beispielsweise derart, dass das Erlernen einer prozeduralen Fertigkeit abends besser möglich ist als morgens. Eine alternative und für das Spiegelschriftlesen wesentlich plausiblere Erklärung wären dagegen Transfereffekte vom Erlernen der ersten Spiegelschrift in der Taglernbedingung auf das Erlernen der zweiten Spiegelschrift in der Nachtlernbedingung. Genauer gesagt erlernten die Patienten in der Nachtlernbedingung zwar eine neue Spiegelschrift, die von der ersten Spiegelschrift in der Taglernbedingung erheblich abwich, so dass wesentliche Teile der prozeduralen Fertigkeit für diese Schrift neu gelernt werden mussten; gleichzeitig kann man plausiblerweise von einer gewissen Ersparnis ausgehen, die auf die Anwendung allgemeiner Kompetenzen im Lesen von Spiegelschriften zurückgehen. So waren die Patienten beispielsweise bereits damit vertraut von rechts nach links zu lesen und hatten bereits Hinweise darüber, welche Buchstaben und Buchstabensequenzen sich spiegelschriftlich auch über unterschiedliche Schrifttypen hinweg sehr ähnelten (z.B. ie und ei). Dies würde erklären, warum die Patienten beim Erlernen einer zweiten Schrift im ersten Lerndurchgang bessere Leistungen erzielten.

### 5.1.1 Schlafvorteilshypothesen

Die Schlafvorteilshypothesen besagen allgemein, dass die Gedächtnisleistungen nach einem Schlafintervall besser sind als nach einem entsprechenden Wachintervall. Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Der Abfall der Reproduktionsleistungen in den deklarativen Tests über alle Untersuchungsgruppen war in der Taglernbedingung stärker ausgeprägt als in der Nachtlernbedingung. Gleiches konnte für die prozeduralen Leistungen gezeigt werden.

Dieser allgemeine gedächtnisbegünstigende Effekt des Schlafes lässt sich mit verschiedenen Wirkungsmechanismen (Combariza, 1981; Tilley et al., 1992) erklären, insbesondere mit aktiven Konsolidierungsprozessen während des Schlafes (Grosvenor & Lack, 1984; Plihal & Born, 1997; Plihal et al., 1999) oder mit einer verringerten Interferenz während des Schlafes (Coenen et al., 1999; Roehrs & Roth, 2000).

Die Einbeziehung der zwei Läsionsgruppen, der Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ und der Parkinsonpatienten, zusätzlich zu den hirngesunden Patienten geschah

unter der Annahme, dass hirnganisch bedingte Störungen des deklarativen bzw. des prozeduralen Gedächtnisses zumindest teilweise auf gestörte Konsolidierungsprozesse im Schlaf zurückzuführen sind. Entsprechend wurde angenommen, dass die hirngesunden Patienten und die Parkinsonpatienten einen Schlafvorteilseffekt für die deklarativen Gedächtnisaufgaben zeigen, nicht jedoch die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ. Entsprechend sollten die Hirngesunden und die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ einen Schlafvorteilseffekt für die prozeduralen Gedächtnisaufgaben zeigen, nicht jedoch die Parkinsonpatienten.

Hinsichtlich der deklarativen Gedächtnisleistungen ergab die Analyse der Leistungen im logischen Gedächtnistest hypothesenkonform Schlafvorteile für die hirngesunden Patienten und die Parkinsonpatienten; der Schlafvorteilseffekt war jedoch in der Gruppe der deklarativ beeinträchtigten Patienten entgegen den ursprünglichen Hypothesen nicht vollständig abwesend; tatsächlich zeigten auch diese Patienten einen - allerdings nur tendenziell signifikanten - Schlafvorteil. Für das visuelle und verbale Gedächtnis gingen die Differenzen zwar ebenfalls in die vorhergesagte Richtung (stärkerer Leistungsabfall in der Taglernbedingung) erreichten aber keine Signifikanz. Die Ergebnisse zu den deklarativen Gedächtnisleistungen deuten also daraufhin, dass alle Patienten von der Nachtlernbedingung (einem Retentionsintervall während des Schlafes) profitieren, wobei Hinweise darauf bestehen, dass dieser Vorteil in Abhängigkeit von der Schädigungsbedingung unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Dieser globale Effekt zeigt, dass der Schlaf auch bei Patienten mit gestörter deklarativer Gedächtnisverarbeitung funktional einen begünstigenden Einfluss auf die Gedächtnisleistung hat und somit auch bei dieser Untersuchungsgruppe schlafgebundene deklarative Gedächtnisprozesse anzunehmen sind, wenn auch nicht im selben Ausmaß, wie bei den anderen beiden Untersuchungsgruppen.

Die Überprüfung der spezifischen Schlafvorteilshypothesen für die prozeduralen Gedächtnisleistungen ergab hypothesenkonform eine größere „Über-Nacht-Verbesserung“ als „Über-Tag-Verbesserung“ für die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ und für die hirngesunden Patienten, während die Parkinsonpatienten hypothesenkonform keinen Schlafvorteil zeigten. Dieses Ergebnismuster ist vereinbar mit der Annahme, dass während des Schlafes Prozesse ablaufen, die zu einer Verbesserung prozeduraler Gedächtnisleistungen führen, und dass eine Störung dieser Prozesse eine Ursache für schlechtere prozedurale Leistungen von Parkinsonpatienten sind.

### 5.1.2 Unterschiede in den Gedächtnisleistungen zwischen den Untersuchungsgruppen

Die drei Untersuchungsgruppen unterscheiden sich hinsichtlich der absoluten Gedächtnisleistungen. Es war angenommen worden, dass die hirngesunden Patienten und die Parkinsonpatienten über weitgehend unbeeinträchtigte deklarative Gedächtnisleistungen verfügen, während die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen schlechtere deklarative Gedächtnisleistungen erzielen. Im wesentlichen erzielten die hirngesunden Patienten bessere Leistungen im Vergleich zu den Parkinsonpatienten und den Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ. Der Unterschied zwischen der Gruppe der Hirngesunden und der Schädigungsgruppe deklarativ entsprach also den Hypothesen. Entgegen der Hypothesen zeigen die Ergebnisse, dass die Parkinsonpatienten im Vergleich zu den hirngesunden Patienten signifikant schlechtere deklarative Gedächtnisleistungen erbrachten. In der Vergangenheit wurde bereits von Gedächtnisbeeinträchtigungen bei Parkinsonpatienten auf prozeduraler und deklarativer Ebene berichtet (Drühe-Wienhold & Markowitsch, 1992; Huber, Shuttleworth, Paulsen, Bellchambers & Clapp, 1986; Rieger et al., 2003). Allerdings lassen sich die im Vergleich zu den Hirngesunden schlechteren deklarativen Gedächtnisleistungen der Parkinsonpatienten zum Teil auch auf das im Mittel höhere Lebensalter und geringere Bildungsniveau dieser Untersuchungsgruppe zurückführen (siehe Methoden Kapitel Untersuchungsgruppen). Innerhalb des Datenerhebungszeitraumes wurden keine jüngeren Parkinsonpatienten im Ev. Johanneskrankenhaus in Bielefeld stationär behandelt, die für eine Untersuchung hätten angesprochen werden können.

Die einzelnen Untersuchungsgruppen unterschieden sich ebenfalls hinsichtlich ihrer Leistungen in der prozeduralen Lernaufgabe. Die Parkinsonpatienten lernten hypothesenkonform langsamer und erbrachten schlechtere Leistungen als die hirngesunden Patienten. Für die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ war vorhergesagt worden, dass sie sich in den prozeduralen Gedächtnisleistungen nicht von den hirngesunden Patienten unterscheiden sollten. Tatsächlich waren die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ aber langsamer im Erlernen der prozeduralen Fertigkeit und insgesamt schlechter im Ausgangsniveau als die hirngesunden Patienten.

### 5.1.3 Abschließende Diskussion der Gedächtnisleistungen

Die Differenzierung der beiden Schädigungsgruppen in a) Patienten mit Hirnschädigungen, die selektiv zu deklarativen Gedächtnisbeeinträchtigungen führen sollten und b) Parkinsonpatienten, bei denen selektiv die prozeduralen Gedächtnisleistungen

beeinträchtigt sein sollten, gelang empirisch nicht in einem prototypischen Sinne. Die Parkinsonpatienten hatten ebenso wie die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ im Vergleich zu den Hirngesunden deklarative und prozedurale Gedächtnisbeeinträchtigungen.

Obwohl sich die Parkinsonpatienten und die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ nicht hinsichtlich der zu Messzeitpunkt 1 erhobenen Leistungen unterschieden, zeigten sich bei der Überprüfung der Schlafvorteilshypothesen hypothesenkonforme Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die hypothesenkonformen Unterschiede waren besonders klar für die prozeduralen Gedächtnisleistungen. Für die deklarativen Gedächtnisleistungen zeigte sich zwar ein Trend in Richtung eines geringeren Schlafvorteils der Schädigungsgruppe deklarativ, die Gruppenunterschiede wurden allerdings nicht signifikant. Dieses Ergebnis zeigt, dass die zu erwartende Spezifität im Störungsbild in Abhängigkeit vom Ort der Schädigung teilweise erst dann deutlich zu Tage tritt, wenn schlafabhängige Gedächtnisprozesse berücksichtigt werden.

Der relativ unbeeinträchtigte Schlafvorteil für deklarative Gedächtnisleistungen in der Schädigungsgruppe deklarativ ist möglicherweise mit der Heterogenität der Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ zu erklären. Die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ waren bezüglich Ort und Ausmaß der Läsion sehr heterogen. Es wäre also denkbar, dass einige Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ durchaus über eine intakte deklarative Gedächtnisverarbeitung und deshalb auch über nächtliche deklarative Gedächtnisverarbeitungsprozesse verfügen. Der tendenzielle Schlafvorteil dieser Gruppe ließe sich demzufolge auf ebensolche Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ zurückführen. In zukünftiger Forschungsarbeit zur Untersuchung des Zusammenhangs von Schlaf und Gedächtnis anhand unterschiedlicher Patientengruppen sollte darauf geachtet werden, dass die einzelnen Patienten innerhalb einer Untersuchungsgruppe möglichst ähnliche Hirnschädigungen aufweisen, wie es beispielsweise bei bestimmten Krankheitsbildern wie der Parkinsonkrankheit der Fall ist. In Hinblick auf die Schädigungsgruppe deklarativ hätte die Untersuchung von Epilepsiepatienten mit Schädigungen des medialen Temporallappens und aufgrund der heterogeneren Beeinträchtigungen nach Schädigungen des rechten medialen Temporallappens (McDermid Vaz, 2004) eher des linken medialen Temporallappens möglicherweise zu eindeutigen Ergebnissen geführt. Eine andere mögliche Strategie wäre es, von vorneherein die Patienten nur nach Kriterien für deklarative Gedächtnisbeeinträchtigungen auszuwählen, so dass bereits vor der Untersuchung sichergestellt ist, dass die Patienten tatsächlich auch Gedächtnisbeeinträchtigungen aufweisen.

Es lässt sich zusammenfassen, dass Parkinsonpatienten und Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ im Mittel im Vergleich zu den Hirngesunden sowohl in der deklarativen als auch in der prozeduralen Gedächtnisverarbeitung beeinträchtigt sind. Trotzdem zeigte sich ein differentieller Schlafvorteil in beiden Gruppen – die Parkinsonpatienten zeigen keinen Schlafvorteil für die prozeduralen Leistungen wohl aber für die deklarativen Leistungen, während die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ einen Schlafvorteil für die prozeduralen Leistungen aber nur einen tendenziell signifikanten Schlafvorteil für die deklarativen Leistungen zeigen. Entsprechend gibt es relativ gute Belege dafür, dass bei den Parkinsonpatienten die nächtlichen prozeduralen Gedächtnisprozesse gestört sind, während die nächtlichen deklarativen Gedächtnisprozesse tendenziell intakt sind. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass bei Patienten mit Hirnschädigungen, die häufig zu Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses führen, die nächtliche Verarbeitung deklarativer Lerninhalte gestört ist, während die Verarbeitung prozeduraler Inhalte weitgehend intakt ist.

## 5.2 Schlaf

In der Analyse der Schlafdaten war ein allgemeiner Befund, dass die Patienten insgesamt in der Basisnacht im Vergleich zur Experimentalnacht einen höheren Anteil von Schlafstadium 2 am Gesamtschlaf haben. Dieser Befund legt nahe, dass auch das Schlafstadium 2 durch Gedächtnisverarbeitung beeinflusst wird, denn die Bearbeitung einer Lernaufgabe war der einzige systematische Unterschied zwischen der Experimentalnacht und der Basisnacht. Diese Annahme wird durch mehrere neuere Untersuchungen gestützt (Gais, Mölle, Helms & Born, 2002; Meier-Koll, Bussmann, Schmidt & Neuschwander, 1999; Sánchez-Alavez, Criado, Gómez-Chavarín et al., 2000). Im weiteren Verlauf der Diskussion wird der gedächtnisrelevante Beitrag des Schlafstadium 2 noch ausführlicher dargestellt werden.

### 5.2.1 Lernauswirkungshypothesen

Die Lernauswirkungshypothesen für die drei Untersuchungsgruppen besagten, dass die Hirngesunden in der Experimentalnacht einen höheren Anteil von REM und SWS am Gesamtschlaf aufweisen sollten als in der Basisnacht, während die Parkinsonpatienten einen höheren Anteil von SWS aber einen unveränderten Anteil von REM und die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ einen höheren Anteil von REM und einen unveränderten Anteil von SWS aufweisen sollten.



Die hirngesunden Patienten verbrachten in der Experimentalnacht hypothesenkonform mehr Zeit im SWS als in der Basisnacht. Dieser Effekt zeigte sich allerdings nur für das Schlafstadium 3, und nicht ebenfalls für das Schlafstadium 4. Im Sinne der aufgestellten Hypothesen lässt sich dieses Ergebnis damit erklären, dass das vorauslaufende Lernen deklarativer Inhalte eine verstärkte Anforderung an Konsolidierungsprozesse stellt, die während des SWS (insbesondere im Schlafstadium 3) stattfinden, und dass in der Folge davon die Dauer des SWS nach dem Lernen zunimmt. Belege dafür, dass in dieser Gruppe tatsächlich Konsolidierungsprozesse während des Schlafes im Sinne der Hypothesen ablaufen, stammen zudem aus der Auswertung der Gedächtnisdaten, die einen Schlafvorteilseffekt zeigen.

Für die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ war keine Veränderung der Dauer des SWS vorhergesagt worden; im Unterschied zu den Vorhersagen ergab sich jedoch ein tendenziell signifikanter Anstieg von Schlafstadium 4. Dass sich in dieser Gruppe – hypothesenwidrig – ein Anstieg des SWS zeigt, korrespondiert mit der Analyse der deklarativen Gedächtnisleistungen überein, die ja – ebenfalls nicht hypothesenkonform – keine deutlichen Beeinträchtigungen der schlafgebundenen deklarativen Gedächtnisprozesse aufzeigte. Wie bereits an früherer Stelle diskutiert, ist dies möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Schädigungsgruppe deklarativ relativ heterogen zusammengesetzt war und dass zumindest einige der Patienten keine hinreichend starken Beeinträchtigungen in der deklarativen Gedächtnisbildung aufwiesen. Eine mögliche Erklärung der Ergebnisse in diesen beiden Patientengruppen wäre demzufolge, dass bei Personen mit intakter deklarativer Gedächtnisbildung eine Verlängerung des Anteils von SWS, unabhängig ob Schlafstadium 3 oder 4, durch aktive Konsolidierungsprozesse während dieses Schlafes hervorgerufen wird.

Erschwert wird die Interpretation dieser Ergebnisse allerdings dadurch, dass in den zwei Patientengruppen unterschiedliche Anteile des SWS verlängert waren, nämlich das Schlafstadium 3 in der Gruppe der hirngesunden Patienten und das Schlafstadium 4 in der Schädigungsgruppe deklarativ. Es lässt sich damit nicht ausschließen, dass die Schlafstadien 3 und 4 in Bezug auf das Gedächtnis eine unterschiedliche Bedeutung haben. Es ließe sich beispielsweise vermuten, dass das Schlafstadium 3, das bei den hirngesunden Patienten verlängert war, eine gedächtniskonsolidierende Funktion hat, wie es in vielen Untersuchungen zum Zusammenhang von Gedächtnis und SWS angenommen wurde (Plihal & Born, 1997, 1999b; Squire & Alvarez, 1995). Die Verlängerung des Schlafstadium 4 in der Schädigungsgruppe deklarativ könnte möglicherweise auch die Beeinträchtigungen der deklarativen Gedächtnisbildung in dieser Gruppe spiegeln und damit funktional eher einer

Schwächung von Gedächtnisinhalten im SWS entsprechen, wie sie im theoretischen Teil dieser Arbeit beschrieben wurde (Gardner-Medwin & Kaul, 1995; Guidetta et al., 1995). Im Verlauf der Diskussion wird diese Interpretation der Ergebnisse ausführlicher dargestellt.

Auf eine weitere mögliche Interpretation weist das Ergebnis der Parkinsonpatienten hin. Für die Gruppe der Parkinsonpatienten zeigte sich entgegen der Vorhersage keine Zunahme des SWS in der Experimentalnacht im Vergleich zur Basisnacht. Es ist bemerkenswert, dass dieses Ergebnismuster für die drei Patientengruppen bezüglich des Tiefschlafes – nämlich Unterschiede bei den Hirngesunden und der Schädigungsgruppe deklarativ und keine Unterschiede bei den Parkinsonpatienten – genau dem Muster entspricht, das für Unterschiede vorhergesagt worden ist, die auf prozedurale Konsolidierungsprozesse während des Schlafes zurückzuführen sind. Mit anderen Worten: das Ergebnismuster bezüglich des SWS ließe sich auch dahingehend interpretieren, dass die prozedurale Gedächtnisverarbeitung mit dem SWS in Zusammenhang steht. Auch diese Interpretation – die der dualistischen Annahme von deklarativer Gedächtnisbildung im SWS und prozeduraler Gedächtnisbildung im REM (Dotto, 1996; Karni et al., 1994; Plihal & Born, 1997; Plihal et al., 1999; C. T. Smith, 1995; Wilson & McNaughton, 1994) soll zu einem späteren Zeitpunkt in der Diskussion noch einmal aufgegriffen werden.

Die Überprüfung der Lernauswirkungshypothesen hinsichtlich des REM-Schlafes ergab keine Veränderungen der REM-Schlaf-Dauer für alle drei Untersuchungsgruppen. Dies steht im Gegensatz zu den Hypothesen, denn für die hirngesunden Patienten als auch für die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ waren Anstiege der REM-Schlaf-Dauer vorhergesagt worden, während nur die Parkinsonpatienten unveränderte REM-Schlaf-Dauern im Vergleich Experimental- und Basisnacht aufweisen sollten. Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass die REM-Schlaf-Dauer bei diesen Patientengruppen und bei diesen Aufgabentypen nicht mit der Gedächtnisverarbeitung in Zusammenhang steht, ein Befund der gerade im Verlauf der letzten Jahre immer häufiger gefunden und diskutiert wurde (Vertes & Eastman, 2000). Allerdings zeigten bereits in der Vergangenheit einige Untersuchungen, dass nicht die Dauer, sondern andere REM-Parameter wie beispielsweise Anzahl und Dichte der REMs durch vorauslaufendes Lernen verändern werden, und dadurch einen Hinweis auf gedächtnisbegünstigende Prozesse während des REM-Schlaf liefern (C. T. Smith & Lapp, 1991; Verschoor & Holdstock, 1984). Zudem weisen neuere Untersuchungen auf eine Funktion des REM-Schlafes an der Verarbeitung von emotionalem Material hin (Wagner et al., 2001).

Möglicherweise könnte der Zusammenhang von REM und der Verarbeitung von emotionalen Material dazu beitragen, einige der heterogenen Ergebnisse hinsichtlich der Gedächtnisverarbeitung während des REM-Schlafes aufzuklären. Hinweise auf gedächtnisverarbeitende Prozesse während des REM stammen vor allem aus Untersuchungen aus dem tierexperimentellen Bereich, innerhalb derer Gedächtnisdefizite nach REM-Deprivationen gezeigt wurden. REM-Deprivation im Tierexperiment hat jedoch bestimmte Nebeneffekte: insbesondere kann davon ausgegangen werden, dass diese Manipulation neben der gewollten Veränderung des Schlafes zusätzlich Stress bei den Versuchstieren induziert. Aus diesem Grund lässt sich bei solchen Untersuchungen nicht abschätzen, in welchem Ausmaß die Gedächtnisbeeinträchtigungen auf den REM bzw. auf die stressinduzierenden Deprivationsbedingungen zurückgeführt werden können (Vertes & Eastman, 2000).

Weitere nicht vorhergesagte Veränderungen der Dauer einzelner Schlafstadien im Vergleich zwischen Basis- und Experimentalnacht stammen von den Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ. Diese Untersuchungsgruppe verbrachte in der Basisnacht im Vergleich zur Experimentalnacht mehr Zeit in leichter bis mittlerer Schlaftiefe (insbesondere Schlafstadium 2). Tatsächlich zeigte sich dieser Effekt auch über alle drei Untersuchungsgruppen (siehe 5.2); eine Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Gruppen legt jedoch nahe dass er vor allem auf die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ sowie in der Tendenz auf die Hirngesunden zurückgeht. Dieser Effekt könnte im Sinne einer Kompensation der erhöhten Dauer von lernabhängigen Prozessen verstanden werden die in anderen Schlafstadien ablaufen und entsprechend Raum am Gesamtschlaf fordern.

### 5.2.2 Patientengruppen und Schlafarchitektur

Die drei Untersuchungsgruppen unterschieden sich zudem in der Dauer einzelner Schlafstadien. Die Parkinsonpatienten verbrachten signifikant mehr Zeit im Schlafstadium 1 als die Hirngesunden und auch als die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ. Möglicherweise werden die Parkinsonpatienten aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen (Rigor, Tremor) länger als Kontrollpersonen am Einschlafen gehindert und in den Leichtschlafstadien gehalten. Dieses Ergebnis stützt die Ergebnisse anderer Studien, die zeigten, dass die Schlaffeffizienz der Parkinsonpatienten reduziert ist (Clarenbach, 2000). So verbringen Parkinsonpatienten mehr Zeit im leichten Schlaf (Schlafstadium 1 und 2), aber weniger Zeit im Tiefschlaf (Schlafstadium 3 und 4) bzw. im REM-Schlaf. Eine Verkürzung der Tief- und REM-Schlaf-Phasen im Schlaf der Parkinsonpatienten zeigte sich in dieser Untersuchung allerdings weder in der Basis- noch in der Experimentalnacht.

Die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ verbrachten signifikant mehr Zeit im Schlafstadium 4 als die Parkinsonpatienten (der Vergleich mit den Hirngesunden ging in die gleiche Richtung). Wie bereits angeführt, ist die Verlängerung dieses Schlafstadiums bei dieser Untersuchungsgruppe nicht hypothesenkonform. Es war ursprünglich davon ausgegangen worden, dass die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ Defizite in den schlafgebundenen Konsolidierungsprozessen deklarativer Lernmaterialien aufweisen würde, welche während des SWS ablaufen. Diese Defizite sollten zu einer Verkürzung des SWS führen. Die Dauer des SWS war bei dieser Patientengruppe jedoch chronisch erhöht, einerseits im Vergleich zwischen Untersuchungsgruppen andererseits im Vergleich zwischen Experimental- und Basisnacht innerhalb der Untersuchungsgruppe. Eine mögliche Erklärung dieses Ergebnisses wurde vorauslaufend bereits kurz diskutiert. Es wäre denkbar, dass die im Mittel gezeigten Beeinträchtigungen der deklarativen Gedächtnisleistungen in dieser Untersuchungsgruppe sich in der Verlängerung von Schlafstadium 4 spiegeln. Dem Schlafstadium 4 würde damit funktional eher eine gedächtnisschwächende, als eine gedächtniskonsolidierende Rolle zugeschrieben werden (Guidetta et al., 1995; Gardner-Medwin & Kaul, 1995).

### 5.2.3 Abschließende Diskussion der Schlafdaten

Insgesamt ergab die Auswertung der Schlafdaten Hinweise darauf, dass der SWS funktional eine Bedeutung für die Gedächtnisverarbeitung hat. Gleichzeitig waren die diesbezüglichen Ergebnisse komplexer als erwartet worden war, denn während die hirngesunden Patienten einen Anstieg in Stadium 3 zeigten, zeigte die Schädigungsgruppe deklarativ einen Anstieg in Stadium 4. Auch entsprach das Muster der Ergebnisse nur zum Teil den Vorhersagen: insbesondere war der Anstieg in der Schädigungsgruppe deklarativ nicht erwartet worden, während sich der vorhergesagte Unterschied bei den Parkinsonpatienten nicht zeigte. Zudem unterschieden sich die Patienten der Schädigungsgruppe deklarativ von den anderen Untersuchungsgruppen in einem höheren Anteil von Schlafstadium 4 am Gesamtschlaf. Interpretationen der Ergebnisse deuten auf gedächtniskonsolidierende Funktionen von Schlafstadium 3 aber möglicherweise gedächtnisschwächende Funktionen von Schlafstadium 4. Abschließend wird der Beitrag von Schlafstadium 4 an der Gedächtnisverarbeitung weiter erläutert werden.

Allerdings erbrachte die Auswertung der Schlafdaten keine Hinweise darauf, dass die Dauer des REM-Schlafes einen Einfluss auf die Gedächtnisverarbeitung - weder auf die

prozedurale noch auf die deklarative - hat. Offenbar hat der REM-Schlaf, zumindest für die in dieser Arbeit untersuchten Lernaufgaben, keine gedächtnisbildende Funktion.

Ungerichtete Vergleiche ergaben zudem Hinweise auf eine mögliche gedächtnisverarbeitende Funktion des Schlafstadiums 2 über alle Patientengruppen, wobei dieser Verlängerung allerdings auch im Sinne einer Kompensation des Platzbedarfes auch anderer gedächtnisverarbeitender Prozesse zu verstehen sein könnte.

### 5.3 Spezifische Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtnis

Insgesamt erbrachte die hypothesengeleitete Auswertung der Schlaf- und Gedächtnisdaten damit nur wenige Hinweise auf spezifische gedächtnisbegünstigende Prozesse während einzelner Schlafstadien. Aus diesem Grund wurden zusätzlich korrelative Zusammenhänge zwischen den Schlafparametern und den Gedächtnisleistungen untersucht.

#### 5.3.1 Zusammenhänge zwischen den Leistungsänderungen über das lange Retentionsintervall der Nachtlernbedingung und den Anteilen der Schlafstadien an der Experimentalnacht

Aufgrund der theoretischen Überlegungen zum Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis wurde angenommen, dass eine positive Leistungsänderung (eine Leistungsverbesserung, oder zumindest ein langsamerer Leistungsabfall über die Zeit) in den deklarativen Gedächtnistests während der Nachtlernbedingung mit einem höheren Anteil von SWS korreliert. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nicht. Im Unterschied dazu zeigte sich jedoch ein entgegengesetzter Effekt für die Leistungen im Test zum visuellen Gedächtnis, während die Zusammenhänge mit den anderen beiden deklarativen Gedächtnistests ebenfalls in dieselbe Richtung gingen, aber keine Signifikanz erreichten. Dies bedeutet, je höher die Leistungsverschlechterung von Testzeitpunkt 2 zu Testzeitpunkt 3 (also je mehr vergessen wurde) desto höher war der Anteil von Schlafstadium 4 am Gesamtschlaf der Experimentalnacht. Dieses Ergebnis korrespondiert mit der experimentellen Auswertung der Schlafdaten für das Schlafstadium 4: Hier zeigten insbesondere diejenigen Patienten mit zu erwartenden deklarativen Gedächtnisbeeinträchtigungen ein im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen erhöhten Anteil von Schlafstadium 4 sowie Verlängerungen dieses Schlafstadiums in der Experimentalnacht. Insgesamt weisen die Ergebnisse damit weniger auf eine konsolidierende Funktion sondern vielmehr auf eine gedächtnisschwächende Funktion des Schlafstadium 4.

Es zeigte sich weiterhin eine negative Korrelation zwischen der Leistungsveränderung im Test zum verbalen Gedächtnis und dem Schlafstadium 1; die Korrelation zwischen der

Leistung im Test zum visuellen Gedächtnis und dem Schlafstadium 1 ging in dieselbe Richtung, erreichte aber keine Signifikanz. Dieser Effekt besagt, dass der Anteil von Schlafstadium 1 am Gesamtschlaf umso höher ist, je besser die Retention ist. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin bestehen, dass insbesondere solche Patienten, die durch die Lernaufgabe vor dem Schlafen besonders aktiviert worden waren oder die möglicherweise sogar vor und während des Einschlafens noch Gedächtnismaterial memorierten, besonders gute Abrufleistungen hatten. Dieser Effekt bezieht sich allerdings eher auf eine Konsolidierung im Wachzustand als auf eine Konsolidierung während des Schlafes. Schlafstadium 1 bezeichnet den Übergang vom Wachzustand in den Schlaf, innerhalb dieses Schlafstadiums ist es noch möglich externe Stimuli zu verarbeiten.

Die aus den theoretischen Überlegungen abgeleitete Annahme eines korrelativen Zusammenhangs zwischen dem Anteil von REM-Schlaf und der Leistungsverbesserung in der prozeduralen Aufgabe konnte nicht bestätigt werden. Dieses Ergebnis korrespondiert mit der experimentellen Analyse der Experimental- und Basisnacht, die ebenfalls keine Veränderungen im REM-Schlaf nachweisen konnte.

### 5.3.2 Zusammenhänge zwischen den absoluten Gedächtnisleistungen zu den drei Messzeitpunkten in der Nachtlernbedingung und den Anteilen der Schlafstadien an der Experimentalnacht

Der gefundene Zusammenhang zwischen einer größeren Leistungsver schlechterung über die Nacht und einem erhöhten Anteil von SWS sollte weiter überprüft werden, indem die absoluten Gedächtnisleistungen zu allen drei Messzeitpunkten der Nachtlernbedingung mit dem Anteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf der Experimentalnacht korreliert wurden. Diese Berechnung ist insbesondere deshalb sinnvoll, weil nur solches Lernmaterial während der Nacht konsolidiert werden kann, welches zuvor erfolgreich enkodiert wurde. So wurden die absoluten Gedächtnisleistungen zu den drei Messzeitpunkten der Nachtlernbedingung - also auch die Leistungen, die vor der Experimentalnacht erbracht wurden - auf einen Zusammenhang mit der Dauer einzelner Schlafstadien untersucht.

In dieser Analyse zeigte sich, dass die Leistungen im visuellen und im verbalen Gedächtnistest zu nahezu allen drei Messzeitpunkten positiv mit einem höherem Anteil von Schlafstadium 2 am Gesamtschlaf der Experimentalnacht korrelierten, während die Leistungen im logischen Gedächtnistest zu allen drei Messzeitpunkten mit einer geringeren Dauer des Schlafstadium 4 korrelierten und in ähnlicher Weise schlechte Leistungen im Spiegelschriftlesen mit einer höheren Dauer von Schlafstadium 4 korrelierten.

Dies bedeutet für den Test zum verbalen und zum visuellen Gedächtnis, dass gute Leistungen in diesen Tests vor dem Schlaf mit einer erhöhten Dauer des Schlafstadium 2 in der Nacht in Zusammenhang stehen. Eine Verarbeitung von Lerninhalten während des Schlafstadium 2 scheint also nur dann stattzufinden, wenn diese zuvor erfolgreich eingespeichert wurden.

Für das logische Gedächtnis zeigt sich in diesen Analysen dagegen wieder ein Zusammenhang mit dem Schlafstadium 4, allerdings in gegensätzlicher Richtung zur Annahme nach den Schlafvorteilshypothesen. Mit anderen Worten, je besser die Leistung im logischen Gedächtnis desto geringer der Anteil von Schlafstadium 4 am Gesamtschlaf bzw. je schlechter die Ausgangsleistung desto höher der Anteil von Schlafstadium 4 am Gesamtschlaf. Möglicherweise wirkt sich eine gute Enkodierung der Inhalte des logischen Gedächtnistests hemmend auf das Schlafstadium 4 aus. Wie schon vorauslaufend beschrieben könnte dies darauf hindeuten, dass die Funktion des Schlafstadiums 4 im bei der Gedächtnisverarbeitung möglicherweise eher in einer Schwächung als in einer Verstärkung von Gedächtnisinhalten besteht.

Weiterhin zeigte sich ein ähnlicher Zusammenhang zwischen den prozeduralen Gedächtnisleistungen und dem Schlafstadium 4. Auch hier gingen schlechte Leistungen im Spiegelschriftlesen mit höheren Anteilen von Schlafstadium 4 einher. Dieses Ergebnis ist in zweierlei Hinsicht interessant. Erstens wird hiermit deutlich, dass prozedurale (hier: Spiegelschriftlesen) und deklarative (hier: semantisch vernetztes Wissen) Gedächtnisverarbeitungsprozesse mit ein und dem selben Schlafstadium in Zusammenhang stehen können und nicht zwangsläufig innerhalb unterschiedlicher Schlafstadien lokalisiert sind. Zweitens ist es natürlich naheliegend, einen gemeinsamen Faktor anzunehmen, der dem gemeinsamen Zusammenhang zugrunde liegt. Ein Faktor, der hier infrage kommt, könnte die Integration von Gedächtnisinhalten sein. Einen solchen Prozess würde man sowohl für den Prozess der Automatisierung prozeduraler Fertigkeiten annehmen (zusammenfügen prozeduraler Teilprozesse zu größeren, automatisch ablaufenden Einheiten), als auch für die bessere Einspeicherung sinnhafter Geschichten, wie sie im Test zum logischen Gedächtnis vorkommen. Entsprechend könnte man spekulieren, dass im Schlafstadium 4 gerade solche Prozesse ablaufen, die einer Integration von Gedächtnisvorgängen zuwiderlaufen. Die Forschungsgruppe um Jan Born konnte in einer neueren Untersuchung (Wagner, Gais, Haider, Verleger & Born, 2004) zeigen, dass einsichtsvolles Lernen stark vom Schlaf profitiert. Sie nehmen an, dass durch die Restrukturierung von Repräsentationen während des Schlafes das Auffinden abstrakter impliziter Regeln begünstigt wird. Die Ergebnisse der

vorliegenden Arbeit zeigen interessanterweise, dass die Leistungen im Test zum logischen Gedächtnis und die Leistungen im Spiegelschriftlesen besonders vom Schlafintervall profitieren. Beiden Aufgaben ist möglicherweise gemeinsam, dass sie der Integration bzw. Restrukturierung von Gedächtnisinhalten bzw. Repräsentationen dienen. Im Hinblick auf den Schlaf zeigte sich in dieser Untersuchung, dass gute Leistungen in gerade solchen Aufgaben mit einer erhöhten Dauer von Schlafstadium 4 einhergingen. Möglicherweise geben zukünftige Untersuchungen die Gelegenheit, einem solchen Zusammenhang weiter nachzugehen.

Es ist zudem bemerkenswert, dass die Analysen dieser Arbeit insgesamt keinen Zusammenhang zwischen dem REM-Schlaf und Gedächtnisprozessen zeigen, und zwar weder die experimentelle Überprüfung dieser Hypothese noch die Analyse der korrelativen Zusammenhänge zwischen Schlaf und Gedächtnis.

#### 5.4 Gedächtnisverarbeitung während des Schlafes

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass neben dem Schlafstadium 4 auch das Schlafstadium 2 eine wichtige Bedeutung für die Gedächtnisverarbeitung hat. Im theoretischen Teil dieser Arbeit wurden bereits viele Untersuchungen zitiert, die dem SWS, und hier insbesondere dem Schlafstadium 4, eine konsolidierende Funktion an der Gedächtnisverarbeitung zuschrieben (Buzsáki, 1998; Squire & Alvarez, 1995; Wilson & McNaughton, 1994), es existieren aber auch Untersuchungen, die eine gedächtnisschwächenden Funktion des SWS annehmen (Gardner-Medwin & Kaul, 1995; Guidetta et al., 1995). Zudem gibt es auch Arbeiten und Autoren, die davor warnen, die derzeitigen vorherrschenden Untersuchungsergebnisse zum Thema SWS und Gedächtnis als eindeutige Hinweis auf einen konsolidierenden Beitrag des SWS an der Gedächtnisverarbeitung zu deuten (Maquet, 2001; Pelletier et al., 2004). Insgesamt bleibt festzuhalten, dass der SWS mit der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten in Verbindung steht, allerdings muss zukünftige Forschungsarbeit weiter spezifizieren, woraus diese Verbindung funktional genau besteht.

Aus Gründen der Vollständigkeit, und weil die Ergebnisse dieser Untersuchung auf einen Beitrag von Schlafstadium 2 an der Gedächtnisverarbeitung hinweisen, soll dieser im folgenden, soweit er in der Literatur beschrieben ist, dargestellt werden.



#### 5.4.1 Gedächtnisverarbeitung während des Schlafstadium 2

In der jüngeren Vergangenheit sind zunehmend häufiger Ergebnisse berichtet worden, die dem Schlafstadium 2, und hier insbesondere den Schlafspindeln, eine Markerfunktion für gedächtnisrelevante Prozesse zuweisen (z.B. Gais et al., 2002; Meier-Koll et al., 1999). Es existieren allerdings auch vereinzelt ältere Untersuchungen, die für den Humanbereich die Wichtigkeit von Schlafstadium 2 für die Gedächtnisbildung belegen (Tilley et al., 1992). Außerdem wird in vielen Untersuchungen aus dem tierexperimentellen Bereich mit dem Begriff Slow-Wave-Sleep der gesamte NREM Schlaf bezeichnet, der dem REM gegenübersteht und auch das menschliche Schlafstadium 2 einschließt. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass viele tierexperimentelle Untersuchungen, die Zusammenhänge zwischen dem SWS und der Gedächtnisbildung aufzeigen, auch einen Einfluss mittlerer Schlaftiefe auf die Gedächtnisbildung zeigen. Die neuroanatomische Basis der Konsolidierung von deklarativen Informationen während des Schlafes im Sinne von hochfrequenten hippocampalen Wellenformen „ripple activity“ – wie sie im theoretischen Teil dieser Arbeit im Unterpunkt SWS und Gedächtnisbildung beschrieben wurde – und die im Tierexperiment untersucht wurde, muss aus diesem Grund ebenfalls auf das Schlafstadium 2 ausgedehnt werden. Hinweise darauf liefert eine Untersuchung von Siapas und Wilson (1998), die zeitliche Korrelationen zwischen der hippocampalen „ripple“ Aktivität und neocortikalen Schlafspindeln aufzeigt. Es wird angenommen, dass Spindel-Ripples Episoden einen wichtigen Mechanismus für die cortico-hippocampale Kommunikation während des Schlafes darstellen.

Aus klinischen Untersuchungen lässt sich ebenfalls ein Einfluss von Schlafstadium 2 auf die Gedächtnisverarbeitung ableiten (Sánchez-Alavez et al., 2000). Die mit HIV assoziierte Demenz zeigt sich bei 20 – 30% aller Aidspatienten. Das Glycoprotein 120 abgeleitet von HIV scheint eine kritische Rolle in dieser Demenz zu spielen. Es konnte bei Ratten gezeigt werden, dass HIVgp 120 in bezug auf das Gedächtnis die Induktion und Aufrechterhaltung der Langzeitpotenzierung beeinträchtigt und zu einer signifikanten Reduktion in der cAMP Produktion des Hippocampus führt. Gleichzeitig führt HIVgp 120 in bezug auf den Schlaf-Wach-Rhythmus zum Anwachsen von Wach und Stage 1 und zu einer Abnahme von REM und Stage 2 Schlaf.

Weitere Ergebnisse stammen aus Untersuchungen von Patienten mit Hirnläsionen. Bassetti und Mitarbeiter (Bassetti et al., 1996) untersuchten 12 Patienten bei denen mittels MRI ein isolierter paramedianer thalamischer Stroke diagnostiziert wurde. Bei allen Patienten war der inferiore Teil des dorsomedialen thalamischen Nucleus betroffen, was typischerweise

zu Gedächtnisstörungen führt. Die polysomnographische Auswertung des Schlafes dieser Patienten zeigte, dass alle mehr Stage 1 haben, reduziertes Stage 2 und eine reduzierte Anzahl von Schlafspindeln als Kontrollprobanden. Eine andere Krankheit, deren erste Symptome sich in Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus zeigen, ist die „fatale familiäre Insomnie“. Diese genetische Erkrankung wird möglicherweise hervorgerufen durch eine selektive Atrophie des anteroventralen und des mediodorsalen thalamischen Nucleus (Lugaresi et al., 1998). Neuropsychologische Untersuchungen von Patienten mit fataler familiärer Insomnie zeigen neben Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit und Vigilanz auch Gedächtnisdefizite – insbesondere Schwierigkeiten in der Manipulation von Items (Arbeitsgedächtnisses) – sowie Defizite in den exekutiven Funktionen (Gallassi et al., 1996; Gallassi et al., 1992). Polysomnographische Ableitungen ergaben ein frühes Ausbleiben von Schlafspindeln, nur kurze REM-Episoden und noch kürzeren Delta Schlaf. Das typische rhythmische Schlafmuster ist vollkommen aufgehoben (Lugaresi et al., 1998). Marini und Mitarbeiter (Marini et al., 1988) konnten im Tierexperiment zeigen, dass bilaterale Läsionen des mediodorsalem Thalamus eine Insomnie hervorrufen, während bilaterale Läsionen des anterioren thalamischen Kerns den Schlaf nicht beeinträchtigen. Der mediodorsale Nucleus scheint ausserdem die Relaystation für die Schlafspindeln zum Kortex zu sein, obwohl die Spindeln im reticularen thalamischen Kern generiert werden (Steriade et al., 1993).

Insgesamt zeigten diese experimentellen und klinischen Befunde, dass auch das Schlafstadium 2 eine wichtige Bedeutung für die Gedächtnisverarbeitung während des Schlafes hat. Die in dieser Arbeit berichteten Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung und stützen die Annahme, dass auch dieses Schlafstadium mit gedächtnisrelevanten Prozessen einhergeht.

#### 5.4.2 Ausblick für zukünftige Untersuchungen zur Gedächtnisverarbeitung im Schlaf

Die Diskussion der Ergebnisse legt die Schlussfolgerung nahe, dass die strikte Zuordnung bestimmter gedächtnisbildender Prozesse während des Schlafes zu der Dauer einzelnen weniger Schlafstadien nicht aufrechterhalten werden kann. Vielmehr deuten die Ergebnisse daraufhin, dass mehreren Schlafstadien funktional mit der Gedächtnisverarbeitung in Zusammenhang stehen. Neuere Untersuchungen und Überblicksartikel zum Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis heben ebenfalls die Bedeutung einzelner Schlafstadien nicht mehr hervor sondern zeigen beispielsweise die Wichtigkeit der sequentiellen Aufeinanderfolge von SWS und REM-Schlaf oder die kritische Rolle der Schlafzyklen für die nächtliche Gedächtnisverarbeitung auf (Ambrosini & Guidetta, 2001;

Cipolli, Cicogna, Mattarozzi et al., 2003; Ficca & Salzarulo, 2004; Lee Kavanau, 2002). Andere Forscher glauben aufgrund der heterogenen Auswirkungen von Lernaufgaben auf unterschiedliche Schlafparameter, dass nächtliche Gedächtnisverarbeitung stark aufgabenabhängig ist (C.T. Smith, 2001), wobei eine Aufteilung in deklarative und nondeklarative Aufgaben möglicherweise zu grob ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen ebenfalls daraufhin, dass die strikte Zuordnung unterschiedlicher Gedächtnisverarbeitungsprozesse zu einzelnen Schlafphasen möglicherweise den tatsächlichen Gegebenheiten nicht gerecht wird. Es hat sich vielmehr gezeigt, dass Zusammenhänge zwischen Gedächtnisbildung und nahezu jedem NREM-Schlafstadium existieren, insbesondere ein positiver Zusammenhang mit dem Schlafstadium 2 und ein inverser Zusammenhang mit dem Schlafstadium 4. Allerdings zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit über alle Analysen sehr konsistent, dass entgegen der Annahmen kein Zusammenhang zwischen der Dauer des REM-Schlafes und den hier untersuchten Gedächtnisleistungen besteht. Diese Konstellation legt nahe, dass sich die Gedächtnisverarbeitung während des Schlafes möglicherweise in einem graduellen Konsolidierungsprozess während zunehmender Schlaftiefe spiegelt. Hierbei wird während der Phasen leichter und mittlerer Schlaftiefe möglicherweise standardmäßig eher konsolidiert, während es in den Tiefschlafphasen möglicherweise zu einer Schwächung von verbliebenen Gedächtnisinhalten kommt, damit ein neuronaler Ausgangszustand wiederhergestellt werden kann. Das Vorliegen eines solchen Prozesses ist in der Literatur bisher nicht beschrieben und müsste in zukünftigen Untersuchungen bestätigt werden.

## VI LITERATUR

- Agnew, H. W., Webb, W. B. & Williams, R. L. (1967). Comparison of stage four and 1-REM sleep deprivation. *Perceptual Motor Skills*, 24, 851-858.
- Albert, M. S., Butters, N. & Levin, J. (1979). Temporal gradients in the retrograde amnesia of patients with alcoholic Korsakoff's disease. *Archives of Neurology*, 36, 211-216.
- Allen, S. R., Oswald, I., Lewis, S. & Tagney, J. (1972). The effect of distorted visual input on sleep. *Psychophysiology*, 9, 489-504.
- Amado-Boccaro, I., Gougoulis, N., Poirier Littre, M. F., Galinowski, A. & Loo, H. (1995). Effects of antidepressants on cognitive functions: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19, 479-493.
- Ambrosini, M. V. & Guidetta, A. (2001). Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 477-490.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118, 273-274.
- Atienza, M., Cantero, J. L. & Stickgold, R. (2004). Posttraining sleep enhances automaticity in perceptual discrimination. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 53-64.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence & S. J.T. (Eds.), *The psychology of learning and motivation* (pp. 89-195). New York.
- Babcock, H. (1930). An experiment in the measurement of mental deterioration. *Archives of Psychology*, 117, 105.
- Babcock, H. & Levy, L. (1940). *The measurement of efficiency of mental functioning (revised examination)*. Test and manual of directions. Chicago: C.H. Stoelting.
- Baddeley, A. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. A. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Bassetti, C., Mathis, J., Gugger, M., Lövblad, K. O. & Hess, C. W. (1996). Hypersomnia following paramedian thalamic stroke: A report of 12 patients. *Annals of Neurology*, 39, 471-480.
- Bédard, M. A., Montplaisir, J., Richer, F., Rouleau, I. & Malo, J. (1991). Obstructive sleep apnea syndrome: Pathogenesis of neuropsychological deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 950-964.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1991). *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.

- Blagrove, M. & Akehurst, L. (2000). Effects of sleep loss on confidence-accuracy relationships for reasoning and eyewitness memory. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 6, 59-73.
- Bliss, T. V. P. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetised rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232, 331-356.
- Bloch, V., Hennevin, E. & Leconte, P. (1979). Relationship between paradoxical sleep and memory processes. In M. A. Brazier (Ed.), *Brain mechanisms in memory and learning* (pp. 329-343). New York: Raven.
- Bonnet, M. H. (1993). Cognitive effects of sleep and sleep fragmentation. *Sleep*, 16, 65-67.
- Borbely, A. (1986). *Secrets of sleep*. New York: Basic Books.
- Born, J. & Fehm, H. L. (1998). Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: A coordinating role for the limbic hippocampal system. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 106, 153-163.
- Born, J. & Fehm, H. L. (2000). The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise Health*, 2(7), 25-38.
- Bosinelli, M. (1995). Mind and consciousness during sleep. *Behavioral Brain Research*, 69, 195-201.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenky, G. & Herscovitch, P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. *Brain*, 120, 1173-1197.
- Brickenkamp, R. (1994). *Test d2 - Aufmerksamkeits- und Belastungs-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Buchegger, J. & Meier-Koll, A. (1988). Motor learning and ultradian sleep-cycle: An electroencephalographic study of trampoliners. *Perceptual and Motor Skills*, 67, 635-645.
- Buckner, R. L., Koutstaal, W., Schacter, D. L. & Rosen, B. R. (2000). Functional MRI evidence for a role of frontal and inferior temporal cortex in amodal components of priming. *Brain*, 123, 620-640.
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, 31, 551-570.
- Buzsáki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: A neurophysiological perspective. *Journal of Sleep Research*, 7, 17-23.

- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000a). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET und fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 1-12.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000b). Neural basis of learning and memory: Functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology*, 13, 415-421.
- Cai, Z. J. (1995). An integrative analysis to sleep functions. *Behavioral Brain Research*, 69, 187-194.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Stickgold, R., Kahana, M. J., Madsen, J. R. & Kocsis, B. (2003). Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. *Journal of Neuroscience*, 26, 10897-10903.
- Cassel, W. (1993). Sleep apnea and personality. *Sleep*, 16, 56-58.
- Castaldo, V., Krynicki, V. & Goldstein, J. (1974). Sleep stages and verbal memory. *Perceptual and Motor Skills*, 39, 1023-1030.
- Cermak, L. S. (1989). Encoding and retrieval deficits of amnesic patients. In E. Perecman (Ed.), *Integrating theory and practice in clinical neuropsychology* (pp. 139-154). Hillsdale, New York: LEA.
- Chrobak, J. J. & Buszaki, G. (1994). Selective activation of deep layer (V-VI) retrohippocampal cortical neurons during hippocampal sharp waves in the behaving rat. *Journal of Neuroscience*, 14, 6160-6170.
- Cipolli, C., Cicogna, P. C., Mattarozzi, K., Mazzetti, M., Natale, V. & Occhion, M. (2003). Continuity of the processing of declarative knowledge during human sleep: evidence from interrelated contents of mental sleep experiences. *Neuroscience Letters*, 22, 147-150.
- Cipolotti, L., Shallice, T., Chan, D., Fox, N., Scahill, R., Harrison, G., Stevens, J. & Rudge, P. (2001). Long-term retrograde amnesia...the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia*, 39, 151-172.
- Clarenbach, P. (2000). Parkinson's disease and sleep. *Journal of Neurology*, 247(Suppl. 4), 20-23.
- Clausen, J., Sersen, E. A. & Lidsky, A. (1977). Sleep patterns in mental retardation: Down's syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43, 183-191.
- Cochran, J. C., Thorne, D. R., Penetar, D. M. & Newhouse, P. A. (1994). Decoupling motor memory strategies: Effects of sleep deprivation and amphetamine. *International Journal of Neuroscience*, 74, 45-54.

- Coenen, A., Gorissen, M., Unrug, A. & van Luijtelaar, E. (1999). *Benzodiazepines and sleep deprivation, both associated with a decrease in vigilance, induce differential effects on memory*. Paper presented at the European Neuropsychopharmacology, Amsterdam.
- Coenen, A. & van Luijtelaar, E. (1997). Effects of benzodiazepines, sleep and sleep deprivation on vigilanz and memory. *Acta Neurologica Belgica, Societe de Medecine Mentale de Belgique*, 97, 123-129.
- Colas, D., London, J., Gharib, A., Cespuglio, R. & Sarda, N. (2004). Sleep-wake architecture in mouse models for Down syndrome. *Neurobiology of Disease*, 16, 291-299.
- Combariza, M. (1981). *Gedächtnisleistung und Schlafprofile bei Alkoholkranken während der ersten vier Wochen der Abstinenz*. Dissertation, Universität Wien.
- Cowan, N. (2000). The magical number 4 in short-term memory. A reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, 24, 87-185.
- Crick, F. & Mitchison, G. (1983). The function of dream sleep. *Nature*, 304, 111-114.
- Crick, F. & Mitchison, G. (1995). REM sleep and neural nets. *Behavioural Brain Research*, 69, 147-155.
- Czeisler, C. A., Allen, J. S., Strogatz, S. H. & Ronda, J. (1986). Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep wake cycle. *Science*, 233, 667-671.
- D'Esposito, M. (2001). Functional neuroimaging of working memory. In R. Cabeza & A. Kingstone (Eds.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (pp. 293-327). Cambridge: MA.
- Daum, I. (1995). *Multiple Gedächtnissysteme - Modelle, experimentelle und klinische Befunde, Forschungsperspektiven*. Habilitation, Universität Tübingen.
- Daum, I. & Ackermann, H. (1997). Nondeklaratives Gedächtnis - neuropsychologische Befunde und neuroanatomische Grundlagen. *Fortschritte Neurologie und Psychiatrie*, 65, 122-132.
- Daum, I., Riesch, G., Sartori, G. & Birbaumer, N. (1996). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 648-665.
- Delaney, R. C., Rosen, A. J., Mattson, R. H. & Novelly, R. A. (1980). Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex*, 16, 103-117.
- Dement, W. C. (1955). Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 122, 263-269.

- Dement, W. C. (1976). *Some must watch while some must sleep*. San Francisco: Book Company.
- Deming, L., Zhenyun, W., Daosheng, S. & Shanxun, L. (1991). The relationship of sleep to learning and memory. *International Journal of Mental Health*, 20, 41-47.
- Dotto, L. (1996). Sleep stages, memory and learning. *Journal of the Canadian Medical Association*, 154, 1193-1196.
- Doyon, J., Penhune, V. & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41, 252-262.
- Drühe-Wienhold, C.-M. & Markowitsch, H. J. (1992). Kognitive Leistungsveränderungen im Anfangsstadium der Parkinsonschen Krankheit. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie*, 5, 191-197.
- Dudai, Y. (1996). Consolidation on the road to the engram. *Neuron*, 17, 367-370.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis*. Leipzig: Duncker & Humblot.
- Ebbinghaus, H. (1913). *Memory: A contribution to experimental psychology*. New York: Columbia University.
- Edmunds, L. N. (1988). *Cellular and molecular bases of biological clocks*. Berlin: Springer Verlag.
- Elger, C. E., Grunwald, T., Helmstaedter, C. & Kurthen, M. (1995). Cortical localization of cognitive functions. In T. A. Pedley, S. Brian & S. Meldrum (Eds.), *Recent advances in epilepsy*. New York: Churchill Livingstone Inc.
- Fahrenberg, J., Hampel, R. & Selg, H. (1994). *Das Freiburger Persönlichkeitsinventar FPI. Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1*. Göttingen: Hogrefe.
- Feldman, M. H. (1971). Physiological observations in a chronic case of "locked-in" syndrome. *Neurology*, 21, 459-478.
- Ficca, G. & Salzarulo, P. (2004). What in sleep is for memory. *Sleep Medicine*, 5, 225-230.
- Fishbein, W. & Gutwein, B. M. (1977). Paradoxical sleep and memory storage processes. *Behavioral Biology*, 19, 425-464.
- Fleissner, G. (1996). Rhythmicität, zirkadiane Rhythmik und Schlaf. In J. Dudel, R. Menzel & R. F. Schmidt (Eds.), *Neurowissenschaft* (pp. 519-537). Berlin: Springer Verlag.
- Fleissner, G. & Fleissner, G. (1988). Efferent control of visual sensitivity in arthropod eyes: with emphasis on circadian rhythms. In M. Lindauer (Ed.), *Information processing in animals*. Stuttgart: Fischer Verlag.



- Fletcher, P. C. & Henson, R. N. A. (2001). Frontal lobes and human memory: insides from functional neuroimaging. *Brain*, *124*, 849-881.
- Fosse, M. J., Fosse, R., Hobson, J. A. & Stickgold, R. J. (2003). Dreaming and episodic memory: A functional dissociation? *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*, 1-9.
- Fowler, M. J., Colorado, U., Sullivan, M. J. & Ekstrand, B. R. (1973). Sleep and memory. *Science*, *179*, 302-304.
- Freud, S. (1900). *Die Traumdeutung*. Leipzig und Wien: Verlag Franz Deuticke.
- Gaab, N., Paetzold, M., Becker, M., Walker, M. P. & Schlaug, G. (2004). The influence of sleep on auditory learning: a behavioral study. *NeuroReport*, *15*, 731-734.
- Gais, S. & Born, J. (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, *101*, 1795-1796.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K. & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *Journal of Neuroscience*, *22*, 6830-6834.
- Gais, S., Wagner, U., Born, J. & Plihal, W. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nature Neuroscience*, *3*, 1335-1339.
- Gall, R., Isaac, L. & Kryger, M. (1993). Quality of life in mild obstructive sleep apnea. *Sleep*, *16*, 59-61.
- Gallassi, R., Morreale, A., Montagna, P. & Cortelli, P. (1996). Fatal familial insomnia: Behavioural and cognitive features. *Neurology*, *46*, 935-939.
- Gallassi, R., Morreale, A., Montagna, P. & Gambetti, P. (1992). "Fatal familial insomnia": Neuropsychological study of a disease with thalamic degeneration. *Cortex*, *28*, 175-187.
- Gambini, J. P., Velluti, R. A. & Pedemonte, M. (2002). Hippocampal theta rhythm synchronizes visual neurons in sleep and waking. *Brain Research*, *926*, 137-141.
- Gardner-Medwin, A. R. & Kaul, S. (1995). Possible mechanisms for reducing memory confusion during sleep. *Behavioral Brain Research*, *69*, 167-175.
- Georgortas, A., McCue, R. E., Reisberg, B., Ferris, S. H., Nagachandran, N., Chang, I. & Mir, P. (1989). The effects of mood changes and antidepressants on the cognitive capacity of elderly depressed patients. *International Psychogeriatrics*, *1*, 135-143.
- Gleissner, U., Helmstaedter, C., Kurthen, M. & Elger, C. E. (1997). Evidence of very fast memory consolidation: An intracarotid amytal study. *NeuroReport*, *8*, 2893-2896.

- Glosser, G. & Goodglass, H. (1990). Disorders in executive control functions among aphasic and other brain-damaged patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 485-501.
- Goldberg, G., Antin, S. P., Bilder, R. M., Gerstman, L. J., Hughes, J. E. O. & Mattis, S. C. (1981). Retrograde amnesia: possible role of mesencephalic reticular activation in long term memory. *Science*, 213, 1392-1394.
- Gollin, E. S. (1960). Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perceptual and Motor Skills*, 11, 289-298.
- Green, J. D. & Arduini, A. A. (1954). Hippocampal electrical activity in arousal. *Journal of Neurophysiology*, 17, 533-557.
- Griesser, C., Greenberg, R. & Harrison, R. H. (1972). The adaptive function of sleep: the differential effects of sleep and dreaming on recall. *Journal of Abnormal Psychology*, 80, 280-286.
- Grosvenor, A. & Lack, L. C. (1984). The effect of sleep before or after learning on memory. *Sleep*, 7, 155-167.
- Guan, Z., Peng, X. & Fang, J. (2004). Sleep deprivation impairs spatial memory and decreases extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in the hippocampus. *Brain Research*, 1018, 38-47.
- Guidetta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Zucconi, G. G. & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioral Brain Research*, 69, 157-166.
- Harrison, Y. & Horne, J. A. (2000). Sleep loss and temporal memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 53A, 271-279.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (1998). *Wechsler-Memory-Scale-revised. Deutschsprachige Adaptation*. Bern: Huber.
- Hasselmo, M. E. & Bower, J. M. (1993). Acetylcholine and memory. *Trends in Neuroscience*, 16, 218-222.
- Hennevin, E., Hars, B., Maho, C. & Bloch, V. (1995). Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. *Behavioral Brain Research*, 69, 125-135.
- Heubrock, D. (1992). Der Auditiv-Verbale Lerntest (AVLT) in der klinischen und experimentellen Neuropsychologie. Durchführung, Auswertung und Forschungsergebnisse. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 3, 161-174.

- Hinrichs, J. V., Ghoneim, M. M. & Mewaldt, S. P. (1984). Diazepam and memory: retrograde facilitation produced by interference. *Psychopharmacology*, 84, 158-162.
- Hinton, G. E. & Dayan, P. (1995). The "Wake-Sleep" algorithm for unsupervised neural networks. *Science*, 268, 1158-1161.
- Hobson, J. A. (1990). *Schlaf. Gehirnaktivität im Ruhestand*. Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft.
- Hobson, J. A. & McCarley, R. W. (1977). The brain as a dream generator: An activation-synthesis hypothesis of dream process. *American Journal of Psychology*, 134, 1335-1348.
- Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F. & Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain: Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behavioral and Brain Sciences*, 23, 793-1121.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem L-P-S*. Göttingen: Hogrefe.
- Horne, J. (1988). *Why we sleep*. Oxford: Oxford University Press.
- Huber, S. J., Shuttleworth, E. C., Paulsen, G. W., Bellchambers, M. J. G. & Clapp, L. E. (1986). Cortical vs. subcortical dementia. Neuropsychological differences. *Archives of Neurology*, 43, 392-394.
- Izquierdo, I. & Medina, J. H. (1997). Memory formation: The sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68, 285-316.
- James, W. (1890). *The principles of psychology*. New York: Holt, Rinehart & Winston.
- Jenkins, J. G. & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *American Journal of Psychology*, 35, 605-612.
- Kapur, N., Ellison, D., Smith, M. P., McLellan, D. L. & Burrows, E. H. (1992). Focal retrograde amnesia following bilateral temporal lobe pathology. *Brain*, 115, 73-85.
- Karni, A. & 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. M. & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265, 679-682.
- Kessler, J., Markowitsch, H. J. & Denzler, P. (1990). *Der Mini-Mental-Status Test*. Weinheim: Beltz-Test-Verlag.
- Kessler, J., Schaaf, A. & Mielke, R. (1993). *Fragmentierter Bildertest (FBT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Kilduff, T. S. (2000). What rest in flies can tell us about sleep in mammals. *Neuron*, 26, 295-298.

- Kim, C., Choi, H., Kim, J. K., Kim, M. S., Huh, M. K. & Moon, Y. B. (1971). Sleep pattern of hippocampectomized cat. *Brain Research*, 29, 223-236.
- Klösch, G. & Kraft, U. (2004). Der Stoff, aus dem die Träume sind. *Gehirn und Geist*, 2, 54-60.
- Koella, W. P. (1988). *Die Physiologie des Schlafes. Eine Einführung*. Stuttgart: Fischer Verlag.
- Larson, J., Wong, D. & Lynch, G. (1986). Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Research*, 368, 347-350.
- Latash, L. P. & Manov, G. A. (1975). The relationships between delta sleep and REM sleep phasic components with the retention and reproduction of the verbal material learned before sleep. *Fiziol. cheloveka*, 1, 262-270.
- Lavie, P. (1999). *Die wundersame Welt des Schlafes*. München: Deutscher Taschenbuch Verlag.
- Lavie, P. & Webb, W. B. (1975). Time estimates in a long-term time-free environment. *American Journal of Psychology*, 88, 177-186.
- Leconte, P., Hennevin, E. & Bloch, V. (1974). Duration of paradoxical sleep necessary for the acquisition of conditioned avoidance in the rat. *Physiology and Behavior*, 13, 675-681.
- Lee Kavanau, J. (2002). REM and NREM sleep as natural accompaniments of the evolution of warm-bloodedness. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 889-906.
- Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological Assessment (2nd Ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lischer, E. (1986). Lernen und Träumen: Eine Theorie zu den adaptiven Funktionen psychischer Prozesse im REM-Schlaf. *Sprache & Kognition*, 4, 185-194.
- Louie, K. & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 29, 145-156.
- Lugaresi, E., Tobler, I., Gambetti, P. & Montagna, P. (1998). The pathophysiology of fatal familial insomnia. *Brain Pathology*, 8, 521-526.
- Mancia, M. (1995). One possible function of sleep: To produce dreams. *Behavioral Brain Research*, 69, 203-206.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294, 1048-1052.
- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Péters, J. M., Luxen, A. & Franck, G. (1997). Functional neuroanatomy of the human slow wave sleep. *Journal of Neuroscience*, 17, 2807-2812.

- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van der Linden, M., Smith, C. & Cleeremans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neuroscience*, 3, 831-836.
- Maquet, P., Peigneux, P., Laureys, S., Boly, M., Dang-Vu, T., Desseilles, M. & Cleeremans, A. (2003). Memory processing during human sleep as assessed by functional neuroimaging. *Review of Neurology (Paris)*, 159(Suppl.11), 6S27-26S29.
- Marini, G., Imeri, L. & Mancia, M. (1988). Changes in sleep-waking cycle induced by lesions of medialis dorsalis thalamic nuclei in the cat. *Neuroscience Letter*, 85, 223-227.
- Markowitsch, H. J. (1985). Der Fall H.M. im Dienste der Hirnforschung. *Naturwissenschaftliche Rundschau*, 38, 410-416.
- Markowitsch, H. J. (1993). Lernen: Bewußt - unbewußt - implizit - explizit - prozedural - semantisch - episodisch - priming. Ein Kommentar zu Hoffmanns Bericht über "Unbewußtes Lernen". *Psychologische Rundschau*, 44, 106-108.
- Markowitsch, H. J. (1995). Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research Reviews*, 21, 117-127.
- Markowitsch, H. J. (1999). *Gedächtnisstörungen*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Markowitsch, H. J. (2000a). *The anatomical bases of memory*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Markowitsch, H. J. (2000b). Neuroanatomy of memory. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 465-484). New York: Oxford University Press.
- Markowitsch, H. J. (2003a). Memory: Disturbances and therapy. In T. Brandt, L. Caplan, J. Dichgans, H. C. Diener & C. Kennard (Eds.), *Neurological disorders; Course and treatment (2nd ed.)* (pp. 287-302). San Diego: Academic Press.
- Markowitsch, H. J. (2003b). Psychogenic amnesia. *NeuroImage*, 20, S133-S138.
- Markowitsch, H. J., Calabrese, P., Liess, J., Haupts, M., Durwen, H. F. & Gehlen, W. (1993). Retrograde amnesia after traumatic injury of fronto-temporal cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56, 988-992.
- Markowitsch, H. J., Kalbe, E., Kessler, J., von Stockhausen, H.-M., Ghaemi, M. & Heiss, W.-D. (1999). Short-term memory deficit after focal parietal damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 784-796.
- Mavanji, V. & Datta, S. (2003). Activation of the phasic pontine-wave generator enhances improvement of learning performance: a mechanism for sleep dependent plasticity. *European Journal of Neuroscience*, 17, 359-370.

- McCarten, J. R., Kovera, C., Maddox, M. K. & Cleary, J. P. (1995). Triazolam in Alzheimer's disease: Pilot study on sleep and memory effects. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 52, 447-452.
- McDermid Vaz, S. A. (2004). Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: a meta-analytic review. *Seizure*, 13, 446-452.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory - a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- McGrath, M. J. & Cohen, D. B. (1978). REM sleep facilitation of adaptive waking behavior: A review of the literature. *Psychological Bulletin*, 85, 24-57.
- Meier-Koll, A., Bussmann, B., Schmidt, C. & Neuschwander, D. (1999). Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Perceptual and Motor Skills*, 88, 1141-1159.
- Mendlewicz, J. & Kerkhofs, M. (1991). Sleep electroencephalography in depressive illness: a collaborative study by the World Health Organisation. *British Journal of Psychiatry*, 159, 505-509.
- Meyers, J. E. & Meyers, K. R. (1995). *Rey complex figure test and recognition trial. Professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81-97.
- Misaki, K., Nakagawa, H., Koshino, Y., Kishi, H., Ota, T., Okuda, K., Kanda, I., Isaki, K. & Ito, T. (1998). Effect of flunitrazepam on sleep and memory. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52, 327-332.
- Molinari, M., Leggio, M. G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Siveri, M. C. & Petrosini, L. (1997). Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*, 120, 1753-1762.
- Montplaisir, J. & Godbout, R. (1990). *Sleep and biological rhythms - basic mechanisms and applications to psychiatry*. Oxford: Oxford University Press.
- Mukhametov, L. M. (1984). Sleep in marine mammals. *Experimental Brain Research*(Suppl.8), 227-238.
- Müller, T. & Paterok, B. (1999). *Schlaftraining. Ein Therapiemanual zur Behandlung von Schlafstörungen*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Murillo-Rodríguez, E., Sánchez-Alavez, M., Navarro, L., Martínez-González, D., Drucker-Colín, R. & Prospéro-García, O. (1998). Anandamide modulates sleep and memory in rats. *Brain Research*, 812, 270-274.
- Nadel, L. & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 217-227.

- Naegelé, B., Thouvard, V., Pépin, J. L., Lévy, P., Bonnet, C., Perret, J. E., Pellat, J. & Feuerstein, C. (1995). Deficits of cognitive Functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*, 18, 43-52.
- Nesca, M. & Koulack, D. (1994). Recognition memory, sleep and circadian rhythms. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 48, 359-379.
- Nielsen, T. A. & Chenier, V. (1999). Variations in EEG coherence as an index of the affective content of dreams from REM sleep: Relationships with face imagery. *Brain & Cognition*, 41, 200-212.
- Nilsson, L.-G., Bäckman, L. & Karlsson, T. (1989). Priming and cued recall in elderly, alcohol intoxicated and sleep deprived subjects: a case of functionally similar memory deficits. *Psychological Medicine*, 19, 423-433.
- O'Keefe, J. & Recce, M. L. (1993). Phase relationship between hippocampal place units and EEG theta rhythm. *Hippocampus*, 3, 317-330.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 286-356.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38, 725-743.
- Parmeggiani, P. L. (1987). Interaction between sleep and thermoregulation: An aspect of the control of behavioural states. *Sleep*, 10, 426-435.
- Paul, K. & Dittrichkova, J. (1975). Sleep pattern following learning in infants. In P. Levin & W. D. Koella (Eds.), *Sleep 1974, Second European Congress on Sleep Research* (pp. 388-390). Basel: Karger.
- Pavlidis, C. & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *Journal of Neuroscience*, 9, 2907-2918.
- Pearlman, C. (1979). REM sleep an information processing: Evidence from animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 3, 57-68.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Destrebecqz, A., Collette, F., Delbeuck, A., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Cleeremans, A. & Maquet, P. (2003). Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movement sleep. *NeuroImage*, 20, 125-134.
- Pelletier, J. G., Apergis, J. & Pare, D. (2004). Low-probability transmission of neocortical and entorhinal impulses through the perirhinal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 91, 2079-2089.

- Perlis, M. L. (1999). Reply: Psychophysiological insomnia, sleep mentation, and memory consolidation. *Journal of Sleep Research*, 8, 161-162.
- Petiau, C., Harrison, Y., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Franck, G., Horne, J. A. & Maquet, P. (1998). Modification of fronto-temporal connectivity during a verb generation task after a 30 hour total sleep deprivation. A PET study. *Journal of Sleep Research*, 7((Suppl.2)), 208.
- Phillipson, E. A. (1978). Respiratory adaptations in sleep. *Annual review of Physiology*, 40, 133-156.
- Plihal, W. & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 534-547.
- Plihal, W. & Born, J. (1999a). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, 10, 2741-2747.
- Plihal, W. & Born, J. (1999b). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, 36, 571-582.
- Plihal, W., Pietrowsky, R. & Born, J. (1999). Dexamethasone blocks sleep induced improvement of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 313-331.
- Pritzel, M., Brand, M. & Markowitsch, H. J. (2003). *Gehirn und Verhalten*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C. & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247, 975-978.
- Ramm, P. & Frost, B. J. (1983). Regional metabolic activity in the rat during sleep-wake activity. *Sleep*, 6, 196-216.
- Rapaport, D., Gill, M. M. & Schafer, R. (1968). *Diagnostic psychological testing (Rev. ed.; R.R. Hold, Ed.)*. New York: International Universities Press.
- Raskin, A., Friedman, A. S. & DiMascio, A. (1983). Effects of chlorpromazine, imipramine, diazepam and phenelzine on psychomotor and cognitive skills of depressed patients. *Psychopharmacology Bulletin*, 19, 649-652.
- Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M. & Winter, J. B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*, 221, 182-184.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington, DC: Government Printing Office.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses universitaires de France.
- Ribot, T. (1881). *Les maladies de la memoire*. Paris: Germer Baillere.



- Rieger, M., Mayer, G. & Gauggel, S. (2003). Attention deficits in patients with narcolepsy. *Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*, 26, 36-43.
- Roehrs, T. & Roth, T. (2000). Sleep-Wake State and Memory Function. *Sleep*, 23((Suppl. 3)), 64-68.
- Roffwarg, H. P., Muzio, J. N. & Dement, W. C. (1966). Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152, 604-619.
- Rosenzweig, M. R., Colombo, P. J., Lee, D. W. & Serrano, P. A. (1993). Short-term, intermediate-term, and long-term memories. *Behavioral Brain Research*, 57, 193-198.
- Rotenberg, V. S. (1992a). Sleep and memory I: The influence of different sleep stages on memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16, 497-502.
- Rotenberg, V. S. (1992b). Sleep and memory II: Investigations on humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16, 503-505.
- Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E. & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111, 941-959.
- Sánchez-Alavez, M., Criado, J., Gómez-Chavarrín, M., Jiménez-Anguiano, A., Navarro, L., Díaz-Ruiz, O., Galicia, O., Sánchez-Narváez, F., Murillo-Rodríguez, E., Henriksen, S. J., Elder, J. H. & Prospéro-García, O. (2000). HIV- and FIV-derived gp 120 alter spatial memory, LTP, and sleep in rats. *Neurobiology of Disease*, 7, 384-394.
- Sandyk, R. (1998). A neuromagnetic view of hippocampal memory functions. *International Journal of Neuroscience*, 93, 251-256.
- Schacter, D. L. & Buckner, R. L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, 20, 185-195.
- Scheltens, P., Visscher, F., Van Keimpema, A. R. J., Lindeboom, J., Taphoorn, M. J. B. & Wolters, E. C. (1991). Sleep apnea syndrome presenting with cognitive impairment. *Neurology*, 41, 155-156.
- Schreiner, R. & Wiegand, M. H. (2000). Wenn der Schlaf zum Thema wird: Schlafstörungen im Überblick. *Psychomed*, 12, 10-15.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.
- Scrima, L. (1984). Dream sleep and memory: New findings with diverse implications. *Integrative Psychiatry*, 2, 211-216.
- Seligman, M. E. P. (1970). On the generality of the laws of learning. *Psychological Review*, 77, 406-418.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298, 199-209.

- Shimizu, A., Takehashi, H., Sumitsuji, N., Tanaka, M., Yoshida, I. & Kaneko, Z. (1977). Memory retention of stimulations during REM and NREM stages of sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43, 658-665.
- Silva, R. H., Abilio, V. C., Takatsu, A. L., Kameda, S. R., Grassl, C., Chehin, A. B., Medrano, W. A., Calzavara, M. B., Registro, S., Andersen, M. L., Machado, R. B., Carvalho, R. C., Ribeiro, R. R. A., Tufik, S. & Frussa-Filho, R. (2004). Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. *Neuropharmacology*, 46, 895-903.
- Smith, C. T. (1995). Sleep states and memory processes. *Behavioral Brain Research*, 69, 137-145.
- Smith, C. T. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus deklarative memory systems. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 491-501.
- Smith, C. T. & Lapp, L. (1991). Increases in number of REMs and REM density in humans following an intensive learning periode. *Sleep*, 14, 325-330.
- Smith, C. T. & Smith, D. (2003). Ingestion of ethanol just prior to sleep onset impairs memory of prozedural but not deklarative tasks. *Sleep*, 26, 185-191.
- Smith, C. T. (1985). Sleep states and learning: A review of the animal literatur. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9, 157-168.
- Smith, C. T., Conway, J. M. & Rose, G. M. (1998). Brief paradoxical sleep deprivation impairs reference, but not working memory in the radial arm maze task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 69, 211-217.
- Smith, C. T. & Lapp, L. (1986). Prolonged increases in both PS and number of REMS following a shuttle avoidance task. *Physiology and Behavior*, 36, 1053-1057.
- Smith, C. T. & Rose, G. M. (1996). Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Physiology and Behavior*, 59, 93-97.
- Smith, J. R., Karacan, I. & Yang, M. (1977). Ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43, 229-237.
- Solms, M. (2000). Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behavioral and Brain Sciences*, 23, 793-1121.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary (2nd ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and the brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 232-243.

- Squire, L. R. & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 169-177.
- Squire, L. R. & Kandel, E. R. (1999). *Gedächtnis: Die Natur des Erinnerns*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. M. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380-1386.
- Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 93, 13515-13522.
- Staba, R. J., Wilson, C. L., Fried, I. & Engel, J. J. (2002). Single neuron burst firing in the human hippocampus during sleep. *Hippocampus*, 12, 724-734.
- Steriade, M. (1992). Basic mechanisms of sleep generation. *Neurology*, 42(Suppl.6), 9-18.
- Steriade, M., Dossi, R. & Curro Nunez, A. (1991). Network modulation of slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically. *Journal of Neuroscience*, 11, 3200-3217.
- Steriade, M., McCormick, D. A. & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262, 679-685.
- Stickgold, R. (1998). Sleep: Off-line memory reprocessing. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 484-492.
- Stickgold, R., Scott, L., Rittenhouse, C. & Hobson, J. A. (1999). Sleep-induced changes in associative memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11, 182-193.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V. & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination task improvement: a multi-step process occurring during sleep. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 246-254.
- Stone, W. S. & Gold, P. E. (1988). Sleep and memory relationships in intact old and amnesic young rats. *Neurobiology of Aging*, 9, 719-727.
- Stone, W. S., Rudd, R. J. & Gold, P. E. (1995). Glucose attenuation of atropine-induced deficits in paradoxical sleep and memory. *Brain Research*, 694, 133-138.
- Sturm, A. & Clarenbach, P. (1997). *Schlafstörungen*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Sturm, W., Willmes, K. & Horn, W. (1993). *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige. LPS 50+*. Göttingen: Hogrefe.
- Takahashi, Y., Kipnis, D. M. & Daughay, W. H. (1968). Groth hormone secretion during sleep. *Journal of Clinical Investigation*, 47, 2079-2090.

- Taylor, L. B. (1969). Localization of cerebral lesions by psychological testing. *Clinical Neurosurgery*, 16, 269-287.
- Thompson, P. J. (1991). Antidepressants and memory: A review. *Human Psychopharmacology*, 6, 79-90.
- Tilley, A. J., Brown, S., Donald, M., Ferguson, S., Piccone, J., Plasto, K. & Stathan, D. (1992). Human sleep and memory processes. In R. J. Broughton & R. D. Ogilvie (Eds.), *Sleep, arousal, and performance* (pp. 117-127). Boston: Birkhäuser.
- Tombaugh, T. N. & Hubble, A. M. (1991). Four studies comparing the Rey - Osterrieth and Taylor complex figures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 587-599.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis? In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 839-847). Cambridge, MA: MIT Press.
- Tulving, E. (1999). On the uniqueness of episodic memory. In L.-G. Nilsson & H. J. Markowitsch (Eds.), *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 11-42). Seattle: Hogrefe & Huber Publishers.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.
- Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I. M., Moscovitch, M. & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 91, 2016-2020.
- Tulving, E. & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory. Role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8, 198-204.
- Tulving, E. & Markowitsch, H. J. (in Vorb.). Where is the uniqueness of human memory in the brain?
- Valencia-Flores, M., Bliwise, D. L., Guilleminault, C., Cilveti, R. & Clerk, A. (1996). Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: Sleepiness and hypoxemia effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 197-210.
- Vanderwolf, C. H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 26, 407-418.

- Verschoor, G. J. & Holdstock, T. L. (1984). REM bursts and REM sleep following visual and auditory learning. *South African Journal of Psychology*, 14, 69-74.
- Vertes, R. P. & Eastman, K. E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behavioral and Brain Sciences*, 23, 793-1121.
- Vogel, G. W., Buffenstein, A., Minter, K. & Hennessey, A. (1990). Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14, 49-63.
- Wagner, U., Gais, S. & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid-eye-movement-sleep. *Learning and Memory*, 8, 112-119.
- Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R. & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, 427, 352-355.
- Webb, W. B. & Agnew, H. W. (1970). Sleep stage characteristics of long and short sleepers. *Science*, 168, 146-147.
- Webb, W. B. & Agnew, H. W. (1971). Stage 4 sleep: Influence of time course variables. *Science*, 174, 1354-1356.
- Webb, W. B. & Agnew, H. W. (1975). The effects of subsequent sleep of an acute restriction of sleep length. *Psychophysiology*, 12, 367-370.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale - Revised*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wilson, M. A. (1996). Dynamics of hippocampal memory formation in waking and sleep states. *Journal of Physiology*, 90, 351-352.
- Wilson, M. A. & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676-679.
- Winson, J. (1993). The biology and function of rapid-eye-movement sleep. *Current opinion in Neurobiology*, 3, 243-248.
- Winson, J. (1994). Neurobiologie des Träumens. In R. S. d. Wissenschaft (Ed.), *Gehirn und Bewußtsein* (pp. 48-56). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Winson, J. & Abzug, C. (1977). Gating of neuronal transmission in the hippocampus: Efficacy of transmission varies with behavioral state. *Science*, 196, 1223-1225.
- Winson, J. & Abzug, C. (1978). Neuronal transmission through hippocampal pathways dependent on behaviour. *Journal of Neuroscience*, 41, 716-732.

- Wood, J. M., Bootzin, R. R., Kihlstrom, J. F. & Schacter, D. L. (1992). Implicit and explicit memory for verbal information presented during sleep. *Psychological Science*, 3, 236-239.
- Zola-Morgan, S. M. & Squire, L. R. (2000). The medial temporal lobe and the hippocampus. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory*. New York: Oxford University Press.
- Zola-Morgan, S. M. & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annuals Reviews Neuroscience*, 16, 547-563.

## VII ANHANG

Ev. Johannes-Krankenhaus, Bielefeld  
Schildescher Strasse 99  
Chefarzt Prof. Dr. Clarenbach

## Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Studie zum Thema „Schlaf und Gedächtnis“ teilzunehmen.

**1. Zweck der Studie**

Ziel dieser Studie ist eine Untersuchung der Kopplung von Schlaf und Gedächtnis. Es soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen Gedächtnisbeeinträchtigungen und Störungen des nächtlichen Schlafes besteht. Insbesondere interessieren die Auswirkungen unterschiedlicher Gedächtnisarten auf die einzelnen Schlafstadien.

**2. Ablauf der Studie**

Sie werden an einer neuropsychologischen Untersuchung teilnehmen, die von einer Diplompsychologin durchgeführt wird. Ihre Gedächtnisleistung wird anhand mehrerer Testverfahren eingeschätzt werden. Diese Untersuchung verteilt sich auf zwei Untersuchungstermine: ca. eine Stunde unmittelbar vor dem Schlafengehen und ca. eine Stunde am nächsten Morgen. In der dazwischenliegenden Nacht werden Sie im Schlaflabor des Ev. Johannes-Krankenhauses schlafen. Während der Nacht werden EEG (Hirnströme), EKG (Herzfrequenz), EMG (Muskelanspannung) und EOG (Augenbewegungen) sowie mehrere Atemparameter abgeleitet. Im Anschluss an die Untersuchung werden Sie eine detaillierte Rückmeldung über Ihre Gedächtnisleistung und Ihr Schlafprofil erhalten.

**3. Vertraulichkeit**

Die ärztliche Schweigepflicht bleibt gewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

**4. Freiwilligkeit**

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Zusage jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne, dass Sie Nachteile befürchten müssen, zurückziehen.

**5. Einverständniserklärung**

Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung aufgeklärt worden.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten zu wissenschaftlichen Zwecken aufgezeichnet werden und anonymisiert in die schriftliche Abfassung der Untersuchung eingehen werden.

Ich habe ein Exemplar der Patienteninformation zum Mitnehmen erhalten.

Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der Studie „Schlaf und Gedächtnis“ einverstanden.

-----  
Unterschrift des Patienten/der Patientin

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Die Textstellen, die mit anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen worden sind, habe ich stets mit Angaben der Quelle gekennzeichnet.

Die Arbeit hat in der gegenwärtigen Form oder in einer anderen Fassung keiner anderen Fakultät vorgelegen.

Bielefeld, den 09.12.2004



