

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

Schlafabhängige Konsolidierungsprozesse
im deklarativen und nondeklarativen Gedächtnis

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

vorgelegt von
Steffen Gais
aus Helmstedt

Lübeck 2003

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. Rolf Verleger

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 08. 2004

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25. 08. 2004

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Einleitung | 6 |
| <i>Die Funktion des Schlafs</i> | <i>6</i> |
| <i>Das Gedächtnis: Formen und Mechanismen</i> | <i>7</i> |
| Gedächtnissysteme | 7 |
| Langzeitpotenzierung als ein Modell der Gedächtnisbildung | 11 |
| Modulierende Einflüsse von Hormonen und Neurotransmittern auf das Gedächtnis .. | 14 |
| Elektrophysiologische Aktivität und Gedächtnis | 15 |
| <i>Schlaf und Gedächtnis</i> | <i>16</i> |
| Der Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis | 16 |
| Die Sequenzhypothese | 20 |
| Hormone, Schlaf und Gedächtnis | 22 |
| Neurotransmitter, Schlaf und Gedächtnis | 23 |
| Elektrophysiologische Aktivität, Schlaf und Gedächtnis | 25 |
| Langzeitpotenzierung im Schlaf | 30 |
| <i>Fragestellungen und Hypothesen</i> | <i>31</i> |
| Experiment I – Schlafabhängige visuell-prozedurale Gedächtniskonsolidierung | 34 |
| <i>Einleitung</i> | <i>34</i> |
| <i>Methoden</i> | <i>35</i> |
| <i>Ergebnisse</i> | <i>40</i> |
| <i>Diskussion</i> | <i>43</i> |
| Experiment II – Elektrophysiologische Korrelate deklarativer Gedächtniskonsolidierung im Schlaf | 47 |
| <i>Einleitung</i> | <i>47</i> |
| <i>Methoden</i> | <i>49</i> |
| <i>Ergebnisse</i> | <i>51</i> |
| <i>Diskussion</i> | <i>55</i> |

| | |
|--|-----------|
| Experiment III – Acetylcholin und schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung..... | 59 |
| <i>Einleitung.....</i> | <i>59</i> |
| <i>Methoden</i> | <i>60</i> |
| <i>Ergebnisse</i> | <i>63</i> |
| <i>Diskussion.....</i> | <i>68</i> |
| Zusammenfassende Diskussion | 72 |
| Zusammenfassung | 76 |
| Literaturverzeichnis | 77 |
| Danksagung..... | 95 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| ACh: | Acetylcholin |
| AMPA: | Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure |
| EEG: | Elektroenzephalogramm |
| EKG: | Elektrokardiogramm |
| EMG: | Elektromyogramm |
| EOG: | Elektrookulogramm |
| EPSP: | exzitatorisches postsynaptisches Potential |
| GH: | Wachstumshormon (growth hormone) |
| LTD: | Langzeitdepression (long-term depression) |
| LTP: | Langzeitpotenzierung (long-term potentiation) |
| M: | Mittelwert |
| NMDA: | N-Methyl-D-Aspartat |
| REM: | Schnelle Augenbewegungen (rapid eye movements) |
| REMS: | REM-Schlaf |
| RSD: | selektive REM-Schlaf Deprivation |
| S1 – S4: | Schlafstadium 1–4 |
| SEM: | Standardfehler des Mittelwerts (standard error of mean) |
| SOA: | Stimulus-Maske Intervall (stimulus-to-mask onset asynchrony) |
| SWS: | Tiefschlaf (slow-wave sleep) |
| TST: | Gesamtschlafzeit (total sleep time) |
| VDT: | visuelle Diskriminationsaufgabe (visual discrimination task) |
| W: | Wachzustand |

Einleitung

In den letzten Jahren konnte eine wachsende Zahl von Studien zeigen, dass der Schlaf verschiedene Arten der Gedächtniskonsolidierung beeinflusst. Dieser Zusammenhang wurde zunächst an verschiedenen deklarativen Gedächtnisaufgaben gezeigt, erst in neuerer Zeit auch an prozeduralen Aufgaben. Die hier vorliegende Arbeit betrachtet zum einen Aspekte der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung, da diese bisher nur an sehr wenigen Beispielen untersucht worden ist. Zum anderen soll das Verständnis der neurophysiologischen Mechanismen, die der deklarativen Gedächtniskonsolidierung im Schlaf zu Grunde liegen, erweitert werden. Diese elektrophysiologischen bzw. neurochemischen Grundlagen wurden bisher nur von wenigen Studien und ausschließlich an Tiermodellen untersucht.

Die Funktion des Schlafs

Fast alle höheren Organismen verbringen einen bedeutsamen Anteil ihres Tages (zwischen 8 % bei Giraffen und 83 % bei manchen Fledermausarten, Campbell und Tobler, 1984) schlafend. Da der Schlaf ein Zustand fast vollständiger Wehrlosigkeit des Individuums ist, müssen aus evolutiver Sicht gute Gründe dafür sprechen, dass der Schlaf sich in der Phylogenese etablieren konnte und bei annähernd allen Wirbeltieren beibehalten wurde (Kavanau, 1998). Es werden seit langem drei Funktionen des Schlafs diskutiert: Die energiesparende, die restaurative und die adaptive Funktion (Webb, 1988; Nicolau et al., 2000).

Durch die während des Schlafs verminderte Muskeltätigkeit (Koella, 1988), Körpertemperatur (Gillberg und Akerstedt, 1982) und Stoffwechselrate (Ryan et al., 1989) benötigt der Organismus weniger Energie. Dadurch können Phasen mit geringerer Energiezufuhr (z. B. die Dunkelperiode bei tagaktiven Tieren) besser überwunden werden (Berger und Phillips, 1995). Betrachtet man die Aktivität des Gehirns, wird aber deutlich, dass der Schlaf nicht nur als Ruheperiode mit verminderter Aktivität gesehen werden kann. Der Energieumsatz im Gehirn ist im Schlaf nicht konsistent niedriger als im Wachzustand (Maquet et al., 1990; Maquet et al., 1992), und auch das Elektroenzephalogramm (EEG) ähnelt vor allem im REM-Schlaf (rapid eye-movement sleep, REMS) mit hochfrequenter, niederamplitudiger Aktivität dem des Wachzustands.

Für eine aktive Rolle des Schlafs spricht auch, dass während des Schlafs Wachstumsprozesse stattfinden, Energiereserven in den einzelnen Organen wieder aufgefüllt und Reparaturen am Zellgewebe durchgeführt werden (Oswald, 1980). Experimentelle Befunde weisen insbesondere auf eine Regenerierung des Gehirns in dieser Zeit hin (Horne, 1988). Seit den 70er Jahren wird immer stärker die adaptive Funktion des Schlafs betont (Grieser, 1972). In diesem Zusammenhang wurde vor allem ein förderlicher Einfluss des Schlafs, insbesondere des REMS, auf das Gedächtnis beschrieben, der es ermöglicht, neu erlerntes, adaptives Verhalten zu verstärken (Grieser et al., 1972). In der Folge von Sigmund Freuds „Traumdeutung“ entwickelten sich zudem eine Reihe von Theorien, die dem Schlaf eine adaptive Rolle in der Regulation von Emotionen zuschrieben (Strunz, 1985; Cartwright et al., 1998).

Die Funktion des Schlafs konnte trotz mehr als eines Jahrhunderts an Forschungsarbeit (Foster, 1901) noch nicht ausreichend aufgeklärt werden. Insbesondere die Konsolidierung neu erworbener Gedächtnisinhalte scheint aber ein wesentlicher Aspekt der während des Schlafs auftretenden elektrophysiologischen Prozesse und neurochemischen Veränderungen zu sein. Bevor näher auf den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis eingegangen wird, sollen im Folgenden die wesentlichen Grundlagen des Gedächtnisses beschrieben werden.

Das Gedächtnis: Formen und Mechanismen

Gedächtnissysteme

Langzeitgedächtnisaufgaben¹ werden im Allgemeinen danach unterschieden, ob sie von einem Beitrag des Hippokampus abhängig sind oder nicht (siehe Abbildung 1). Aufgaben, die von Probanden bzw. Versuchstieren mit beschädigten Hippokampi nicht gelöst werden können, werden als deklarativ bezeichnet, Aufgaben, die auch ohne intakten Hippokampus gelöst werden, als nondeklarativ (Cohen und Squire, 1980; Squire, 1992)². Das deklarative Gedächtnis speichert vor allem Wissen über Fakten (semantisches Gedächtnis) und

¹ Da sich die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Untersuchungen ausschließlich auf das Langzeitgedächtnis beziehen, wird auf das Kurzzeitgedächtnis in dieser Einleitung nicht eingegangen.

² Es sind auch andere Strukturen des medialen Temporallappensystems am deklarativen Gedächtnis beteiligt (u. a. Amygdala, Gyrus parahippocampalis, entorhinaler Kortex). Da die Abgrenzung der Funktionen dieser Systeme aber noch nicht möglich ist, wird im Folgenden der Begriff „Hippokampus“ verwendet.

Ereignisse (episodisches Gedächtnis). Prototypische Aufgaben des deklarativen Gedächtnisses sind beim Menschen das Erlernen von Wortpaaren oder Bildern, allgemein das Erinnern oder Wiedererkennen von gelerntem Material. Bei Tieren, insbesondere bei Ratten, werden zur Testung des deklarativen Gedächtnisses häufig räumliche Aufgaben verwendet, z. B. das Suchen von Nahrung in einem Labyrinth (Jarrard, 1993). Cohen et al. (1997) sehen als Funktion des deklarativen Gedächtnisses vor allem das Speichern von Relationen zwischen Items an. Aufgaben des nondeklarativen Gedächtnisses lassen sich wesentlich schwieriger charakterisieren, da hierunter eine Reihe unterschiedlicher Gedächtnissysteme zusammenfasst werden. Unter dem Begriff „nondeklarativ“ werden das prozedurale Gedächtnis für motorische und sensorische Fertigkeiten und Gewohnheiten, Priming-Prozesse (z. B. das Vervollständigen von Wortanfängen von Wörtern, die vorher in einem anderen Kontext präsentiert wurden), Konditionierung, Habituation und Sensitivierung zusammengefasst. Jede dieser Aufgaben hängt von spezifischen Hirnarealen ab. Eine gemeinsame Struktur, wie sie der Hippokampus für das deklarative Gedächtnis darstellt, gibt es nicht (Squire, 1998).

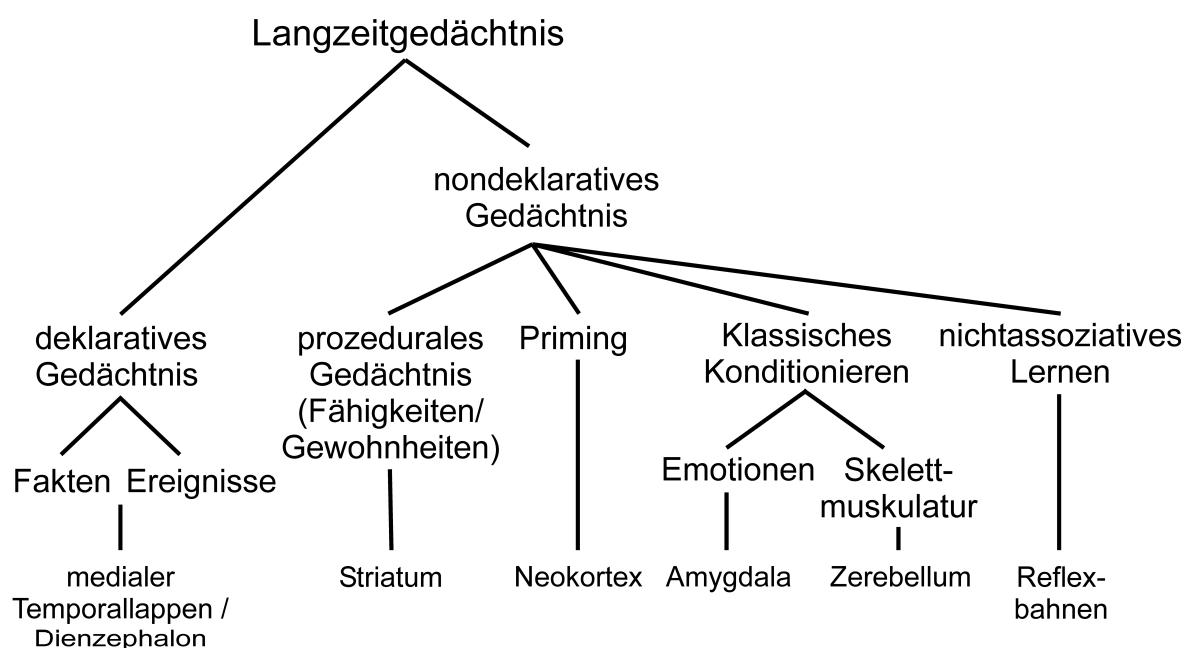


Abbildung 1. Systematik des Langzeitgedächtnisses. Das deklarative Gedächtnis stellt nach diesem Modell ein homogenes System dar, das von der Funktion des medialen Temporallappensystems abhängt. Unter den Begriff „nondeklaratives Gedächtnis“ fallen dagegen eine ganze Reihe unterschiedlicher Gedächtnissysteme, für die kein verbindendes Element erkennbar ist. (nach Squire, 1998)

Der Gedächtnisprozess kann allgemein in drei Schritte unterteilt werden, die jeweils getrennt untersucht werden müssen: den Erwerb (Enkodierung), die Festigung (Konsolidierung) und den Abruf (Müller und Pilzecker, 1900). Jede dieser drei Phasen hat eigene Voraussetzungen, um erfolgreich zu verlaufen. Während die Enkodierung vor allem durch Faktoren wie Aufmerksamkeit, Wiederholung, Bekanntheit und Verarbeitungstiefe des zu lernenden Materials beeinflusst wird (Craik und Lockhart, 1972), hängt der Abruf hauptsächlich von der Zeitspanne zwischen Enkodierung und Abruf (Ebbinghaus, 1885) und den vorhandenen Hinweisreizen ab. Die Konsolidierungsphase beginnt nachdem die Inhalte enkodiert sind und beruht vermutlich im Wesentlichen auf langsamen Langzeitveränderungen an bereits existierenden Synapsen (Shimizu et al., 2000) bzw. auf der Bildung neuer Synapsen (Shors et al., 2001). Während der Konsolidierungsphase sind neue Gedächtnisspuren anfällig für Interferenz. Elektrokonvulsive Therapie (Squire et al., 1975), Behandlungen mit Proteinsynthesehemmern (Abel et al., 1997) und interferierende Lernaufgaben (Shadmehr und Brashers-Krug, 1997) innerhalb eines bestimmten Zeitfensters³ nach der Erwerbsphase können das Gelernte abschwächen oder sogar komplett auslöschen.

Die Konsolidierung kann zudem einen Transfer des Gelernten in andere Hirnregionen beinhalten. So sind z. B. beim Erlernen einer motorischen Aufgabe vor allem präfrontale Areale aktiviert, während sechs Stunden nach Beendigung der Lernphase, dieselbe Aufgabe stattdessen prämotorische, parietale und zerebelläre Areale aktiviert (Shadmehr und Holcomb, 1997). Der Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte wird nach dem Lernen zuerst vom Hippokampus vermittelt. Im Laufe der Konsolidierung, die Wochen oder Monaten andauern kann, wird der Abruf der Gedächtnisspur dann aber vom Hippokampus unabhängig, was auf einen Transfer der gespeicherten Information hinweist (Squire und Zola-Morgan, 1991).

³ Die Dauer dieses Fensters ist abhängig von der jeweiligen Aufgabe und der Art der Interferenz. Sie kann wenigen Minuten betragen, sich aber auch über mehrere Jahre hinziehen (Squire et al., 1975).

Eingangsspeicher

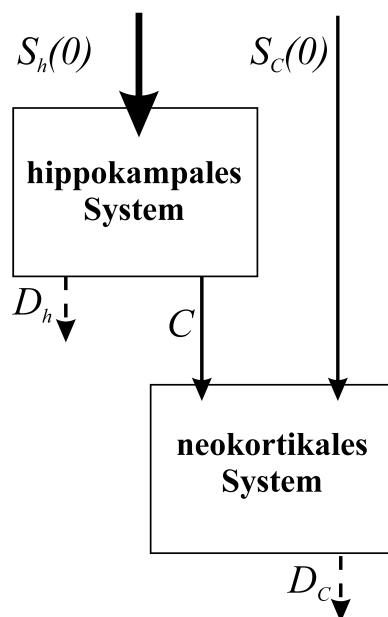


Abbildung 2. Zwei-Speicher-Modell des Gedächtnisses. Neue Information wird in beiden Systemen aufgenommen, auf den Hippokampus (h) kann sie allerdings auf Grund seiner höheren Plastizität (S) wesentlich stärker wirken, als auf den Neokortex (c). Der Hippokampus transferiert Information mit einer bestimmten Rate in den Neokortex (C), andere Information zerfällt und geht verloren (D). (nach McClelland et al., 1995)

Obwohl der Hippokampus als die wesentliche Struktur des deklarativen Gedächtnisses angesehen wird, reicht er nicht aus, um die Funktion dieser Art des Gedächtnisses zu erklären. Theoretische Modelle sagen voraus, dass es durch jede neue Information zu einer Interferenz mit dem bisher Gelernten kommen müsste, wenn der Hippokampus als einziges System für Lernen, Speicherung und Abruf verantwortlich wäre. Im Extremfall könnte es zu der so genannten „katastrophalen Interferenz“ kommen, bei der eine neue, inkompatible Information vorher vorhandene Inhalte zerstört⁴. Um eine sinnvolle Funktion des Gedächtnisses zu ermöglichen, muss neue Information aber in die vorhandene integriert werden können. Dies gelingt am besten, indem neue Informationen langsam, im Laufe vieler Wiederholungen in das existierende Netzwerk eingebaut wird. Um zu erklären, dass Information schnell aufgenommen werden kann, trotzdem aber im Allgemeinen keine Interferenzen verursacht, wurde das Modell zweier komplementärer Lernsysteme

⁴ So könnte z. B. das Wissen „Vögel können fliegen“ und „Pinguine sind Vögel“ durch die neue Information „Pinguine können nicht fliegen“ zerstört werden.

vorgeschlagen (McClelland et al., 1995). Der Hippokampus übernimmt in diesem Modell die Funktion eines schnellen Lernsystems, das neue Information schon nach einmaliger Präsentation speichern kann. Die neue Information darf dabei im Widerspruch zu bisherigem Wissen stehen, da sie als episodische Erfahrung markiert ist. Der Neokortex stellt dagegen ein langsam lernendes Netzwerk dar, das Information erst nach wiederholter Präsentation integriert (Abbildung 2). Information aus dem Hippokampus kann in den Neokortex transferiert werden, da beide Systeme miteinander kommunizieren und der Hippokampus in der Lage ist, gespeicherte Information wiederholt wiederzugeben.

Obwohl das oben beschriebene Modell der zwei Gedächtnissysteme vor allem anhand von theoretischen Simulationen entwickelt wurde, stimmt es sehr gut mit den empirischen Daten überein. Der langsame Transfer von Information aus dem Hippokampus in den Neokortex über Tage, Monate oder sogar Jahre wurde anhand der Dauer der retrograden Amnesie bei Patienten mit Hippokampusläsion nachgewiesen (Squire et al., 2001) und konnte von Haist et al. (2001) auch in gesunden Probanden mit Hilfe der Magnetresonanztomographie gezeigt werden. Erinnerungen, die mehrere Jahrzehnte zurückliegen, aktivieren das mediale Temporallappensystem weniger als jüngere Erinnerungen. Der Hippokampus selbst wird nur von ganz neuen Erinnerungen aktiviert.⁵

Langzeitpotenzierung als ein Modell der Gedächtnisbildung

Hebb (1949) postulierte, dass die Verbindung zweier Neurone, die wiederholt gemeinsam aktiv sind, sich durch Wachstum oder metabolische Veränderungen derart verändert, dass ein gemeinsames Feuern verstärkt wird. Im Grundsatz hat sich dieses Postulat mit wachsendem Wissen über die synaptische Erregungsübertragung bestätigt. Im Allgemeinen werden synaptische Verbindungen im Gehirn verstärkt, wenn sie aktiviert werden und abgeschwächt, wenn sie über längere Zeit inaktiv bleiben (Bliss und Collingridge, 1993). Um diesen Prozess auf molekularer Ebene zu beschreiben, wurde das Modell der Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) entwickelt (Bliss und Lomo, 1973). Obwohl sich die Details der molekularen Übertragung an verschiedenen Synapsen unterscheiden (Nicoll und Malenka, 1995), hat sich ein „Standardmodell“ der LTP herausgebildet, das im Folgenden näher beschrieben werden soll.

⁵ Ein mögliches physiologisches Korrelat dieses hippokampo-neokortikalen Informationstransfers wird im Kapitel „Elektrophysiologische Aktivität, Schlaf und Gedächtnis“ beschrieben.

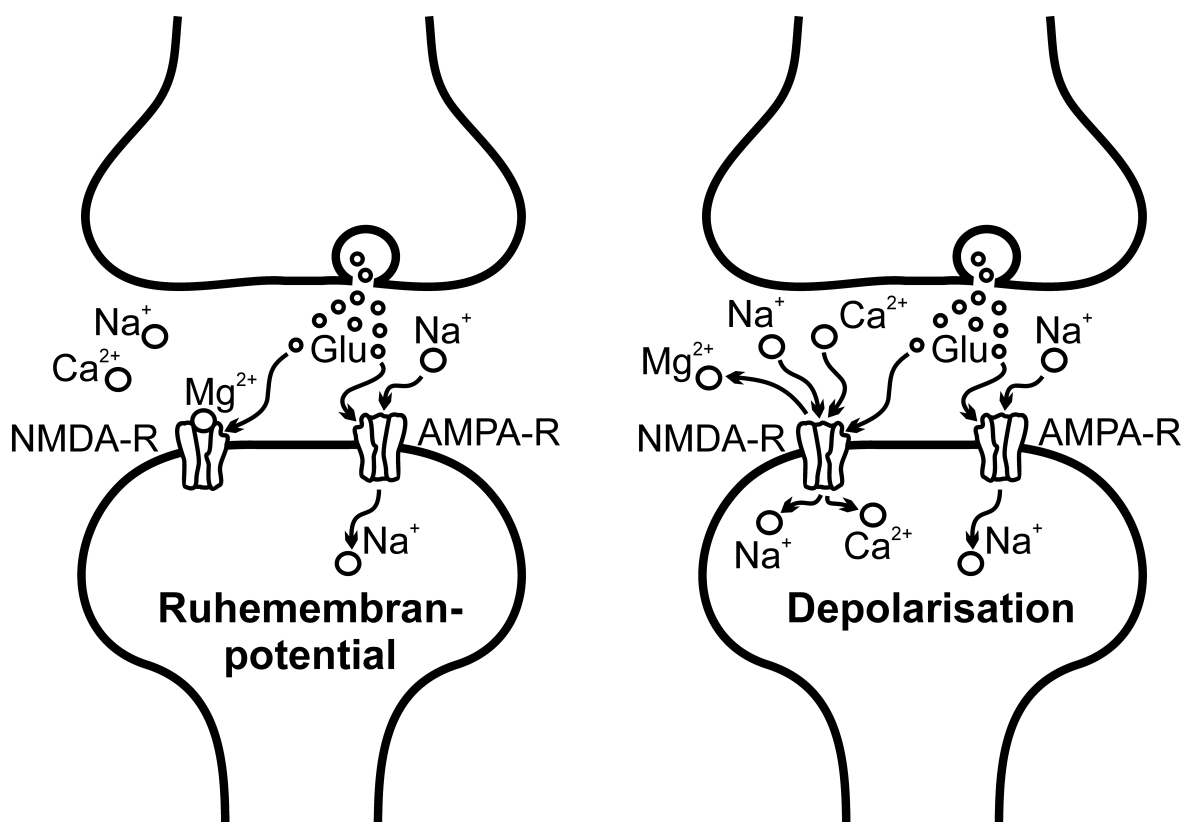


Abbildung 3. Die Induktion von LTP. Auf Grund eines Aktionspotentials wird in der Präsynapse Glutamat ausgeschüttet. Durch die Aktivierung von glutamatergen AMPA-Rezeptoren kommt es zu einem Natriumeinstrom und einer Depolarisation der Zellmembran der Postsynapse. Die NMDA-Rezeptoren sind durch Mg²⁺ blockiert (links). Ist die Depolarisation stark genug, z. B. bei wiederholten exzitatorischen postsynaptischen Potentialen, löst sie den Magnesiumblock des NMDA-Rezeptors und Ca²⁺ kann in die Zelle einströmen. Dies führt zu einer Potenzierung der Depolarisation (rechts). Glu: Glutamat, NMDA-R: N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, AMPA-R: Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolpropionsäure-Rezeptor. (nach Malenka und Nicoll, 1999)

Abbildung 3 zeigt die Induktion von LTP, ausgelöst durch präsynaptische Glutamatfreisetzung. Der Transmitter bindet zuerst an AMPA-Rezeptoren, was zu einem Natriumeinstrom und damit zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran führt. Diese Depolarisation entfernt den Magnesiumblock der NMDA-Rezeptoren. Kommt es zu einer erneuten Ausschüttung von Glutamat aus der Präsynapse, strömt Ca²⁺ in das postsynaptische Neuron ein und löst eine Kaskade intrazellulärer Prozesse aus, die in der

Folge zu Ausbildung von Langzeitveränderungen der Erregbarkeit der Synapse führen⁶. Dadurch, dass eine mehrfache präsynaptische Glutamatfreisetzung erforderlich ist, um die Zellmembran zu depolarisieren, hat die Induktion von LTP die notwendigen Eigenschaften der oben beschriebenen Hebb-Synapse. Nur die mehrfache Aktivierung von Prä- und Postsynapse führt zu einer Potenzierung der Verbindung, d. h. er kommt nur so zu einem stärkeren exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP) als Reaktion auf ein präsynaptisches Signal. Besonders effektiv kann LTP durch andauernde hochfrequente (100 Hz) Reizung oder durch rhythmische Salven mit niedriger Frequenz („Theta-Burst-Stimulation“) hervorgerufen werden (Larson und Lynch, 1988).

Das Auftreten von LTP⁷ wurde in unterschiedlichen Hirnregionen nachgewiesen. Besonders gut untersucht ist LTP im Hippokampus, was unter anderem durch die vermutete Rolle in der Gedächtniskonsolidierung bedingt ist. Aber auch der Nachweis neokortikaler LTP konnte geführt werden. Dies gelang im visuellen Kortex verschiedener Säugetiere, aber auch z. B. im somatosensorischen Kortex der Ratte (Bear und Kirkwood, 1993; Bear, 1996). Der Zeitverlauf der LTP kann in zwei Phasen aufgeteilt werden. Die frühe LTP kann durch eine einfache hochfrequente Reizung hervorgerufen werden und bewirkt eine ca. zweistündige Verstärkung des EPSP. Die späte LTP, die nur durch wiederholte Reizung (z. B. vier hochfrequente Reizungen im Abstand von 10 min) ausgelöst werden kann, ist wesentlich stabiler. Sie hält im Allgemeinen länger als 24 h an (Frey und Morris, 1997).

Die Ausbildung von LTP wird durch eine Reihe von Faktoren moduliert. Stress und die Gabe von Glukokortikoiden scheinen ein solcher Faktor zu sein (Garcia, 2001). In vitro zeigt hippokampales Gewebe von Tieren mit niedrigem Kortikosteronspiegel deutlich stärkere LTP als von Tieren mit hohem, egal ob dieser durch Stress oder durch

⁶ Da diese intrazellulären Signalkaskaden im Folgenden nicht von Bedeutung sind, werden sie hier nicht näher beschrieben. Es sei auf die ausführliche Übersicht von Kandel (2001) verwiesen. Außerdem soll darauf hingewiesen werden, dass eine ganze Reihe neuerer Studien ein gemeinsames Auftreten von LTP und der Ausbildung neuer Synapsen festgestellt haben (Andersen und Soleng, 1998). Synaptogenese kann daher wahrscheinlich auf gleichem Weg wie LTP ausgelöst werden.

⁷ Gleiches gilt für das Auftreten von LTD (long-term depression), einem Prozess, welcher der LTP ähnelt, aber nicht zu einer Verstärkung der EPSP an der betroffenen Synapse führt, sondern zu einer entsprechenden Abschwächung. Ob es zum Auftreten von LTD oder LTP kommt, hängt von der Frequenz der synaptischen Stimulation ab (Kirkwood et al., 1996).

Kortikosterongabe erhöht wurde (Alfarez et al., 2002). LTP im Hippokampus kann zudem durch das Niveau kortikaler Aktivität beeinflusst werden: Aktivität aus temporal-hippokampalen Bahnen kann die Potenzierbarkeit von hippokampalen Synapsen der CA1-Region verstärken (Remondes und Schuman, 2002). Insbesondere konnte gezeigt werden, dass verschiedene Neurotransmitter ebenfalls das Auftreten von LTP verändern können. Unter anderem verändern die Transmitter Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin direkt die Ausformung der LTP, indem sie auf die an der LTP beteiligten Glutamatrezeptoren und Proteinkinasen Einfluss nehmen (Bear und Singer, 1986; Edagawa et al., 1998; Pittenger und Kandel, 1998; Kirkwood et al., 1999; Centonze et al., 2001). Weitere Faktoren, die LTP – vermutlich hauptsächlich indirekt über Interaktion mit noradrenergen Mechanismen der Amygdala – modulieren, sind unter anderem β -Endorphin, Adrenokortikotropin, Vasopressin, Oxytozin und Glukose (Izquierdo und Medina, 1997; McEwen, 1999).

Es wurde lange diskutiert, ob LTP die neuronale Grundlage für Lernen und Gedächtnis darstellt (Shors und Matzel, 1997). In neuerer Zeit mehren sich aber die Hinweise, die für einen solchen direkten Zusammenhang sprechen (Martin et al., 2000; Villarreal et al., 2002). Erst kürzlich konnte bei der Ratte nachgewiesen werden, dass räumliche Repräsentationen in hippokampalen Netzwerken durch LTP verändert werden können (Dragoi et al., 2003). Es sollte aber nicht außer Acht gelassen werden, dass LTP nicht in allen Hirnregionen exakt gleich abläuft bzw. dass nicht allen bekannten Gedächtnisformen der gleiche Prozess zu Grunde liegen muss.

Modulierende Einflüsse von Hormonen und Neurotransmittern auf das Gedächtnis

Die oben genannten LTP beeinflussenden Faktoren – Glukokortikoide und Neurotransmitter – zeigen auch eine modulierende Wirkung auf verschiedene Arten des Gedächtnisses. Besonders gut untersucht ist der Einfluss des Glukokortikoids Kortisol, das direkt über zentralnervöse Glukokortikoidrezeptoren auf das Gedächtnis wirken kann. Enkodierung, Konsolidierung und Abruf werden sowohl durch Kortisolgabe als auch durch endogene Kortisolausschüttung nach Stressinduktion beeinflusst. Die Richtung des Einflusses scheint jedoch vom gewählten Versuchsdesign abzuhängen, was u. a. mit einer Dosisabhängigkeit in Form einer umgekehrten U-Funktion erklärt wurde (Lupien und McEwen, 1997). Zudem scheinen Glukokortikoide auf Enkodierung und Abruf ebenfalls unterschiedlich zu wirken (Roozendaal, 2002). Insbesondere bei emotionalen Gedächtnisinhalten bewirken Glukokortikoide eine verbesserte Enkodierung, die durch

Interaktion mit dem noradrenergen System in der basolateralen Amygdala zustande kommt (McGaugh und Roozendaal, 2002). Auch Vasopressin wirkt direkt über hippokampale Vasopressin- und Oxytozinrezeptoren und indirekt über noradrenerge Mechanismen der Amygdala auf das Gedächtnis (McGaugh, 2002). Allerdings sind die Effekte auch hier vom Versuchsdesign, insbesondere von der untersuchten Phase des Gedächtnisses (Enkodierung, Konsolidierung, Abruf) abhängig (Alescio-Lautier et al., 2000; Gais et al., 2002b).

Der Neurotransmitter Glutamat gilt als der bedeutendste Neurotransmitter für Lernen und Gedächtnis. Er ist über NMDA-Rezeptoren an der Enkodierung, über AMPA-Rezeptoren an Konsolidierung und Abruf und über metabotrope Glutamatrezeptoren am Abruf beteiligt (Riedel et al., 2003). Neben dieser direkten Gedächtnisfunktion des Glutamats gibt es viele andere Neurotransmitter, die eine modulierende Wirkung auf das Gedächtnis haben. Vor allem die Neuromodulatoren Noradrenalin und Acetylcholin⁸ bestimmen die Fähigkeit zur Enkodierung und Konsolidierung von neuen Gedächtnisinhalten (Sara et al., 1994; Kobayashi und Yasoshima, 2001; Hasselmo und Bower, 1993). Sie tun dies über eine Reihe unterschiedlicher Wege. Einerseits modulieren sie, vermittelt über die basolaterale Amygdala, die Gedächtnisfunktion anderer Hirnregionen, wie z. B. des Hippokampus (McGaugh et al., 2002). Andererseits wirken sie unspezifisch auf das Erregungsniveau und die Aufmerksamkeit (Gu, 2002) und spezifisch über eine Erleichterung von plastischen Vorgängen u. a. an hippokampalen NMDA-Synapsen (Harley, 1991).

Elektrophysiologische Aktivität und Gedächtnis

Nur wenige Arbeiten konnten bisher einen Zusammenhang zwischen dem Lernen und der EEG-Aktivität finden. Vor allem die Aktivität im Theta-Frequenzband wurde schon sehr früh als Korrelat der Gedächtnisfunktion herausgestellt (Landfield et al., 1972; Winson, 1978). Bei Ratten konnte zudem ein Zusammenhang von Theta-Aktivität und neuronaler Plastizität nachgewiesen werden (Kahana et al., 2001). In Humanstudien fanden Klimesch et al. (1997) eine positive Korrelation zwischen der Synchronisation der Theta-Aktivität beim Enkodieren von Wörtern und dem nachfolgenden korrekten Abruf. Zudem konnten sie ein früheres Auftreten der Theta-Aktivität bei korrekt erinnerten vs. nur wieder

⁸ Hierauf wird ausführlich im Kapitel „Neurotransmitter, Schlaf und Gedächtnis“ eingegangen.

erkannten Worten nachweisen (Klimesch et al., 2001). Da Aktivität im Theta-Rhythmus gut zur Stimulation von LTP geeignet ist, scheint es möglich, dass der Zusammenhang von Theta-Aktivität und Gedächtnis über eine Faszilitation von LTP erklärt werden kann. Gleichzeitig mit der Synchronisation des Theta-Rhythmus kommt es während der Durchführung von Gedächtnisaufgaben zu einer Desynchronisation im oberen Alpha-Band (Mölle et al., 2002). Klimesch (1999) schlägt auf Grund von Gedächtnisexperimenten mit verschiedenen Arten von Lernmaterial vor, dass die Theta-Synchronisation eher den episodischen Anteil und die Desynchronisation im oberen Alpha-Band eher den semantischen Anteil der Gedächtnisaufgaben widerspiegelt.

In neuerer Zeit wird die Aktivität im Gamma-Band (> 20 Hz) ebenfalls mit der Gedächtnisfunktion in Verbindung gebracht. Einerseits tritt sie verstärkt während assoziativer Lernvorgänge auf, andererseits findet sich auch eine höhere Kohärenz zwischen unterschiedlichen Hirnregionen während des Lernens (Miltner et al., 1999). Außerdem wird die Leistung im Gamma-Band während des Gedächtnisabrufs im Rhythmus der Theta-Wellen moduliert (Burgess und Ali, 2002). Ein weiteres Merkmal elektrophysiologischer Aktivität, das mit dem Gedächtnis in Verbindung gebracht wurde, sind langsame negative Potentialverschiebungen, die während des Gedächtnisabrufs im Gleichspannungs-EEG (DC-EEG) für verschiedene Gedächtnismodalitäten über den entsprechenden Kortexregionen auftreten (Rösler et al., 1995).

Schlaf und Gedächtnis

Der Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis

Seit fast 100 Jahren ist bekannt, dass Probanden, die im Anschluss an eine Lernaufgabe schlafen und direkt nach dem Schlaf abgefragt werden, eine bessere Abrufleistung bringen als Probanden, die in der selben Zeit wach bleiben. Dieses Ergebnis findet sich erstmals dokumentiert – allerdings nicht diskutiert – in den Daten von Herrmann Ebbinghaus (1885) und konnte seitdem in vielen Untersuchungen mit unterschiedlichem Material und Versuchsdesign repliziert werden. So fand Heine (1914) dass Silben, die unmittelbar vor dem Schlafen gelernt werden, besser behalten werden, als solche, die zu anderen Tageszeiten gelernt werden. Jenkins und Dallenbach (1924) und Van Ormer (1932) stellten ebenfalls ein besseres Behalten von sinnlosen Silben nach Schlafperioden von 1–8 h Dauer als nach entsprechenden Wachperioden fest. Als Erklärung hierfür wurde die fehlende Interferenz (retroaktive Hemmung) während des Schlafs herangezogen. Dahl (1928) hat

dem allerdings auf Grund von Versuchen zum Wiedererkennen nach dem Schlaf widersprochen, ohne allerdings in der Lage zu sein, eine Alternativhypothese zu bieten. Graves (1936) hat erstmals Behaltensintervalle von mehr als 24 h untersucht und – allerdings an nur einer Versuchsperson – festgestellt, dass auch nach einem Intervall von 144 h das Material, das vor dem Schlafen gelernt wurde, besser behalten wurde, als Material, das nach dem Schlafen gelernt wurde. Dieses Ergebnis konnte später an einer größeren Zahl Probanden repliziert werden (Richardson und Gough, 1963). Diese Studien konnten erstmals im Sinne eines Konsolidierungseffekts des Schlafs interpretiert werden, da die Menge an Interferenz während des Behaltensintervalls in der Schlaf- und Wachbedingung identisch war. Eine Entscheidung, ob der Schlaf das Gedächtnis vor allem durch nicht vorhandene Interferenz, durch vermindertes Vergessen oder durch Konsolidierung verbessert, konnten diese Studien aber nicht treffen (Van Ormer, 1933). Newman (1939) hat als Erster sinnvolles Material anstatt der bis dahin üblichen sinnlosen Silben verwendet. Er konnte zeigen, dass das Gedächtnis für die bedeutungslosen Teile der Geschichten durch den Schlaf deutlich verbessert wurde. Die bedeutsamen Teile der verwendeten Geschichten wurden sowohl nach Schlaf als auch nach einer Wachperiode gleichermaßen gut behalten, was möglicherweise auf einen Deckeneffekt zurückgeführt werden kann.

Ein Kritikpunkt an allen diesen Studien ist, dass dem Lernen nur in der Wachbedingung eine Schlafperiode vorausging. Es konnte gezeigt werden, dass dies einen negativen Einfluss auf eine nachfolgende Lernphase hat (Worchel und Marks, 1951; Stones, 1973). Des Weiteren kann kritisiert werden, dass die Tageszeit für Wach- und Schlafperioden unterschiedlich war. Um diesen Kritikpunkten zu entgegen, wurden Versuchsdesigns entwickelt, die versuchten, Konfundierungen weitestgehend zu vermeiden. Einerseits wurden Schlafdeprivationsstudien durchgeführt, die einen Einfluss von vorangehendem Schlaf vermeiden sollten. Andererseits wurden, u. a. von Ekstrand und Mitarbeitern (Barrett und Ekstrand, 1972), Versuche durchgeführt, in denen die Tageszeit jeweils konstant gehalten wurde.

Die ersten Studien, die den Einfluss von Schlafentzug auf die Langzeitgedächtnisspeicherung untersuchte, fanden Anzeichen für eine Verschlechterung des Gedächtnisses (Patrick und Gilbert, 1896) bzw. ein schlechteres Wiedererkennen von Bildern nach Schlafdeprivation (Williams et al., 1966). Seit der Entdeckung des REMS durch Aserinsky und Kleitman (1953) und der Entwicklung von Techniken zur selektiven REM-Schlaf Deprivation (RSD) durch Sampson (1965) trat die neue, unter anderem durch die

Psychoanalyse geprägte Fragestellung in den Vordergrund, ob der REMS, der mit dem „Traumschlaf“ gleichgesetzt wurde (Dement und Kleitman, 1957), zur Verarbeitung von neu gelernten Informationen beiträgt. Mit der Methode der RSD wurden eine Reihe von Versuchen durchgeführt, die darauf hindeuteten, dass REMS für die Verarbeitung von Geschichten (Empson und Clarke, 1970; Tilley und Empson, 1978) und von emotionalem Material (Grieser et al., 1972) von Bedeutung ist. Andere Studien fanden dagegen keinen Einfluss von RSD. Diese verwendeten hauptsächlich Wortlisten als Lernmaterial (Feldman und Dement, 1968; Ekstrand et al., 1971; Chernik, 1972; Castaldo et al., 1974). Ein negatives Ergebnis zeigte sich auch, wenn eine Schlafperiode mit erhöhtem REMS nach RSD untersucht wurde (Bertini und Torre, 1973). Lewin und Glaubman (1975) wiesen eine Verschlechterung kreativer Leistung, aber eine Verbesserung des Gedächtnisses durch RSD nach. Sie interpretierten dies als Zeichen dafür, dass der REMS vor allem divergente kognitive Funktionen fördert. Während im Humanversuch die Unterstützung für einen REMS-Gedächtnis-Zusammenhang nicht einheitlich war, zeigten Tierversuche deutlichere Beeinträchtigungen verschiedener Formen deklarativen und nondeklarativen Gedächtnisses durch RSD (Fishbein, 1971; Youngblood et al., 1997; Miller et al., 1971; Smith und Rose, 1996).

Vor allem der mit der Prozedur der RSD verbundene Stress erschwert die Interpretation der Ergebnisse von Studien, die dieses Verfahren verwenden, weshalb sie auch häufig kritisiert wurden (Horne und McGrath, 1984). Probanden müssen, um eine möglichst weitgehende Unterdrückung des REMS zu erreichen, in einer Nacht durchschnittlich ca. 30 Mal aufgeweckt werden⁹ (Endo et al., 1998). Solche Schlafperioden sind nur schwer mit ungestörtem Schlaf zu vergleichen. Probanden zeigen nach RSD außerdem unspezifische Beeinträchtigungen, wie z. B. vermindertes divergentes Denken (Glaubman et al., 1978), die auch Ursache für Beeinträchtigungen des Gedächtnisses sein können. Im Tierversuch wird häufig die „Blumentopf“-Methode angewandt, bei der das Tier zum Schlafen auf eine sehr kleine, von Wasser umgebene Plattform (häufig ein umgedrehter Blumentopf) gesetzt wird. Immer, wenn der REMS und die damit verbundene Muskelatonie einsetzt, fällt das Tier ins Wasser und erwacht. Diese Prozedur ist für die Tiere mit starkem Stress verbunden und führt zu einer deutlichen Erhöhung des Kortikosteronspiegels (Youngblood et al., 1997). Da Glukokortikoide sowohl Gedächtniskonsolidierung als auch Gedächtnisabruf beeinflussen (de Quervain et al.,

⁹ Teilweise sind sogar bis zu 60 Weckungen notwendig (Karni et al., 1994).

1998) ist es nicht möglich, aus den Studien, die RSD anwenden, eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen (Vertes und Eastman, 2000; Born und Gais, 2000).

Um natürliche Schlafperioden zu untersuchen, die nicht durch häufiges Wecken unterbrochen werden, und trotzdem unterschiedliche Anteile an REMS und Tiefschlaf (slow-wave sleep, SWS) vergleichen zu können, hat die Arbeitsgruppe von Ekstrand ein Versuchsdesign entwickelt, das den Schlaf der ersten Nachthälfte mit dem Schlaf der zweiten vergleicht (Yaroush et al., 1971; Barrett und Ekstrand, 1972; Fowler et al., 1973; Ekstrand et al., 1977). Da die erste Nachthälfte durch hohe Anteile an SWS und die zweite durch hohe Anteile an REMS gekennzeichnet ist, kann mit diesem Design der Einfluss von Schlaf mit unterschiedlichen Anteilen an SWS und REMS verglichen werden, ohne den zirkadianen Rhythmus zu stören. Diese Experimente waren die ersten, die einen deutlichen Einfluss des SWS auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung fanden. Sie zeigten, dass das Gedächtnis für Wortpaare vor allem vom SWS- und nicht vom REMS-reichen Schlaf profitiert. Plihal und Born (1997; 1999a) griffen das Versuchsdesign von Ekstrand auf und untersuchten den Einfluss des Schlafs auf deklaratives und nondeklaratives Gedächtnis. Sie konnten zeigen, dass der SWS-reiche, frühe Schlaf das Gedächtnis für Wortlisten und räumliches Gedächtnis positiv beeinflusst. Der REMS-reiche, späte Schlaf wirkte sich dagegen positiv auf das prozedurale Gedächtnis einer Spiegelzeichenaufgabe und auf Priming-Prozesse aus. Nach entsprechenden Perioden, in denen die Probanden wach bleiben mussten, trat keine entsprechende Verbesserung der Gedächtnisleistung auf. In diesen Studien wurden allerdings nur Behaltenszeiträume von ca. 4 Stunden untersucht, so dass keine Aussagen über Langzeiteffekte gemacht werden können. Die Daten von Grosvenor und Lack (1984) konnten ebenfalls einen positiven Einfluss des Schlafs auf deklaratives Gedächtnis belegen, er blieb aber auf die erste Nacht nach dem Lernen beschränkt. Bei einem Abruf nach sechs Tagen war nur noch ein Einfluss des Schlafs vor dem Lernen auf das Gedächtnis feststellbar. Der Schlaf nach dem Lernen zeigte keine Wirkung. Auch Smith (1995) konnte keinen Schlafeffekt auf das Langzeitgedächtnis nach einer Woche finden.

In den letzten 10 Jahren stieg die Zahl der Studien, die den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis untersuchten, deutlich an. Vor allem die Konsolidierung verschiedener Formen des prozeduralen Gedächtnisses wurde ausführlich im Zeitverlauf und ihrer Beziehung zu verschiedenen Schlafphasen untersucht. Die Arbeiten zum visuell-prozeduralen Gedächtnis zeigten, dass eine lernbedingte Verbesserung visueller Leistungen nur dann auftritt, wenn Probanden in der auf das Lernen folgenden Nacht

schlafen (Stickgold et al., 2000a). Die Höhe des Zuwachs korreliert dabei mit der Menge an SWS zu Beginn der Nacht und der Menge an REMS am Ende des Schlafs (Stickgold et al., 2000b). Auch das Gedächtnis für spezifische Sequenzen gelernter Fingerbewegungen wird durch Schlaf nach dem Lernen im Vergleich zu Wachperioden verbessert (Walker et al., 2002; Fischer et al., 2002). Der Zuwachs war bei diesen motorischen Aufgaben vor allem mit der Menge an leichtem Stadium 2- (S2-) Schlaf (Walker et al., 2002; Smith und MacNeill, 1994; Smith, 2001) bzw. REMS (Fischer et al., 2002) korreliert.

Die Ergebnisse der Studien zu Schlaf und Gedächtnis wurden häufig als sehr inhomogen und verwirrend wahrgenommen (Vertes und Eastman, 2000; Siegel, 2001). Ein großer Teil dieser uneinheitlichen Ergebnisse kann jedoch darauf zurückgeführt werden, dass die Studien sehr unterschiedliche Gedächtnisaufgaben untersucht haben. Ebenso wie die verschiedenen Formen des Gedächtnisses auf der Funktion verschiedener Hirnregionen beruhen, scheinen sie auch auf unterschiedliche Weise vom Schlaf beeinflusst zu werden. So zeigen Studien, die komplexe prozedurale Lernaufgaben verwenden, eine Abhängigkeit des Lernzuwachses vom REMS-reichen Schlaf der zweiten Nachthälfte (Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002). Eine einfache motorische Aufgabe wird dagegen eher durch S2-Schlaf verbessert (Smith und MacNeill, 1994)¹⁰. Deklarative Gedächtnisaufgaben benötigen zwar immer den Hippokampus, können sich aber ebenfalls wesentlich unterscheiden. Es kann sinnloses oder sinnvolles Material verwendet werden (s. o.). Die Komplexität des Materials (einzelne Silben, Wortpaare oder Texte), die Modalität (Texte, Bilder, räumliche Informationen, eigenes Erleben) und die Emotionalität des Materials (siehe Wagner et al., 2001) können verändert werden. Es gibt bisher keine systematischen Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen der Art des Materials und der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf untersuchen.

Die Sequenzhypothese

Eine spezielle Theorie über den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis wurde von der Arbeitsgruppe um Giuditta entworfen (Giuditta et al., 1995; Ambrosini und Giuditta, 2001). Diese Theorie besagt, dass nicht ein Schlafstadium allein die Gedächtnisleistung fördert, sondern, dass die Abfolge der Schlafstadien eine wesentliche

¹⁰ Da diese Studie eine Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung nach einer schlafdeprivierten zweiten Nachthälfte findet, aber die Unwirksamkeit von RSD feststellt, sind die Schlussfolgerungen dieser Studie nur schwer mit denen von Plihal und Born (1997) zu vergleichen.

Rolle spielt. In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Ratten besonders gut lernen, wenn der Schlaf nach dem Lernen einen hohen Anteil an Übergängen von SWS nach REMS (Langella et al., 1992) bzw. einen hohen Anteil an Sequenzen, die SWS sowie ein spezielles Übergangsstadium („Transition sleep“) enthalten (Vescia et al., 1996; Mandile et al., 2000), aufweist.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Experimente an Ratten durchgeführt wurden. Ratten haben einen wesentlich fragmentierteren Schlaf als Menschen mit häufigeren Wechseln zwischen den Schlafstadien, häufigen intermittierenden Wachperioden und einer vergleichsweise kurzen Dauer des Non-REM-REM-Zyklus. Die Übertragbarkeit der Sequenzhypothese auf den Menschen wird auch dadurch eingeschränkt, dass bei Ratten im Non-REM-Schlaf nicht weiter zwischen S2-Schlaf und SWS unterschieden wird. Andere sequentielle Aspekte des Schlafs werden dadurch vernachlässigt, vor allem die Abfolge von Deltawellen mit hohen Amplituden und den schnellen Schlafspindeln. Diese wird als eine mögliche, an der Gedächtnisbildung beteiligte Sequenz angesehen (Sejnowski und Destexhe, 2000). Ob den Wechseln zwischen den Schlafstadien beim Menschen eine ebenso große Rolle zukommt wie in den oben genannten Untersuchungen, bleibt offen. Studien, die visuell-prozedurales Gedächtnis beim Menschen untersucht haben, weisen allerdings in dieselbe Richtung. Sie konnten zeigen, dass sowohl SWS zu Beginn der Nacht als auch REMS am Ende der Nacht zur Gedächtnisbildung beitragen (Stickgold et al., 2000b) bzw. dass nur solche Mittagsschlafperioden gedächtnisfördernd wirken, die sowohl SWS als auch REMS enthalten (Mednick et al., 2003).

Ein weiteres, in diesem Fall aber nur durch theoretische Überlegungen fundiertes Modell zweier schlafgebundener Gedächtnisprozesse wurde von Gardner-Medwin und Kaul (1995) aufgestellt. Dieses Modell beschreibt eine mögliche Funktionskomplementarität von SWS und REMS, deren Ziel es ist, die Diskriminierbarkeit neu gelernter, ähnlicher Reize zu verbessern. In diesem Modell bewirkt das alternierende Muster von Hyper- und Depolarisation im SWS eine selektive Ermüdung überlappender Repräsentationen. Im folgenden REMS werden daraufhin nur noch die nicht überlappenden Anteile der Repräsentationen durch zufällige Aktivität angeregt. Dadurch werden selektiv solche Teile des Netzwerks konsolidiert, die nur einer Repräsentation zugeordnet sind, wodurch ihre die Diskriminierbarkeit steigt.

Hormone, Schlaf und Gedächtnis

Der Schlaf unterscheidet sich vom Wachstadium nicht nur durch eine im EEG ableitbare geänderte Hirnaktivität, sondern ebenfalls durch eine Reihe von endokrinen Veränderungen. Vor allem die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenchse und die somatotrope Achse, die zur Ausschüttung von Kortisol bzw. Wachstumshormon (growth hormone, GH) führen, sind starken zirkadianen bzw. zustandsabhängigen Schwankungen unterworfen. Die Sekretion beider Hormone ist an den Schlaf gebunden, wobei GH positiv mit dem Auftreten von SWS korreliert ist, während die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenchse mit dem Auftreten von SWS inhibiert wird (Bierwolf et al., 1997; Born et al., 1988; Gronfier et al., 1998; Van Cauter et al., 1998). Die Aktivität der Hormone beider Achsen zeigt bei gesunden Probanden einen entgegengesetzten Verlauf über die Nacht. Während der Kortisolspiegel in der tiefschlafreichen ersten Nachthälfte sein Minimum (Nadir) erreicht und erst gegen Morgen ansteigt, weist GH eine starke Sekretion nur in der ersten Nachthälfte auf (siehe Abbildung 4). Diese Trennung der Aktivität der beiden Hormonachsen, die im Wachzustand gleichzeitig aktiv sein können, scheint eine wichtige Funktion des Schlafs zu sein. Sie reagiert sensitiv auf Störungen durch Stress (Born und Fehm, 2000). Sowohl bei akutem als auch chronischem Stress kommt es zu einer Anhebung des Kortisolspiegels in der ersten Nachthälfte bei gleichzeitiger Absenkung des GH-Spiegels, und einem umgekehrten Muster in der zweiten Hälfte (Kern et al., 1995).

Da die Kortisolspiegel in der ersten Nachthälfte minimal und die GH-Spiegel maximal sind, während die deklarative Gedächtnisbildung besonders stark ist, liegt es nahe, einen Zusammenhang dieser Hormone mit der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf zu vermuten. Erhöhte Kortisolausschüttung kann im Wachzustand mit Defiziten des deklarativen Gedächtnisses einhergehen (Kirschbaum et al., 1996; Lupien et al., 1998). Plihal und Born (1999b) konnten zeigen, dass experimentelles Anheben des Kortisolminimums während des Schlafs der ersten Nachthälfte auf ein höheres, aber noch physiologisches Niveau auch im Schlaf dazu führt, dass die Gedächtniskonsolidierung gestört wird. Dieser Effekt wird über Glukokortikoidrezeptoren, vermutlich direkt im Hippokampus, vermittelt (Plihal et al., 1999). Der Beitrag der somatotropen Achse zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung ist noch nicht bekannt.

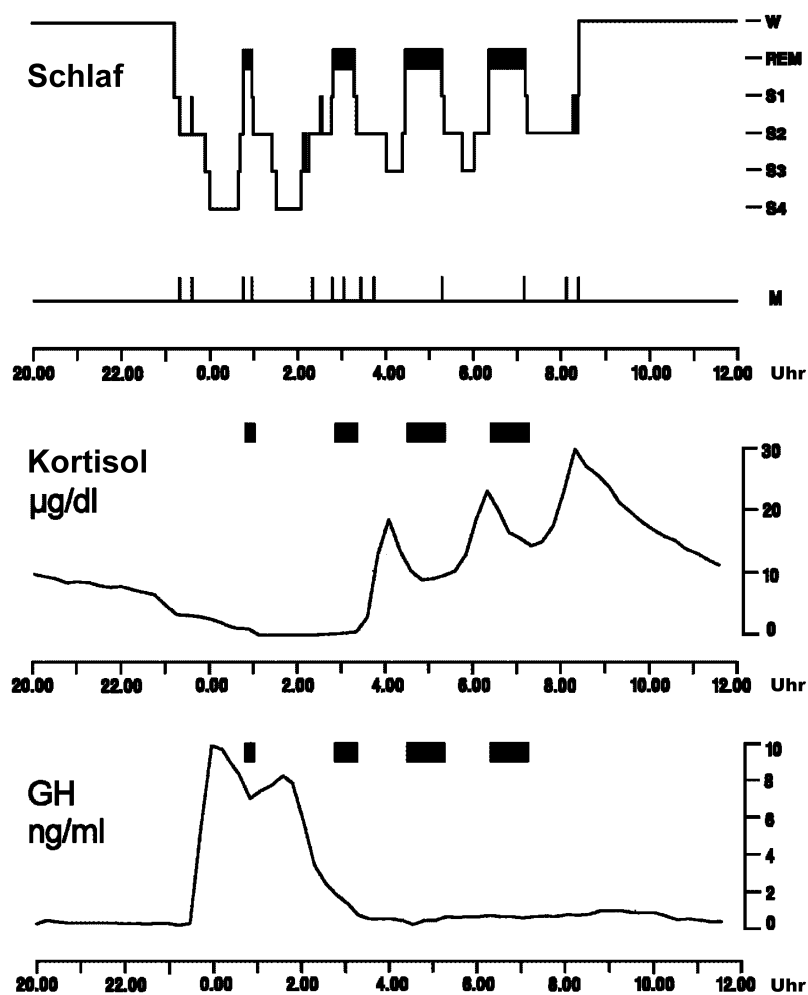


Abbildung 4. Der Verlauf von Schlaf, Kortisol und GH über die Nacht. Die schwarzen Balken repräsentieren die Perioden des REMS. Besonders deutlich sind die gegenläufigen Kurven der Kortisol- und GH-Konzentrationen zu erkennen. W: Wachzustand, REM: rapid eye-movement sleep, S1-4: Schlafstadium 1-4, M: Bewegungsartefakte (movement time). (aus Born und Fehm, 1998)

Neurotransmitter, Schlaf und Gedächtnis

Das Phänomen des Schlafs wird im Gehirn über eine große Anzahl von Hormonen und Neurotransmittern vermittelt (Spooner und Winters, 1968). An der Steuerung des Schlafdrucks und des Einschlafens ist eine Vielzahl von Faktoren beteiligt, deren Wirkweise bisher noch nicht bekannt ist. Dies sind u. a. das Deltaschlaf-induzierende Peptid (DSIP), Melatonin und Neurotransmitter wie Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Die Regulation der Schlafstadien erfolgt zum großen Teil über die Transmitter Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) und Acetylcholin (ACh). In ihrem reziproken

Interaktionsmodell haben McCarley und Hobson (1975; Hobson et al., 1975) erstmals den Zusammenhang zwischen einzelnen Schlafstadien und der Ausschüttung von Neurotransmittern in verschiedenen Regionen des Gehirns dargestellt. Dieses Modell hat bis heute in abgewandelter Form Gültigkeit (Hobson et al., 2000; Pace-Schott und Hobson, 2002). Es geht davon aus, dass bestimmte Kernregionen (hauptsächlich der serotonerge Nucleus raphé, der noradrenerge Locus coeruleus und die cholinergen Zellen des mesopontinen Tegmentums¹¹) über die Ausschüttung von Transmittern im gesamten Kortex eine Regulation der Wach- und Schlafstadien vornehmen. Im Schlaf kommt es durch gegenseitige Hemmung dieser Regionen abwechselnd zu einer überwiegend aminergen oder überwiegend cholinergen Aktivierung und damit zu dem bekannten zyklischen Wechsel der Schlafstadien. Dabei geht hohe aminerge Aktivität mit SWS und hohe cholinerge Aktivität mit REMS einher. Im Wachzustand (W) liegt sowohl hohe cholinerge als auch hohe aminerge Aktivität vor (Abbildung 5).

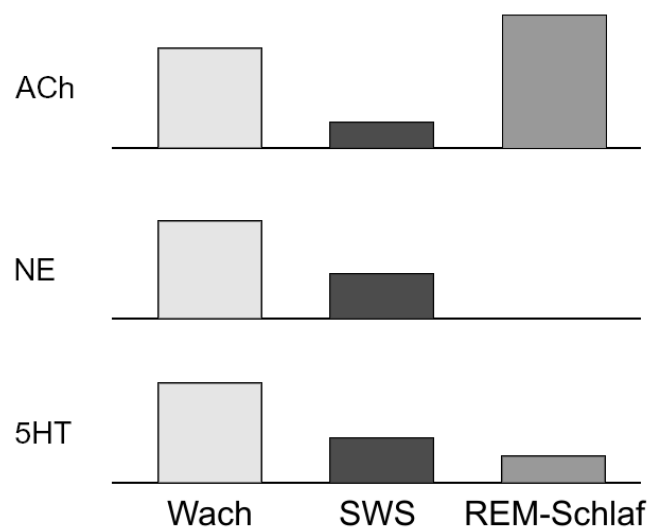


Abbildung 5. Schematische Darstellung der verschiedenen Neurotransmitterniveaus in den einzelnen Schlafstadien. NE und 5-HT weisen im Schlaf deutlich niedrigere Niveaus als im Wachzustand auf. ACh zeigt dagegen lediglich im SWS verminderte Aktivität, im REMS ist die Aktivität dem Wachzustand vergleichbar. (nach Hasselmo, 1999)

¹¹ In den frühen Fassungen des Modells wurde die Formatio reticularis als cholinerge Zellgruppe beschrieben. Dies wurde dahingehend revidiert, dass heute die Zellen des laterodorsalen und pedunkulopontinen Tegmentums (LDT/PPT) als die wesentlichen cholinergen Kerngebiete angesehen werden. Die Zellen der Formatio reticularis wirken über die Transmitter Glutamat und Aspartat exzitatorisch auf die Zellen des LDT/PPT.

Die oben beschriebenen Zusammenhänge der Aktivität der neuromodulatorischen Transmitter mit der Gedächtnisfunktion einerseits sowie mit der Regulation der Schlafstadien andererseits lassen vermuten, dass die Neurotransmitterniveaus während des Schlafs auch an der Vermittlung des Einflusses des Schlafs auf das Gedächtnis beteiligt sind. Es existieren allerdings bisher nur wenige Studien, die diesen Zusammenhang näher untersucht haben. Zwei Studien konnten zeigen, dass durch RSD entstandene Gedächtnisverschlechterungen durch einen cholinergen Agonisten aufgehoben werden können (Skinner et al., 1976; Bueno et al., 2000). Außerdem konnte bei Ratten durch Gabe eines cholinergen Antagonisten während des REMS nach Vermeidungslernen ein Gedächtnisverlust hervorgerufen werden (Smith et al., 1991). Ergebnisse aus In-vitro-Studien führten Hasselmo (1999) zu einem spezifischen Modell der Wirkung von ACh auf die Gedächtnisfunktion im Schlaf und im Wachzustand. Dieses besagt, dass der zentralnervöse cholinerge Tonus die Richtung des Informationstransfers zwischen Hippokampus und Neokortex bestimmt und somit zwischen Einspeicherung neuer Information und Konsolidierung umschaltet.¹²

Elektrophysiologische Aktivität, Schlaf und Gedächtnis

Das definierende Merkmal des Schlafs beim Menschen ist die typische elektrophysiologische Aktivität. Insbesondere Aktivität in drei Frequenzbereichen ist charakteristisch für den Schlaf: 1. Delta-Aktivität, die den Tiefschlaf kennzeichnet. 2. Die vor allem bei Ratten untersuchte, im REMS auftretende Theta-Aktivität. 3. Die Schlafspindeln, ein phasisch auftretendes Muster von an- und abschwelliger 12–15 Hz Aktivität.

Deltawellen sind 0,5–4 Hz Wellen, die durch ein Zusammenspiel von Kortex und Thalamus erzeugt werden. Das Auftreten der Deltawellen, wie auch das der Schlafspindeln, wird durch kortikal generierte langsame Oszillationen (0,2–0,5 Hz) moduliert (Steriade et al., 1993c). Ihre Entstehung hat eine Hyperpolarisation thalamokortikaler Neurone zur Voraussetzung (Steriade et al., 1991). Der genaue Mechanismus, der zur Synchronisation der neuronalen Aktivität führt, ist aber noch unbekannt (McCormick und Bal, 1997). Auf zellulärer Ebene zeigen sich rhythmische Depolarisationen, die gleichzeitig in größeren Bereichen des Thalamus und Kortex auftreten und so im EEG als Deltawellen sichtbar werden (Steriade, 1994).

¹² Dieses Modell wird im nächsten Kapitel näher beschrieben (siehe S. 28 f.).

Theta-Wellen (4–7 Hz) treten vor allem in den limbischen Regionen des Kortex (Hippokampus, entorhinaler Kortex und Zingulum) auf und werden auch als rhythmische langsame Aktivität (rhythmic slow activity) bezeichnet. Theta-Aktivität wird häufig im Zusammenhang mit räumlichen kognitiven Aufgaben gefunden, tritt aber auch im REM-Schlaf auf (Leung, 1998). Ob Theta-Aktivität nur bei Nagetieren oder auch bei anderen Säugern vorkommt, war lange Zeit umstritten (Steriade, 1999). Neuere Arbeiten zeigen aber unter anderem in intrakraniellen Ableitungen bei Epilepsiepatienten, dass auch beim Menschen ein deutlicher Theta-Rhythmus gefunden werden kann (Kahana et al., 1999; Kahana et al., 2001).

Louie und Wilson (2001) beschreiben, dass im REMS sowohl die vorausgegangene neuronaler Aktivität im Hippokampus, als auch die vorausgegangene Modulation des subkortikalen Theta-Rhythmus wiederholt wird. Dabei kommt es zu einer erfahrungsabhängigen Phasenverschiebung des Theta-Rhythmus (Poe et al., 2000). Da Aktivität im Theta-Frequenzband das Auftreten von LTP fördert. Da, vor allem bei Ratten, im REMS eine deutliche Theta-Aktivität feststellbar ist, liegt es nahe, auch einen Zusammenhang des REMS mit LTP anzunehmen. So konnten Bramham et al. feststellen, dass die Induktion von LTP im Hippokampus in REMS-Phasen besonders leicht möglich ist, während tetanische Reizung im SWS nur selten zu Veränderungen der Potenzierbarkeit der Synapsen führte (Bramham und Srebro, 1989; Bramham et al., 1994). Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Theta-Rhythmus des REMS und der Gedächtnisfunktion konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden.

Schlafspindeln sind wie Deltawellen ein Phänomen, das durch thalamokortikale Interaktion entsteht und ubiquitär im EEG abgeleitet werden kann. Es können zwei Arten von Spindeln unterschieden werden: Die etwas langsameren (< 13 Hz) werden im präfrontalen Kortex generiert und können vor allem in frontalen Ableitungen gefunden werden, die schnelleren (> 13 Hz) stammen aus dem Precuneus und sind vor allem an parietalen Ableitorten messbar (Zygierevicz et al., 1999; Anderer et al., 2001). Das Auftreten von Schlafspindeln wird im Allgemeinen als Zeichen für den Beginn des Schlafs angesehen. Intrakortikale Ableitungen beim Menschen zeigen allerdings, dass Spindeln in tieferen Strukturen, z. B. dem Thalamus, schon auftreten, deutlich bevor sie im Oberflächen-EEG sichtbar werden (Caderas et al., 1982).

Während Schlafspindeln früher vor allem als Indikator der Non-REM-REM-Homöostase angesehen wurden (Dijk, 1995), mehren sich in neuerer Zeit die Hinweise, dass den Schlafspindeln auch eine funktionelle Bedeutung zukommt. In einer Reihe von Studien wurden die Schlafspindeln im Zusammenhang mit kognitiven Leistungen untersucht. So wurde die Korrelation zwischen der rhythmischen elektrischen Hirnaktivität während der Durchführung einer mentalen Rechenaufgabe und den Schlafspindeln des S2 untersucht (Suetsugi et al., 2002). Nader und Smith (2001) fanden eine positive Korrelation zwischen Schlafspindeldichte und Intelligenzquotient, Chouinard et al. (2000) einen negativen zwischen Spindeldichte und räumlicher Orientierung. Auch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schlafspindeln und Gedächtnis wurden gefunden. In einer Studie von Meier-Koll et al. (1999) lernten Probanden am Computerbildschirm für acht Stunden sich in einem virtuellen Labyrinth zurechtzufinden. Im folgenden Schlaf fanden sich bei diesen Probanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutlich mehr S2-Schlaf und eine höhere Anzahl an Schlafspindeln. In anderen Studien konnte ein Zusammenhang der Spindelaktivität mit implizitem, verbalem Erinnern (Briere et al., 2000) oder dem Lernen einer einfachen motorischen Aufgabe (Fogel et al., 2002) gefunden werden.

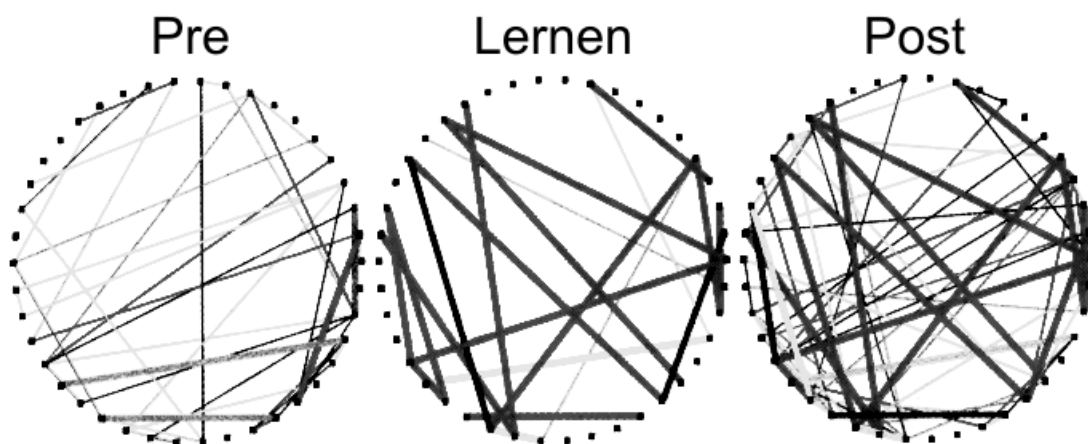


Abbildung 6. Aktivitätsmuster im Hippokampus der Ratte während eines Lernvorgangs sowie im SWS vor (PRE) und nach (POST) diesem Lernvorgang. Die Punkte stellen einzelne Neurone des Hippokampus dar, die verbindenden Linien die Korrelation der Aktivität der beiden Neurone, wobei die Linienstärke die Stärke des Zusammenhangs darstellt. Wenn Neurone während eines Lernvorgangs gemeinsam aktiv waren, zeigte sich ebenfalls eine hohe gemeinsame Aktivität im SWS nach dem Lernen. Diese war vor dem Lernvorgang noch nicht vorhanden. (aus Wilson und McNaughton, 1994)

Pavlidis und Winson (1989) und Wilson und McNaughton (1994) fanden mit Hilfe von Einzelzelleableitungen, dass die neuronalen Aktivitätsmuster im Hippokampus von Ratten im Schlaf denen einer vorausgegangenen Lernsituation ähnlich sind, die Muster im Schlaf also reaktiviert werden („Replay“; Abbildung 6). Die Vorstellung vom „aktiven“ Schlaf, der durch seine spezifische elektrophysiologische Aktivität zur Gedächtniskonsolidierung beiträgt, stellt seitdem ein Kernkonzept der Schlaf- und Gedächtnisforschung dar. Eine Reihe von Studien konnte dieses Konzept experimentell stützen. So wurde z. B. bei Vögeln im Schlaf eine Reaktivierung von Neuronen des motorischen Kortex nachgewiesen, die auftritt, nachdem diese neue Lieder erlernten (Dave und Margoliash, 2000). Beim Menschen konnte die Arbeitsgruppe um Pierre Maquet mit Hilfe der Positronenemissionstomographie zeigen, dass Hirnregionen, die während des Lernens einer prozeduralen Aufgabe aktiv waren, im REMS nach dem Lernen stärker aktiviert wurden als in entsprechenden Kontrollbedingungen, in denen die Probanden nicht gelernt haben (Maquet et al., 2000). Auch die funktionelle Konnektivität zwischen am Lernen beteiligten Regionen ist im REMS erhöht (Laureys et al., 2001).

Verschiedene andere Studien zeigen, dass neue Erfahrungen bei Ratten jeweils ein spezifisches neuronales Aktivitätsmuster im Hippokampus hervorrufen, das in den folgenden SWS-Perioden beibehalten wird (Skaggs und McNaughton, 1996; Hirase et al., 2001). Es wird dabei zeitlich um ca. das 20fache komprimiert, d. h. dass Aktivität, die im Wachzustand im Rahmen von Sekunden auftritt, im SWS innerhalb von Millisekunden wieder abgespielt wird (Lee und Wilson, 2002; Nadasdy et al., 1999). Nicht nur im Hippokampus sondern auch im Neokortex der Ratte wurde eine ähnliche Reaktivierung nachgewiesen (Qin et al., 1997; Sutherland und McNaughton, 2000; Hoffman und McNaughton, 2002). Außerdem konnte gezeigt werden, dass sowohl die Einzelzellaktivität als auch die rhythmische Aktivität der beiden Hirnregionen miteinander korreliert sind (Sirota et al., 2003). Ob im REMS ebenfalls eine ähnliche Reaktivierung auftritt, ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Bisher konnten nur in einer einzigen Studie Hinweise dafür gefunden werden (Louie und Wilson, 2001).

Aus den oben beschriebenen Befunden hat Buzsaki (1996) ein Modell des hippokampo-neokortikalen Dialogs entwickelt. Dieses Modell nimmt an, dass neue Information während der bei exploratorischem Verhalten auftretenden Theta-Aktivität im Hippokampus gespeichert wird. Dabei käme dem Theta-Rhythmus die Funktion zu, durch Resonanz eine Aktivierung hippokampaler Neurone bei minimalem Energieaufwand zu erleichtern und das Signal-Rausch-Verhältnis zu vergrößern, indem das Membranpotential

auf ein Niveau knapp unter der Erregungsschwelle eingestellt wird. Außerdem könnte er eine zeitliche Kodierung räumlicher Reize ermöglichen, da benachbarte Kortexregionen sich mit einer leicht verschobenen Phase des Theta-Rhythmus synchronisieren (Buzsaki, 1996). Im SWS treten im Hippokampus besonders auffällige Komplexe aus sog. „Sharpwaves“ (Buzsaki, 1986) und schnelle Feldoszillationen („Ripples“) mit ca. 200 Hz (Buzsaki et al., 1992) auf. Die hochamplitudigen Sharpwaves haben die Aufgabe die hippocampalen CA1- und CA3-Regionen und den Neokortex zu synchronisieren (Buzsaki, 1998). Sie gehen von Neuronen im Hippokampus aus, die während der Exploration aktiv waren, und ihre Aktivität reicht bis in den Neokortex hinein. Dadurch sind sie in der Lage, neu gelernte Information aus dem Hippokampus in den Neokortex zu transferieren und dort zu konsolidieren (Buzsaki, 1998). Siapas und Wilson (1998) fanden bei Ratten eine zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten der Ripples im Hippokampus und den Schlafspindeln. Dabei gingen die Ripples den Spindeln zeitlich voraus. Da für die Sharpwave-Ripple-Komplexe ein Zusammenhang mit der Gedächtnisbildung postuliert wird, wäre es möglich, dass auch den Spindeln eine Funktion in diesem Kontext zukommt. Diese würde vor allem im Ermöglichen neuronaler Plastizität liegen (Sejnowski und Destexhe, 2000). Dieses Modell entspricht den Anforderungen an ein Zwei-Speicher-Modell, dessen Vorteile bereits oben im Kapitel „Gedächtnissysteme“ beschrieben wurden. Aufbauend auf diesem Modell und eigenen Beobachtungen hat Hasselmo (1999) die Auswirkung cholinergischer Aktivität im Hippokampus beschrieben. Er zeigt, dass ACh Feedback-Synapsen innerhalb des Hippokampus sowie Synapsen hippocampaler Neurone im Kortex hemmen kann (Hasselmo und Bower, 1993). Daraus folgert er, dass die hohen ACh-Spiegel, die im Wachzustand auftreten, eine Hemmung des intrahippokampalen Replays und des hippocampo-neokortikalen Informationstransfers bewirken können. Erst die niedrigen ACh-Spiegel des SWS enthemmen die Feedback-Synapsen und erlauben Replay und Informationstransfer (Abbildung 7).

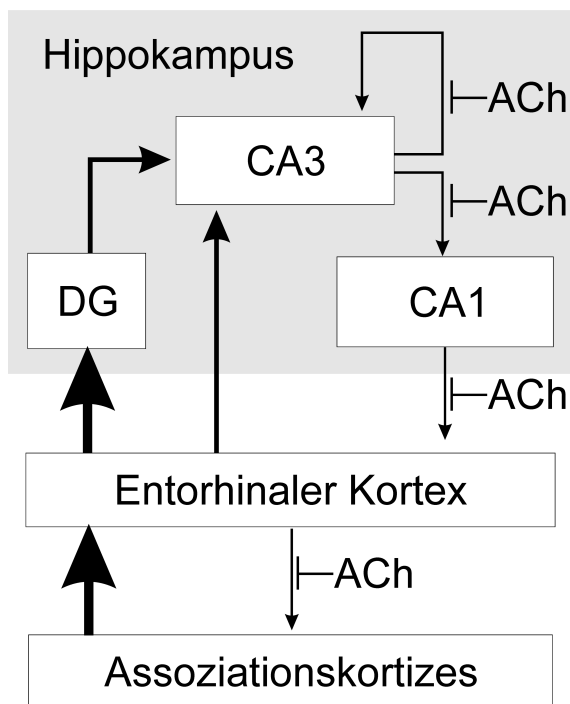
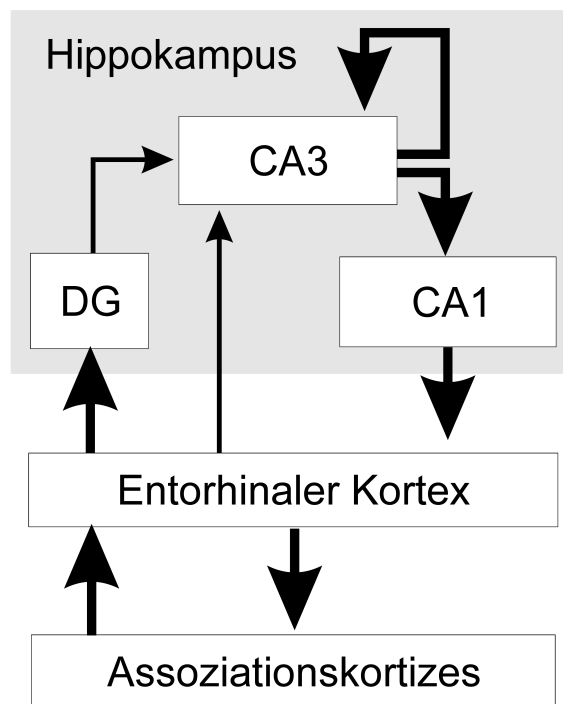
A - Wach (viel ACh)**Enkodierung****B - SWS (wenig ACh)****Konsolidierung**

Abbildung 7. Die Wirkung von ACh auf hippocampale Feedback-Synapsen. A. Während des Wachzustandes sorgen die hohen ACh-Spiegel für eine Hemmung der intrahippokampalen und hippocampo-neokortikalen Feedback-Synapsen. B. Im SWS fällt diese Hemmung auf Grund der niedrigen ACh-Spiegel weg. Es kann zu einem Replay gelernter Muster und zum Informationstransfer in den Neokortex kommen. (nach Hasselmo, 1999)

Langzeitpotenzierung im Schlaf

Wenn man einen möglichen Zusammenhang von LTP und Schlaf näher betrachtet, fällt auf, dass im Non-REM-Schlaf die LTP fördernden Neuromodulatoren (NA, 5-HT, ACh, Histamin) ein besonders niedriges Niveau erreichen (McCormick, 1992). Dies führt zu einer tonischen Hyperpolarisation der Neurone im Vergleich zum Wachzustand. Durch Aktionspotentiale kommt es zu einer vorübergehenden Depolarisation und anschließender Hyperpolarisation, was sich regelmäßig wiederholt. Dadurch kann die synchronisierte, rhythmische Aktivität des Non-REM-Schlafs entstehen (McCormick und Bal, 1997). Im REMS ist die Aktivität der meisten Neuromodulatoren ebenfalls minimal. Nur ACh steigt auf mit dem Wachzustand vergleichbare Werte an und erreicht dadurch auch eine vergleichbare Depolarisation der Zellen. Dies führt dazu, dass langsame rhythmische

Aktivität, die wiederkehrende Hyperpolarisation voraussetzt, nicht auftreten kann. Stattdessen treten typische hochfrequente, wachähnliche Muster auf (Benington und Frank, 2003).

Obwohl die Neuromodulatoren während des Schlafs auf ein minimales Niveau herunterreguliert sind, ist es möglich, dass der Schlaf dennoch das Auftreten von LTP begünstigt. Ein Mechanismus, über den dies vermittelt sein könnte, ist der Einstrom von Ca^{2+} in die Zellen (Benington und Frank, 2003). Dieser kann nur während der Depolarisationsphasen der rhythmischen Aktivität im Non-REM-Schlaf auftreten, da die speziellen Ca^{2+} -Kanäle, die diesen Einstrom vermitteln, sich nach einer gewissen Zeit inaktivieren und nur während einer Hyperpolarisationsphase wieder in einen aktivierbaren Zustand wechseln (McCormick und Bal, 1997). Vor allem während der Spindelaktivität des Non-REM-Schlafs kommt es zur wiederholten, massiven Depolarisation und Ca^{2+} -Einstrom in die postsynaptischen Dendriten (Sejnowski und Destexhe, 2000; Timofeev et al., 2002)¹³. Wie oben beschrieben ist der Einstrom von Ca^{2+} ein wesentlicher Schritt der Signalkaskade, die im weiteren LTP (bzw. LTD) auslöst.

Fragestellungen und Hypothesen

Der Überblick der Literatur zum Thema Schlaf und Gedächtnis zeigt die Bedeutung der von Squire (1986) eingeführten Unterscheidung von deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis. Die Untersuchung verschiedener deklarativer und nondeklarativer Gedächtnisaufgaben zeigte, dass diese in unterschiedlicher Weise auf Schlaf bzw. Schlafentzug reagieren. Dies konnte vor allem dadurch nachgewiesen werden, dass deklarative Gedächtnisaufgaben vom Schlaf der ersten Nachthälfte stärker profitieren während der Schlaf der zweiten Nachthälfte vor allem für nondeklarative Aufgaben von Nutzen ist (Plihal und Born, 1997; Plihal und Born, 1999a).

Der Einfluss des Schlafs auf das nondeklarative Gedächtnis wurde bisher nur anhand weniger Beispiele untersucht. Es gibt kaum systematische tierexperimentelle Arbeiten. Es existieren somit auch noch keine testbaren Modelle zu den Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf. Von besonderem Interesse ist es daher, zuerst das Phänomen der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf selbst näher zu untersuchen. Die

¹³ Ob auch die Delta-Aktivität zu einem ähnlichen Ca^{2+} -Einstrom führt, ist noch nicht bekannt (Benington und Frank, 2003).

visuelle Diskriminationsaufgabe, die von Karni und Sagi (1991) verwendet wurde, scheint dabei besonders interessant, da der von ihr abgebildete Lernprozess auf neuronaler Ebene eine sehr einfache Struktur aufweist. Im Gegensatz zum motorischen Lernen, das immer ein Zusammenspiel verschiedener Hirnareale erfordert (z. B. motorischer Kortex, Zerebellum, Striatum etc.), sind am Lernen dieser Aufgabe vermutlich nur wenige Neurone des primären visuellen Kortex beteiligt. Trotzdem besteht bei dieser Aufgabe eine Schlafabhängigkeit, wie Karni et al. (1994) mit Hilfe der – kontrovers diskutierten – Methode der RSD zeigen konnten. Der unterschiedliche Einfluss von SWS und REMS ist noch unbekannt und soll in Experiment I untersucht werden. Aus den bisherigen Experimenten ist die Hypothese abzuleiten, dass vor allem der REMS-reiche Schlaf der zweiten Nachthälfte zu einer Verbesserung der Diskriminationsleistung führen sollte.

Der fördernde Einfluss des Schlafs auf die Konsolidierung deklarativen Gedächtnisses ist schon seit langem bekannt und sowohl in Human- als auch Tierexperimenten untersucht. Aus den Tierexperimenten können Mechanismen abgeleitet werden, die mögliche Vermittler dieses Einflusses darstellen. Zwei Modelle spielen dabei eine besondere Rolle. Das Modell von Hasselmo (1999) beschreibt die Funktion des Neurotransmitters Acetylcholin, der beim Übergang vom Wachzustand zum SWS die Richtung des Informationstransfers zwischen Hippokampus und Neokortex umschaltet. Damit würde er den Wechsel von Informationsaufnahme und Konsolidierung ermöglichen und eine Schlüsselposition im deklarativen Gedächtnissystem einnehmen. Bisher stützt sich dieses Modell hauptsächlich auf Daten aus in vitro Experimenten, seine Vorhersagen lassen sich aber auch auf den Humanversuch übertragen. Das Modell von Hasselmo postuliert, dass die niedrigen ACh-Spiegel im SWS für die Gedächtniskonsolidierung notwendig sind. Daraus kann abgeleitet werden, dass eine Erhöhung der Verfügbarkeit dieses Transmitters mit Hilfe des Cholinesterasehemmers Physostigmin in der tiefschlafreichen ersten Nachthälfte zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistung nach dem Schlaf führen sollte. Diese Wirkung steht im Gegensatz zur Wirkung von Physostigmin im Wachzustand, wo die Substanz bei verminderter cholinergischer Aktivität zur Verbesserung der Gedächtnisleistung eingesetzt wird. Bei gesunden Probanden sollte Physostigmin im Schlaf zu einer schlechteren Gedächtniskonsolidierung führen, während es im Wachzustand keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung hat.

Das zweite zentrale Modell der schlafabhängigen Konsolidierung deklarativen Gedächtnisses beschreibt die elektrophysiologischen Vorgänge während des Schlafs. Es basiert auf der Entdeckung von Wilson und McNaughton (1994), dass Neurone im Schlaf

ähnliche Aktivierungsmuster aufweisen, wie während eines vorangegangenen Lernvorgangs. Aus dieser und einer großen Zahl folgender Studien geht hervor, dass im Schlaf eine Reaktivierung von Neuronen und ein aktiver Informationstransfer stattfinden. Bisher konnten Anzeichen eines solchen aktiven Prozesses allerdings nur im Tierexperiment gefunden werden. Es wird jedoch erwartet, dass auch im Schlaf-EEG Zeichen dieser Reaktivierung erkennbar sind. Es ist bekannt, dass während des Lernens im EEG, vor allem im Theta- und Alpha-Band, Veränderungen zu erkennen sind. Andererseits deutet sich an, dass die im Schlaf auftretenden 12–15 Hz Spindeln ebenfalls einen Zusammenhang mit kognitiven Funktionen haben. Veränderungen in diesen Frequenzbereichen sollten im Schlaf-EEG nach einer intensiven Lernperiode festzustellen sein, verglichen mit einer möglichst identischen Aufgabe ohne Lernaspekt.

Experiment I – Schlafabhängige visuell-prozedurale Gedächtniskonsolidierung

Publiziert in: *Gais, S., Plihal, W., Wagner, U. & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. Nat. Neurosci., 3, 1335-1339.*

Einleitung

Schon in den Anfängen der Gedächtnisforschung wurde vermutet, dass die Gedächtniskonsolidierung von Prozessen, die im Schlaf ablaufen, besonders gefördert wird (Heine, 1914). In Versuchen an Ratten konnte gezeigt werden, dass die raumzeitlichen Muster neuronaler Aktivität im SWS dieselben sind, die auch während vorangegangenen Lernens auftreten. Dieses Wiederholen („Replay“) von Aktivitätsmustern wird mit der Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte im SWS in Verbindung gebracht (Wilson und McNaughton, 1994; Nadasdy et al., 1999). Entsprechend wird auch das Gedächtnis für Wortpaare und räumliche Positionen beim Menschen vor allem durch den SWS-reichen Schlaf der ersten Nachthälfte gefördert (Plihal und Born, 1997; Plihal und Born, 1999a). Während diese Untersuchungen sich auf das hippocampusabhängige, deklarative Gedächtnis beziehen, wurde der Zusammenhang von Schlaf und nondeklarativem Gedächtnis in Humanversuchen erst in neuerer Zeit systematisch untersucht. Dabei steht insbesondere das prozedurale Gedächtnis für Fertigkeiten und Gewohnheiten im Mittelpunkt des Interesses (Karni et al., 1994; Smith, 1995; Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002). Diese Formen des Gedächtnisses werden je nach Aufgabentyp mit unterschiedlichen Hirnstrukturen in Verbindung gebracht, z. B. dem primären visuellen Kortex (Schwartz et al., 2002) oder dem motorischen Kortex (Ungerleider et al., 2002).

Eine gut untersuchte visuell-prozedurale Gedächtnisaufgabe ist die visuelle Diskriminationsaufgabe (visual discrimination task, VDT), bei der die Probanden ein aus einem Hintergrund hervorstechendes Muster bei immer kürzerer Darbietungszeit erkennen müssen (Karni und Sagi, 1991). Ein besonderer Vorteil der VDT besteht darin, dass eine Verbesserung der Diskriminationsleistung auf einem vorbewussten Niveau stattfindet. Auf neuronaler Ebene können nur einige wenige Synapsen des primären visuellen Kortex an einem Lernzuwachs beteiligt sein, da nachgewiesen werden konnte, dass die Stimuli auf einer Stufe verarbeitet werden, auf der die Reize noch monokular vorliegen (Karni und Sagi, 1991). Auch Einzelzelleitungen bei Affen (Schoups et al., 2001) und funktionelle

Magnetresonanztomographie (Schwartz et al., 2002) weisen auf eine Lokalisierung des Lernprozesses im primären visuellen Kortex hin.

Karni und Sagi (1993) konnten zeigen, dass ein Lernzuwachs bei der VDT erst mehrere Stunden nach dem Üben festzustellen ist, und dass dieser Lernzuwachs durch selektive RSD verhindert werden kann, wenn die Probanden während der Konsolidierungsphase schlafen (Karni et al., 1994). SWS-Entzug zeigt diesen Einfluss hingegen nicht. Karni und Mitarbeiter kamen daher zu dem Schluss, dass die Konsolidierung der VDT REMS-abhängig ist. Ein Nachteil dieses Versuchsdesigns ist allerdings, dass die Probanden in den Deprivationsnächten bis zu 60 Mal geweckt werden müssen. Dadurch sind mit dieser Methode direkte Rückschlüsse auf den Einfluss von REMS und SWS im normalen Schlaf kaum möglich (Born und Gais, 2000). Außerdem bewirkt RSD per se kognitive Defizite während der Abrufleistung, so dass eine Interpretation zusätzlich erschwert wird (Horne und McGrath, 1984). Aus diesem Grund wurde in der im Folgenden beschriebenen Studie eine Methode angewandt, die es erlaubt, Schlaf mit unterschiedlichen Anteilen an REMS und SWS zu vergleichen, ohne den Schlaf dabei zu stören. Dazu wurde die Nacht in zwei Hälften geteilt. Die erste Nachthälfte enthält bei jungen, gesunden Probanden normalerweise einen hohen Anteil an SWS und kaum REMS, während die zweite einen hohen Anteil an REMS und nur wenig SWS aufweist (Yaroush et al., 1971). Auf diese Weise konnte der Einfluss von REMS- und SWS-reichem Schlaf auf die Konsolidierungsphase der VDT verglichen werden. Entsprechende Wachgruppen dienten der Kontrolle.

Methoden

Probanden. An den Versuchen nahmen 36 gesunde, junge (19–35 Jahre) Probanden teil. Sie hatten eine normale Schlafdauer von 7–9 h pro Tag und in den letzten sechs Wochen vor den Experimenten keine schwereren Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (z. B. Schichtarbeit). Alle waren normalsichtig oder korrigiert normalsichtig. Die Probanden waren instruiert, an den Tagen der Experimente morgens um 7:00 Uhr aufzustehen und kein Koffein zu sich zu nehmen. Vor den eigentlichen Experimenten wurden alle Probanden durch eine Probenacht an die Laborumgebung und das Schlafen mit Elektroden gewöhnt.

Versuchsdesign und Ablauf. Für das Hauptexperiment kamen 17 Probanden zwei Mal ins Schlaflabor. Neun Probanden wurden der Schlafgruppe zugeordnet, acht der Wach-

kontrollgruppe. Jeweils ein Proband aus jeder Gruppe musste von der Auswertung ausgeschlossen werden, da er die erforderliche Mindestleistung beim Lernen nicht erreicht hatte. Alle Probanden nahmen an einer ‚frühen‘ und einer ‚späten‘ Bedingungen in randomisierter und balancierter Reihenfolge teil. In der ‚frühen‘ Bedingung kamen sie um 17:45 Uhr ins Schlaflabor und wurden in die VDT eingewiesen, die sie ab 18:00 Uhr für ca. 60 min lernten. Die Probanden der Schlafgruppe durften ab 22:30 Uhr für 3 h schlafen, die Wachkontrollgruppe blieb bis zur Abrufprüfung, die für beide Gruppen um 2:30 Uhr stattfand, wach.¹⁴ In der ‚späten‘ Bedingung schliefen beide Gruppen von 22:30 Uhr für 3 h. Um 2:15 Uhr fand die Einweisung in die VDT statt, die ab 2:30 Uhr gelernt wurde. Die Wachprobanden mussten anschließend bis zur Abrufprüfung um 11:00 Uhr wach bleiben, die Schlafprobanden durften ab 4:00 Uhr noch einmal für 3 h schlafen (siehe Abbildung 8). Da die Schlafperiode jeweils dem Schlafrhythmus der Probanden angepasst wurde, konnten alle genannten Zeiten entsprechend variieren. Die Schlafdauer wurde immer ab dem Einschlafzeitpunkt gemessen. Beim ersten Auftreten von S2 nach 3 h Schlaf wurden die Probanden geweckt. Während der Wachphasen durften die Probanden keine visuell oder physisch anstrengenden Tätigkeiten ausüben. Die meiste Zeit verbrachten sie damit, Musik zu hören oder Brettspiele zu spielen.

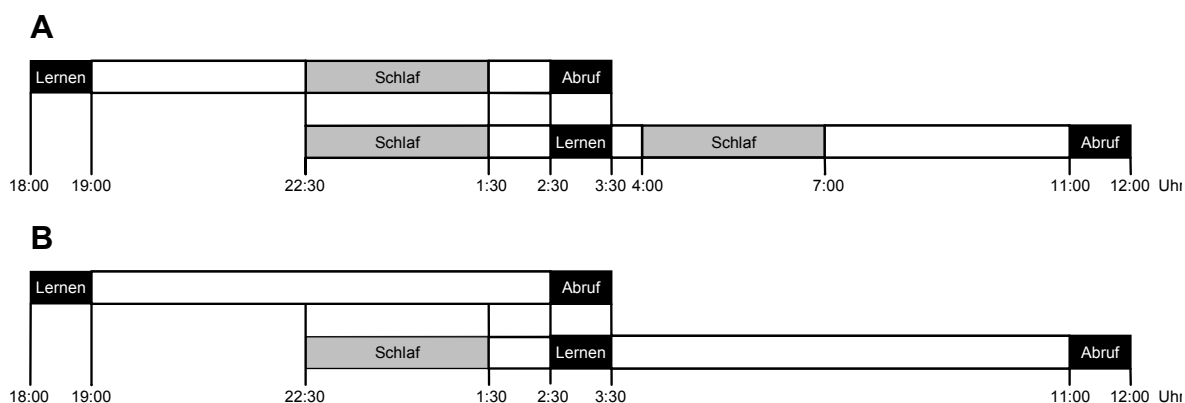


Abbildung 8. Schematische Übersicht über den Ablauf des Experiments. (A) Schlafgruppe und (B) Wachkontrollgruppe. Die schwarzen Felder repräsentieren die Durchführung der VDT, die grauen Felder Schlafperioden und die weißen Felder Zeiten, in denen die Probanden wach waren. Die beiden Bedingungen fanden in randomisierter Reihenfolge statt.

¹⁴ Der zeitliche Abstand zwischen Lernen und Abrufprüfung wurde auf Grund vorangegangener Untersuchungen (Karni und Sagi, 1993) mit 8 h festgelegt. Spätere Untersuchungen konnten allerdings zeigen, dass nur Schlaf notwendig ist, die Länge des Behaltensintervalls aber keine Rolle spielt (Mednick et al., 2002).

In zwei zusätzlichen Experimenten wurde der Einfluss des zirkadianen Rhythmus auf die Konsolidierung bzw. den Abruf des Gelernten geprüft. Im ersten Zusatzexperiment lernten die Probanden die VDT entweder um 9:00 Uhr und wurden um 21:00 Uhr abgefragt ($n = 6$) oder sie lernten um 21:00 Uhr und wurden um 9:00 Uhr abgefragt ($n = 6$). Während die Probanden tagsüber wach blieben, enthielt das nächtliche Behaltensintervall 8 h ungestörten Schlaf, beginnend um 23:00 Uhr. Im zweiten Experiment sollte der Einfluss der Tageszeit untersucht werden. Dafür mussten 7 Probanden die VDT in einem Quadranten des visuellen Felds an zehn aufeinander folgenden Tagen üben. Anschließend blieben die Probanden für eine Nacht im Schlaflabor, wo sie um 22:00 Uhr, 3:00 Uhr und 8:00 Uhr getestet wurden. Es wurde jeweils die Leistung des gut gelernten Quadranten mit einem neuen verglichen. Dabei wurde die Tatsache ausgenutzt, dass die VDT in jedem Quadrant des visuellen Felds unabhängig von den anderen Quadranten gelernt werden muss, d. h. ein Lernzuwachs wird nicht von einem Quadranten in einen anderen übertragen. Zwischen den Testungen schliefen die Probanden von 23:00–2:00 Uhr und von 4:00–7:00 Uhr.

Lernaufgabe. Die VDT wurde durchgeführt wie von Karni und Sagi (1991) beschrieben. Die Testungen fanden in einer dunklen und schallisolierten Umgebung statt. Die Präsentation der Stimuli erfolgte auf einem Macintosh PowerPC mit 17“ Monitor (75 Hz) und die Antworten der Probanden wurden über eine Tastatur aufgenommen. Jede Lern- und Abruftestung bestand aus 1250 Durchgängen, die wie folgt aufgebaut waren: Zuerst wurde in der Mitte des Bildschirms ein Kreuz eingeblendet, auf das die Probanden ihren Blick fixieren sollten. Auf einen Tastendruck hin verschwand das Kreuz und nach 250–300 ms folgte für 10 ms der Stimulus (siehe Abbildung 9A). Nach einem Stimulus-Maske Intervall (stimulus-to-mask onset asynchrony, SOA) von variabler Dauer folgte für 100 ms eine Maske (siehe Abbildung 9B), die das Nachbild des Stimulus auf der Netzhaut beendete. Durch die kurze Stimulusdarbietung und die ausschließliche Variation des SOA konnte somit die Präsentationsdauer des Stimulus variabel gehalten werden, ohne dass die Gefahr bestand, dass die Probanden während der Präsentation die Position des Stimulus auf der Netzhaut änderten.

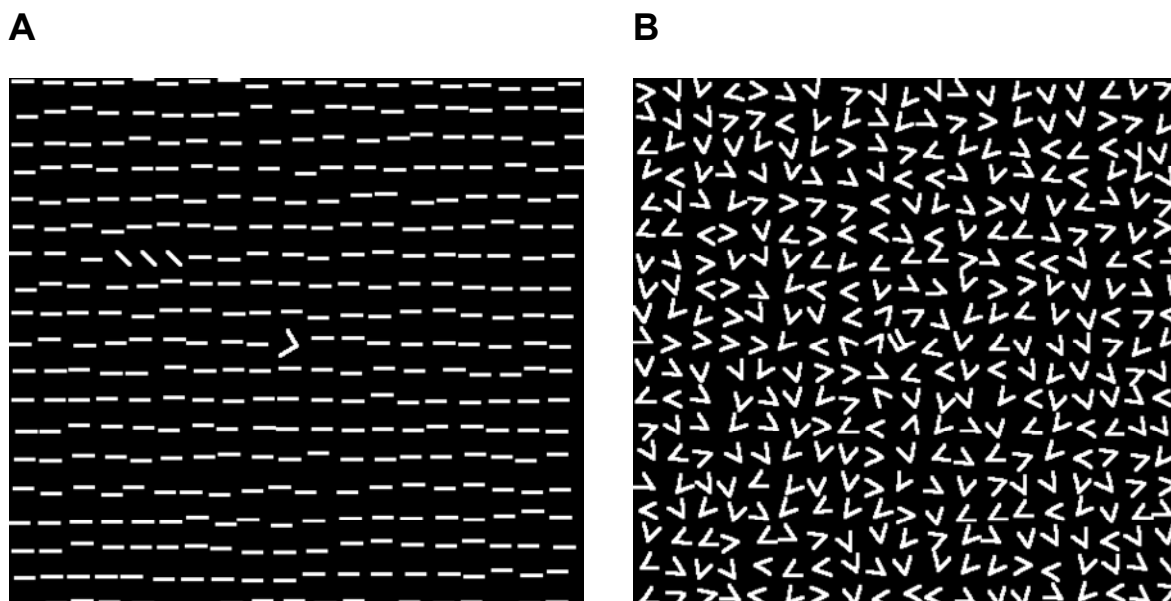


Abbildung 9. Beispiele für Stimuli (A) und Masken (B), wie sie in der VDT verwendet werden. Alle Linien konnten jeweils geringfügig in ihrer Position variieren. Der Buchstabe in der Mitte des Bildschirms (,L' oder ,T' im Stimulus, ,F' in der Maske) war jeweils um einen zufälligen Winkel gedreht. Der Zielreiz (A, diagonale Linien links oben) konnte wie hier horizontal oder vertikal ausgerichtet sein und wechselte zwischen den Bedingungen den Quadranten.

Die Stimuli hatten eine Größe von 16° Sehwinkel und bestanden aus einem Feld von 19×19 horizontalen Linien mit einem zufällig gedrehten ,T' oder ,L' in der Mitte. Der Zielreiz befand sich im peripheren Wahrnehmungsfeld, ca. 3° – 5° Sehwinkel vom Mittelpunkt entfernt. Er bestand aus drei diagonalen Linien, die vertikal oder horizontal angeordnet waren. Nach jedem Durchgang mussten die Probanden über zwei Tasten nacheinander angeben, welchen Buchstaben sie in der Mitte des Feldes gesehen hatten, und ob der Zielreiz horizontal oder vertikal angeordnet war. Da ein Erkennen des Buchstabens nur bei fovealer Betrachtung möglich ist, gewährleistete die erste Abfrage eine korrekte Fixation, und nur solche Durchgänge gingen in die Auswertung ein, bei denen diese gegeben war. Bei einer falschen Antwort erhielt der Proband eine Rückmeldung über einen Ton. Die zweite Antwort des Probanden bezog sich auf die Diskrimination des Zielreizes. Hierbei wurde keine Rückmeldung bei Fehlern gegeben. Es gab keine Zeitbegrenzung für die Antworten und die Probanden konnten jederzeit Pausen einlegen. Das SOA wurde jeweils nach einem Block von Durchgängen reduziert. Zuerst kamen vier Blöcke von jeweils 50 Durchgängen mit 460, 360, 260 und 220 ms SOA, danach folgten sieben Blöcke mit 150 Durchgängen, in denen die SOA von 180 bis 60 ms in Schritten von 20 ms

reduziert wurde. Insgesamt ergab dies 1250 Durchgänge. Vor dem Lerndurchgang übten die Probanden die Aufgabe unter Anleitung des Experimentators in max. 50 Durchgängen mit 460 ms SOA bis sie den Zielreiz zuverlässig erkennen konnten. Die Leistung der Probanden wurde durch die Wahrnehmungsschwelle bestimmt. Diese ergab sich durch das SOA, bei dem noch 80 % der Zielreize erkannt werden konnten. Die exakte Wahrnehmungsschwelle wurde interpoliert aus dem prozentualen Anteil richtiger Antworten in der Stufe oberhalb und unterhalb der Wahrnehmungsschwelle (vgl. Karni und Sagi, 1991). Lerndurchgänge mit einer SOA von über 220 ms wurden ausgeschlossen, da hier von einer nicht ausreichenden Mitarbeit der Probanden ausgegangen werden musste.

Der Zielreiz wurde für Lern- und Abrufttestung jeweils im gleichen, zufällig ausgewählten Quadranten des visuellen Feldes dargeboten. Für die unterschiedlichen Versuchsbedingungen wurden unterschiedliche Quadranten gewählt. Die Reizdiskrimination in den einzelnen Quadranten wird dabei unabhängig voneinander gelernt, d. h. ein Transfer von einer retinalen Position zu einer anderen findet nicht statt (Karni und Sagi, 1991).

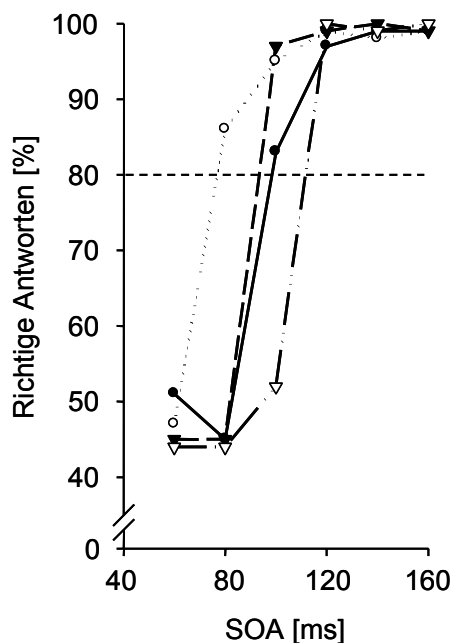


Abbildung 10. Beispiel für einen individuellen Verlauf der Diskriminationsleistung. Die Kreise repräsentieren die Leistung eines Probanden vor und nach frühem Schlaf, die Dreiecke die vor und nach spätem Schlaf. Die gefüllten Symbole stellen die Leistung vor, die offenen die Leistung nach der Schlafperiode dar. Die gestrichelte Linie gibt die 80 % Schwelle an, bei der ein Block noch als richtig erkannt gewertet wurde. Wo die individuellen Kurven die Schwelle kreuzen, befindet sich das SOA der jeweiligen Testung.

Schlafparameter und Statistik. In der Schlafgruppe wurden das EEG an den Positionen C3 und C4, das horizontale und vertikale EOG sowie das EMG am Kinn aufgezeichnet, um die Schlafstadien nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) bestimmen zu können. Die Auswertung erfolgte durch zwei geübte Auswerter. Die statistische Analyse aller Daten beruhte auf Varianzanalysen für Messwiederholungsdaten und ggf. anschließenden Paarvergleichen.

Ergebnisse

Die Schlafdaten zeigten wie erwartet, dass der ‚frühe‘ Schlaf der ersten Nachthälfte einen hohen Anteil an SWS enthält, während der ‚späte‘ Schlaf der zweiten Nachthälfte sehr viel REMS enthält (siehe Tabelle 1). Auch die Lernaufgabe zeigte den erwarteten Verlauf der Wahrnehmungskurve innerhalb einer Testung. Abbildung 10 zeigt typische Wahrnehmungskurven aus verschiedenen Testungen.

Tabelle 1. Schlafstadienverteilung im frühen und späten Schlaf.

| Schlafstadium | Früher Schlaf | Später Schlaf | <i>t</i> |
|---------------|---------------|---------------|----------|
| W | 0,3 ± 0,3 % | 0,4 ± 0,4 % | - 0,25 |
| S1 | 2,9 ± 0,5 % | 2,8 ± 0,7 % | 0,31 |
| S2 | 44,1 ± 2,2 % | 46,9 ± 3,0 % | - 0,36 |
| SWS | 38,5 ± 2,5 % | 17,0 ± 2,1 % | 6,41* |
| REM | 12,3 ± 1,9 % | 31,3 ± 1,6 % | - 6,45* |
| TST | 192 ± 7 min | 186 ± 4 min | 0,76 |

Anteil der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer (Mittelwert [M] ± Standardfehler des Mittelwerts [SEM]) und *t*-Werte bei paarweisem Test (* $p < 0,001$).

Die Diskriminationsleistung während der Lerntestung vor dem Schlaf war für die frühe und späte Schlafbedingung identisch (122 ± 7 ms vs. 120 ± 6 ms, $p > 0,7$). Bei der Abrufestung nach dem Schlaf wiesen die Probanden nur in der frühen Schlafbedingung eine Verbesserung ihrer Leistung, d. h. ein kürzeres SOA auf. In der späten Schlafbedingung sowie in den beiden Bedingungen der Wachkontrollgruppe konnte keine

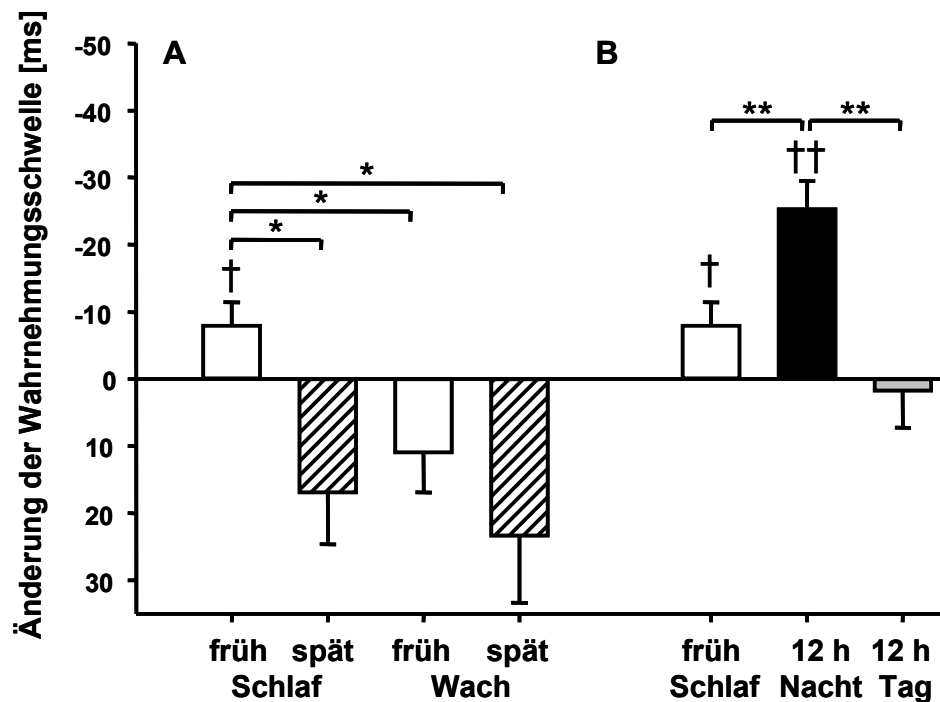


Abbildung 11. Änderung ($M \pm \text{SEM}$) der Wahrnehmungsschwellen über die verschiedenen Behaltensintervalle. **A.** Nur wenn zwischen Lern- und Abrufetestung ein Intervall mit SWS-reichem Schlaf der ersten Nachthälfte lag („früher Schlaf“) verbesserte sich die Diskriminationsfähigkeit der Probanden, d. h. das SOA wurde kleiner ($\dagger p < 0,05$, Einstichproben-t-Test). Wenn die Probanden in der Zeit zwischen Lernen und Abruf nur Schlaf aus der REMS-reichen zweiten Nachthälfte bekamen oder wach blieben, trat sogar eine Verschlechterung der Wahrnehmungsleistung auf, die allerdings nicht signifikant wurde. In Einzelvergleichen fand sich ein signifikanter Anstieg in der frühen Schlafbedingung ($* p < 0,05$, Zweistichproben-t-Test). **B.** Probanden, die während des 12-h-Intervalls zwischen Lernen und Abruf nachts 8 h schlafen durften (schwarze Säule) zeigten einen signifikanten Lernzuwachs, sowie signifikant bessere Leistungen als Probanden, die nur die erste Nachthälfte geschlafen haben (weiße Säule). Probanden, die für 12 h tagsüber wach geblieben waren (graue Säule), zeigten keinen Lernzuwachs ($\dagger\dagger p < 0,01$, Einstichproben-t-Test; $** p < 0,01$, Zweistichproben-t-Test).

Verbesserung der Diskriminationsleistung gefunden werden (siehe Abbildung 11A). Die statistische Analyse ergab eine signifikante Interaktion Schlaf vs. Wach \times Lern- vs. Abrufetestung ($F_{1,25} = 7,23$, $p < 0,02$) sowie einen signifikanten Haupteffekt Lern- vs. Abrufetestung ($F_{1,25} = 9,74$, $p < 0,01$), die separate Analyse der beiden Nachthälften eine signifikante Interaktion Schlaf vs. Wach \times Lern- vs. Abrufetestung nur für die erste Nachthälfte ($F_{1,13} = 9,73$, $p < 0,01$). Einzelvergleiche (Lern- vs. Abrufetestung) zeigten eine signifikante Verbesserung im frühen Schlaf ($t_7 = 2,33$, $p < 0,05$) und eine tendenzielle Verschlechterung in der entsprechenden Wachkontrollgruppe ($t_6 = -2,22$, $p < 0,10$). Für die zweite Nachthälfte wurde ein Haupteffekt Lern- vs. Abrufetestung gefunden ($F_{1,12} = 8,85$,

$p < 0,05$). Die Einzelvergleiche zeigten auch hier eine tendenzielle Verschlechterung der Wachgruppe ($t_6 = -2,36$, $p < 0,10$). Insgesamt zeigten diese Ergebnisse, dass die Wahrnehmungsleistung sich nur verbessert, wenn zwischen Lernen und Abruf ein Intervall frühen, SWS-reichen Schlafs liegt. In den Wachkontrollgruppen, in denen die Probanden schlafdepriviert wurden, zeigte sich eine tendenzielle Verschlechterung der Diskriminationsleistung.

Der Vergleich der 12-h-Intervalle bestätigte obiges Ergebnis (Abbildung 11A). Nur bei Probanden der „12-h-Nacht“-Bedingung, die 8 h schlafen durften, wurde eine Verbesserung der Diskriminationsleistung gefunden ($t_5 = 6,07$, $p < 0,001$). Probanden der „12-h-Tag“-Bedingung zeigten keinen Lernzuwachs ($t_5 = -0,34$, $p > 0,7$). Vergleicht man die Verbesserung der Diskriminationsleistung über die „12-h-Nacht“-Bedingung, in der die Probanden 8 h schlafen durften, mit der frühen Schlafbedingung des Hauptexperiments, in der die Probanden nur 3 h schlafen durften, so zeigt sich ein ca. dreifach größerer Zuwachs nach dem Schlaf der ganzen Nacht ($-25,3 \pm 4,2$ ms vs. $-8 \pm 3,4$ ms, $t_{12} = -3,23$, $p < 0,01$).

Tabelle 2. Diskriminationsleistung zu verschiedenen Tageszeiten bei gelernten und ungelernten Reizpositionen.

| Uhrzeit | Gelernte Reizposition | Ungelernte Reizposition |
|-----------|-----------------------|-------------------------|
| 22:00 Uhr | 82 ± 5 ms | 122 ± 7 ms |
| 3:00 Uhr | 79 ± 4 ms | 120 ± 6 ms |
| 8:00 Uhr | 86 ± 6 ms | 134 ± 7 ms |

Die Diskriminationsleistung zu den drei Zeitpunkten unterscheidet sich weder für die gelernte noch für die ungelernete Reizposition ($F_{2,12} < 0,55$, $p > 0,50$).

In einem weiteren Experiment wurde der Einfluss des zirkadianen Rhythmus auf die Diskriminationsleistung untersucht. Bei Probanden, die die VDT häufig geübt hatten, kam es wie erwartet zu einer asymptotischen Zunahme der Diskriminationsleistung (1. Testung: 115 ± 7 ms, 10. Testung: 85 ± 6 ms). Der Vergleich der Diskriminationsleistung zu verschiedenen Uhrzeiten brachte keine Unterschiede, weder für gelernte noch für ungelernete Reizpositionen (Tabelle 2).

Diskussion

Die Ergebnisse des Hauptexperiments zeigen, dass die Fähigkeit zur Diskrimination von peripher dargebotenen Texturen über Nacht nur dann verbessert wird, wenn das Intervall zwischen Lern- und Abrufleistung einen Anteil an SWS-reichem ‚frühem‘ Schlaf der ersten Nachthälfte enthält. Weder REMS-reicher ‚später‘ Schlaf, noch Intervalle ohne Schlaf sind in der Lage, eine solche Verbesserung hervorzurufen. Sie führen sogar zu einer tendenziellen Verschlechterung der Diskriminationsleistung. Zirkadiane Einflüsse reichen nicht aus, um den Effekt des frühen Schlafs zu erklären, da eine entsprechende Wachperiode zur selben Tageszeit nicht zu einer verbesserten Diskrimination führt. Außerdem traten keine Unterschiede in der SOA zwischen Testungen auf, die zu drei verschiedenen Tageszeiten durchgeführt wurden, sowohl bei gelernten als auch bei ungelernten Reizpositionen. Da die Probanden der Wachkontrollgruppen zum Zeitpunkt der Abrufleistung partiell schlafdepriviert waren, wäre es möglich, dass der Schlafeffekt nur auf Grund geringerer Müdigkeit zustande kommt. Da die verbesserte Abrufleistung aber nur nach frühem und nicht nach spätem Schlaf auftritt, muss es sich um einen spezifischen Effekt des frühen Schlafs handeln. Zudem war die Ausgangsleistung vor dem frühen und späten Intervall vergleichbar, was sowohl gegen einen zirkadianen Effekt als auch gegen Ermüdung spricht.

Dass die Diskriminationsleistung nur nach frühem Schlaf ansteigt, zeigt, dass Vorgänge in dieser Schlafperiode einen Einfluss auf die visuell-prozedurale Gedächtniskonsolidierung haben. Der hohe Anteil an SWS und die damit verbundenen Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit (Marshall et al., 1994) und der Neurotransmitterniveaus (Hobson und Pace-Schott, 2002) sind mögliche Voraussetzungen für die Gedächtniskonsolidierung. Des Weiteren ist der frühe Schlaf auch durch bestimmte neuroendokrine Veränderungen gekennzeichnet, z. B. eine aktive Hemmung der Kortisolsekretion (Bierwolf et al., 1997), die schon mit der Konsolidierung deklarativen Gedächtnisses in Verbindung gebracht werden konnte (Plihal und Born, 1999b; Plihal et al., 1999).

Die vorliegenden Daten unterstreichen im Gegensatz zu der Untersuchung von Karni et al. (1994) vor allem die Bedeutung des SWS für die Gedächtniskonsolidierung. Obwohl die beiden Studien mit unterschiedlichen Methoden (Nachthälften vs. selektive Schlafdeprivation) die Dauer des SWS bzw. REMS auf ähnliche Länge verkürzen konnten, bestehen Unterschiede, die einen Vergleich beider Methoden erschweren. Um eine

möglichst weitgehende RSD zu erreichen, müssen die Probanden bis zu 60 Mal in der Nacht geweckt werden. Dies führt zu einer starken Fragmentierung des Schlafs und zu emotionalen und kognitiven Defiziten (Horne und McGrath, 1984; Oniani, 1984). Da diese Defizite auch den Gedächtnisabruf stören können, können keine Schlussfolgerung über den Einfluss des REMS auf die Gedächtniskonsolidierung gezogen werden (Vertes und Eastman, 2000; Born und Gais, 2000). Dass SWS-Deprivation in der Studie von Karni und Sagi nicht in der Lage war, die Gedächtniskonsolidierung zu stören, lässt sich nur schwer mit den hier vorliegenden Daten vereinbaren. Berücksichtigt man allerdings, dass die Probanden dort trotz Deprivation ca. 30 min im SWS verbrachten, und dass Stickgold et al. (2000b) einen positiven Zusammenhang des SWS im ersten Viertel des Schlafs mit dem Lernzuwachs in der VDT gefunden haben, ist es denkbar, dass der trotz Deprivation vorhandene SWS, der vor allem zu Beginn der Nacht aufgetreten sein wird, ausgereicht hat, um den Prozess der Gedächtniskonsolidierung in Gang zu setzen. Es ist ebenfalls denkbar, dass die Gedächtniskonsolidierung nicht mit dem Auftreten der phänotypischen, im EEG sichtbaren Anzeichen von SWS einhergeht, sondern mit den diesen zu Grunde liegenden neuronalen oder endokrinen Prozessen. Diese wären auf Grund ihrer größeren Trägheit durch SWS-Deprivation weniger beeinträchtigt und die Gedächtniskonsolidierung könnte auch ohne sichtbare Zeichen im EEG vonstatten gehen (Born et al., 1988).

Die vorliegenden Experimente lassen zwei weitere Schlussfolgerungen zu. Sie zeigen erstens, dass Schlaf eine notwendige Voraussetzung für das Erlernen visuell prozeduraler Fertigkeiten darstellt. Probanden, die nach einem 12-stündigen Konsolidierungsintervall erneut getestet wurden zeigten nur dann einen Lernzuwachs, wenn sie in der Zeit geschlafen haben. Dieser Befund bestätigt Beobachtungen von Stickgold (Stickgold et al., 2000a) und stimmt auch mit den Daten von Karni et al. (1994) überein. Des Weiteren zeigen die vorliegenden Experimente, dass der SWS-reiche, frühe Schlaf notwendig ist, um den Prozess der Gedächtniskonsolidierung anzustoßen. Anschließend profitiert das Gedächtnis aber ebenfalls vom REMS-reichen Schlaf der zweiten Nachthälfte: Der Anstieg der Diskriminationsleistung war bei Probanden, die in der ersten und zweiten Nachthälfte schliefen dreifach höher, als nach der ersten Nachthälfte allein. Probanden, die nur in der zweiten Nachthälfte schliefen, zeigten dagegen keinen Lernzuwachs. Dies kann nicht allein auf die Länge des Konsolidierungsintervalls zurückgeführt werden, da Intervalle ohne Schlaf keinen Leistungszuwachs hervorriefen, sondern spricht dafür, dass der Konsolidierungsprozess aus zwei voneinander abhängigen Stufen besteht.

Obwohl die Daten nicht für eine primäre Funktion des REMS in der Konsolidierung der VDT sprechen, zeigen sie, dass REMS nach dem Auftreten von SWS einen zusätzlichen, verbessernden Einfluss auf die Diskriminationsleistung haben kann. Dies ist auch das Ergebnis einer Studie von Stickgold et al. (2000b), die in einer korrelativen Untersuchung einen ähnlichen Zusammenhang fanden. Sie konnten zeigen, dass der Lernzuwachs in der VDT mit der Dauer des SWS im ersten Viertel der Nacht und mit der Dauer des REMS im letzten Viertel der Nacht korreliert. Diese Daten und die hier vorliegenden zeigen, dass der späte Schlaf nur nach frühem Schlaf eine Verbesserung des Gedächtnisses bewirkt, und sprechen für einen zweistufigen Konsolidierungsprozess, d. h., dass der frühe, SWS-reiche Schlaf als Auslöser für die Gedächtnisprozesse fungiert, während der späte, REMS-reiche Schlaf den begonnen Prozess verstärkt. Ein ähnliches, im Tierexperiment entstandenes Modell wird von Giuditta et al. (1995) beschrieben, die davon ausgehen, dass der SWS in einem ersten Schritt nicht-adaptive Gedächtnisspuren löscht und im zweiten Schritt der REMS die adaptiven Gedächtnisspuren reaktiviert und verstärkt.

Die in dieser Studie gefundene Abhängigkeit der Gedächtniskonsolidierung vom SWS-reichen Schlaf der ersten Nachthälfte steht im Gegensatz zu der bisher bei prozeduralen Aufgaben gefundenen REMS-Abhängigkeit (Plihal und Born, 1997; Plihal und Born, 1999a). Um zu erklären, warum unterschiedliche Arten von prozeduralem Lernen unterschiedlich vom Schlaf profitieren, schlagen manche Autoren vor, dass die Komplexität des Lernmaterials bestimmt, ob die Konsolidierungsphase durch SWS oder REMS beeinflusst wird (Aubrey et al., 1999). So ist z. B. eine komplexe Spiegelzeichenaufgabe REMS-abhängig (Plihal und Born, 1997), nicht aber eine einfache Aufgabe, bei der die Probanden einem Lichtpunkt mit einem Stift folgen mussten (Smith, 1995). Einen ähnlichen Zusammenhang im deklarativen Gedächtnis fanden Empson und Clarke (1970) für das deklarative Gedächtnis. Sie zeigten, dass nur komplexes Material (Texte), nicht aber einfache Sätze oder Wörter durch RSD beeinträchtigt werden. Das Gedächtnis für einfache Wortpaare wird dagegen durch SWS gefördert (Plihal und Born, 1997). Das Lernen der VDT findet allein im primären visuellen Kortex statt (Schoups et al., 2001) und ist damit wesentlich einfacher aufgebaut, als z. B. die in früheren Experimenten verwendete Spiegelzeichenaufgabe (Plihal und Born, 1997), für die eine ganze Reihe motorischer Zentren zusammenspielen müssen, u. a. das Zerebellum (Laforce, Jr. und Doyon, 2001) und das supplementär-motorische Areal (Ackermann et al., 1996).

In welcher Weise neurophysiologische Faktoren im Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung wirken, bleibt unklar. Vermutlich kommt die verbesserte Diskriminationsleistung durch Neubildung von Synapsen oder Langzeitpotenzierungsprozesse an den beteiligten Synapsen zustande. Die im Schlaf veränderten Neurotransmitterniveaus könnten dann auf synaptischer Ebene als Vermittler zwischen Schlaf und Gedächtnisfunktion wirken. Ebenso ist die schlafspezifische elektrophysiologische Aktivität als Ursache für synaptische Veränderungen denkbar. In folgenden Untersuchungen sollten diese Mechanismen auf einen Zusammenhang mit der Konsolidierung von verschiedenen Gedächtnisformen überprüft werden. Von besonderem Interesse sind dabei die Neurotransmitter Glutamat und Acetylcholin, für die eine Beteiligung an Gedächtnisprozessen nachgewiesen wurde.

Experiment II – Elektrophysiologische Korrelate deklarativer Gedächtniskonsolidierung im Schlaf¹⁵

Publiziert in: *Gais, S., Mölle, M., Helms, K. & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. J. Neurosci., 22, 6830-6834.*

Einleitung

Eine Reihe neuerer Untersuchungen konnte den schon länger bekannten Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis (Heine, 1914) näher beschreiben. Sie zeigten, dass die Konsolidierung des hippocampusabhängigen deklarativen Gedächtnisses häufig durch den „frühen“ Schlaf der ersten Nachthälfte verbessert wird, während das nondeklarative Gedächtnis je nach Art der Aufgabe vom Schlaf der ersten oder zweiten Nachthälfte profitiert (Plihal und Born, 1997; Plihal und Born, 1999a). Die Mechanismen, die diesem Zusammenhang zu Grunde liegen, sind bisher unklar. Elektrophysiologische und neurochemische Mechanismen könnten die Ursache für diesen Zusammenhang sein. Vor allem die wachähnliche Hirnaktivität während des REMS und die ebenfalls im REMS auftretenden Theta-Wellen wurden in früheren Studien herangezogen, um Gedächtnisphänomene zu erklären. In den letzten Jahren geraten aber auch SWS und S2 immer mehr in das Blickfeld des Interesses (Steriade et al., 1993a; Smith und MacNeill, 1994; Giuditta et al., 1995; Meier-Koll et al., 1999).

Der Tiefschlaf könnte das deklarative Gedächtnis insbesondere dadurch fördern, dass er einen Zustand schafft, in dem neu erworbene Gedächtnisinhalte störungsfrei aus dem Hippokampus, wo sie vorübergehend abgelegt wurden, in den Neokortex übertragen werden können, und dort in vorhandene Netzwerke integriert werden (Buzsaki, 1998; Hasselmo, 1999; Sutherland und McNaughton, 2000). Nach diesem Modell wird neue Information über den entorhinalen Kortex in die CA3-Region des Hippokampus aufgenommen und temporär gespeichert, ohne mit vorhandenen Gedächtnisinhalten zu interferieren (Squire und Zola-Morgan, 1991; Nadel et al., 2000). Im Non-REM-Schlaf kehrt sich die Richtung des Informationsflusses um, und die Aktivität hippocampaler Efferenzen in den Neokortex überwiegt gegenüber afferenter Aktivität. Gespeicherte

¹⁵ Die Daten für Experiment II entstanden unter Mitwirkung von Kay Helms.

Information kann im Hippokampus wieder abgespielt und in den Neokortex übertragen werden. Vor allem auf Grund von Einzelzelleableitungen bei Ratten konnte gezeigt werden, dass Zellverbände im Schlaf nach einem Lernvorgang „reaktiviert“ werden, d. h. dass dieselben Zellen, die beim Lernen gemeinsam aktiv waren, auch in der folgenden Schlafphase gemeinsame Aktivität zeigten. Dies gilt für hippocampale (Wilson und McNaughton, 1994) ebenso wie für hippocampo-neokortikale Zellverbände (Qin et al., 1997). Es wird dabei sogar die Reihenfolge von Aktivitätssequenzen beibehalten, die Zellen feuern also in derselben Reihenfolge, in der sie auch während des Lernens aktiv waren (Skaggs und McNaughton, 1996; Louie und Wilson, 2001; Lee und Wilson, 2002). Außerdem kommt es zu einer zeitlichen Kompression dieser Aktivitätsmuster, d. h. die Muster werden im Schlaf schneller wiedergegeben als sie während des Lernens auftreten (Nadasdy et al., 1999). Besonders während der aus dem Hippokampus kommenden „Sharpwave-Ripple-Komplexe“ tritt diese Reaktivierung auf. Sharpwaves (Buzsaki et al., 1983) sind großflächige, massive Bursts neuronaler Aktivität hippocampaler CA3-Zellen von ca. 50–100 ms Dauer, die sich zur CA1-Region des Hippokampus und zum Gyrus dentatus ausbreiten. Sharpwaves treten bei Ratten vor allem im ruhigen Wachzustand und im Non-REM-Schlaf auf (Draguhn et al., 2000). Sie werden häufig durch so genannte Ripple-Aktivität überlagert. Diese Ripples haben eine Dauer von ca. 25–75 ms und stellen eine rhythmische Aktivität von ca. 200 Hz dar, die von begrenzten Bereichen hippocampaler CA1-Neurone ausgeht (Chrobak und Buzsaki, 1996). Von diesen Sharpwave-Ripple-Oszillationen wird angenommen, dass sie einen bedeutenden Mechanismus der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf darstellen, da die oben beschriebene Reaktivierung neuronaler Aktivitätsmuster vor allem während dieser Sharpwave-Ripple-Oszillationen auftritt (Kudrimoti et al., 1999). Ein im Oberflächen-EEG sichtbares, neokortikales Korrelat dieser Gedächtnisprozesse stellen möglicherweise die im Non-REM-Schlaf auftretenden Schlafspindeln dar (Siapas und Wilson, 1998; Sirota et al., 2003). Sie treten in enger zeitlicher Korrelation mit den oben beschriebenen Ripples auf (Siapas und Wilson, 1998) und haben Eigenschaften, die plastische Prozesse an Synapsen fördern könnten (Sejnowski und Destexhe, 2000). Das vorliegende Experiment zeigt, dass die Anzahl der im Schlaf auftretenden Schlafspindeln pro 30-s-Epoche nach einer einstündigen Lernaufgabe im Vergleich zu einer gleichermaßen anstrengenden Aufgabe ohne Lernaspekt deutlich zunimmt. Diese Daten geben damit einen weiteren Hinweis auf eine Verbindung des hippocampalen Gedächtnissystems mit spindelerzeugenden Mechanismen.

Methoden

Probanden. An der Studie nahmen 16 Personen (8 männlich, 8 weiblich) im Alter von 18 bis 30 Jahren (Mittelwert: 24,8 Jahre) teil. Alle Teilnehmer waren Nichtraucher, hatten einen normalen Schlafrhythmus (6–9 h pro Tag) und keine Nacharbeit in den vorangegangenen 6 Wochen.

Ablauf. Die Probanden nahmen an einer Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor teil, in der sie mit angebrachten EEG-Elektroden schlafen mussten. Um 23 Uhr gingen die Probanden ins Bett und das Licht wurde gelöscht. Acht Stunden nach dem Einschlafzeitpunkt wurden die Probanden geweckt, sobald sie sich nicht mehr im REM-Schlaf oder SWS befanden. Nach der Eingewöhnungsnacht folgten zwei Experimentalnächte, zwischen denen ein Zeitraum von mindestens 1 Woche liegen musste. Die Probanden waren instruiert, am Tag der Experimente um 7 Uhr aufzustehen, tagsüber nicht zu schlafen, keine koffeinhaltigen Getränke nach 12 Uhr zu sich zu nehmen und nicht intensiv zu lernen.

Aufgaben. Die Probanden mussten in den beiden Experimentalnächten von 21:30 Uhr bis 22:30 Uhr vor dem Schlafen in balancierter Reihenfolge eine von zwei Aufgaben bearbeiten. In Bedingung 1 (*„Lernaufgabe“*) wurden 168 semantisch nicht zusammenhängende Wortpaare gezeigt, welche die Probanden auswendig lernen mussten. Die Worte wurden in Gruppen von 8 Paaren in zwei Durchgängen am Computerbildschirm automatisch präsentiert, wobei im ersten Durchgang 106 s und im zweiten 70 s zur Verfügung standen. Der zweite Durchgang war kürzer, um die Aufgabenschwierigkeit im zweiten Durchgang nicht abfallen zu lassen. In Voruntersuchungen hat sich diese Art der Präsentation als am geeignetsten erwiesen, um die Probanden während des gesamten Zeitraums intensiv mit dem Lernen zu beschäftigen und einen Lernerfolg von 60–90 % zu erreichen. Zwischen den Durchgängen befand sich eine Pause von 2 min. Den Probanden war bekannt, dass ihre Behaltensleistung nach dem Lernen abgefragt wurde, wobei auf die Präsentation des ersten Wortes jeden Paares das zweite genannt werden musste. Um mögliche Gedächtnisstrategien vergleichbar zu halten, wurden die Probanden instruiert, sich zum Lernen eine Relation der beiden Worte eines Paares visuell vorzustellen. Die Worte wurden aus einer Liste von 800 bewerteten Substantiven (Naumann und Bartussek, 1992) anhand folgender Kriterien ausgesucht: niedriger emotionaler Gehalt, hohe Gegenständlichkeit, Buchstabenanzahl zwischen 5 und 11.

Bedingung 2 (*„Zähltaufgabe“*) wurde so konstruiert, dass sie der Lernaufgabe möglichst ähnlich war, aber kein intentionales Lernen beinhaltete. Die Probanden bekamen

eine mit der Lernaufgabe identische Stimulation bestehend aus Wortlisten nach dem oben beschriebenen Präsentationsschema. Ihre Aufgabe bestand in diesem Fall aber darin, auf jedem Bildschirm alle Buchstaben zu zählen, die Rundungen enthalten (z. B. J, P, U aber nicht W, Y, K). Wenn sie das Ende einer Seite erreicht hatten, sollten die Probanden die ermittelte Anzahl sofort nennen und noch einmal nachzählen. Damit sollte sichergestellt werden, dass die Probanden während der Durchführung der Aufgabe keine Zeit für eine semantische Verarbeitung der Stimuli hatten. Zugleich sollte verhindert werden, dass sie das Ergebnis im Gedächtnis behalten müssen. Die Stimuli und die Präsentationszeiten entsprachen denen der Lernaufgabe, die Verarbeitung der Stimuli fand aber auf der Ebene visueller Merkmale und nicht auf semantischer Ebene statt. In Vorstudien wurde diese Aufgabe in subjektiven Ratings als ähnlich anstrengend wie die Lernaufgabe angegeben und erhielt auch gleiche Bewertungen auf den Skalen Schwierigkeit, Ermüdung und Langeweile.

Beide Aufgaben wurden von den Probanden nach der Durchführung auf den 5-Punkte-Skalen (,gar nicht' – ,sehr') ,schwer', ,anstrengend', ,ermüdend' und ,langweilig' bewertet. Das aktuelle Befinden wurde mit den 5-Punkte-Skalen ,schläfrig', ,müde' und ,angespannt' bewertet.

EEG-Aufzeichnung und Analyse. Während der Durchführung der Aufgaben und während des Schlafs wurde ein 28-Kanal-EEG auf einem digitalen Synamps™-Verstärker (Neuroscan Inc., Sterling, VA) aufgezeichnet, Auswertungsroutinen wurden in Matlab R12 (The MathWorks Inc., Natick, MA) implementiert. Die Platzierung der Elektroden erfolgte nach dem erweiterten 10-20-System, wobei die Elektrodenpositionen FCz und CPz weggelassen wurden. Als Referenz wurden verbundene Mastoiden verwendet. Außerdem wurden das Elektromyogramm am Kinn und Nacken sowie das horizontale und vertikale Elektroofokulogramm aufgezeichnet. Jede 30-s-Epoche wurde visuell nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) einem Schlafstadium zugeordnet. Die Daten von zwei Probanden mussten auf Grund schlechter EEG-Aufzeichnungen, die eines weiteren Probanden auf Grund schlechter Schlafqualität von der Analyse ausgeschlossen werden. Zur automatischen Erkennung der Schlafspindeln wurden Augenartefakte nach dem Algorithmus von Gratton (1983) beseitigt und alle Epochen, die Bewegungsartefakte enthielten, aus der Analyse entfernt. Anschließend wurden die Schlafspindeln mit Hilfe der folgenden Kriterien automatisch erkannt: (1) Das EEG wurde mit einem digitalen 12–15 Hz FIR Bandpassfilter ($f_{\text{stop1}} = 11$ Hz, $f_{\text{pass1}} = 12$ Hz, $f_{\text{pass2}} = 15$ Hz, $f_{\text{stop2}} = 16$ Hz, $A_{\text{stop}} = 60$ dB, $A_{\text{pass}} = 1$ dB) gefiltert. (2) Die RMS (root-mean-square, Wurzel der mittleren

quadrierten Werte) Leistung des gefilterten EEG-Signals wurde für jedes 100 ms Intervall berechnet. (3) Die Intervalle wurden als Spindel gewertet, in denen die RMS Leistung die Schwelle von $10 \mu\text{V}$ für mindestens 0.5 und höchstens 3 s überschritt. Individuelle Unterschiede der Leistung im Spindelfrequenzband wurden beobachtet, aber nicht berücksichtigt, da alle statistischen Tests auf Messwiederholungen beruhten. Mit Hilfe dieses Algorithmus konnte in Stichproben eine Übereinstimmung von $> 95 \%$ mit einer visuellen Auszählung erreicht werden. (4) Die Spindeldichte wurde ermittelt als die durchschnittliche Anzahl an Schlafspindeln pro 30-s-Epoche. Da die zwei unterschiedlichen Arten von Schlafspindeln am besten an den Elektrodenpositionen Fz bzw. Pz abgeleitet werden können (Zygierewicz et al., 1999), werden nur die Ergebnisse dieser beiden Ableitungen berichtet. Die Analyse aller anderen Ableitungen ergab keine zusätzlichen relevanten Informationen.

Zusätzlich zur Bestimmung der Spindeldichte wurden auch die Leistungsspektren aller Kanäle bestimmt. Dafür wurde das EEG-Signal mit einem digitalen 30 Hz Tiefpassfilter gefiltert und die Abtastrate auf 100 Hz herunter transformiert. Anschließend wurde das Leistungsspektrum für jedes 5.12 s Intervall mit Hilfe der Fast Fourier Transformation (FFT) bestimmt und über alle artefaktfreien Epochen von S2, SWS bzw. REM-Schlaf gemittelt. Frequenzbänder wurden wie folgt eingeteilt δ : 1–4 Hz, θ : 4–8 Hz, α : 8–12 Hz, σ : 12–15 Hz, β : 15–20 Hz.

Statistik. Statistische Vergleiche beruhten auf dreifaktorieller Varianzanalyse mit den Faktoren Lernen/Zählen, Schlafstadium und Frequenzband. Zusätzlich wurden t-Tests für Messwiederholungen für alle Frequenzbänder und Kanäle durchgeführt. Ergebnisse von $p \leq 0,05$ bei zweiseitigem Test wurden als signifikant angesehen.

Ergebnisse

Die Probanden lernten im Durchschnitt $74 \pm 5 \%$ der Wortpaare korrekt, was der Lernrate in den Vorversuchen entsprach. Lern- und Zählbedingung hatten keinen Einfluss auf den folgenden Schlaf, die Schlafparameter nach beiden Bedingungen waren vergleichbar (Tabelle 3).

Tabelle 3. Prozentualer Anteil (MW \pm SEM) der einzelnen Schlafstadien an der gesamten Schlafzeit.

| Schlafstadium | Lernen | Zählen |
|---------------|------------------|------------------|
| W | 3,0 \pm 1,2 % | 1,1 \pm 0,4 % |
| S1 | 4,2 \pm 0,9 % | 4,7 \pm 0,8 % |
| S2 | 56,3 \pm 1,7 % | 56,0 \pm 1,1 % |
| S3 | 9,4 \pm 1,3 % | 10,2 \pm 1,2 % |
| S4 | 7,3 \pm 1,1 % | 7,3 \pm 1,1 % |
| REM | 19,0 \pm 1,7 % | 19,9 \pm 1,4 % |
| TST | 470 \pm 6 min | 478 \pm 7 min |

Die paarweisen Vergleiche der Schlafstadien sind nicht signifikant ($p > .30$). W: wach, S1 – S4: Non-REM-Schlafstadien 1–4, REMS: REM-Schlaf, TST: Gesamtschlafzeit (total sleep time).

Lern- und Zähltaufgabe wurden von den Probanden auf den Ratingskalen ‚schwer‘ (3,0 \pm 0,4 vs. 2,9 \pm 0,3), ‚anstrengend‘ (4,0 \pm 0,2 vs. 4,0 \pm 0,2) und ‚ermüdend‘ (3,8 \pm 0,3 vs. 3,9 \pm 0,2) gerated. Alle Paarvergleiche waren nicht signifikant ($p > 0,75$). Wie auf Grund des höheren semantischen Gehalts der Lernaufgabe erwartet wurde, empfanden die Probanden diese Aufgabe als weniger langweilig als die Zähltaufgabe (2,7 \pm 0,3 vs. 4,0 \pm 0,4; $p < 0,01$). Selbst eingeschätzte Schläfrigkeit (2,3 \pm 0,3 vs. 2,4 \pm 0,5), Müdigkeit (2,6 \pm 0,4 vs. 2,4 \pm 0,4) und Anspannung (2,1 \pm 0,2 vs. 2,0 \pm 0,1) unterschieden sich nach der Durchführung der beiden Aufgaben nicht ($p > 0,50$).

Die Spindeldichte wurde getrennt für alle Schlafstadien und für die fünf 90 min Abschnitte des Schlafs berechnet. Die höchste Spindeldichte konnte an Cz gemessen werden, wo sowohl die langsameren frontalen und die schnelleren parietalen Spindeln abgeleitet werden können (S2: 4,2 \pm 0,7 Spindeln pro 30-s-Epoche; SWS: 3,2 \pm 0,8; REMS: 0,2 \pm 0,003). Die Spindeldichte nahm mit dem Abstand zum Vertex ab und war mit $< 0,2$ an den temporalen Elektroden am geringsten (T3, T4). Die Spindeldichte lag nach der Lernbedingung im S2 signifikant höher als nach der Zählbedingung. Dies betraf vor allem die in den ersten 90 min des Schlafs im S2 an Fz abgeleiteten frontalen

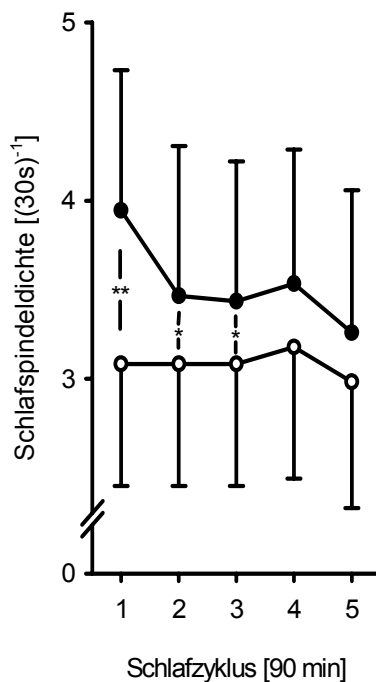


Abbildung 12. Schlafspindeldichte an Fz im Verlauf der Nacht. Im Vergleich zur Zählbedingung (weiße Punkte) steigt die Schlafspindeldichte (Spindeln pro 30 s) in der Lernbedingung (schwarze Punkte) zu Beginn der Nacht signifikant an. Der Unterschied zwischen beiden Bedingungen ist im ersten Schlafzyklus maximal und nimmt im Verlauf der Nacht ab.

Schlafspindeln (Lernen: $3,9 \pm 0,8$; Zählen: $3,1 \pm 0,7$; $p < 0,01$; siehe Abbildung 12). Der Effekt war aber auch in geringerem Ausmaß an Pz messbar (Lernen: $4,0 \pm 0,6$; Zählen: $3,4 \pm 0,6$; $p < 0,06$). Die Differenz zwischen Lern- und Zählbedingung war am deutlichsten im S2 der ersten 90 min des Schlafs und nahm im Verlauf der Nacht ab (Abbildung 12). Dieser Anstieg der Spindeldichte war konsistent bei fast allen Probanden zu finden (Abbildung 13). Im SWS war der Unterschied zwischen beiden Bedingungen weniger ausgeprägt (Lernen: $3,1 \pm 1,0$; Zählen: $2,6 \pm 0,7$ jeweils an Fz) und nicht mehr signifikant ($p > 0,50$). Im REM-Schlaf war kein Unterschied zu erkennen (Lernen: $0,07 \pm 0,05$; Zählen: $0,10 \pm 0,06$ jeweils an Fz; $p > 0,35$). Es fällt auf, dass die Spindeldichte im Schlaf signifikant mit der Abrufleistung sowohl vor als auch nach dem Schlaf korreliert (Fz: $r = 0,53$; $p < 0,05$; Pz: $0,55$; $p < 0,05$). Eine Analyse der Leistungsspektren brachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 14). Der Haupteffekt für den Faktor „Lernen/Zählen“ und die Zwei- bzw. Dreifachinteraktionen der Faktoren „Lernen/Zählen“, „Frequenzband“ und „Schlafstadium“ waren nicht signifikant für alle Kanäle ($p > 0,10$). Dies wurde auch durch t-Tests zwischen Lern- und Zählbedingung für alle Kanäle und Frequenzbereiche bestätigt, die nicht signifikant waren, abgesehen von einer höheren Leistung an Oz im Delta-Band im S2 nach Lernen ($p < 0,05$).

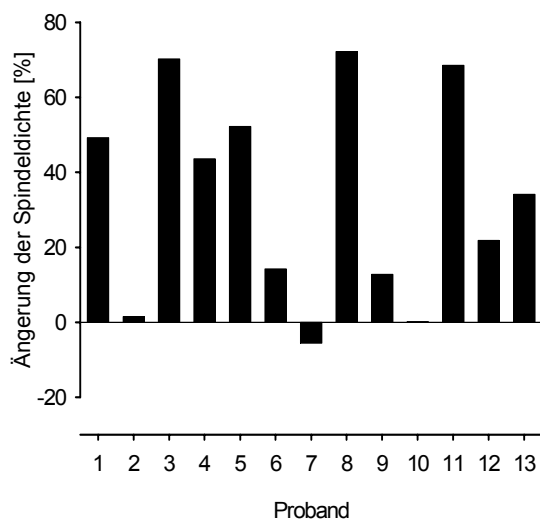


Abbildung 13. Änderung der Spindeldichte an Fz im S2 der ersten 90 min des Schlafs nach der Lern- im Vergleich zur Zählbedingung. Der Anstieg der Spindeldichte betrug im Mittel $33,5 \pm 7,8$ %. Nur ein Proband zeigte eine leichte Abnahme der Spindeldichte nach der Lernbedingung.

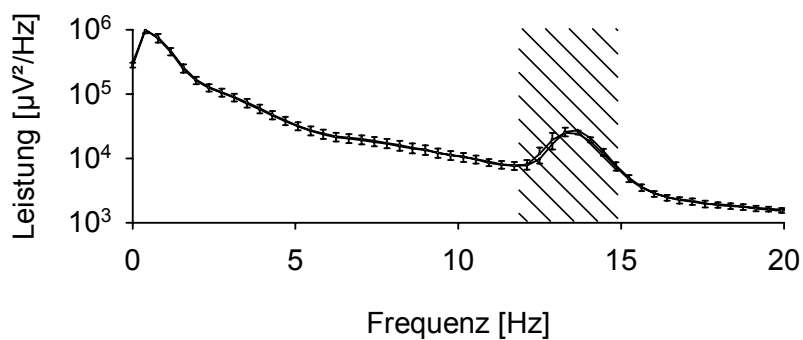


Abbildung 14: Leistungsspektren des S2-Schlafs an Fz nach Lernen (Fehlerbalken nach oben) und nach Zählen (Fehlerbalken nach unten). Das schraffierte Feld zeigt das Spindelfrequenzband (12–15 Hz). Beide Kurven sind fast identisch, Unterschiede sind nicht signifikant. Die höhere Spindeldichte scheint sich nicht in einer entsprechenden Erhöhung der Leistung im Spindelfrequenzband widerzuspiegeln.

Diskussion

Probanden, die vor dem Schlaf für eine Stunde eine deklarative Lernaufgabe geübt hatten, zeigten im darauf folgenden S2-Schlaf einen deutlichen Anstieg der Schlafspindeldichte an Fz verglichen mit einer Aufgabe, die von der Stimulation, der Schwierigkeit und der kognitiven Belastung identisch ist, aber keinen Gedächtnisaspekt beinhaltet. Lernaktivität vor dem Schlaf ist also in der Lage die Generierung von Spindeln im folgenden Schlaf zu modulieren. Bisher ist es lediglich einer kleinen Zahl anderer Studien gelungen, spezifische erfahrungsabhängige Veränderungen im Schlaf-EEG beim Menschen hervorzurufen. So zeigen Kattler et al. (1994), dass eine sechsstündige Stimulation der rechten Hand eine signifikante Erhöhung der Delta-Aktivität an C3 gegenüber C4 hervorruft. In einer anderen Studie mussten Probanden für acht Stunden durch ein virtuelles Labyrinth gehen, wobei eine Version des Labyrinths räumliches Lernen erlaubte, die andere aber nicht. Die Probanden zeigen dabei einen höheren Anteil an S2-Schlaf sowie verstärkte Schlafspindelaktivität nach der Aufgabe mit Lernaspekt als in der Kontrollbedingung (Meier-Koll et al., 1999). Eine dritte Studie, die mit Hilfe von selektiver Schlafdeprivation den Zusammenhang von Schlaf und motorischem Gedächtnis untersucht hat, kam ebenfalls zu dem Schluss, dass vor allem der S2-Schlaf, dessen besonderes Merkmal die Schlafspindeln sind, an dieser Form der Gedächtnisbildung beteiligt ist (Smith und MacNeill, 1994).

In den hier vorgestellten Daten steht ein konsistenter und sehr deutlicher Zuwachs der Spindeldichte um im Mittel 33,5% einer hohen interindividuellen Varianz der Spindeldichte gegenüber. Wie die Korrelation zwischen Lernleistung und Spindeldichte andeutet, könnte diese Varianz möglicherweise mit einer unterschiedlichen Lernfähigkeit der Probanden in Verbindung stehen. Auch eine Reihe anderer Studien haben Zusammenhänge zwischen der Spindelaktivität und verschiedenen Maßen kognitiver Leistung gefunden. So berichten etwa Nader und Smith (2001) eine enge Beziehung zwischen Schlafspindeln und Intelligenz. Fogel et al. (2002) wies einen Anstieg der Schlafspindelzahl nach Durchführung einer motorischen Lernaufgabe nach. Die Arbeitsgruppe von Godbout konnte einen positiven Zusammenhang zwischen Schlafspindeln und implizitem verbalem Gedächtnis (Briere et al., 2000) und einen negativen zwischen Schlafspindeln und räumlicher Orientierung feststellen (Chouinard et al., 2000). Obwohl diese Studien nur Korrelationen berichten können, sprechen die Ergebnisse insgesamt für einen Zusammenhang von Schlafspindeln und kognitiver

Funktion. Schlafspindeln könnten sich in zukünftigen Studien möglicherweise als ein Indikator für kognitive Leistungsfähigkeit herausstellen.

Schlafspindeln werden von Hirnarealen generiert, die nicht direkt mit der Gedächtnisfunktion in Verbindung stehen. Sie kommen aus dem Nucleus reticularis des Thalamus und verbreiten sich über thalamokortikale Verbindungen im Kortex (Steriade et al., 1993b). Die wichtigste Struktur des deklarativen Gedächtnisses ist der Hippokampus. Eine weit verbreitete Annahme ist, dass neue Gedächtnisinhalte vorübergehend im Hippokampus gespeichert werden und im Verlauf eines Zeitintervalls, das Tage bis Monate umfassen kann, durch Repräsentationen im Neokortex ersetzt werden (Squire, 1992; Buzsaki, 1998). Trotzdem scheinen Schlafspindeln und Gedächtnisfunktion miteinander in Verbindung zu stehen. Spindelaktivität (bzw. deren experimentelles Modell, die aufsteigenden thalamokortikalen Antworten) erhöhen die neokortikale Plastizität (Steriade, 2001a; Steriade, 2001b). Außerdem konnten Siapas und Wilson (1998) mit Hilfe von Einzelzellableitungen und lokalen Feldpotentialen zeigen, dass bei Ratten hippocampale 200 Hz Ripples zeitlich korreliert mit neokortikal abgeleiteten Schlafspindeln auftreten. Diese beiden Systeme scheinen daher in einem Zusammenhang zu stehen, möglicherweise über einen gemeinsamen Einfluss aus dem Hirnstamm¹⁶. Andere Studien konnten die hippocampalen Sharpwave-Ripple-Komplexe mit dem Gedächtnis in Verbindung bringen (Chrobak et al., 2000; Draguhn et al., 2000). Während dieser Aktivitätsmuster, die vor allem im Non-REM-Schlaf auftreten, kommt es zu einer Reaktivierung von Neuronen, die während einer vorausgehenden Lernaufgabe ebenfalls aktiviert waren (Buzsaki, 1998; Kudrimoti et al., 1999; Louie und Wilson, 2001). Alle diese Studien wurden allerdings an Ratten durchgeführt, ein Nachweis von Reaktivierungsprozessen beim Menschen steht noch aus. Außerdem wird der Non-REM-Schlaf bei Ratten im Gegensatz zum Menschen nicht in S2 und SWS unterteilt, Spindeln werden bei Ratten sogar als wesentliches Merkmal des SWS angesehen. Zusammengenommen bieten diese Tierexperimente aber ein gutes Modell, um den Zusammenhang zwischen Schlafspindeln und deklarativer Gedächtniskonsolidierung zu beschreiben, auch wenn bisher nur korrelative Hinweise vorhanden sind.

Vorausgehende Studien waren in der Lage, zwei verschiedene Typen von Schlafspindeln anhand von Frequenz- und topographischer Analyse zu unterscheiden.

¹⁶ Eine solche Modulation ist allerdings keine notwendige Voraussetzung für die Spindelaktivität. Spindeln können auch unabhängig, sogar im isolierten Thalamus, auftreten.

Schnellere Spindeln mit einer Frequenz von ca. 14 Hz werden im EEG vor allem an der Position Pz abgeleitet, langsamere mit einer Frequenz von ca. 12 Hz werden vor allem an Fz gefunden. Beide Spindeltypen werden von zwei unterschiedlichen Generatoren erzeugt. Der eine ist im medialen Parietalkortex, der andere im medialen Frontalkortex lokalisiert (Werth et al., 1997; Zygierevicz et al., 1999; Anderer et al., 2001). Da an Cz beide Spindeltypen abgeleitet werden, ist hier die Amplitude im Spindelfrequenzband besonders groß. Die Daten im vorliegenden Experiment zeigen entsprechend die höchste Spindeldichte über Cz. Dass die größte Differenz zwischen Lern- und Zählbedingung an frontalen Ableitungen gefunden wurde, deutet darauf hin, dass vor allem die frontal generierten Spindeln durch diese Art der Gedächtnisaufgabe aktiviert werden.

Der Anstieg der Spindeldichte kann als Anzeichen für eine fortdauernde kortikale Aktivität angesehen werden. Es wäre aber auch denkbar, dass die hippocampale Aktivität im Schlaf nach Lernen bestimmte kortikale Netzwerke darauf vorbereitet, an der folgenden Spindelaktivität teilzunehmen (Sirota et al., 2003; Siapas und Wilson, 1998). Die Spindeln selbst würden dann die notwendigen Voraussetzungen für die Induktion von langfristigen plastischen Prozessen an den Synapsen schaffen, z. B. das Auftreten eines starken Dipols innerhalb der kortikalen Neurone (d. h. eine starke Depolarisation apikaler Dendriten bei gleichzeitiger Hyperpolarisation des Zellsomas), den Einstrom von Ca^{2+} in die kortikalen Dendriten und die Aktivierung der Calcium-Calmodulin-Kinase II (Sejnowski und Destexhe, 2000; Timofeev et al., 2002; Lisman et al., 2002). Die Auffassung, dass nur bestimmte, vorher durch hippocampale Afferenzen depolarisierte Synapsen an der Spindelgenerierung teilnehmen, stimmt auch mit Studien überein, die zeigen, dass Spindeln zwar thalamokortikal generiert werden, aber abhängig vom aktuellen Zustand des Neokortex jeweils unterschiedliche Neurone daran beteiligt sind (Kandel und Buzsaki, 1997).

Die Daten des vorliegenden Experiments können keinen kausalen Zusammenhang von Schlafspindeln und Gedächtniskonsolidierung belegen, da sie nur korrelative Aussagen machen. Da die verwendeten Aufgaben allerdings so ausgewählt wurden, dass sie die gleiche visuelle Stimulation verwenden, kann der gefundene Unterschied in der Spindeldichte nicht auf stimulusbezogene Aspekte der Reizverarbeitung zurückgeführt werden. Auch kognitive Belastung und Ermüdung reichen wahrscheinlich nicht als Erklärung, da sie bei beiden Aufgaben vergleichbar waren. Da sich die verwendeten Aufgaben vor allem in ihrem Langzeitgedächtnisaspekt unterscheiden, sprechen die Daten stark dafür, dass die Generierung von Schlafspindeln und das Langzeitgedächtnis über

einen gemeinsamen Mechanismus im Gehirn verbunden sind. Diese Vermutung wird auch durch die Korrelation zwischen Gedächtnisleistung und Spindelaktivität gestützt. Allerdings weist diese Korrelation, die sowohl vor als auch nach dem Schlaf zu finden war, eher auf einen Zusammenhang zwischen der Lernfähigkeit und der Spindeldichte hin als auf einen zwischen aktueller Gedächtniskonsolidierung und Spindeldichte.¹⁷

Es fällt auf, dass mit dem Anstieg der Schlafspindeldichte nach dem Lernen kein genereller Anstieg der Leistung im Spindelfrequenzband (12–15 Hz) gefunden werden konnte. Das bedeutet, dass die allgemeine Aktivität der spindelgenerierenden Neuronenverbände unverändert geblieben sein muss, ihre Aktivität aber nach dem Lernen eher zu diskreten Spindeln gruppiert wurde. Dieser unerwartete Befund bedarf allerdings noch weiterer experimenteller Bestätigung. Auch in den anderen Frequenzbändern konnte kein Unterschied zwischen den Bedingungen gefunden werden. Eine Stunde intensiven Lernens reicht also anscheinend nicht aus, um deutliche Veränderungen in der Aktivität der Frequenzbänder bis 20 Hz hervorzurufen. Möglicherweise liegt dies daran, dass der Schlaf nicht einfach eine bestimmte oszillatorische Aktivität des Wachzustands wiederholt¹⁸, sondern spezielle Bedingungen herstellt, die die Bearbeitung der neu erworbenen Gedächtnisspuren mit Hilfe schlafspezifischer Mechanismen, wie z. B. der Schlafspindeln, ermöglichen.

¹⁷ Ohne näher auf einen solchen Zusammenhang eingehen zu wollen, sei hier auf die Arbeiten von Nader & Smith (2001) verwiesen, die einen Zusammenhang zwischen Intelligenzquotient und Schlafspindeldichte nachweisen konnten. Briere et al. (2000) fanden außerdem einen Zusammenhang zwischen implizitem Kurzzeitabruf von gelernten Worten und Schlafspindelaktivität.

¹⁸ Beispielsweise eine verminderte Alpha-Aktivität bei gleichzeitig erhöhter Theta-Aktivität, wie sie von Mölle et al. (2002) nach intentionalem Lernen berichtet wurde.

Experiment III – Acetylcholin und schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung¹⁹

Publiziert in: *Gais, S. & Born, J. (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. in press.*

Einleitung

In früheren Experimenten konnte gezeigt werden, dass verschiedene Aspekte des Schlafs Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung nehmen (Stickgold et al., 2001; Maquet, 2001). Insbesondere unterstützen eine Reihe von Untersuchungen die Hypothese, dass im Schlaf eine Verarbeitung neu gelernter Information stattfindet (Buzsaki, 1996; Lee und Wilson, 2002). Vor allem der SWS scheint an einer solchen Verarbeitung beteiligt zu sein. Bei Ratten konnte eine Reaktivierung neuronaler Aktivitätsmuster in hippocampalen CA1-Neuronen im SWS nach dem Lernen einer räumlichen Gedächtnisaufgabe gefunden werden (Skaggs und McNaughton, 1996; Nadasdy et al., 1999). Beim Menschen wird das deklarative Gedächtnis für Wortpaare und räumliche Anordnungen, dessen Funktion vom Hippokampus abhängt (Squire und Zola-Morgan, 1991), durch SWS-reiche Schlafperioden im Vergleich zu REMS-reichem Schlaf oder Wachperioden verbessert (Plihal und Born, 1997; Fowler et al., 1973). Nondeklaratives Gedächtnis wird vor allem durch REMS-reichen Schlaf gefördert (Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002).

Es ist auffällig, dass während des SWS, die cholinerge Aktivität der Neurone des basalen Vorderhirns und des Tegmentums, deren Axone in den gesamten Neokortex ziehen, ihr absolutes Minimum erreicht, während sie im Wachzustand und im REMS besonders hoch ist (Marrosu et al., 1995; Pace-Schott und Hobson, 2002). Ausreichend hohe cholinerge Aktivität wird aber im Allgemeinen als Voraussetzung für die Gedächtnisfunktion angesehen: Eine Reduktion der cholinergen Aktivität, z. B. auf Grund einer Alzheimer-Demenz oder experimentell durch Gabe eines cholinergen Rezeptorantagonisten wie Scopolamin verursacht, beeinträchtigt die Gedächtnisfunktion (Coyle et al., 1983; Sitaram et al., 1978; Iversen, 1998). Andererseits kann eine Verbesserung des Gedächtnisses nach Gabe des Acetylcholinesterasehemmers Physostigmin festgestellt

¹⁹ Die Daten für Experiment III entstanden teilweise unter Mitwirkung von Boris Scharf.

werden, der den cholinergen Tonus erhöht, indem er den ACh-Abbau reduziert (Davis et al., 1978; Santucci et al., 1989). Eine Blockade der cholinergen Aktivität im REMS mit Hilfe von Scopolamin führt zu einer verschlechterten Gedächtniskonsolidierung im Vermeidungslernen bei Ratten (Smith et al., 1991). Der Gedächtnisabruf scheint dagegen durch Scopolamin nicht beeinträchtigt zu werden (Hasselmo und Wyble, 1997). Studien, die den Zusammenhang des niedrigen cholinergen Tonus im SWS mit der Gedächtniskonsolidierung untersuchen, gibt es bisher nicht.

Ein Modell, das von Buzsaki (1996; 1989) und Hasselmo (1999) aufgestellt wurde, geht davon aus, dass während der Sharpwave-Aktivität des SWS neu erworbene deklarative Gedächtnisinhalte, die im Hippokampus gespeichert wurden, reaktiviert und in neokortikale Netzwerke integriert werden. Von diesem Vorgang wird angenommen, dass er eine Unterdrückung der cholinergen Aktivität voraussetzt (Buzsaki, 1986), wodurch die Inhibition exzitatorischer Feedback-Synapsen in der CA3-Region des Hippokampus und efferenter Projektionen aus der CA3- in die CA1-Region, den entorhinalen Kortex und den Neokortex aufgehoben wird (Hasselmo et al., 1995). Feedforward-Neurone, die aus dem Neokortex kommen und in den Hippokampus ziehen, sind hiervon nicht betroffen (Valentino und Dingledine, 1981). Das Modell sagt voraus, dass ein erhöhtes Niveau cholinergischer Aktivität im SWS die Verarbeitung von Gedächtnisinhalten im Schlaf verhindert. Ziel der hier vorliegenden Studie ist es, die Hypothese zu testen, dass eine Erhöhung des cholinergen Tonus in der SWS-reichen ersten Nachthälfte – anders als im Wachzustand – die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte stört. Um die Spezifität dieses Effekts zu überprüfen, wurden eine deklarative und eine nondeklarative Gedächtnisaufgabe ausgewählt. Zusätzlich wurden Probanden getestet, die zwischen Lernen und Abrufprüfung wach bleiben mussten.

Methoden

Probanden. 29 Männer im Alter von 18 bis 35 Jahren nahmen an den Experimenten teil. Die Probanden wurden vor dem Experiment untersucht und wiesen keine chronischen oder akuten Krankheiten auf und nahmen keine Medikamente. Alle Probanden waren Nichtraucher. Sie waren instruiert, an den Versuchstagen ausreichend geschlafen zu haben, morgens regulär aufzustehen und ab mittags kein Koffein mehr zu sich zu nehmen. Probanden, die an der Schlafbedingung teilnahmen, absolvierten vorher eine Probenacht, in der sie sich an das Schlafen unter Laborbedingungen gewöhnen konnten.

Versuchsdesign und Ablauf. Die Probanden kamen jeweils an zwei Versuchstagen abends ins Labor. Nach dem Anlegen von zwei Venenverweilkanülen und EEG-Elektroden zur Polysomnographie lernten sie von 22:00–22:30 Uhr zwei Gedächtnisaufgaben. Um 23:00 Uhr ging die Schlafgruppe (n = 18) ins Bett, das Licht wurde gelöscht, und nach durchschnittlich 15 min schliefen die Probanden ein. Drei Stunden nach dem Einschlafen wurden sie wieder geweckt. Die Abrufprüfung fand 30 min nach dem Wecken gegen 2:45 Uhr statt. Die Wachgruppe (n = 11) lernte ebenfalls von 22:00–23:00 Uhr, blieb dann aber bis zur Abrufprüfung um 2:45 Uhr unter Aufsicht wach. Zu Beginn jeder Testung wurden die Probanden aufgefordert, ihren aktuellen Zustand auf folgenden 5-Punkte Ratingskalen zu beschreiben: „schläfrig“, „aktiviert“, „angespannt“, „müde“, „gelangweilt“, „motiviert“ und „konzentriert“. In der Schlafbedingung wurden sie morgens zusätzlich aufgefordert, ihre Schlafqualität einzuschätzen.

Lernaufgaben. Es wurden eine deklarative (hippokampusabhängige) und eine nondeklarative (hippokampusunabhängige) Lernaufgabe verwendet, von denen bekannt ist, dass sie unterschiedlich von SWS- bzw. REMS-reichem Schlaf profitieren (Plihal und Born, 1997). Bei der deklarativen Aufgabe handelte es sich um eine Wortpaarassoziationsaufgabe, bei der die Probanden 40 Paare von semantisch verbundenen Worten (z. B. Auto – Scheinwerfer) lernen mussten. Um Primacy- und Recencyeffekte zu vermeiden, wurden jeweils 4 zusätzliche Wortpaare am Anfang und am Ende des Tests eingeschoben, die nicht ausgewertet wurden. Die Präsentation erfolgte auf einem Computerbildschirm für jedes Paar einzeln mit einer Darstellungsdauer von 5 s und einem Interstimulusintervall von 100 ms. Nach dem Lerndurchgang fand sofort eine Abfrage statt, bei der das erste Wort jedes Paares auf dem Bildschirm präsentiert wurde und das zweite vom Probanden genannt werden musste. Nach jeder Antwort wurde das korrekte Wort noch einmal für 2 s angezeigt, um den Probanden zu ermöglichen, ihr Gedächtnis zu korrigieren. Probanden, die nicht mindestens 60 % (24) korrekte Antworten erreichten, mussten die Abfrage so oft wiederholen, bis sie das Kriterium erreichten²⁰. Der Abruf nach dem Schlaf- bzw. Wachintervall erfolgte auf gleiche Weise.

Für die prozedurale Spiegelzeichenaufgabe mussten die Probanden verschiedene Figuren, die nur in einem Spiegel zu sehen waren, mit einem Stift so schnell und so genau wie möglich nachzeichnen. Die Figuren bestanden aus 0,8 cm breiten Linien und

²⁰ Es ist zu beachten, dass es durch die Anzeige der korrekten Worte nach der Antwort zu einer Verbesserung der Abrufleistung zwischen dem Lernen und dem Abruf nach dem Behaltensintervall kommt.

erforderten jeweils 25–27 Richtungswechsel. Als Fehler zählte dabei jedes Verlassen der Linie mit dem Stift. Fehler konnten automatisch registriert werden, da der Stift lichtsensitiv war und die Figur von unten beleuchtet wurde. Als Leistungsindikator wurden Fehlerzahl und Gesamtzeit zum Nachzeichnen jeder Figur bestimmt. Vor dem eigentlichen Lernen mussten die Probanden die Aufgabe an einer einfachen Figur (Stern) so lang üben, bis sie diese in weniger als 30 s mit unter 12 Fehlern nachzeichnen konnten. Anschließend mussten die Probanden neue Figuren nachzeichnen. Dafür standen zwei unterschiedliche Sets mit jeweils sechs eckigen bzw. runden Figuren zur Verfügung, die in balancierter Reihenfolge verwendet wurden. Gesamtzeit und Fehlerzahl wurden für alle sechs Figuren gemittelt. Beim Abruf nach dem Konsolidierungsintervall mussten die Probanden erst zum Üben einmal den Stern nachzeichnen, danach wieder die sechs Figuren in randomisierter Reihenfolge.

Substanz. Ab dem Einschlafzeitpunkt (Schlafgruppe) bzw. ab 23:15 Uhr (Wachgruppe) wurde den Probanden über 2 h entweder 0,75 mg Physostigmin, gelöst in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung, oder nur 50 ml Kochsalzlösung (Placebo) infundiert. Die Infusion erfolgte bei der Schlafgruppe über ein 3 m langes Schlauchsystem aus dem Nachbarraum, ohne die Probanden zu stören. Die Substanzen wurden in randomisierter und balancierter Reihenfolge verabreicht. Die Studie wurde als Doppelblindstudie durchgeführt. Die Konzentration der Substanz wurde so bestimmt, dass mögliche Nebenwirkungen (z. B. Speichelfluss, niedriger Puls) nicht auftraten und auch der Einfluss auf den Schlaf möglichst gering gehalten wurde. In Vorstudien rief eine Dosis von 1 mg / 2 h schon deutliche Veränderungen des Schlafmusters hervor (häufiges Erwachen bzw. ein höherer Anteil an REMS). Andererseits wurden Dosen von weniger als 0.75 mg / 2 h als zu niedrig angesehen, um wirksam zu sein. Die Probanden erhielten vor dem Einschlafen bzw. um 23:00 Uhr eine Tablette mit 10 mg Butylscopolamin (Buscopan®) bzw. Placebo, um periphere Nebenwirkungen zu minimieren bzw. eine Vergleichbarkeit mit früheren Studien zu gewährleisten. Butylscopolamin ist ein cholinergischer Antagonist, der die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. In standardisierten Interviews wurden die Probanden nach Nebenwirkungen und nach ihrer Vermutung, worum es sich bei der Substanz gehandelt hat, befragt. Die Dauer der Infusion von 2 h wurde auf Grund der 20- bis 30-minütigen Halbwertszeit von Physostigmin (Aquilonius und Hartvig, 1986) so bestimmt, dass die Substanz während der gesamten ersten Nachthälfte (23:00–2:00 Uhr) wirksam war, bei der Abrufprüfung, die 1.5 h nach dem Ende der Infusion stattfand, aber schon nicht mehr wirksam war. In einem zusätzlichen Kontrollexperiment haben 12 Probanden nach

dem Lernen eine einzelne Tablette mit Butylscopolamin (10 mg oder Placebo in randomisierter, balancierter Reihenfolge) vor dem Schlaf erhalten. Der Versuchsablauf entsprach ansonsten dem des Hauptexperiments.

Schlafaufzeichnung, Hormonparameter und Statistik. In der Schlafgruppe wurden das EEG an den Positionen C3 und C4, das horizontale und vertikale EOG, sowie das EMG am Kinn aufgezeichnet, um die Schlafstadien bestimmen zu können. Die Auswertung der Schlafdaten erfolgte durch zwei unabhängige Beurteiler nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968). Bei Uneinigkeit der beiden Beurteiler wurde ein dritter hinzugezogen. Zusätzlich wurde die Anzahl der im S2 auftretenden Schlafspindeln gezählt.

Während des Experiments wurde halbstündlich Blut zur Bestimmung von Kortisol und Noradrenalin entnommen. Die Blutabnahme erfolgte über lange Plastikschläuche, ohne den Schlaf der Probanden zu stören. Die Proben wurden sofort zentrifugiert und Serum und Plasma wurden bei -20 °C bis zur Bestimmung gelagert. Kortisol wurde mit einem Enzymimmunoassay (Enzymun-Test Cortisol, Roche Diagnostics, Mannheim) aus dem Blutserum bestimmt. Periphere Noradrenalin Spiegel wurden bei 14 Probanden aus EDTA-Plasma mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (Waters, Milford, MA, USA) mit elektrochemischer Detektion bestimmt. Die statistische Auswertung beruhte auf Varianzanalysen mit zwei Messwiederholungsfaktoren (Placebo/Verum und Prä-/Posttest) und einem Gruppenfaktor (Schlaf/Wach). Einzelne Bedingungen wurden mit t-Tests für Messwiederholungen verglichen. Die Analysen der Schlafgruppe wurden an einer Subgruppe von $n = 11$ Probanden durchgeführt, die keine Veränderung der Schlafparameter zeigten. Es werden jedoch trotzdem zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtgruppe berichtet.

Ergebnisse

Der Einfluss von Physostigmin auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass während des Schlafs die Konsolidierung deklarativen Gedächtnisses unter Physostigmin deutlich schlechter ist, als unter Placebo. In der Schlafbedingung brauchten die Probanden durchschnittlich $1,6 \pm 0,3$ bzw. $1,7 \pm 0,3$ ($M \pm SEM$ für Placebo bzw. Physostigmin) Durchgänge, um das 60 % Lernkriterium zu erreichen ($p > 0.5$). Die Anzahl der anfänglich gelernten Wortpaare war ebenfalls in beiden Bedingungen vergleichbar ($26,6 \pm 1,3$ vs. $28,2 \pm 1,7$ Wortpaare,

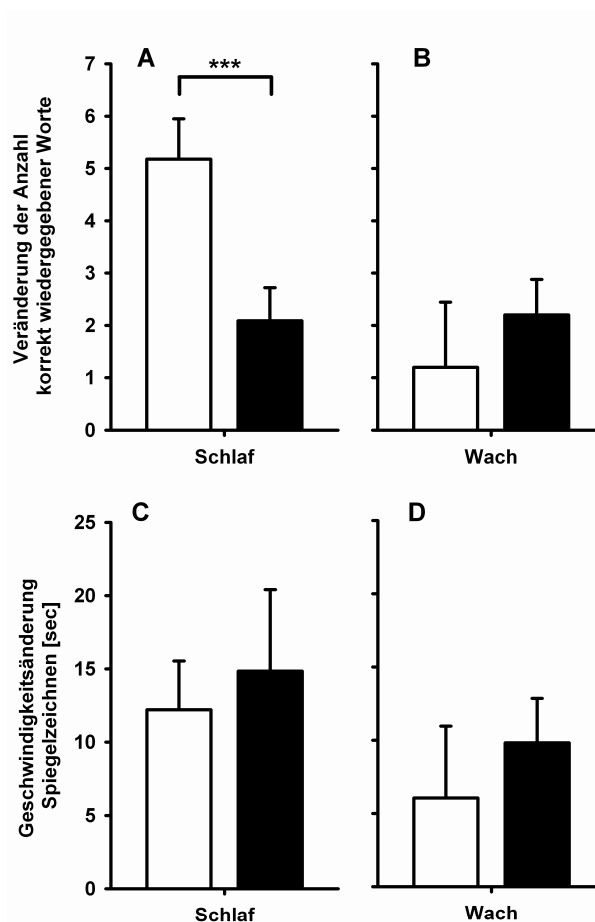


Abbildung 15. Gedächtnisleistung nach Placebo- und Physostigmingabe im Schlaf bzw. Wachzustand. Die Gedächtniskonsolidierung wird hier als Veränderung der Leistung zwischen Lernen und Abrufsitzung dargestellt. (A, B) Wie erwartet erinnerten die Probanden unter Placebogabe (weiße Säulen) nach dem Schlaf der ersten Nachthälfte deutlich mehr Wortpaare als nach der Wachbedingung ($p < 0,001$). Die Gabe von Physostigmin (schwarze Säulen) verhinderte diese schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung vollständig ($p < 0,001$). Im Wachzustand hatte Physostigmin keine Wirkung auf die Gedächtniskonsolidierung ($p > 0,40$). (C, D) Nondeklarative Gedächtnisinhalte (Spiegelzeichen) wurden durch die Physostigmingabe weder im Schlaf noch im Wachzustand signifikant beeinflusst ($p > 0,40$).

$p > 0,25$). Nach dem Schlaf verbesserte sich die Leistung – wie in vorangegangenen Studien – um durchschnittlich $5,2 \pm 0,8$ Wortpaare nach Placebogabe. Nach Physostigmingabe verbesserte sie sich dagegen nur um $2,1 \pm 0,6$ Wortpaare ($p < 0,001$, Abbildung 15A). Diese Abnahme der Abrufleistung entspricht einem kompletten Verlust der schlafabhängigen Verbesserung der Gedächtnisleistung verglichen mit der Wachbedingung unter Placebobedingungen (siehe unten). Die Gabe von Butylscopolamin allein hat keinen Einfluss auf die Konsolidierung im Schlaf (Lernen: $27,3 \pm 0,6$ Worte unter Butylscopolamin vs. $29,6 \pm 0,7$ Worte unter Placebo; Anstieg nach dem Schlaf: $5,0 \pm 1,1$ Worte unter Butylscopolamin vs. $4,2 \pm 0,7$ Worte unter Placebo; $p > 0,35$).

Die Konsolidierung nondeklarativer Gedächtnisinhalte wurde dagegen durch Physostigmin nicht verschlechtert (Abbildung 15C). Vor dem Schlaf benötigten die Probanden $68,2 \pm 5,5$ s (Placebo) und $73,5 \pm 9,1$ s (Physostigmin), um die Figuren nachzuzeichnen ($p > 0,60$). Der Geschwindigkeitszuwachs war in beiden Bedingungen vergleichbar ($12,2 \pm 3,3$ s und $14,2 \pm 5,6$ s, $p > 0,75$). Die Fehlerzahl lag vor dem Schlaf bei $4,2 \pm 1,0$ bzw. $7,2 \pm 2,6$ ($p > 0,10$) und sank nach dem Schlaf um $1,2 \pm 0,5$ unter Placebo und um $3,8 \pm 1,5$ unter Physostigmin ($p > 0,12$).

Die Ergebnisse der Gesamtgruppe ($n = 18$), die auch die Probanden enthält, die unter Physostigmin eine veränderte Schlafarchitektur aufwiesen (siehe unten), sind denen der Probanden mit ungestörtem Schlaf sehr ähnlich. Die Gesamtgruppe benötigte unter Placebo $1,5 \pm 0,4$ bzw. unter Physostigmin $1,7 \pm 0,3$ Durchgänge, um das 60 % Kriterium beim Lernen zu erreichen ($p > 0,25$). Die Anzahl gelernter Worte betrug $26,8 \pm 0,9$ bzw. $28,2 \pm 1,1$ ($p > 0,15$). Die Abrufleistung nach dem Schlafintervall stieg in der Placebo-Bedingung um $5,4 \pm 0,7$ Worte an, in der Physostigmin-Bedingung dagegen nur um $2,6 \pm 0,4$ Worte ($p < 0,001$). In der Spiegelzeichenaufgabe unterschieden sich die Geschwindigkeit vor dem Lernen (Placebo vs. Physostigmin: $71,1 \pm 4,7$ s vs. $67,8 \pm 6,0$ s, $p > 0,70$) und der Geschwindigkeitszuwachs nach dem Schlaf ($15,5 \pm 3,3$ s vs. $11,8 \pm 3,6$ s; $p > 0,50$) nicht zwischen den Bedingungen. Die Fehlerzahl (beim Lernen: $4,8 \pm 0,7$ vs. $6,8 \pm 1,6$; $p > 0,20$) war nach Physostigmin etwas stärker reduziert ($3,2 \pm 1,0$) als nach Placebo ($1,4 \pm 0,5$; $p = 0,10$).

Der Einfluss von Physostigmin auf Schlafparameter und Hormone

In den 11 Probanden, die für die Analyse ausgewählt wurden, unterscheiden sich die Schlafparameter nicht zwischen der Placebo und Physostigmin-Bedingung. Wach: $2,3 \pm 1,4$ % vs. $1,0 \pm 0,4$ %; $p > 0,30$; S1: $11,4 \pm 3,4$ % vs. $11,7 \pm 2,9$ %; $p > 0,90$; S2: $47,5 \pm 4,4$ % vs. $50,3 \pm 3,0$ %; $p > 0,60$; S3: $14,3 \pm 2,2$ % vs. $13,5 \pm 1,5$ %; $p > 0,60$; S4: $11,6 \pm 2,4$ % vs. $10,2 \pm 1,6$ %; $p > 0,35$; REMS: $11,4 \pm 2,5$ % vs. $12,4 \pm 1,9$ %; $p > 0,70$. In der Gesamtgruppe ($n = 18$) zeigt sich allerdings eine Reduktion der Schlaftiefe bei Physostigmin-Gabe, die sich in einem geringeren Anteil an SWS ausdrückt (S3: $14,4 \pm 1,7$ % vs. $11,1 \pm 2,5$ %; $p < 0,05$; S4: $15,7 \pm 2,0$ % vs. $10,0 \pm 1,4$ %; $p < 0,01$). Es gab keine Unterschiede in den anderen Schlafstadien (Wach: $1,8 \pm 0,9$ % vs. $2,4 \pm 0,9$ %; $p > 0,50$; S1: $10,4 \pm 2,5$ % vs. $14,7 \pm 2,9$ %; $p > 0,15$; S2: $43,5 \pm 2,9$ % vs. $47,3 \pm 2,9$ %; $p > 0,30$; REMS: $13,0 \pm 1,7$ % vs. $13,3 \pm 1,6$ %; $p > 0,80$). Die Anzahl an Schlafspindeln pro 30-s-Epoche S2 stieg unter Physostigmin-Gabe signifikant an ($1,53 \pm 0,13$ vs.

$1,89 \pm 0,20$; $p < 0,05$). Dieser Anstieg der Spindeldichte war nicht mit der Gedächtnisleistung korreliert ($r = -0,24$, $p > 0,35$).

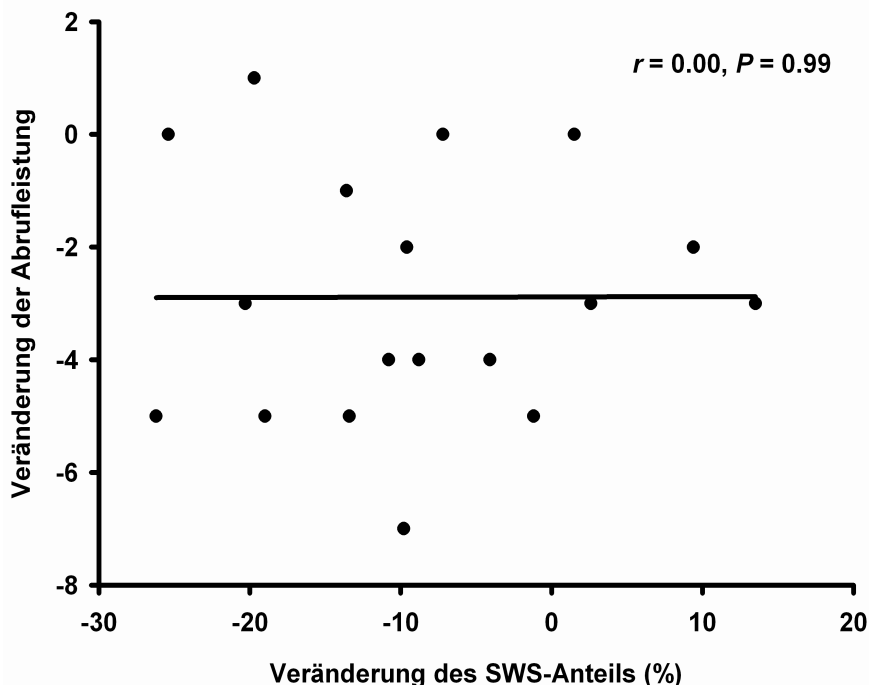


Abbildung 16. Korrelation zwischen der Veränderung des Anteils an SWS und der Veränderung in der Abrufleistung nach Physostigmingabe verglichen mit Placebogabe in der Gesamtgruppe ($n = 18$). Obwohl die meisten Probanden eine Verminderung des SWS-Anteils zeigten, ist diese nicht mit der Verminderung der Gedächtnisleistung korreliert. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass der Einfluss von Physostigmin auf die Schlafarchitektur und auf das Gedächtnis über unterschiedliche Mechanismen vermittelt wird.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der verminderten Schlaftiefe und der reduzierten Gedächtniskonsolidierung unter Physostigmingabe näher zu untersuchen, wurde für die Gesamtgruppe ($n = 18$) die Korrelation beider Maße berechnet. Diese Analyse zeigte keinen Zusammenhang ($r = 0,00$; $p = 0,99$; Abbildung 16). Auch die subjektiven Einschätzungen der Schlafqualität und der anderen subjektiven Skalen einschließlich „müde“ und „schläfrig“ vor und nach dem Schlaf sowie „ausgeschlafen“ nach dem Schlaf unterschieden sich nicht zwischen Placebo- und Physostigminbedingung ($p > 0,50$). Die Probanden gaben auch keine nennenswerten Nebenwirkungen an und waren nicht in der Lage, korrekt einzuschätzen, ob sie Physostigmin oder Placebo erhalten hatten. Ihre Einschätzung ging nicht über das Zufallsniveau hinaus ($p > 0,65$).

Da vorangegangene Studien gezeigt haben, dass die SWS-gebundene Gedächtniskonsolidierung durch Kortisol unterdrückt werden kann (Plihal und Born, 1999b), wurden ebenfalls die Kortisolspiegel im Blut bestimmt. Es wurde jedoch kein Unterschieden zwischen den beiden Bedingungen gefunden (Abbildung 17). Die durchschnittlichen Serumkortisolwerte lagen während des Lernens bei $3,07 \pm 0,5$ vs. $0,35 \pm 0,05$ mg/dl, im Schlaf bei $1,96 \pm 0,31$ vs. $1,94 \pm 0,30$ mg/dl und bei der Abrufprüfung bei $10,96 \pm 1,42$ vs. $9,60 \pm 0,72$ mg/dl ($p > 0,25$). Als Indikator der katecholaminergen Aktivität, von der ebenfalls bekannt ist, dass sie die Gedächtniskonsolidierung beeinflusst (McGaugh und Roozendaal, 2002), wurden die peripheren Noradrenalinspiegel bestimmt. Diese waren ebenfalls in beiden Bedingungen vergleichbar. Sie lagen für Placebo vs. Physostigmin bei 144 ± 15 vs. 148 ± 10 pg/ml während des Lernens, bei 102 ± 11 vs. 100 ± 8 pg/ml während des Schlafs und bei 191 ± 17 vs. 201 ± 17 pg/ml während der Abrufprüfung ($p > 0,75$).

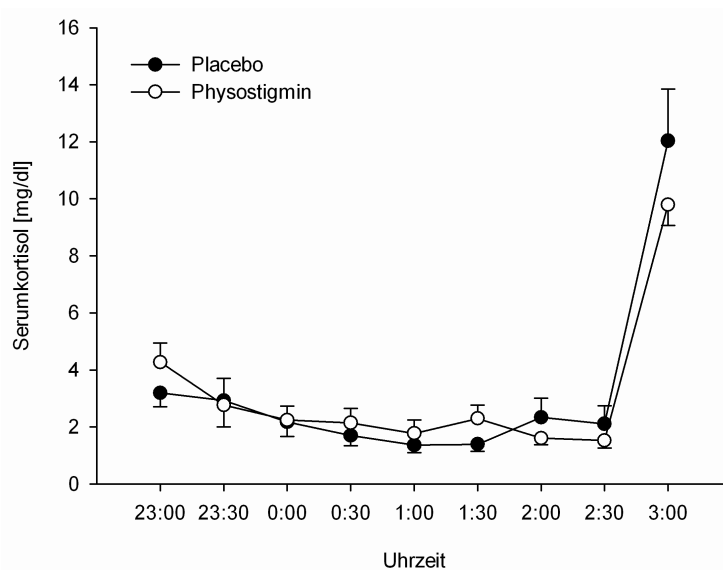


Abbildung 17. Serumcortisol im Schlaf unter Placebo- und Physostigmingabe. Die beiden Bedingungen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Die mit 23:00 Uhr bezeichnete Messung fand direkt vor dem Einschlafen statt, die mit 3:00 Uhr bezeichnete Probe wurde nach dem Aufstehen abgenommen.

Gedächtniseffekte von Physostigmin während des Wachzustands

In den Wachkontrollexperimenten wurde den Probanden ebenfalls Physostigmin oder Placebo gegeben, sie wurden aber zwischen Lernen und Abruf wach gehalten. Unter dieser Bedingung führte eine Erhöhung des zentralen cholinergen Tonus nicht zu einer Verminderung der Gedächtnisleistung, sondern zu einer leichten, nicht signifikanten Verbesserung (Abbildung 15B). Die Probanden lernten durchschnittlich $28,8 \pm 1,1$ vs.

28,6 ± 1,1 Worte (Placebo vs. Physostigmin). Während des Abrufs nach dem Wachintervall erinnerten sie durchschnittlich 1,2 ± 1,3 vs. 2,2 ± 0,7 Worte mehr ($p > 0.40$).

Das prozedurale Gedächtnis wurde durch Physostigmin ebenfalls nicht beeinflusst. Weder die Geschwindigkeit noch die Fehlerzahl unterschieden sich zwischen den Bedingungen (siehe Abbildung 15D). Die durchschnittliche Geschwindigkeit vor dem Behaltensintervall betrug 67,72 ± 7,60 s vs. 73,45 ± 4,34 s (Placebo vs. Physostigmin). Nach dem Wachintervall waren die Probanden um 6,06 ± 4,90 s vs. 9,82 ± 3,04 s schneller als während des Lernens ($p > 0,50$). Die durchschnittliche Fehlerzahl betrug beim Lernen 5,20 ± 0,88 vs. 5,32 ± 1,21 und war beim Abruf um 1,56 ± 0,41 vs. 1,78 ± 0,76 reduziert ($p > 0,81$).

Der selektive Einfluss von Physostigmin auf schlafabhängige deklarative Gedächtniskonsolidierung wurde durch eine Varianzanalyse bestätigt, welche die Daten der Schlaf- und der Wachgruppe enthielt. Sie ergab einen signifikanten pre/post-Effekt ($p < 0.001$) und eine Interaktion pre/post × Schlaf ($p < 0.05$). Dies entspricht den Befunden vorangegangener Untersuchungen, die eine bessere Gedächtnisleistung nach Schlaf als nach Wachheit festgestellt haben. Zusätzlich gab es eine signifikante Dreifachinteraktion der Faktoren Substanz, pre/post und Schlaf ($p < 0.01$), die einen unterschiedlichen Einfluss von Physostigmin während des Schlafs und des Wachzustands anzeigt. Für die Spiegelzeichenaufgabe wurde nur ein signifikanter pre/post-Effekt gefunden ($p < 0.001$ für Geschwindigkeit und Fehlerzahl). Alle anderen Haupteffekte und Interaktionen waren nicht signifikant ($p > 0.40$ für Geschwindigkeit, $p > 0.15$ für Fehlerzahl).

Diskussion

Die hier vorliegenden Daten zeigen, dass die schlafabhängige Verbesserung des hippocampusabhängigen, deklarativen Gedächtnisses – die in früheren Studien beschrieben wurde und hier repliziert werden konnte – nicht auftritt, wenn der zentralnervöse cholinerge Tonus durch die Gabe von Physostigmin während einer Periode SWS-reichen, frühen Schlafs angehoben wird. Während einer Wachperiode hat Physostigmin keinen entsprechenden negativen Effekt. Die Konsolidierung einer Aufgabe hippocampus-unabhängigen, prozeduralen Gedächtnisses wurde durch Physostigmin weder im Schlaf noch im Wachzustand beeinträchtigt. Damit entspricht das vorliegende Ergebnis den Vorhersagen, die aus dem Modell des hippocampo-neokortikalen Dialogs abgeleitet werden können (Buzsaki, 1996; Hasselmo, 1999). Dieses nimmt an, dass ACh ein

wesentlicher Modulator des Informationsflusses zwischen Hippokampus und Neokortex darstellt (Hasselmo und Bower, 1993). Im Wachzustand werden hippokampo-neokortikale Feedback-Synapsen durch hohe ACh-Spiegel inhibiert, während der kortiko-hippokampale Informationsfluss nicht behindert wird (Hasselmo et al., 1995). Dadurch ist die Aufnahme neuer Information in den Hippokampus möglich. Im SWS (wie auch im ruhigen Wachzustand bei Nagetieren) wird die cholinerge Hemmung aufgehoben (Marrosu et al., 1995). Dadurch sind hippokampale Feedback-Synapsen nicht mehr inhibiert und insbesondere die kurzen, hochamplitudigen Sharpwaves können sich über den entorhinalen Kortex in den Neokortex ausbreiten (Hasselmo et al., 2000). Es wurde vorgeschlagen, dass dieser Vorgang eine Grundlage für die Integration neuer Information in vorhandene neokortikale Netzwerke darstellt (Buzsaki, 1996; McClelland et al., 1995). Obwohl die hier vorliegenden Daten diese Theorie unterstützen, darf deren konzeptuelle Natur nicht vergessen werden, die in wesentlichen Aspekten weiterer experimenteller Bestätigung bedarf.

Während die Gabe von Physostigmin nach einem Lernvorgang beim Menschen bisher nicht untersucht wurde, gibt es einige Studien an Ratten, die ein verbessertes Langzeitgedächtnis finden, wenn Physostigmin sofort nach dem Lernen gegeben wird (Power et al., 2003). Diese Studien verwenden allerdings vor allem Aufgaben, wie z. B. das passive Vermeidungslernen, das weniger von der Funktion des Hippokampus abzuhängen scheint. Außerdem wurde in diesen Studien nicht kontrolliert, ob die Tiere wach waren oder schliefen. Sie sind daher kaum mit den hier vorliegenden Daten zu vergleichen. Obwohl Physostigmin hier nur während des Schlafs wirksam war, schließt dieses Ergebnis nicht aus, dass Physostigmin möglicherweise im Wachzustand einen positiven Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung haben kann.

SWS wird vor allem über das Auftreten von langsamen, hochamplitudigen EEG-Wellen definiert. Gleichzeitig treten aber auch andere Veränderungen auf, u. a. eine Modulation der cholinergen Aktivität. Vorausgegangene Studien führten zu der Vorhersage, dass erhöhte ACh-Spiegel im SWS die Konsolidierung deklarativen Gedächtnisses stört. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der zentralnervösen ACh-Spiegel wirklich zu einer Störung der Gedächtnisfunktion führt. Es ist allerdings nicht möglich mit diesen Versuchen am Menschen Aussagen über den zu Grunde liegenden Wirkmechanismus zu machen. Einige der möglichen vermittelnden Faktoren konnten ausgeschlossen werden, z. B. Schlaftiefe (durch die Verwendung von Probanden mit vergleichbarer Schlaftiefe in beiden Bedingungen), periphere Noradrenalin Spiegel und subjektive Müdigkeit.

Da ACh an der Regulation der Schlafstadien beteiligt ist (Hobson et al., 1998), führt eine Erhöhung der ACh-Verfügbarkeit im Allgemeinen zu einer Änderung des Schlafstadiums von Non-REM-Schlaf zu REMS und Wachheit (Sitaram et al., 1976). Eine Dissoziation der cholinergen Einflüsse auf Schlaf und Gedächtnis lässt sich daher nur schwer erreichen. Eine Reihe von Gründen spricht aber für einen direkten cholinergen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung in dieser Studie. Zum einen wurde die Dosis der Substanz so gewählt, dass nur ein geringer Einfluss auf den Schlaf auftrat. In Vorstudien führte eine nur geringfügige Erhöhung der verabreichten Menge zu einem deutlichen, lang anhaltenden Anstieg des REMS-Anteils. Außerdem traten Schlafspindeln nach Physostigmingabe mit signifikant höherer Dichte auf. Da die thalamokortikalen Mechanismen, die der Spindelgenerierung zu Grunde liegen, zu einer verbesserten Gedächtniskonsolidierung führen sollten (Sejnowski und Destexhe, 2000; Gais et al., 2002a), kann davon ausgegangen werden, dass die gefundene Abnahme der Konsolidierung unter Physostigmin auf hippocampale und nicht auf thalamokortikale Einflüsse zurückzuführen ist. Des Weiteren ist das Muster der Ergebnisse in einer Teilgruppe der Probanden, die keine Störungen des Schlafs zeigte, mit dem der Gesamtgruppe identisch, und die Gedächtnisverschlechterung ist nicht mit der Abnahme des SWS korreliert, d. h. die beiden Faktoren sind voneinander unabhängig. Es scheint daher angemessen, den Verlust eines kleinen Anteils an SWS als Ursache der verminderten Gedächtniskonsolidierung unter Physostigmin auszuschließen.

Das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen der Menge an SWS und der Gedächtnisleistung mag überraschend sein, ist aber konsistent mit früheren Studien (Smith, 2001; Peigneux et al., 2001). Er kann erklärt werden, wenn der SWS als nicht hinreichende Voraussetzung der Gedächtniskonsolidierung angesehen wird. Eine ausreichende Menge an SWS tritt immer auf, unabhängig davon, ob Lernen stattgefunden hat. Der Anteil an SWS wird daher nach Lernvorgängen nicht erhöht, und eine Erhöhung des SWS-Anteils führt bei normalen Probanden nicht zu einer Verbesserung (Gais et al., 2002a; Meier-Koll et al., 1999). Nur wenn große Teile des SWS fehlen, kommt es zu einer Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung (Plihal und Born, 1997; Fowler et al., 1973). Andererseits, wenn das hippocampale Replay durch Physostigmin unterbunden wurde, sollte auch eine Unterdrückung des SWS (auf neokortikaler Ebene) ohne weiteren Effekt bleiben. Eine Korrelation von SWS und Gedächtniskonsolidierung wäre demnach auch nicht zu erwarten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Veränderungen der Neurotransmitteraktivität zwischen Schlaf und Wachzustand eine funktionelle Bedeutung zu haben scheinen. Wie vorhergesagt ist die Unterdrückung der cholinergen Aktivität im SWS eine notwendige Voraussetzung für das Auftreten schlafabhängiger Gedächtniskonsolidierung. Dieser Befund impliziert auch, dass die abendliche Gabe von Acetylcholinesterasehemmern bei Alzheimerpatienten überdacht werden sollte.

Zusammenfassende Diskussion

Eine Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung durch Schlafperioden ist schon seit langem bekannt (Jenkins und Dallenbach, 1924). Vor der Unterscheidung von deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis durch Squire (1986), wirkten aber eine Reihe von Befunden widersprüchlich. So konnte nicht erklärt werden, warum RSD in den meisten Humanstudien – die deklarative Gedächtnisaufgaben verwendeten – unwirksam blieb (Vertes und Eastman, 2000). Erst in den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass Schlafperioden die Konsolidierung deklarativen und nondeklarativen Gedächtnisses unterschiedlich beeinflussen (Plihal und Born, 1997). Besonders auffällig ist, dass SWS- und REMS-reicher Schlaf nicht auf alle Formen des Gedächtnisses gleich wirken. Ein positiver Einfluss des REMS auf prozedurales Gedächtnis wurde bisher nur für eine motorisch-prozedurale Spiegelzeichenaufgabe und für Wortstamm-Priming nachgewiesen. Außerdem wurde die visuell-prozedurale Gedächtniskonsolidierung einer Diskriminationsaufgabe durch RSD gestört. Die Methode der RSD kann aber auf Grund ihrer unspezifischen Effekte nicht als aussagekräftig angesehen werden (Born und Gais, 2000). Experiment I konnte zeigen, dass diese visuelle Diskriminationsaufgabe im Gegensatz zu anderen nondeklarativen Aufgaben den REMS-reichen Schlaf der ersten Nachthälfte benötigt. Es handelt sich auch um die erste Gedächtnisaufgabe, von der gezeigt werden konnte, dass ein Lernzuwachs nur nach einer Schlafperiode auftritt. Zusätzlich zum SWS-reichen Schlaf der ersten Nachthälfte trägt allerdings auch der Schlaf der zweiten Nachthälfte zur Konsolidierung des Gedächtnisses bei (siehe auch Stickgold et al., 2000a; Stickgold et al., 2000b). Dieses Ergebnis kann im Sinne eines zweistufigen Konsolidierungsprozesses interpretiert werden. Dabei leiten mit dem Schlaf der ersten Nachthälfte verbundene Vorgänge die Konsolidierung ein, die durch mit dem Schlaf der zweiten Nachthälfte verbundene Vorgänge intensiviert wird.

Besonders interessant ist, dass es sich bei der VDT um einen Lernvorgang handelt, der auf den primären visuellen Kortex beschränkt ist (Schwartz et al., 2002). Wahrscheinlich wird durch den Lernvorgang vor allem die Richtungsselektivität der beteiligten Neurone geschärft (Schoups et al., 2001). Die SWS- und REMS-gebundenen Prozesse wirken daher höchstwahrscheinlich an den gleichen Synapsen. Es ist dabei durchaus möglich, dass die zu Grunde liegenden Mechanismen elementare Funktionen neokortikaler Plastizität repräsentieren. Der Sinn eines solchen Systems könnte darin liegen zu verhindern, dass jede einzelne Erfahrung in der Lage ist, die zugehörige

neuronalen Repräsentation zu verändern. Nur die über einen ganzen Tag aufsummierten – und damit auch relevanten – Erfahrungen können auf diese Weise langfristige Veränderungen hervorrufen.

Andere deklarative und nondeklarative Gedächtnisaufgaben folgen nicht diesem Muster der SWS-Abhängigkeit. Dies kann daran liegen, dass die meisten Aufgaben wesentlich komplexer sind. So können z. B. gewisse Verbesserungen bei motorischem Lernen auch auf Grund von deklarativer Strategiebildung zu Stande kommen. Andererseits handelt es sich beim deklarativen Gedächtnis um ein Zweispeichermodell, dessen Inhalte immer erst im Hippokampus abgelegt werden. Dieser arbeitet somit als offensichtlich schlafunabhängiger Pufferspeicher. Durch solche übergeordneten Systeme können grundlegende Einflüsse des Schlafs auf neuronale Plastizität überlagert werden. Zukünftige Studien sollten daher andere, einfach strukturierte plastische Vorgänge, z. B. im motorischen System, auf deren Abhängigkeit von SWS und REMS untersuchen.

Während die der nondeklarativen Gedächtniskonsolidierung zu Grunde liegenden, spezifischen Mechanismen bisher nur gemutmaßt werden können, existieren für die deklarative Gedächtniskonsolidierung konkrete, auf tierexperimentellen Daten basierende Konzepte, aus denen eindeutige Hypothesen abgeleitet werden können. Das derzeit am weitesten akzeptierte Modell geht davon aus, dass im Wachzustand neue Information über den Neokortex in den Hippokampus fließt, während im Schlaf die Richtung des Informationsflusses umgekehrt verläuft (Buzsáki, 1996). Dabei muss es im Schlaf im Hippokampus zu einer Reaktivierung des neu Gelernten kommen. Der Neokortex muss gleichzeitig besonders aufnahmefähig sein und Information schnell und permanent speichern. Experiment II konnte bestätigen, dass der niedrige ACh-Spiegel des SWS die Gedächtniskonsolidierung verbessert. Dabei wird angenommen, dass ACh die Richtung des Informationsflusses zwischen Neokortex und Hippokampus bestimmt. Experiment III konnte nachweisen, dass die elektrophysiologische Aktivität im Schlaf durch vorangegangene Lernprozesse verändert werden kann, wobei es zu einer Erhöhung der Schlafspindeldichte kommt. Bei Schlafspindeln handelt es sich um ein Muster elektrischer Hirnaktivität, das seinen Ursprung im Thalamus hat und über dem gesamten Kortex gleichmäßig abgeleitet werden kann. Sie können daher nicht selbst am Informations-transfer beteiligt sein, sondern verbessern möglicherweise die Bedingungen für das Auftreten neuronaler Plastizität. Insbesondere über den an die Spindeln gekoppelten Einstrom von Ca^{2+} in die Neuronen können optimale Voraussetzungen für das Auftreten von Plastizität geschaffen werden (Timofeev et al., 2002).

Ein integratives Modell, das den Prozess der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf für das deklarative Gedächtnis beschreibt, muss davon ausgehen, dass neue Information immer über die sensorischen Areale des Neokortex aufgenommen wird. Sie wird dann, wahrscheinlich gekoppelt an Theta-/Gamma-Oszillationen (Buzsaki, 1998), in den Hippokampus übertragen und dort für eine gewisse Zeit – als Objekt selbst oder als Referenz auf ein neokortikales Objekt – zwischengespeichert. Damit es nicht zu Interferenz zwischen der aktuellen Informationsaufnahme und dem Rücktransfer von Information aus dem Hippokampus kommt, ist es sinnvoll, zwischen einem Enkodierungs- und einem Konsolidierungsmodus umzuschalten (McClelland et al., 1995). Dies kann dadurch erreicht werden, dass die hohen Spiegel des modulatorischen Neurotransmitters ACh im Wachzustand entsprechende Feedback-Synapsen hemmen (Hasselmo, 1999). Im SWS werden diese Synapsen enthemmt. Dann treten im Hippokampus Sharpwave-Bursts auf, deren Aktivität sich über den entorhinalen Kortex bis in den Neokortex ausbreitet (Chrobak und Buzsaki, 1996). Gleichzeitig kommt es zur Ausbildung hochfrequenter Ripple-Aktivität, die sich ebenfalls bis in den Neokortex erstreckt (Chrobak et al., 2000). Es wird angenommen, dass diese Sharpwave-Ripple-Komplexe das Substrat des Informationstransfers darstellen (Buzsaki, 1998). Ebenfalls gleichzeitig treten thalamokortikale Spindeln auf (Siapas und Wilson, 1998), deren Eigenschaften eine erhöhte Plastizität im Neokortex fördern (Contreras et al., 1997). Außerdem treten die Schlafspindeln im gesamten Kortex gleichzeitig auf, was ihnen ermöglicht, auch räumlich getrennte Bereiche des Neokortex zu Netzwerken zu verbinden. Der Zusammenhang von Ripples und Spindeln wird möglicherweise durch ausbleibende Aktivierung aus dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem vermittelt, das im Wachzustand sowohl im Thalamus Spindeln unterdrückt als auch im Hippokampus den Theta-Rhythmus blockiert (Steriade und McCarley, 1990). Zusätzlich können die Sharpwaves u. U. über subkortikale Mechanismen die Ausschüttung von Hormonen, wie z. B. GH, bewirken, die wiederum Plastizität fördern (Buzsaki, 1998). Letztlich führt dieser Prozess dazu, dass die während des Schlafs im Hippokampus wiedergegebenen Informationen im Neokortex permanent gespeichert werden.

Die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, dass der Schlaf nicht nur über einen einzelnen Prozess auf die Gedächtniskonsolidierung wirkt, sondern dass er über eine ganze Reihe verschiedener Mechanismen optimale Voraussetzungen für eine Konsolidierung schafft bzw. an einem aktiven Informationstransfer beteiligt ist. So ist das neuroendokrine Milieu im Schlaf optimal für die Gedächtniskonsolidierung (Plihal und Born, 1999b). Die

Richtung des Informationsflusses wird aktiv umgekehrt (Experiment III), neu erworbene Informationsmuster werden im Hippokampus wiederholt abgespielt und über Sharpwave-Ripple-Komplexe in den Neokortex transferiert (Nadasdy et al., 1999). Dort treten gleichzeitig Schlafspindeln auf, die Plastizität fördern können (Experiment II). Es ist zu vermuten, dass noch eine ganze Reihe weiterer Prozesse an der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf beteiligt sind, z. B. solche, die über Noradrenalin oder verschiedene Wachstumsfaktoren vermittelt werden oder die im Zusammenhang mit den im SWS auftretenden Deltawellen stehen. Die vorliegenden Daten lassen sogar die Möglichkeit offen, dass ein Verständnis der Gedächtniskonsolidierung nicht erreicht werden kann, ohne den Schlaf als wesentlichen Faktor zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Konsolidierung deklarativer und nondeklarativer Gedächtnisinhalte auf Grundlage bisheriger Studien zu untersuchen. Für das deklarative Gedächtnis kann ein Modell aufgestellt werden, das davon ausgeht, dass neue Information im Wachzustand über den Neokortex in den Hippokampus aufgenommen und zwischengespeichert wird. Im Non-REM-Schlaf kehrt sich dann auf Grund des niedrigen Acetylcholinspiegels die Richtung des Informationstransfers um, und relevante Inhalte des Hippokampus werden in den Neokortex zurücktransferiert, wo sie permanent gespeichert werden. Gleichzeitig bietet der Non-REM-Schlaf optimale Voraussetzungen für die Gedächtniskonsolidierung. Vor allem die Schlafspindeln fördern den Ca^{2+} -Einstrom und schaffen optimale Voraussetzungen für neuronale Plastizität. Aus diesem Modell lassen sich experimentell testbare Hypothesen ableiten. Experiment II nimmt an, dass sich der Informationstransfer zwischen Hippokampus und Neokortex in Veränderungen des Schlaf-EEGs nach einer intensiven Lernphase widerspiegelt. Hierzu lernten Probanden vor dem Schlafengehen für eine Stunde Wortpaare. Im Vergleich zu einer Kontrollbedingung zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Anzahl an Schlafspindeln im Schlafstadium 2 in frontalen Ableitungen. In Experiment III wird die Hypothese getestet, dass die Gedächtniskonsolidierung im Non-REM-Schlaf durch eine Erhöhung des zentralnervösen Acetylcholinspiegels gestört wird. Probanden, die während der ersten Nachthälfte den Acetylcholinesterasehemmer Physostigmin erhalten haben, zeigten auch eine entsprechende Verschlechterung deklarativen, nicht aber nondeklarativen Gedächtnisses.

Für das nondeklarative Gedächtnis wurde mit den bisher verwendeten Aufgaben eine verbesserte Konsolidierung während des späten, REM-Schlaf-reichen Schlafs gefunden. Da das nondeklarative Gedächtnis aber wesentlich inhomogener ist als das deklarative, ist es notwendig, dies für verschiedene Bereiche des nondeklarativen Gedächtnisses zu überprüfen. Eine visuelle Diskriminationsaufgabe, für die mit Hilfe des inadäquaten REM-Schlaf-Deprivationsdesigns eine REM-Schlafabhängigkeit gefunden wurde, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit in einem Nachthälftendesign untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das visuell-prozedurale Gedächtnis den tiefschlafreichen Schlaf der ersten Nachthälfte zwingend benötigt. Der REM-Schlaf-reiche Schlaf verbessert die Konsolidierung dieser Aufgabe anschließend in einem zweiten Schritt, ist aber für sich allein nicht effektiv. Dies spricht für ein zweistufiges Modell der Gedächtniskonsolidierung, wie es teilweise schon von früheren Arbeiten vorgeschlagen wurde.

Literaturverzeichnis

- Abel, T., Nguyen, P. V., Barad, M., Deuel, T. A., Kandel, E. R. & Bourtchouladze, R. (1997). Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*, **88**, 615-626.
- Ackermann, H., Daum, I., Schugens, M. M. & Grodd, W. (1996). Impaired procedural learning after damage to the left supplementary motor area (SMA). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **60**, 94-97.
- Alescio-Lautier, B., Paban, V. & Soumireu-Mourat, B. (2000). Neuromodulation of memory in the hippocampus by vasopressin. *Eur. J. Pharmacol.*, **405**, 63-72.
- Alfarez, D. N., Wiegert, O., Joels, M. & Krugers, H. J. (2002). Corticosterone and stress reduce synaptic potentiation in mouse hippocampal slices with mild stimulation. *Neuroscience*, **115**, 1119-1126.
- Ambrosini, M. V. & Giuditta, A. (2001). Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Med. Rev.*, **5**, 477-490.
- Anderer, P., Klosch, G., Gruber, G., Trenker, E., Pascual-Marqui, R. D., Zeitlhofer, J., Barbanoj, M. J., Rappelsberger, P. & Saletu, B. (2001). Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience*, **103**, 581-592.
- Andersen, P. & Soleng, A. F. (1998). Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. *Brain Res. Rev.*, **26**, 353-359.
- Aquilonius, S. M. & Hartvig, P. (1986). Clinical pharmacokinetics of cholinesterase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 236-249.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, **118**, 273-274.
- Aubrey, J., Smith, C., Tweed, S. & Nader, R. (1999). Cognitive and motor procedural tasks are dissociated in REM and stage two sleep. *Sleep Res. Online*, **2**, 220.
- Barrett, T. R. & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J. Exp. Psychol.*, **96**, 321-327.
- Bear, M. F. (1996). A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **93**, 13453-13459.
- Bear, M. F. & Kirkwood, A. (1993). Neocortical long-term potentiation. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **3**, 197-202.

- Bear, M. F. & Singer, W. (1986). Modulation of visual cortical plasticity by acetylcholine and noradrenaline. *Nature*, **320**, 172-176.
- Benington, J. H. & Frank, M. G. (2003). Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog. Neurobiol.*, **69**, 71-101.
- Berger, R. J. & Phillips, N. H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behav. Brain Res.*, **69**, 65-73.
- Bertini, M. & Torre, A. (1973). REM Sleep and Memory consolidation in Human (a negative finding). In: P. Lewin & W. P. Koella (Hrsg.), *Sleep 1972* (S. 453-457). Basel: Karger.
- Bierwolf, C., Struve, K., Marshall, L., Born, J. & Fehm, H. L. (1997). Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J. Neuroendocrinol.*, **9**, 479-484.
- Bliss, T. V. & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **361**, 31-39.
- Bliss, T. V. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)*, **232**, 331-356.
- Born, J. & Fehm, H. L. (1998). Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **106**, 153-163.
- Born, J. & Fehm, H. L. (2000). The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise Health*, **2**, 25-38.
- Born, J. & Gais, S. (2000). REM sleep deprivation: the wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behav. Brain Sci.*, **23**, 912-913.
- Born, J., Muth, S. & Fehm, H. L. (1988). The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, **13**, 233-243.
- Bramham, C. R., Maho, C. & Laroche, S. (1994). Suppression of long-term potentiation induction during alert wakefulness but not during 'enhanced' REM sleep after avoidance learning. *Neuroscience*, **59**, 501-509.
- Bramham, C. R. & Srebro, B. (1989). Synaptic plasticity in the hippocampus is modulated by behavioral state. *Brain Res.*, **493**, 74-86.
- Briere, M., Forest, G., Lussier, I. & Godbout, R. (2000). Implicit verbal recall correlates positively with EEG sleep spindle activity. *Sleep*, **23**, A219.

- Bueno, O. F., Oliveira, G. M., Lobo, L. L., Morais, P. R., Melo, F. H. & Tufik, S. (2000). Cholinergic modulation of inhibitory avoidance impairment induced by paradoxical sleep deprivation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **24**, 595-606.
- Burgess, A. P. & Ali, L. (2002). Functional connectivity of gamma EEG activity is modulated at low frequency during conscious recollection. *Int. J. Psychophysiol.*, **46**, 91-100.
- Buzsaki, G. (1986). Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res.*, **398**, 242-252.
- Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, **31**, 551-570.
- Buzsaki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb. Cortex*, **6**, 81-92.
- Buzsaki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J. Sleep Res.*, **7**, 17-23.
- Buzsaki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J. & Wise, K. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, **256**, 1025-1027.
- Buzsaki, G., Leung, L. W. & Vanderwolf, C. H. (1983). Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res.*, **287**, 139-171.
- Caderas, M., Niedermeyer, E., Uematsu, S., Long, D. M. & Nastalski, J. (1982). Sleep spindles recorded from deep cerebral structures in man. *Clin. Electroencephalogr.*, **13**, 216-225.
- Campbell, S. S. & Tobler, I. (1984). Animal sleep: a review of sleep duration across phylogeny. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **8**, 269-300.
- Cartwright, R., Luten, A., Young, M., Mercer, P. & Bears, M. (1998). Role of REM sleep and dream affect in overnight mood regulation: a study of normal volunteers. *Psychiatry Res.*, **81**, 1-8.
- Castaldo, V., Krynicki, V. & Goldstein, J. (1974). Sleep stages and verbal memory. *Percept. Mot. Skills*, **39**, 1023-1030.
- Centonze, D., Picconi, B., Gubellini, P., Bernardi, G. & Calabresi, P. (2001). Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur. J. Neurosci.*, **13**, 1071-1077.
- Chernik, D. A. (1972). Effect of REM sleep deprivation on learning and recall by humans. *Percept. Mot. Skills*, **34**, 283-294.

- Chouinard, S., Rainville, C. & Godbout, R. (2000). Sleep EEG spindle activity correlates negatively with spatial orientation performance in a human-size maze. *Sleep*, **23**, A221.
- Chrobak, J. J. & Buzsaki, G. (1996). High-frequency oscillations in the output networks of the hippocampal- entorhinal axis of the freely behaving rat. *J. Neurosci.*, **16**, 3056-3066.
- Chrobak, J. J., Lorincz, A. & Buzsaki, G. (2000). Physiological patterns in the hippocampo-entorhinal cortex system. *Hippocampus*, **10**, 457-465.
- Cohen, N. J., Poldrack, R. A. & Eichenbaum, H. (1997). Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory.*, **5**, 131-178.
- Cohen, N. J. & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, **210**, 207-210.
- Contreras, D., Destexhe, A. & Steriade, M. (1997). Intracellular and computational characterization of the intracortical inhibitory control of synchronized thalamic inputs in vivo. *J. Neurophysiol.*, **78**, 335-350.
- Coyle, J. T., Price, D. L. & DeLong, M. R. (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, **219**, 1184-1190.
- Craik, F. I. & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, **11**, 671-684.
- Dahl, A. (1928). Über den Einfluß des Schlafens auf das Wiedererkennen. *Psychologische Forschung*, **11**, 290-301.
- Dave, A. S. & Margoliash, D. (2000). Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning. *Science*, **290**, 812-816.
- Davis, K. L., Mohs, R. C., Tinklenberg, J. R., Pfefferbaum, A., Hollister, L. E. & Kopell, B. S. (1978). Physostigmine: improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science*, **201**, 272-274.
- de Quervain, D. J., Roozendaal, B. & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, **394**, 787-790.
- Dement, W. & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. *J. Exp. Psychol.*, **53**, 339-346.

- Dijk, D. J. (1995). EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain. *Behav. Brain Res.*, **69**, 109-116.
- Dragoi, G., Harris, K. D. & Buzsaki, G. (2003). Place representation within hippocampal networks is modified by long-term potentiation. *Neuron*, **39**, 843-853.
- Draguhn, A., Traub, R. D., Bibbig, A. & Schmitz, D. (2000). Ripple (approximately 200-Hz) oscillations in temporal structures. *J. Clin. Neurophysiol.*, **17**, 361-376.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedchtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig: Duncker & Humblot.
- Edagawa, Y., Saito, H. & Abe, K. (1998). Serotonin inhibits the induction of long-term potentiation in rat primary visual cortex. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **22**, 983-997.
- Ekstrand, B. R., Barrett, T. R., West, J. N., & Meier, W. G. (1977). The effect of sleep on human long-term memory. In: R. R. Drucker-Colin & J. L. McGaugh (Hrsg.), *Neurobiology of Sleep and Memory* (S. 419-438). New York: Academic Press.
- Ekstrand, B. R., Sullivan, M. J., Parker, D. F. & West, J. N. (1971). Spontaneous recovery and sleep. *J. Exp. Psychol.*, **88**, 142-144.
- Empson, J. A. & Clarke, P. R. (1970). Rapid eye movements and remembering. *Nature*, **227**, 287-288.
- Endo, T., Roth, C., Landolt, H. P., Werth, E., Aeschbach, D., Achermann, P. & Borbely, A. A. (1998). Selective REM sleep deprivation in humans: effects on sleep and sleep EEG. *Am. J. Physiol.*, **274**, R1186-R1194.
- Feldman, R. & Dement, W. (1968). Possible relationships between REM sleep and memory consolidation. *Psychophysiology*, **5**, 243-251.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L. & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **99**, 11987-11991.
- Fishbein, W. (1971). Disruptive effects of rapid eye movement sleep deprivation on long-term memory. *Physiol. Behav.*, **6**, 279-282.
- Fogel, S. M., Jacob, J. & Smith, C. T. (2002). The role of sleep spindles in simple motor procedural learning. *Sleep*, **25**, A279-A280.
- Foster, H. H. (1901). The necessity for new standpoint in sleep theories. *Am. J. Psychol.*, **12**, 145-177.
- Fowler, M. J., Sullivan, M. J. & Ekstrand, B. R. (1973). Sleep and memory. *Science*, **179**, 302-304.

- Frey, U. & Morris, R. G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, **385**, 533-536.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K. & Born, J. (2002a). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci.*, **22**, 6830-6834.
- Gais, S., Sommer, M., Fischer, S., Perras, B. & Born, J. (2002b). Post-trial administration of vasopressin in humans does not enhance memory formation (vasopressin and memory consolidation). *Peptides*, **23**, 581-583.
- Garcia, R. (2001). Stress, hippocampal plasticity, and spatial learning. *Synapse*, **40**, 180-183.
- Gardner-Medwin, A. R. & Kaul, S. (1995). Possible mechanisms for reducing memory confusion during sleep. *Behav. Brain Res.*, **69**, 167-175.
- Gillberg, M. & Akerstedt, T. (1982). Body temperature and sleep at different times of day. *Sleep*, **5**, 378-388.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi, Z. G. & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav. Brain Res.*, **69**, 157-166.
- Glaubman, H., Orbach, I., Aviram, O., Frieder, I., Frieman, M., Pelled, O. & Glaubman, R. (1978). REM deprivation and divergent thinking. *Psychophysiology*, **15**, 75-79.
- Gratton, G., Coles, M. G. & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **55**, 468-484.
- Graves, E. A. (1936). The effect of sleep upon retention. *J. Exp. Psychol.*, **19**, 316-322.
- Grieser, C. (1972). *The adaptive function of stage REM sleep: The effect of dreaming on the recall of threatening stimuli*. PhD Thesis, Boston University, Boston, Mass.
- Grieser, C., Greenberg, R. & Harrison, R. H. (1972). The adaptive function of sleep: the differential effects of sleep and dreaming on recall. *J. Abnorm. Psychol.*, **80**, 280-286.
- Gronfier, C., Chapotot, F., Weibel, L., Jouny, C., Piquard, F. & Brandenberger, G. (1998). Pulsatile cortisol secretion and EEG delta waves are controlled by two independent but synchronized generators. *Am. J. Physiol.*, **275**, E94-100.
- Grosvenor, A. & Lack, L. C. (1984). The effect of sleep before or after learning on memory. *Sleep*, **7**, 155-167.
- Gu, Q. (2002). Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*, **111**, 815-835.

- Haist, F., Bowden, G. J. & Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nat. Neurosci.*, **4**, 1139-1145.
- Harley, C. (1991). Noradrenergic and locus coeruleus modulation of the perforant path-evoked potential in rat dentate gyrus supports a role for the locus coeruleus in attentional and memorial processes. *Prog. Brain Res.*, **88**, 307-321.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.*, **3**, 351-359.
- Hasselmo, M. E. & Bower, J. M. (1993). Acetylcholine and memory. *Trends Neurosci.*, **16**, 218-222.
- Hasselmo, M. E., Fransen, E., Dickson, C. & Alonso, A. A. (2000). Computational modeling of entorhinal cortex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **911**, 418-446.
- Hasselmo, M. E., Schnell, E. & Barkai, E. (1995). Dynamics of learning and recall at excitatory recurrent synapses and cholinergic modulation in rat hippocampal region CA3. *J. Neurosci.*, **15**, 5249-5262.
- Hasselmo, M. E. & Wyble, B. P. (1997). Free recall and recognition in a network model of the hippocampus: simulating effects of scopolamine on human memory function. *Behav. Brain Res.*, **89**, 1-34.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior*. New York: Wiley.
- Heine, R. (1914). Über Wiedererkennen und rückwirkende Hemmung. *Z. Psychol.*, **68**, 161-236.
- Hirase, H., Leinekugel, X., Czurko, A., Csicsvari, J. & Buzsaki, G. (2001). Firing rates of hippocampal neurons are preserved during subsequent sleep episodes and modified by novel awake experience. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98**, 9386-9390.
- Hobson, J. A., McCarley, R. W. & Wyzinski, P. W. (1975). Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, **189**, 55-58.
- Hobson, J. A. & Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, 679-693.
- Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F. & Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav. Brain Sci.*, **23**, 793-842.
- Hobson, J. A., Stickgold, R. & Pace-Schott, E. F. (1998). The neuropsychology of REM sleep dreaming. *Neuroreport*, **9**, R1-14.
- Hoffman, K. L. & McNaughton, B. L. (2002). Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. *Science*, **297**, 2070-2073.

- Horne, J. (1988). *Why we sleep: the functions of sleep in humans and other mammals*. London: Oxford University Press.
- Horne, J. A. & McGrath, M. J. (1984). The consolidation hypothesis for REM sleep function: stress and other confounding factors - a review. *Biol. Psychol.*, **18**, 165-184.
- Iversen, S. D. (1998). The pharmacology of memory. *C. R. Acad. Sci. III*, **321**, 209-215.
- 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. *Neurobiol. Learn. Mem.*, **68**, 285-316.
- Jarrard, L. E. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav. Neural Biol.*, **60**, 9-26.
- Jenkins, J. G. & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *Am. J. Psychol.*, **35**, 605-612.
- Kahana, M. J., Seelig, D. & Madsen, J. R. (2001). Theta returns. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **11**, 739-744.
- Kahana, M. J., Sekuler, R., Caplan, J. B., Kirschen, M. & Madsen, J. R. (1999). Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature*, **399**, 781-784.
- Kandel, A. & Buzsaki, G. (1997). Cellular-synaptic generation of sleep spindles, spike-and-wave discharges, and evoked thalamocortical responses in the neocortex of the rat. *J. Neurosci.*, **17**, 6783-6797.
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, **294**, 1030-1038.
- Karni, A. & Sagi, D. (1991). Where practice makes perfect in texture discrimination: evidence for primary visual cortex plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **88**, 4966-4970.
- 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. & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, **265**, 679-682.
- Kattler, H., Dijk, D. J. & Borbely, A. A. (1994). Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *J. Sleep Res.*, **3**, 159-164.
- Kavanau, J. L. (1998). Vertebrates that never sleep: implications for sleep's basic function. *Brain Res. Bull.*, **46**, 269-279.

- Kern, W., Perras, B., Wodick, R., Fehm, H. L. & Born, J. (1995). Hormonal secretion during nighttime sleep indicating stress of daytime exercise. *J. Appl. Physiol.*, **79**, 1461-1468.
- Kirkwood, A., Rioult, M. C. & Bear, M. F. (1996). Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature*, **381**, 526-528.
- Kirkwood, A., Rozas, C., Kirkwood, J., Perez, F. & Bear, M. F. (1999). Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. *J. Neurosci.*, **19**, 1599-1609.
- Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M., Wippich, W. & Hellhammer, D. H. (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci.*, **58**, 1475-1483.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.*, **29**, 169-195.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schimke, H. & Ripper, B. (1997). Theta synchronization and alpha desynchronization in a memory task. *Psychophysiology*, **34**, 169-176.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Yonelinas, A., Kroll, N. E., Lazzara, M., Rohm, D. & Gruber, W. (2001). Theta synchronization during episodic retrieval: neural correlates of conscious awareness. *Cogn Brain Res.*, **12**, 33-38.
- Kobayashi, K. & Yasoshima, Y. (2001). The central noradrenaline system and memory consolidation. *Neuroscientist.*, **7**, 371-376.
- Koella, W. P. (1988). *Die Physiologie des Schlafs. Eine Einführung*. Stuttgart: Fischer.
- Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A. & McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J. Neurosci.*, **19**, 4090-4101.
- Laforce, R., Jr. & Doyon, J. (2001). Distinct contribution of the striatum and cerebellum to motor learning. *Brain Cogn.*, **45**, 189-211.
- Landfield, P. W., McGaugh, J. L. & Tusa, R. J. (1972). Theta rhythm: a temporal correlate of memory storage processes in the rat. *Science*, **175**, 87-89.
- Langella, M., Colarieti, L., Ambrosini, M. V. & Giuditta, A. (1992). The sequential hypothesis of sleep function. IV. A correlative analysis of sleep variables in learning and nonlearning rats. *Physiol. Behav.*, **51**, 227-238.
- Larson, J. & Lynch, G. (1988). Role of N-methyl-D-aspartate receptors in the induction of synaptic potentiation by burst stimulation patterned after the hippocampal theta-rhythm. *Brain Res.*, **441**, 111-118.

- Laureys, S., Peigneux, P., Phillips, C., Fuchs, S., Degueldre, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Petiau, C., Luxen, A., van der, L. M., Cleeremans, A., Smith, C. & Maquet, P. (2001). Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep. *Neuroscience*, **105**, 521-525.
- Lee, A. K. & Wilson, M. A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, **36**, 1183-1194.
- Leung, L. S. (1998). Generation of theta and gamma rhythms in the hippocampus. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **22**, 275-290.
- Lewin, I. & Glaubman, H. (1975). The effect of REM deprivation: is it detrimental, beneficial, or neutral? *Psychophysiology*, **12**, 349-353.
- Lisman, J., Schulman, H. & Cline, H. (2002). The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, 179-190.
- Louie, K. & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, **29**, 145-156.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L. & Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat. Neurosci.*, **1**, 69-73.
- Lupien, S. J. & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res. Rev.*, **24**, 1-27.
- Malenka, R. C. & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation - a decade of progress? *Science*, **285**, 1870-1874.
- Mandile, P., Vescia, S., Montagnese, P., Piscopo, S., Cotugno, M. & Giuditta, A. (2000). Post-trial sleep sequences including transition sleep are involved in avoidance learning of adult rats. *Behav. Brain Res.*, **112**, 23-31.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, **294**, 1048-1052.
- Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R. & Franck, G. (1992). Cerebral glucose utilization during stage 2 sleep in man. *Brain Res.*, **571**, 149-153.
- Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R., von Frenckell, R. & Franck, G. (1990). Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res.*, **513**, 136-143.
- 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, L. M.,

- Smith, C. & Cleeremans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat. Neurosci.*, **3**, 831-836.
- Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S., Casu, M. A., Fa, M., Giagheddu, M., Imperato, A. & Gessa, G. L. (1995). Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res.*, **671**, 329-332.
- Marshall, L., Mölle, M., Schreiber, H., Fehm, H. L. & Born, J. (1994). Scalp recorded direct current potential shifts associated with the transition to sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **91**, 346-352.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D. & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.*, **23**, 649-711.
- McCarley, R. W. & Hobson, J. A. (1975). Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*, **189**, 58-60.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L. & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.*, **102**, 419-457.
- McCormick, D. A. (1992). Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog. Neurobiol.*, **39**, 337-388.
- McCormick, D. A. & Bal, T. (1997). Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.*, **20**, 185-215.
- McEwen, B. S. (1999). Gonadal Hormone Regulation of Synaptic Plasticity in the Brain. In: E. E. Baulieu, P. Robel & M. Schumacher (Hrsg.), *Neurosteroids* (S. 233-254). Totowa, New Jersey: Humana.
- McGaugh, J. L. (2002). Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends Neurosci.*, **25**, 456.
- McGaugh, J. L., McIntyre, C. K. & Power, A. E. (2002). Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems. *Neurobiol. Learn. Mem.*, **78**, 539-552.
- McGaugh, J. L. & Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **12**, 205-210.
- Mednick, S., Nakayama, K. & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat. Neurosci.*, **6**, 697-698.

- Mednick, S. C., Nakayama, K., Cantero, J. L., Atienza, M., Levin, A. A., Pathak, N. & Stickgold, R. (2002). The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nat. Neurosci.*, **5**, 677-681.
- Meier-Koll, A., Bussmann, B., Schmidt, C. & Neuschwander, D. (1999). Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Percept. Mot. Skills*, **88**, 1141-1159.
- Miller, L., Drew, W. G. & Schwartz, I. (1971). Effect of REM sleep deprivation on retention of a one-trial passive avoidance response. *Percept. Mot. Skills*, **33**, 118.
- Miltner, W. H., Braun, C., Arnold, M., Witte, H. & Taub, E. (1999). Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*, **397**, 434-436.
- Möller, M., Marshall, L., Fehm, H. L. & Born, J. (2002). EEG theta synchronization conjoined with alpha desynchronization indicate intentional encoding. *Eur. J. Neurosci.*, **15**, 923-928.
- Müller, G. E. & Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z. Psychol.*, **1**, 1-300.
- Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J. & Buzsáki, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J. Neurosci.*, **19**, 9497-9507.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L. & Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, **10**, 352-368.
- Nader, R. S. & Smith, C. T. (2001). The Relationship Between Stage 2 Sleep Spindles and Intelligence. *Sleep*, **24**, A160.
- Naumann, E. & Bartussek, D. *Concreteness, emotionality, imagery, meaningfulness, potency, and valence of 800 German nouns* (Unveröffentlichte Daten).
- Newman, E. B. (1939). Forgetting of meaningful material during sleep and waking. *Am. J. Psychol.*, 65-71.
- Nicolau, M. C., Akaarir, M., Gamundi, A., Gonzalez, J. & Rial, R. V. (2000). Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep. *Prog. Neurobiol.*, **62**, 379-406.
- Nicoll, R. A. & Malenka, R. C. (1995). Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **377**, 115-118.
- Oniani, T. N. (1984). Does paradoxical sleep deprivation disturb memory trace consolidation? *Physiol. Behav.*, **33**, 687-692.

- Oswald, I. (1980). Sleep as restorative process: human clues. *Prog. Brain Res.*, **53**, 279-288.
- Pace-Schott, E. F. & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, 591-605.
- Patrick, G. T. W. & Gilbert, J. A. (1896). On the effects of loss of sleep. *Psychol. Rev.*, **3**, 468-483.
- Pavrides, C. & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci.*, **9**, 2907-2918.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X. & Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, **12**, A111-A124.
- Pittenger, C. & Kandel, E. (1998). A genetic switch for long-term memory. *C. R. Acad. Sci. III*, **321**, 91-96.
- Plihal, W. & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.*, **9**, 534-547.
- Plihal, W. & Born, J. (1999a). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, **36**, 571-582.
- Plihal, W. & Born, J. (1999b). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, **10**, 2741-2747.
- Plihal, W., Pietrowsky, R. & Born, J. (1999). Dexamethasone blocks sleep induced improvement of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology*, **24**, 313-331.
- Poe, G. R., Nitz, D. A., McNaughton, B. L. & Barnes, C. A. (2000). Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.*, **855**, 176-180.
- Power, A. E., Vazdarjanova, A. & McGaugh, J. L. (2003). Muscarinic cholinergic influences in memory consolidation. *Neurobiol. Learn. Mem.*, **80**, 178-193.
- Qin, Y. L., McNaughton, B. L., Skaggs, W. E. & Barnes, C. A. (1997). Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, **352**, 1525-1533.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: Brain Information Service, University of California.
- Remondes, M. & Schuman, E. M. (2002). Direct cortical input modulates plasticity and spiking in CA1 pyramidal neurons. *Nature*, **416**, 736-740.

- Richardson, A. & Gough, J. E. (1963). The long range effect of sleep on retention. *Australian Journal of Psychology*, **15**, 37-41.
- Riedel, G., Platt, B. & Micheau, J. (2003). Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav. Brain Res.*, **140**, 1-47.
- Roosendaal, B. (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.*, **78**, 578-595.
- Rösler, F., Heil, M. & Hennighausen, E. (1995). Exploring memory functions by means of brain electrical topography: a review. *Brain Topogr.*, **7**, 301-313.
- Ryan, T., Mlynczak, S., Erickson, T., Man, S. F. & Man, G. C. (1989). Oxygen consumption during sleep: influence of sleep stage and time of night. *Sleep*, **12**, 201-210.
- Sampson, H. (1965). Deprivation of dreaming sleep by two methods. *Arch. Gen. Psychiatry*, **13**, 79-86.
- Santucci, A. C., Kanof, P. D. & Haroutunian, V. (1989). Effect of physostigmine on memory consolidation and retrieval processes in intact and nucleus basalis-lesioned rats. *Psychopharmacology (Berl)*, **99**, 70-74.
- Sara, S. J., Vankov, A. & Herve, A. (1994). Locus coeruleus-evoked responses in behaving rats: a clue to the role of noradrenaline in memory. *Brain Res. Bull.*, **35**, 457-465.
- Schoups, A., Vogels, R., Qian, N. & Orban, G. (2001). Practising orientation identification improves orientation coding in V1 neurons. *Nature*, **412**, 549-553.
- Schwartz, S., Maquet, P. & Frith, C. (2002). Neural correlates of perceptual learning: a functional MRI study of visual texture discrimination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **99**, 17137-17142.
- Sejnowski, T. J. & Destexhe, A. (2000). Why do we sleep? *Brain Res.*, **886**, 208-223.
- Shadmehr, R. & Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J. Neurosci.*, **17**, 409-419.
- Shadmehr, R. & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, **277**, 821-825.
- Shimizu, E., Tang, Y. P., Rampon, C. & Tsien, J. Z. (2000). NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*, **290**, 1170-1174.
- Shors, T. J. & Matzel, L. D. (1997). Long-term potentiation: what's learning got to do with it? *Behav. Brain Sci.*, **20**, 597-614.

- Shors, T. J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T. & Gould, E. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, **410**, 372-376.
- Siapas, A. G. & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, **21**, 1123-1128.
- Siegel, J. M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, **294**, 1058-1063.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D. & Buzsaki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **100**, 2065-2069.
- Sitaram, N., Weingartner, H. & Gillin, J. C. (1978). Human serial learning: enhancement with arecholine and choline impairment with scopolamine. *Science*, **201**, 274-276.
- Sitaram, N., Wyatt, R. J., Dawson, S. & Gillin, J. C. (1976). REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep. *Science*, **191**, 1281-1283.
- Skaggs, W. E. & McNaughton, B. L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, **271**, 1870-1873.
- Skinner, D. M., Overstreet, D. H. & Orbach, J. (1976). Reversal of the memory-disruptive effects of REM sleep deprivation by physostigmine. *Behav. Biol.*, **18**, 189-198.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav. Brain Res.*, **69**, 137-145.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med. Rev.*, **5**, 491-506.
- Smith, C. & MacNeill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J. Sleep Res.*, **3**, 206-213.
- Smith, C. & Rose, G. M. (1996). Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Physiol. Behav.*, **59**, 93-97.
- Smith, C., Tenn, C. & Annett, R. (1991). Some biochemical and behavioural aspects of the paradoxical sleep window. *Can. J. Psychol.*, **45**, 115-124.
- Spooner, C. E. & Winters, W. D. (1968). Neurochemical correlates of sleep and wakefulness. *Psychophysiology*, **4**, 376.
- Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, **232**, 1612-1619.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev.*, **99**, 195-231.
- Squire, L. R. (1998). Memory systems. *C. R. Acad. Sci. III*, **321**, 153-156.

- Squire, L. R., Clark, R. E. & Knowlton, B. J. (2001). Retrograde amnesia. *Hippocampus*, **11**, 50-55.
- Squire, L. R., Slater, P. C. & Chace, P. M. (1975). Retrograde amnesia: temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy. *Science*, **187**, 77-79.
- Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, **253**, 1380-1386.
- Steriade, M. (1994). Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *J. Psychiatry Neurosci.*, **19**, 354-358.
- Steriade, M. (1999). Cellular substrates of brain rhythms. In: E. Niedermeyer & F. H. Lopes da Silva (Hrsg.), *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, 4th ed. (S. 28-74). Hong Kong: Williams & Wilkins.
- Steriade, M. (2001a). Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J. Neurophysiol.*, **86**, 1-39.
- Steriade, M. (2001b). *The intact and sliced brain*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Steriade, M., Contreras, D., Curro, D. R. & Nunez, A. (1993a). The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J. Neurosci.*, **13**, 3284-3299.
- Steriade, M., Dossi, R. C. & Nunez, A. (1991). Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J. Neurosci.*, **11**, 3200-3217.
- Steriade, M. & McCarley, R. W. (1990). *Brainstem control of wakefulness and sleep*. New York: Plenum Press.
- Steriade, M., McCormick, D. A. & Sejnowski, T. J. (1993b). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, **262**, 679-685.
- Steriade, M., Nunez, A. & Amzica, F. (1993c). Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J. Neurosci.*, **13**, 3266-3283.
- Stickgold, R., Hobson, J. A., Fosse, R. & Fosse, M. (2001). Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, **294**, 1052-1057.

- Stickgold, R., James, L. & Hobson, J. A. (2000a). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat. Neurosci.*, **3**, 1237-1238.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V. & Hobson, J. A. (2000b). Visual discrimination task improvement: a multi-step process occurring during sleep. *J. Cogn. Neurosci.*, **12**, 246-254.
- Stones, M. J. (1973). The effect of prior sleep on rehearsal, recoding and memory. *Br. J. Psychol.*, **64**, 537-543.
- Strunz, F. (1985). Funktionen des REM-Schlafs. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, **53**, 395-409.
- Suetsugi, M., Mizuki, Y., Ushijima, I. & Watanabe, Y. (2002). A qualitative and quantitative analysis of rhythmic activities during a mental task and sleep spindles. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **26**, 619-629.
- Sutherland, G. R. & McNaughton, B. (2000). Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **10**, 180-186.
- Tilley, A. J. & Empson, J. A. (1978). REM sleep and memory consolidation. *Biol. Psychol.*, **6**, 293-300.
- Timofeev, I., Grenier, F., Bazhenov, M., Houweling, A. R., Sejnowski, T. J. & Steriade, M. (2002). Short- and medium-term plasticity associated with augmenting responses in cortical slabs and spindles in intact cortex of cats in vivo. *J. Physiol. (Lond.)*, **542**, 583-598.
- Ungerleider, L. G., Doyon, J. & Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol. Learn. Mem.*, **78**, 553-564.
- Valentino, R. J. & Dingledine, R. (1981). Presynaptic inhibitory effect of acetylcholine in the hippocampus. *J. Neurosci.*, **1**, 784-792.
- Van Cauter, E., Plat, L. & Copinschi, G. (1998). Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*, **21**, 553-566.
- Van Ormer, E. B. (1932). Retention after intervals of sleep and waking. *Archives of Psychology*, **21**, 1-49.
- Van Ormer, E. B. (1933). Sleep and retention. *Psychol. Bull.*, **30**, 415-439.
- Vertes, R. P. & Eastman, K. E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav. Brain Sci.*, **23**, 867-876.
- Vescia, S., Mandile, P., Montagnese, P., Romano, F., Cataldo, G., Cotugno, M. & Giuditta, A. (1996). Baseline transition sleep and associated sleep episodes are related to the learning ability of rats. *Physiol. Behav.*, **60**, 1513-1525.

- Villarreal, D. M., Do, V., Haddad, E. & Derrick, B. E. (2002). NMDA receptor antagonists sustain LTP and spatial memory: active processes mediate LTP decay. *Nat. Neurosci.*, **5**, 48-52.
- Wagner, U., Gais, S. & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn. Mem.*, **8**, 112-119.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A. & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, **35**, 205-211.
- Webb, W. B. (1988). An objective behavioral model of sleep. *Sleep*, **11**, 488-496.
- Werth, E., Achermann, P., Dijk, D. J. & Borbely, A. A. (1997). Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **103**, 535-542.
- Williams, H. L., Giesecking, C. F. & Lubin, A. (1966). Some effects of sleep loss on memory. *Percept. Mot. Skills*, **23**, 1287-1293.
- Wilson, M. A. & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, **265**, 676-679.
- Winson, J. (1978). Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science*, **201**, 160-163.
- Worchel, P. & Marks, M. H. (1951). The effect of sleep prior to learning. *J. Exp. Psychol.*, **42**, 313-316.
- Yaroush, R., Sullivan, M. J. & Ekstrand, B. R. (1971). Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *J. Exp. Psychol.*, **88**, 361-366.
- Youngblood, B. D., Zhou, J., Smagin, G. N., Ryan, D. H. & Harris, R. B. (1997). Sleep deprivation by the "flower pot" technique and spatial reference memory. *Physiol. Behav.*, **61**, 249-256.
- Zygierewicz, J., Blinowska, K. J., Durka, P. J., Szelenberger, W., Niemcewicz, S. & Androsiuk, W. (1999). High resolution study of sleep spindles. *Clin. Neurophysiol.*, **110**, 2136-2147.

Danksagung

Gute wissenschaftliche Arbeit kann heutzutage nicht mehr von einzelnen, sondern nur in Zusammenarbeit mit einem Team geleistet werden. Auch diese Arbeit hat Impulse aus vielen Diskussionen erhalten und dadurch profitiert. Allen voran möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jan Born ganz herzlich danken, von dem ich nicht nur viele konkrete Anregungen für diese Arbeit bekommen, sondern auch viel über den Wissenschaftsbetrieb im Allgemeinen gelernt habe. Die Diskussionen mit ihm waren und sind von unschätzbarem Wert.

Aber auch meinen Kollegen, die durch Anregungen und Gespräche zu dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich herzlich danken, ganz besonders Ullrich Wagner, Matthias Mölle und Lisa Marshall. Natürlich gehört mein Dank auch allen anderen Kollegen vom Institut für Neuroendokrinologie, denen das gute Arbeitsklima am Institut zu verdanken ist, insbesondere Manfred Hallschmid, Kerstin Oltmanns und Tanja Lange. Ein besonderer Dank geht auch an Anja Otterbein, ohne deren Organisationstalent und Integrationsvermögen, die ganz Forschergruppe sicher schon längst im Chaos versunken wäre. Christiane Zinke sei für ihre Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Experimente und der Laborarbeit sowie für ihre immer gute Laune gedankt. Des Weiteren möchte ich den Ärzten aus der Medizinischen Klinik I, die, wo nötig, diese Arbeit von medizinischer Seite unterstützt haben, für die gute Zusammenarbeit danken.

Mein persönlicher Dank gilt natürlich auch meinen Eltern, die mich in allen meinen Entscheidungen immer auf jede mögliche Weise unterstützt haben und mir so das Studium und diese Doktorarbeit ermöglicht haben. Zuletzt, aber vor allem, gehört mehr als Dank meiner Freundin Birgit, die es immer ertragen muss, wenn die Arbeit zu viel Zeit frisst oder an der Stimmung nagt, und die trotzdem immer viel Verständnis und Unterstützung für mich aufbringt.

CURRICULUM VITAE

Name: **Steffen Gais**

Adresse: Institut für Neuroendokrinologie
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Tel.: +49-451-500 3642
Fax: +49-451-500 3640
gais@kfg.mu-luebeck.de

Geburtsdatum: 22. Okt 1972
Nationalität: Deutsch

AUSBILDUNG

August 2004

Universität zu Lübeck
Promotion zum Doktor der Humanbiologie (Dr. rer. biol. hum.)
Dissertation: Schlafabhängige Konsolidierungsprozesse im deklarativen
und nondeklarativen Gedächtnis.
Bewertung: Summa cum laude

Seit Juli 1999

Universität zu Lübeck
Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Neuroendokrinologie

1994-1999

Universität Münster
Abschluss: Diplom-Psychologe
Diplomarbeit: Visuell-prozedurale Gedächtniskonsolidierung im frühen und späten Schlaf

PREISE

1989

Landessieger im Fach Mathematik/Informatik im Bundeswettbewerb Jugend forscht

2000

Nachwuchsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

2004

Nachwuchswissenschaftlerpreis der Deutschen Gesellschaft für Psychophysiologie
und ihre Anwendung (DGPA)

PUBLIKATIONEN

Originalarbeiten

1. Mölle, M., Marshall, L., Gais, S. & Born, J. (2004) Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow-sleep oscillations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* In press.
2. Schultes, B., Kern, W., Oltmanns, K. M., Peters, A., Gais, S., Fehm, H. L. & Born, J. (2004) Differential adaptation of neurocognitive brain functions to recurrent hypoglycemia in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*. In press.
3. Merl, V., Kern, W., Peters, A., Oltmanns, K. M., Gais, S., Born, J., Fehm, H. L. & Schultes, B. (2004) Differences between night-time and daytime hypoglycaemia counterregulation in healthy humans. *Metabolism*. 53(7):894-898.
4. Gais, S. & Born, J. (2004) Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101(7):2140-2144.
5. Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R. & Born, J. (2004) Sleep inspires insight. *Nature*. 427(6972):352-355.
6. Hallschmid, M., Gais, S., Meinert, S. & Born, J. (2003) NPY attenuates positive cortical DC-potential shift upon food intake in man. *Psychoneuroendocrinology* 28(4):530-540.
7. Gais, S., Born, J., Peters, A., Schultes, B., Heindl, B., Fehm, H. L. & Kern, W. (2003) Hypoglycemia counterregulation during sleep. *Sleep* 26(1):55-59.
8. Gais, S., Helms, K., Mölle, M. & Born, J. (2002) Learning dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci.* 22(15):6830-4.
9. Mölle, M., Marshall, L., Gais, S. & Born, J. (2002) Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-REM sleep. *J. Neurosci.* 22(24):10941-10947.
10. Gais, S., Sommer, M., Fischer, S., Perras, B. & Born, J. (2002) Post-trial administration of vasopressin in humans does not enhance memory formation. *Peptides*. 23(3):581-3
11. Wagner, U., Gais, S. & Born, J. (2001) Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn. Mem.* 8(2):112-9
12. Gais, S., Plihal, W., Wagner, U. & Born, J. (2000) Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat. Neurosci.* 3(12):1335-9

Andere Beiträge

1. Gais, S. & Born, J. (2004) Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learn. Mem.* In press.
2. Gais, S. & Born, J. (2004) Multiple processes strengthen memory during sleep. *Psychol. Belg.* In press.
3. Gais, S. (2004) Long-Term Potentiation. *Lancet Neurology*. 3(9):569
4. Born, J. & Gais, S. (2003) Roles of early and late nocturnal sleep for the consolidation of human memories. In: P. Maquet, C. Smith & R. Stickgold (Eds.) *Sleep and brain plasticity*. New York: Oxford University Press.
5. Born, J. & Gais, S. (2000) REM sleep deprivation: the wrong paradigm leading to the wrong conclusions. *Behav. Brain Sci.* 23(6):912