

Fachbereich Erziehungswissenschaft und Psychologie
der Freien Universität Berlin

Schlafspindeln und kognitive Funktionen bei älteren Menschen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Philosophie
(Dr. phil.)

vorgelegt von
Diplom-Psychologin
Christine Fleck, geb. Glamann

Erstgutachterin: Prof. Isabella Heuser
Zweitgutachter: Prof. Rainer Bösel

Datum der Disputation:
4. November 2009

Erstellt unter der Projektleitung von

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Isabella Heuser

Direktorin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Eschenallee 3
14050 Berlin

Telefon: +49 30 8445 8701
E-mail: isabella.heuser@charite.de

Unter Mitwirkung von

Prof. Dr. rer. nat. Heidi Danker-Hopfe

Leiterin des Schlaflabors für Klinische Psychophysiologie
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Eschenallee 3
14050 Berlin

Telefon: +49 30 8445 8600
E-mail: heidi.danker-hopfe@charite.de

1	EINLEITUNG	8
2	THEORETISCHER HINTERGRUND	10
2.1	DAS GEDÄCHTNIS	10
2.1.1	<i>Die Gedächtnissysteme</i>	10
2.1.2	<i>Der Prozess der Gedächtnisbildung</i>	12
2.1.3	<i>Das Alter und das Gedächtnis</i>	13
2.2	DER SCHLAF.....	16
2.2.1	<i>Die Funktion des Schlafes</i>	16
2.2.2	<i>Die Architektur des Schlafes</i>	17
2.2.3	<i>Eigenschaften und Funktionen von Schlafspindeln</i>	19
2.2.4	<i>Altersbezogene Veränderungen im Schlaf</i>	22
2.3	SCHLAF UND GEDÄCHTNIS	23
2.3.1	<i>Der Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis</i>	23
2.3.2	<i>Der Schlaf und die Intelligenz</i>	29
2.3.3	<i>Neurobiologische Grundlagen der Gedächtnisbildung im Schlaf</i>	32
2.3.4	<i>Neuropharmaka, Schlaf und Gedächtnis</i>	33
2.4	FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN.....	36
3	MATERIAL UND METHODEN	40
3.1	ABLAUFPLAN UND STUDIENDESIGN	40
	STICHPROBE.....	44
3.1.1	<i>Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien</i>	44
3.1.2	<i>Die Versuchspersonen</i>	45
3.2	TESTMATERIAL	47
3.2.1	<i>Der Lerntest für das deklarative Lernen</i>	47
3.2.2	<i>Der Lerntest für das prozedurale Lernen</i>	47
3.2.3	<i>Der Intelligenztest</i>	48
3.2.4	<i>Die Fragebögen zum Schlafverhalten</i>	49
3.3	POLYSOMNOGRAPHIE	50
3.4	AUTOMATISCHE SPINDELANALYSE.....	51
3.5	STATISTISCHE AUSWERTUNGEN.....	52

4	ERGEBNISSE	53
4.1	1. FRAGESTELLUNG: ERHÖHT SICH DURCH VORAUSGEHENDES LERNEN DIE SPINDELDICHTE?	53
4.1.1	<i>Auswertung der Lerntests</i>	53
4.1.2	<i>Auswertung der Schlafarchitektur</i>	54
4.1.3	<i>Auswertung der Schlafspindeln</i>	61
4.1.4	<i>Korrelationen zwischen den Spindeln und der Leistungsverbesserung..</i>	63
4.2	2. FRAGESTELLUNG: BEEINFLUSST EINE PHARMAKOLOGISCHE AUGMENTATION DER SCHLAFSPINDELN DIE GEDÄCHTNISLEISTUNG?	66
4.2.1	<i>Auswertung der Schlafarchitektur</i>	66
4.2.2	<i>Auswertung der Schlafspindeln</i>	67
4.2.3	<i>Auswertung der Lerntests</i>	69
4.2.4	<i>Korrelationen zwischen den Spindeln und der Leistungsverbesserung..</i>	70
4.3	3. FRAGESTELLUNG: GIBT ES EINEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEN SCHLAFSPINDELN UND DEM KOGNITIVEN POTENZIAL?	72
4.3.1	<i>Auswertung des Intelligenztests</i>	72
4.3.2	<i>Berechnung der Korrelationen</i>	73
5	ZUSAMMENFASSENDER DISKUSSION	76
5.1	SPINDELAKTIVITÄT UND VORAUSGEHENDES LERNEN.....	76
5.2	PHARMAKOLOGISCHE AUGMENTATION DER SCHLAFSPINDELN UND GEDÄCHTNISLEISTUNG	80
5.3	SCHLAFSPINDELN UND INTELLIGENZ.....	82
5.4	LIMITATIONEN DER STUDIE	83
6	AUSBLICK	85
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	87
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	89
9	ANHANG.....	102
9.1	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	102
9.2	PRÜFUNG DER NORMALVERTEILUNG	105
	VERWENDETE LERNTTESTS	108
9.2.1	<i>Wortpaarassoziationsliste</i>	108

9.2.2 Spiegelzeichentest.....	109
DANKSAGUNG	110
LEBENS LAUF	111
PUBLIKATIONEN UND AUSZEICHNUNGEN.....	112
EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	113

Abkürzungsverzeichnis

A1, A2	Elektronenposition Auriculum links, rechts
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
BASE	Berliner Alterstudie
BB	Blutbild
BSG	Blutkörperchengeschwindigkeit
C3, C4	Elektronenposition zentral links, rechts
CA	Calzium
CFT	Grundintelligenz Testskala
CK	Creatinkinase
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrooculogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FT3, fT4	Schilddrüsenhormone
GABA	Gamma-Aminobutteracid (Gamma-Aminobuttersäure)
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase (Enzym)
GOT	Glutamat-Oxalazetat Transaminase (Enzym der Leber)
GPT	Glutamat-Pyruvat Transaminase (Enzym der Leber)
HAWIE-R	Hamburger Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision
Hz	Hertz

i.S.	im Serum
i.U.	im Urin
IDA	Basler Interdisziplinäre Alterstudie
IQ	Intelligenzquotient
K	Kalium
K-S-Z	Kolmogorov-Smirnov-Z
LSP	Langsame Spindeldichte
MAB	Morgen-Abend-Typ Bestimmung
MAB-II	Multidimensional Abtitude Battery II
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Versuchspersonen
Na	Natrium
NMDA	n-Methyl-D-Aspartat
NREM	Non Rapid Eye Movement
Oz	Elektronenposition occipital Mitte
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	Rapid Eye Movement
SSP	Schnelle Spindeldichte
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
TIB	Time In Bed (Zeit im Bett)
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon (Schilddrüsen stimulierendes Hormon)
TST	Total sleep time (Gesamtschlafzeit)

1 Einleitung

Schlafen und Träumen beschäftigen die Menschheit, seit sie begonnen hat, über sich und das Leben nachzudenken. Bereits im 2. Jahrhundert vermutete der griechische Arzt Galen eine enge Beziehung zwischen Schlaf und Gehirn. Er nahm an, dass während des Schlafes die Gehirnaktivität stark reduziert oder vorübergehend erloschen sei; der Schlaf solle dem Gehirn Erholung verschaffen und die „innere Wärme“ regenerieren. Der Schlaf wurde demnach als ein passiver Zustand erloschener Aktivität angenommen. Erst durch die Entwicklung des Elektroenzephalogramms (EEG) und die Entdeckung der Hirnstromkurven am Ende des 19. Jahrhunderts wurde eine Weiterentwicklung der Schlafforschung möglich. Der Physiologe Hans Berger konnte im Jahre 1929 – 50 Jahre nach der Entwicklung des EEGs – erstmals Hirnströme bei schlafenden Patienten untersuchen.

Bis heute aber bleibt die Frage nach der Funktion des Schlafes von großem wissenschaftlichem Interesse. So gibt es zahlreiche Überlegungen darüber, warum wir Menschen ca. ein Drittel unseres Lebens im Schlaf verbringen. Einige Theorien gehen davon aus, dass das Gehirn im Schlaf Gedächtnisinhalte ungestört abspeichern kann, weil es nicht gleichzeitig sensorische Einflüsse aufnehmen muss. Somit scheint der Schlaf eine Voraussetzung für dasjenige zu sein, was wir in Erinnerung behalten. In zahlreichen Arbeiten konnte nachgewiesen werden, inwiefern die verschiedenen Schlafstadien unterschiedlich stark an der Informationsverarbeitung beteiligt sind. Bei jungen Probanden konnte beobachtet werden, dass sich die Schlafstruktur in einer Nacht, vor der gelernt wurde, im Vergleich zu einer, vor der nichts gelernt wurde, verändert. Eine besondere Bedeutung wird in diesem Zusammenhang den Schlafspindeln zugeschrieben, die sich als typisch auftretende episodische Muster mit Frequenzen von 11-15 Hz im Schlafstadium 2 zeigen. Viele Studienergebnisse bei jungen Menschen weisen daraufhin, dass es einen Zusammenhang zwischen der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten und den Schlafspindeln gibt. Ältere Menschen wurden in diesem Zusammenhang bisher nur wenig beachtet. Aufgrund der Altersstruktur in unserer Gesellschaft gewinnt das Verständnis der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten im Alter aber zunehmend an Bedeutung. Studien zeigen, dass im Alter sowohl eine Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit als auch eine Abnahme der Spindelaktivität

nachgewiesen werden kann. Inwiefern sich die Veränderungen der Schlafspindeln aber auf das Lernen im Alter auswirken, wurde bislang nur unzureichend erforscht. Zudem ist bekannt, dass Schlafspindeln durch die Gabe von Benzodiazepinen erhöht werden. Wie sich dies aber auf die Lernleistung bei älteren Menschen auswirkt, wurde bislang in der Forschung nur wenig beachtet.

In der vorliegenden Studie, welche als Laborexperiment mit einer Kontroll- und einer Versuchspersonengruppe als Doppelblindversuch angelegt wurde, sollen daher drei Fragestellungen beantwortet werden. Erstens: Inwiefern verändert sich die Spindelaktivität, insbesondere die Dichte, die Amplitude, die Frequenz und die Dauer der Schlafspindeln des NREM2-Schlafes und des gesamten NREM2-Schlafes nach einem deklarativen und prozeduralen Lerntest bei älteren Menschen? Zweitens: Inwiefern trägt eine pharmakologische Augmentation der Schlafspindeln zur Verbesserung der Gedächtnisleistung älterer Menschen bei? Und drittens: Ist die Intelligenz mit den Schlafspindeln im Alter assoziiert? Wissenschaftliche Arbeiten konnten bislang einen Zusammenhang zwischen der Intelligenz und den Schlafspindeln bei jungen Menschen zeigen; wie sich dies aber bei älteren verhält, ist bislang ungeklärt.

Im ersten Teil der Arbeit soll zunächst auf die theoretischen Grundlagen, insbesondere auf das Gedächtnis, den Schlaf und den Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis eingegangen werden. Nach der Formulierung der Fragestellung und Hypothesen folgt eine Darstellung des Materials und der Methode. Anschließend folgt die Darbietung der Studienergebnisse, mit abschließender Diskussion und einem Ausblick.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Das Gedächtnis

2.1.1 Die Gedächtnissysteme

Eine der wichtigsten kognitiven Leistungen des Menschen ist die Gedächtnisbildung, die sowohl die Informationsspeicherung als auch die Informationsverarbeitung umfasst. In der Literatur wird bezogen auf die Zeitdauer der Informationsspeicherung zwischen drei Systemen unterschieden: dem sensorischen Gedächtnis, dem Kurzzeitgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis (Markowitsch, 1999). Dabei ist zu beachten, dass die serielle Informationsverarbeitung von einem Mehr-Speicher-Modell ausgeht, welches ursprünglich auf Atkinson und Shiffrin (1968) zurückzuführen ist. Für die vorliegende Arbeit ist aber vor allem die Speicherung über einen Zeitraum von einer Nacht relevant, weshalb das Langzeitgedächtnis im Folgenden näher betrachtet werden soll.

Je nach Art des zu speichernden Inhalts werden unterschiedliche Gedächtnissysteme genutzt (Tulving, 1999). Häufig wird die Unterscheidung zwischen dem deklarativen und dem nondeklarativen Gedächtnis verwendet (Squire & Zola-Morgan, 1996). Die Systematik des Langzeitgedächtnisses wird in Abbildung 1 in einem vereinfachten Modell zusammengefasst. Das deklarative Gedächtnis, das auch als Wissens- oder explizites Gedächtnis bezeichnet wird, speichert Tatsachen und Ereignisse, die bewusst wiedergegeben werden können. In Anlehnung an Tulving (1972; , 1983) gliederten Squire und Zola (1996) das deklarative Gedächtnis in ein episodisches und ein semantisches Subsystem. Das semantische Gedächtnis umfasst das Allgemeinwissen, das unabhängig von spezifischen Geschehnissen ist. Im episodischen Gedächtnis finden sich hingegen Ereignisse und Tatsachen aus dem eigenen Leben (Tulving & Markowitsch, 1998). Der Speicherort des deklarativen Gedächtnisses ist der gesamte Neokortex. Dennoch sind für das Lernen, für die Überführung neuer Informationen in das deklarative Gedächtnis, Bestandteile des limbischen Systems – vor allem das mediale Temporallappensystem –, der Hippocampus und angrenzende Gebiete von entscheidender Bedeutung (Rugg, 1995; Squire & Kandel, 1999; Squire et al., 2004). Patienten mit Hippocampusschäden zeigen, wie in Studien nachgewiesen wurde (Squire & Zola-Morgan, 1991), beispielsweise deutlich beeinträchtigte Gedächtnisleistungen.

Im Gegensatz zur deklarativen Gedächtnisbildung ist die nondeklarative Gedächtnisbildung vom Hippocampus unabhängig. Das nondeklarative Gedächtnis teilt sich nach Squire und Zola-Morgan (1991) in das prozedurale Gedächtnis, das Priming und das nicht-assoziative Lernen. Beim Priming handelt es sich um Auswirkungen der Reizverarbeitung. So wird der nachfolgende Abruf desselben Reizes (repetition priming) oder eines assoziativ verknüpften Reizes (semantic priming) erleichtert. Im prozeduralen Gedächtnis können Verhaltensweisen ohne Einschalten des Bewusstseins beeinflusst werden (Rugg, 1995; Squire et al., 2004). Hierzu zählen z. B. das Erlernen von Verhaltensweisen und Fertigkeiten, bei denen komplexe Bewegungen ausgeführt werden müssen, deren Ablauf man gelernt oder geübt hat, die aber ohne nachzudenken ausgeführt werden können (z. B. Fahrrad fahren). Hauptsächlich ist das prozedurale Lernen im Kleinhirn und in den Basalganglien lokalisiert (Zola-Morgan & Squire, 2000).

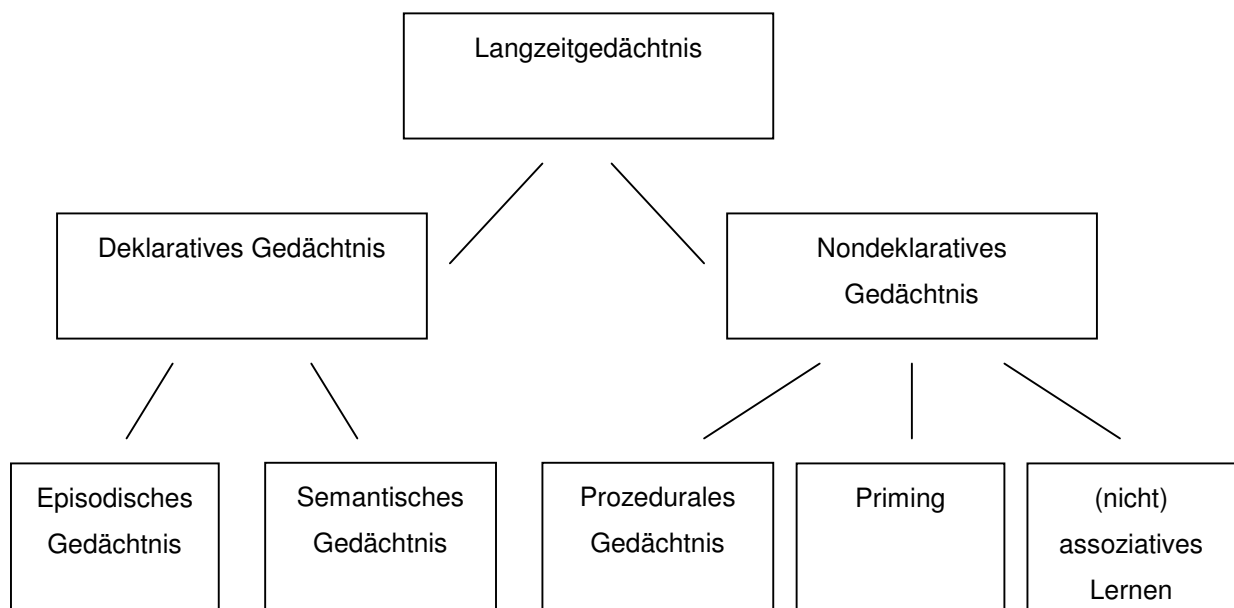


Abbildung 1: Die Gliederung des Langzeitgedächtnisses (modifiziert nach: Squire & Zola-Morgan, 1991, S.1381)

Es ist zu bedenken, dass die verschiedenen Gedächtnisprozesse im täglichen Leben nur schwer voneinander zu trennen sind. Das Gedächtnissystem kann somit

nicht als homogenes Spektrum betrachtet werden. Dies sollte für die vorliegende Arbeit berücksichtigt werden, in der das deklarative sowie das prozedurale Gedächtnis und deren Anbindung an den Schlaf untersucht werden.

2.1.2 Der Prozess der Gedächtnisbildung

Im Rahmen der Gedächtnisbildung werden im Allgemeinen drei Phasen unterschieden, die jeweils getrennt voneinander untersucht werden müssen: die Enkodierung, die Konsolidierung und der Abruf. Die Enkodierung bezieht sich auf den anfänglichen Lernprozess, die Aufnahme der Information. Der Prozess der Enkodierung ist vor allem durch Faktoren wie Aufmerksamkeit, Wiederholung, Bekanntheit und Verarbeitungstiefe beeinflusst (Craik & Lockhart, 1972). In dieser Phase entsteht eine erste, aber noch sehr labile Repräsentation der aufgenommenen Informationen in den neuronalen Netzwerken des Gehirns. Längerfristiges Behalten erfordert daher eine Verfestigung der frisch enkodierten Gedächtnisspuren. In der nun folgenden Konsolidierungsphase ist es möglich, dass die neu aufgenommenen Informationen mit bereits vorhandenen gespeicherten Informationen im Langzeitgedächtnis vernetzt werden. Dies vollzieht sich an bereits existierenden (Shimizu et al., 2000) oder beruht auf der Bildung neuer Synapsen (Shors & Matzel, 1997). Das neu Gelernte kann aber wieder durch interferierende Lernaufgaben abgeschwächt oder komplett ausgelöscht werden (Shadmehr & Holcomb, 1997). Erst das Konsolidieren ermöglicht den dritten Teilprozess des Gedächtnisses: das Erinnern bzw. Abrufen.

Obwohl der Hippocampus als wesentliche Struktur des deklarativen Gedächtnisses angesehen wird, kann in der Konsolidierungsphase, die durchaus Wochen andauern kann, der Abruf der neuen Gedächtnisspur unabhängig vom Hippocampus stattfinden, was auf einen Transfer der gespeicherten Informationen schließen lässt (Squire & Zola-Morgan, 1991). Wäre der Hippocampus der einzige Ort für das Abspeichern und Abrufen von deklarativen Inhalten, würde dies zur Interferenz führen und somit bereits vorhandene Inhalte wieder zerstören. McClelland und Mitarbeiter (1995) gehen daher von zwei komplementären Lernsystemen aus. Das Zwei-Speicher-Modell des Gedächtnisses basiert auf der Erkenntnis, dass der Hippocampus neue Informationen in den Neocortex transferiert. Neue Informationen

werden zunächst im Hippocampus gespeichert, auch wenn sie mit den bisherigen Informationen im Widerspruch stehen. Der Neocortex hingegen integriert die neuen Informationen erst nach mehrmaliger Wiederholung. Der langsame Transfer vom Hippocampus in den Neocortex konnte u. a. mithilfe der Magnetresonanztomographie empirisch nachgewiesen werden (Haist et al., 2001).

Studien weisen daraufhin, dass bei der Gedächtniskonsolidierung molekulare Vorgänge von besonderer Bedeutung sind (Bliss, 2003; Bliss & Collingridge, 1993). Einige Theorien gehen davon aus, dass die sogenannte Langzeitpotenzierung durch die präsynaptische Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat induziert und über das Zusammenwirken postsynaptischer AMPA- und NMDA-Rezeptoren vermittelt wird (Bliss & Collingridge, 1993; Malenka & Nicoll, 1999). Die Potenzierung der synaptischen Verbindung vollzieht sich durch die wiederholte Koaktivierung der Prä- und Postsynapse, was wiederum dazu führt, dass ein präsynaptisches Signal ein noch stärkeres exzitatorisches postsynaptisches Potenzial generiert. Ähnliche Prozesse können auch zu einer Abschwächung der synaptischen Veränderung führen. Diese molekularen Vorgänge scheinen sowohl im Hippocampus (Bliss, 2003; Bliss & Collingridge, 1993) als auch im neocorticalen Bereich (Bear, 1996; Bear & Kirkwood, 1993) eine wichtige Form der neuronalen Plastizität zu sein.

Der oben beschriebene Prozess der Gedächtnisbildung zeigt, so kann zusammenfassend formuliert werden, dass der Schlaf angesichts der Struktur des Gedächtnisses und angesichts des Prozesses der Gedächtniskonsolidierung besonders günstige Voraussetzungen für Konsolidierung liefert. Die Funktion der neuronalen Netzwerke liegt sowohl in der Speicherung als auch in der Verarbeitung von neuen Informationen. Es wird vermutet, dass neu enkodierte Gedächtnisinhalte nicht enkodiert werden können, wenn gleichzeitig externe Reize verarbeitet werden. Daher muss für die vorliegende Arbeit angenommen werden, dass der Schlaf zur Konsolidierung des Gedächtnisses beiträgt.

2.1.3 Das Alter und das Gedächtnis

Im normalen Alterungsprozess zählen Gedächtnisleistungen zu jenen kognitiven Funktionen, die vergleichsweise frühe und deutliche Veränderungen aufweisen (Prull et al., 2000). Dies betrifft hauptsächlich Bereiche der fluiden Intelligenz, welche

angeboren bzw. vererbt ist und nicht durch die Umwelt beeinflusst werden kann, weniger aber die kristalline Intelligenz, welche alle Fähigkeiten umfasst, die im Laufe des Lebens erlernt bzw. durch die Umwelt bestimmt werden (Amelang & Burtsek, 1997). Die Veränderungen kognitiver Fähigkeiten sind zum einen auf Abbauprozesse der Gehirnfunktionen und zum anderen auf lokal begrenzte Beeinträchtigungen neuronaler Strukturen zurückzuführen (Reuter-Lorenz, 2000). In der Berliner Altersstudie (BASE) wurde eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit im höheren Lebensalter festgestellt, die nicht durch eine Demenz, sondern vermutlich durch eine Aufsummierung toxischer und vaskulärer Schädigungen des Gehirns im Laufe des Lebens ausgelöst wird (Mayer & Baltes, 1996).

Obwohl nicht alle Gedächtnisprozesse in gleichem Ausmaß betroffen sind, zeigen sich bei vielen Gedächtnisleistungen Altersveränderungen, die sich negativ auf Prozesse der Informationsaufnahme, -verarbeitung und -speicherung sowie auf den Abruf von Informationen auswirken (Review: Hornung et al., 2005). Die Basler Interdisziplinäre Altersstudie (IDA), die über einen Zeitraum von sieben Jahren untersuchte, wie sich das Gedächtnis im Alter verändert, zeigte bei Studienteilnehmern, die zwischen 65 und 85 Jahren alt waren, klare Defizite bei sprachlichen Gedächtnisaufgaben (Perrig-Chiello et al., 1996). Die IDA kommt aber auch zu dem Schluss, dass sich das implizite Gedächtnis bis ins hohe Alter hinein nicht verändert. Diese Ergebnisse stehen allerdings im Widerspruch zu anderen Arbeiten. Woodruff-Pak und Finkbeiner (1995) setzten ihre Probanden parallel einem Luftstoß in die Augen und einem Ton aus. Die Ergebnisse zeigen, dass ältere Menschen auf den Ton weniger schnell mit dem Lidreflex reagierten, was die Autoren darauf schließen lässt, dass die Älteren sich weniger gut konditionieren lassen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ältere Menschen – anders als junge – während der Anfangsphase des Lernens mehr Zeit für das Erlernen neuer prozeduraler Fähigkeiten benötigen (Peters et al., 2008; Raz et al., 2000; Wright & Payne, 1985). Inwiefern das nondeklarative Gedächtnis im Alter abnimmt, geht aus den Studien nicht konsistent hervor. Einheitlicher sind hingegen die Untersuchungsergebnisse, insofern sie die altersbedingte Abnahme des deklarativen Gedächtnisses betreffen. Auch eine Metaanalyse von Spencer und Raz (1995) kommt zu dem Schluss, dass der Abruf der kontextuellen Details von episodischen Gedächtnisinhalten bei Älteren schlechter ist als bei Jüngeren.

Warum es im Alter zu verminderten Gedächtnisleistungen kommt, wurde in zahlreichen Studien untersucht. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass im Alter viele Neuronen absterben, wobei der Einfluss des Neuronensterbens auf die kognitiven Leistungen vom Ort des Neuronensterbens abhängt. Auch eine Reduktion der synaptischen Verbindungen ist im Alter nachzuweisen (Burke & Barnes, 2006). Strukturelle und funktionelle Veränderungen im Hippocampus sowie altersrelevante Veränderungen im prefrontalen Kortex und in der frontalen weißen Materie scheinen einen Einfluss auf die deklarative Lernleistung zu haben, wie unterschiedliche Studien belegen (Anderson et al., 2000; Daselaar et al., 2003; Driscoll et al., 2003; Hedden & Gabrieli, 2004; Tisserand & Jolles, 2003).

Eine Abnahme prozeduraler Leistungsfähigkeit mit zunehmendem Alter könnte im Zusammenhang mit den Veränderungen der frontalen weißen Materie sowie der dopaminergen Neurotransmitter stehen, wie Hornung und Mitarbeiter (2005) in einer Review beschreiben. Darüber hinaus wurde bei älteren Menschen eine Volumenreduzierung in den neostriatalen und zerebralen Regionen beobachtet, die in Verbindung mit der prozeduralen Lernfähigkeit gebracht werden (Brickman et al., 2003; Laforce & Doyon, 2002).

2.2 Der Schlaf

2.2.1 Die Funktion des Schlafes

Der Mensch verbringt ca. ein Drittel seines Lebens im Schlaf. Doch warum schlafen wir überhaupt? Aus der Perspektive der Evolutionsbiologie kann der Zustand fast vollständiger Wehrlosigkeit ein großes Risiko für den Organismus darstellen. Die Frage nach der Funktion des Schlafes ist noch weitgehend unbeantwortet. Im Folgenden sollen nun einige wichtige Theorien über die Funktion des Schlafes im kurzen Überblick dargelegt werden.

Die restaurative Funktion des Schlafes ist in zahlreichen Studien belegt worden (Borbély, 1986; Horne, 1988). Horne (1988) nimmt an, dass der Körper nur Zeiten der Ruhe benötigt, das Gehirn aber den Schlaf. Des Weiteren hat er die Theorie aufgestellt, dass wir nur einen kleinen Teil unseres Schlafes wirklich brauchen, nämlich den sogenannten Kernschlaf. Der Kernschlaf umfasst die ersten drei Schlafzyklen, die vorwiegend durch den langsamwelligen Deltaschlaf gekennzeichnet sind. Die restliche Schlafenszeit wird nach Horne (1988) als Luxusschlaf bezeichnet.

Während des Schlafes benötigt der Organismus durch die entsprechend verminderte Körpertemperatur, Muskelaktivität und Stoffwechselrate weniger Energie (Kryger et al., 2000; Rechtschaffen et al., 1983), wodurch es dem Organismus gelingt, Phasen mit geringer Energiezufuhr besser zu bewältigen. Es konnte sogar nachgewiesen werden, dass während des Schlafens der Energieumsatz im Gehirn nicht konstant niedriger ist als im Wachzustand (Maquet et al., 1992; Maquet et al., 1990). Der Schlaf ist somit alles andere als ein passiver Prozess. Für diesen Befund spricht auch, dass während des Schlafes Wachstumsprozesse stattfinden, Energiereserven aufgefüllt werden und Zellgewebe erneuert wird (Oswald, 1980).

Eine besondere Bedeutung wird der Gedächtniskonsolidierung während des Schlafes beigemessen. Nach der Entdeckung des REM- (rapid eye movement) und Non-REM-Schlafes (Aserinsky & Kleitman, 1953) haben Forscher den Einfluss verschiedener Schlafphasen auf die Gedächtniskonsolidierung untersucht (Born et al., 2006; Fischer et al., 2002; Hornung et al., 2006; Hornung et al., 2007; Maquet, 2001; Peters et al., 2007; Schabus et al., 2004; Stickgold, 2005; Walker & Stickgold, 2006). Neurowissenschaftliche Studien der letzten Jahre gehen davon aus, dass das

Gehirn Informationen nicht gleichzeitig aufnehmen und im Langzeitspeicher ablegen kann. Beide Prozesse sind miteinander nicht vereinbar. Die Einspeicherung des Gelernten in das Langzeitgedächtnis muss also zu einer Zeit stattfinden, in der das Gehirn keine neuen Informationen aufnehmen muss bzw. kann. Die Vermutung, dass der Schlaf die Gedächtnisbildung fördert und dass Störungen des Schlafes zu entsprechenden Einschränkungen der Gedächtnisbildung führen können, wurde in neueren Studien bestätigt (Backhaus et al., 2006; Born et al., 2006; Gais et al., 2006).

Eine besondere Funktion wird den Schlafspindeln – Wellenmustern mit Frequenzen von 11-15 Hz, die typischerweise episodisch im Non-REM-Schlaf auftreten – beigemessen. Probanden, die vor dem Schlafen lernten, zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nicht gelernt hatte, einen signifikanten Zuwachs an Spindelaktivität (Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004). Ebenso konnten Korrelationen zwischen der Lernverbesserung und dem Spidelanstieg beobachtet werden (Clemens et al., 2005; Fogel & Smith, 2006; Schabus et al., 2004). Im Kapitel 2.2.3 wird der Zusammenhang zwischen dem Schlaf, insbesondere den Schlafspindeln, und dem Gedächtnis differenzierter betrachtet. Zunächst wird aber die Schlafarchitektur näher beschrieben.

2.2.2 Die Architektur des Schlafes

Das Gehirn verbleibt über 24 Stunden hinweg nicht nur in einem einzigen physiologischen Zustand. Vielmehr lassen sich Zyklen verschiedener neuronaler und metabolischer Aktivitäten in Verbindung mit biologischen Stadien beobachten; es kann also eine deutliche Schlaf-Wach-Unterscheidung vorgenommen werden.

Der Schlaf wird in REM- und Non-REM-Schlaf unterschieden und gliedert sich der Einteilung von Rechtschaffen und Kales (1968) zufolge in fünf Schlafstadien. Folgende Prozeduren dienen zur Unterscheidung der Schlafstadien: das Elektroencephalogramm (EEG), das die Amplitude und die Frequenz der Hirnwellen aufzeichnet und damit Auskunft über die Hirnaktivität gibt, das Elektrooculogramm (EOG), das Augenbewegungen erfasst, und das Elektromyogramm (EMG), das den Muskeltonus registriert. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Schlafstadien hinsichtlich der genannten Parameter.

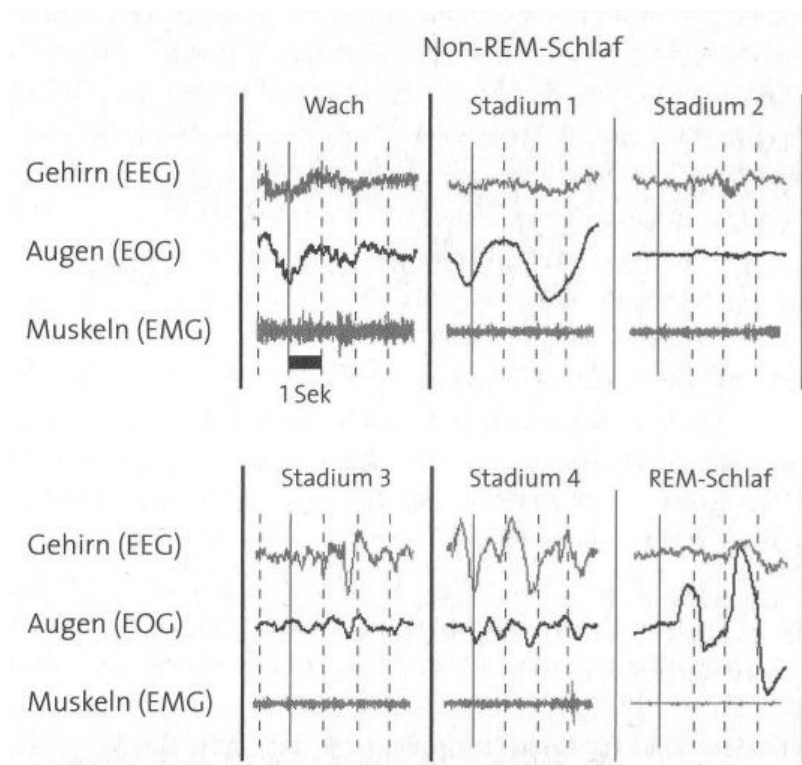


Abbildung 2: Die Schlafstadien mit den Stromkurven, die vom Gehirn, den Augen und den Muskeln abgeleitet werden (Quelle: Borbély, 2004)

Das Schlafstadium 1 ist durch eine wiederholte Unterbrechung des Alpha-Wellen-Rhythmus durch langsamere Vertexwellen (langsame Theta-Wellen) gekennzeichnet. Im EOG sind im Schlafstadium 1 typische, rollende Augenbewegungen („Pendeldeviationen“) zu beobachten, während sich im EMG ein abnehmender Muskeltonus zeigt.

Charakteristisch für das Schlafstadium 2 sind neben dem andauernden Alpha- oder Theta-Rhythmus flüchtige Wellenformen: die Schlafspindeln. Diese lassen sich in periodischen Abständen beobachten, besitzen eine Frequenz zwischen 11–15 Hz und haben eine Dauer von ca. 1–2 Sekunden (De Gennaro & Ferrara, 2003). Eine ausführliche Beschreibung der Schlafspindeln wird in Kapitel 2.2.3 vorgenommen. Ebenso sind K-Komplexe zu beobachten, die durch eine einzelne große negative Welle gekennzeichnet sind, der unmittelbar eine positive Welle folgt. Über die

Funktion (bzw. die Korrelate) der Schlafspindeln und K-Komplexe ist bislang wenig bekannt.

In der ersten Nachthälfte folgt dem Stadium 2 der Tiefschlaf. Dieser besteht aus dem Schlafstadium 3, das durch mindestens 20 % langsame Delta-Wellen gekennzeichnet ist und dem Schlafstadium 4, das zu 50 % aus Delta-Wellen besteht. In der Literatur sowie in der vorliegenden Arbeit werden die Schlafstadien 3 und 4 als Slow Wave Sleep (SWS) zusammengefasst.

Der REM-Schlaf ist durch ein dem Schlafstadium 1 bzw. dem Wachstadium ähnliches EEG gekennzeichnet. Vorherrschend ist der Theta-Rhythmus, bei dem zusätzlich charakteristische Wellenmuster, die sogenannten Sägezähne, zu beobachten sind. Im REM-Schlaf sind im Unterschied zu den anderen Schlafstadien spezifische Augenbewegungen zu beobachten, die sogenannten „rapid eye movements“.

Die verschiedenen Schlafstadien sind begleitet von Veränderungen in der Elektrophysiologie, der Neurochemie und in der funktionalen Anatomie des Gehirns, welche zu deutlichen Unterschieden zum Gehirn im Wachzustand führen. Daher kann Schlaf nicht als ein gleichförmiges Stadium betrachtet werden, welches entweder einen Einfluss auf das Gedächtnis hat oder nicht. Jedes einzelne Schlafstadium weist physiologische und neurochemische Mechanismen auf, die einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung haben könnten (Rauchs et al., 2005).

2.2.3 Eigenschaften und Funktionen von Schlafspindeln

Schlafspindeln sind spindelförmige Wellenpakete und sehr charakteristisch für das Schlafstadium 2. Eine Spindel ist gekennzeichnet durch einen Frequenzbereich zwischen 11 und 15 Hz, hat eine minimale Dauer von 0,5 Sekunden und eine zunächst wachsende, dann wieder abnehmende Wellenform (Borbély, 2004). Diese Muster können visuell im EEG beobachtet werden und wurden erstmals durch Hans Berger (1933) beschrieben. Unterdessen gibt es detaillierte Beschreibungen der Spindeln und der neurophysiologischen Mechanismen, in die sie involviert sind (De Gennaro & Ferrara, 2003; Werth et al., 1997). Einige Autoren nehmen an, dass

Schlafspindeln in der Thalamusregion erzeugt werden und eine optimale Bedingung für die neuronale Plastizität darstellen (Sejnowski & Destexhe, 2000; Steriade, 1999). Ebenso gehen einige Forscher davon aus, dass hochfrequente hippocampale Oszillationen („ripples“) und kortikale Schlafspindeln eine enge zeitliche Kopplung zeigen (Siapas & Wilson, 1998). Zudem lässt sich während des Auftretens von Schlafspindeln ein erhöhter Informationstransfer vom Hippocampus zum Neocortex nachweisen (Buzsaki, 1996). Während des Auftretens einer Schlafspindel ist ein großer Zufluss von Ca^{++} -Ionen in die kortikalen Zellen zu beobachten, der eine wichtige Bedingung für die Langzeitpotenzierung darstellt (Ghosh & Greenberg, 1995).

Außerdem wird in der Literatur zwischen schnellen und langsamen Schlafspindeln unterschieden, die in verschiedenen Hirnregionen verbreitet sind (Anderer et al., 2001; Jobert et al., 1992; Merica, 2000; Werth et al., 1996; Zeitlhofer et al., 1997). Durch die Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA, Anderer et al., 2001) können die Quellen der unterschiedlich auftretenden Spindeln sichtbar gemacht werden. Langsame Spindeln, deren Frequenzbereich unter 13 Hz liegt, haben ihren Ursprung im prefrontalen Kortex (Brodmannareal 9 und 10), während schnelle Spindeln, deren Frequenzbereich über 13 Hz liegt, im posterioren Teil des Gehirns (Brodmannareal 7) vorzufinden sind. Die lokalisierten kortikalen Hirnregionen haben eine Verbindung zu den angrenzenden Teilen des dorsalen Thalamus, wo Spindeln erzeugt werden. Clemens (2005) vermutet ein lernaufgabenspezifisches Auftreten von Spindeln. So werden nach verbalen deklarativen Tests Spindeln im linken frontalen Zentralareal beobachtet, während nach einem räumlichen Lerntest die Spindeln eher partial aufgetreten sind (Clemens et al., 2006). Schmidt und Mitarbeiter (2006) konnten niedrige Spindelfrequenzen während des Schlafes im linken frontalen Gehirn beobachten, nachdem ein verbaler deklarativer Gedächtnistest vorausgegangen war. Hingegen wurde in anderen Studien eher ein Zusammenhang zwischen prozeduralem Lernen und den schnellen Spindeln beobachtet (Milner et al., 2006; Schabus et al., 2007; Tamaki et al., 2008).

Obwohl in aktuellen Studien das Auftreten von Schlafspindeln während einer Nacht (Werth et al., 1997) wie auch über die Lebensspanne hinweg (Landolt & Borbely, 2001; Landolt et al., 1996; Nicolas et al., 2001) sehr gut dokumentiert wurde,

ist die Funktion dieser Wellenmuster und vor allem die individuellen Unterschiede bislang noch ungeklärt. Aus Untersuchungen geht hervor, dass die Anzahl, die Dichte und die Dauer der Schlafspindeln über die Lebenspanne hinweg abnehmen. In Abbildung 3 ist die Veränderung der Schlafspindeldichte für die verschiedenen Altersgruppen angegeben.

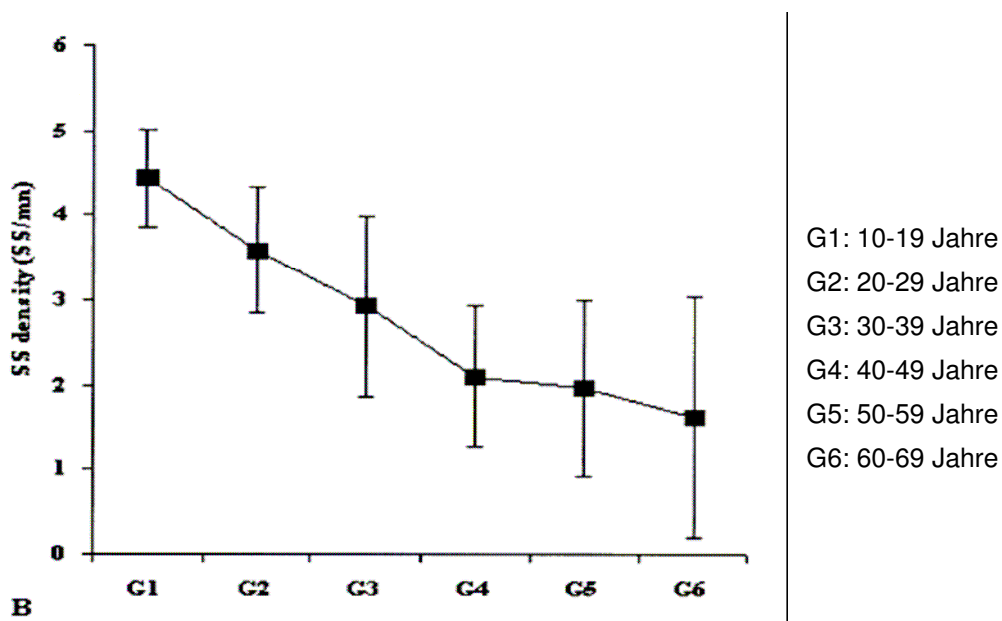


Abbildung 3: Veränderung der Schlafspindeldichte im Alter (Nicolas et al., 2001, S.524)

Die Anzahl und Dichte der Schlafspindeln eines menschlichen Individuums variiert von Nacht zu Nacht nur sehr wenig (Silverstein & Levy, 1976). Woraus aber die Unterschiede zwischen den Individuen resultieren, ist noch nicht vollständig erforscht worden. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Dichte der Schlafspindeln bei Parkinsonpatienten (Mouret, 1975; Puca et al., 1973) und bei Alzheimerpatienten (Montplaisir et al., 1995; Petit et al., 2004; Prinz et al., 1982) abnimmt. Zudem wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den individuellen Spindelunterschieden und dem Lernpotenzial gibt (Clemens et al., 2005;

Fogel et al., 2007; Gais et al., 2002; Schabus et al., 2006). So haben Gais und Mitarbeiter (2002) einen positiven Zusammenhang zwischen Spindeldichte und deklarativer Lernperformance gefunden. Auch berichten Clemens und Mitarbeiter (2005), dass die automatisch analysierte Spindelanzahl während der gesamten Nacht positiv mit der verbalen und der visuokonstruktiven Gedächtnisleistung korreliert. Diese Befunde könnten ein Indikator dafür sein, dass die Anzahl der Schlafspindeln möglicherweise den Grad der deklarativen Gedächtniskonsolidierung widerspiegelt.

Bodisz und Mitarbeiter (2005) gehen sogar von einem Zusammenhang zwischen Schlafspindeln und abstraktem Denkvermögen aus. Warum die Spindelaktivität mit dem kognitiven Potenzial korreliert, ist allerdings noch unklar. Auf die Zusammenhänge zwischen Schlafspindeln und der Gedächtniskonsolidierung bzw. der Intelligenz wird in Kapitel 2.3.2 näher eingegangen.

2.2.4 Altersbezogene Veränderungen im Schlaf

In der Vergangenheit wurde gut dokumentiert, wie sich die Schlafarchitektur mit zunehmendem Alter verändert (Bliwise, 2000; Hornung et al., 2005; Ohayon et al., 2004). Verstärktes nächtliches Erwachen sowie reduzierter Tiefschlaf sind die Kennzeichen nächtlichen Schlafes im Alter (Cajochen et al., 2006; Landolt et al., 1996). Junge Menschen bis 25 Jahre verbringen ca. 29 % ihrer Schlafenszeit im Tiefschlaf. Im Alter zwischen 36 und 50 Jahren sinkt dieser Anteil auf etwa 3 % (Backhaus et al., 2007). Während der Nacht kann es im Alter zu immer längeren Wachphasen sowie zu Einschlafschwierigkeiten kommen. Somit reduziert sich mit zunehmendem Alter die Gesamtschlafdauer der Nacht. Huang und Mitarbeiter (2002) konnten zeigen, dass es zwischen der altersbedingten Abnahme der nächtlichen Gesamtschlafdauer und dem „Napping“ einen Zusammenhang gibt und dass der fehlende Nachtschlaf durch kurze Schlafphasen am Tag nachgeholt wird. Hinzu kommen verschiedene Schlafstörungen, die mit dem Alter zunehmen, wobei Insomnie, Schlafapnoe sowie Restless legs zu den häufigsten Phänomenen zählen (Ancoli-Israel, 2005). Ob die Schlafunterbrechungen mit Veränderungen des zirkadianen Rhythmus einhergehen oder homöostatische Aspekte zugrunde liegen, ist jedoch unklar, da die Studienergebnisse zu diesem Thema nicht konsistent sind.

Viele Studien berichten von einer Abnahme verschiedener Marker wie z.B. der Körpertemperatur, des Melatonins und des Cortisols (Niggemyer et al., 2004; Zeitzer et al., 1999). Im Vergleich zu jungen gehen ältere Menschen am Abend früher zu Bett und wachen am Morgen früher auf (Cajochen et al., 2006; Carrier et al., 1997). Czeisler u. a. (1999) konnten zeigen, dass der innere zirkadiane Schrittmacher sowohl bei alten als auch bei jungen Menschen bei ungefähr 24,2 Stunden liegt. Des Weiteren wurde herausgefunden, dass die zirkadiane Dauer nicht signifikant mit der Wachzeit, der zirkadianen Phase und der tagaktiven Präferenz (Morgen- oder Abendtyp) korreliert, was aber wiederum bei jungen Menschen der Fall ist (Duffy & Czeisler, 2002). Diese Befunde zeigen, dass der zirkadiane Rhythmus älterer Menschen zwar dysfunktional ist, aber unklar ist, ob er mit reduzierter Schlafkonsolidierung, verändertem Schlaf-Wach-Rhythmus oder reduziertem Deltaschlaf im Alter einhergeht. Darüber hinaus heben Studien hervor, dass im Alter kürzere REM-Latenzen sowie eine reduzierte REM-Aktivität und -Dichte auftreten (Carrier et al., 1997; Ficca et al., 1999). Wie schon in Kapitel 2.2.3 ausführlich erwähnt, ist mit dem Alter eine Abnahme der Anzahl und der Dichte (Crowley et al., 2002; Nicolas et al., 2001), der Amplitude und der Dauer (Wei et al., 1999) sowie der Frequenz (Principe & Smith, 1982) der Schlafspindeln zu beobachten, was für die vorliegende Arbeit bei der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der Spindelaktivität im Alter und der Gedächtniskonsolidierung von besonderer Bedeutung ist.

2.3 Schlaf und Gedächtnis

2.3.1 Der Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis

Es ist schon seit langer Zeit bekannt, dass der Schlaf eine wesentliche Rolle für das Erlernen von deklarativen und nondeklarativen Wissensinhalten spielt. Die amerikanischen Forscher Jenkins und Dallenbach (1924) haben erstmals den positiven Einfluss des Schlafes auf das Gedächtnis belegen können. Die Probanden mussten entweder am Morgen oder aber vor dem Schlafengehen eine Reihe von sinnlosen Silben auswendig lernen. Nach vier bzw. acht Stunden wurden jeweils die Lernleistungen überprüft. Probanden, die nach dem Lernen geschlafen hatten, erinnerten mehr Silben als Probanden, die nach dem Lernen wach geblieben waren.

Die Forscher begründeten den Effekt mit der „Interferenztheorie des Vergessens“. Wie im Kapitel 2.1.2 beschrieben, besteht der Prozess der Gedächtniskonsolidierung aus drei Schritten. Zunächst findet die Enkodierungsphase statt, in der das Lernen als solches im Vordergrund steht und neue Informationen, wie z. B. Wortsilben oder Vokabeln, in neuronale Repräsentationen, sogenannte Engramme, umgewandelt werden. Um die neuen Informationen zu speichern, muss sich das dazugehörige Engramm verfestigen. Die Konsolidierung beinhaltet sowohl die Verstärkung der neuen Gedächtnisspuren als auch die Integration neuer Inhalte mit bereits vorhandenen, die im Langzeitgedächtnis gespeichert sind. Wenn dies gelungen ist, beginnt der Abruf der gespeicherten Daten, der dritte Schritt.

Nach der Theorie von Jenkins und Dallenbach (1924) fördert der Schlaf das Gedächtnis, da die Aufnahme und Enkodierung neuer Inhalte im Schlaf verhindert wird, während sich diese Prozesse sich aber im Wachzustand überlagern und permanent neuer Input auf das Gedächtnis einströmt und somit die frischen Gedächtnisspuren löscht. Die „retrograde Interferenz“ ist somit im Schlaf unterbunden. Die Befunde konnten in zahlreichen Untersuchungen mit größeren Stichproben und anhand von sinnvollem Material, welches vor dem Schlafen gelernt wurde, repliziert werden (Benson & Feinberg, 1975; Ekstrand, 1967; Graves, 1936; Newman, 1939; Van Ormer, 1932). Arbeiten von Graves (1936) sowie von Richardson und Gough (1963) konnten zeigen, dass auch nach einem Zeitintervall, das über eine Nacht hinaus geht, vor dem Schlafen Gelerntes besser behalten wird als wenn nach dem Schlafen gelernt wurde. Die Forscher schlussfolgerten daraus, dass der Schlaf zur Konsolidierung des Gedächtnisses beiträgt, da während der Behaltenszeiträume beim Schlafen und im Wachzustand die Interferenz gleich war. Allerdings wurde zum damaligen Zeitpunkt nicht beantwortet, ob der Schlaf das Gedächtnis durch Konsolidierung, durch nicht vorhandene Interferenz oder durch vermindertes Vergessen verbessert.

An diesen älteren Studien ist aber vor allem kritisch zu sehen, dass die Tageszeiten für die Wach- und Schlafperioden unterschiedlich waren und somit der Schlafeffekt von zirkadianen Faktoren, die auch die Gedächtnisprozesse betreffen, beeinflusst war (Froberg, 1977; Koulack, 1997). Nachfolgende Studien konnten allerdings zeigen, dass der positive Schlafeffekt aufrechterhalten werden konnte,

wenn die Tageszeit für die Wach- und Schlafperioden jeweils konstant gehalten wurde (Barrett & Ekstrand, 1972). Der positive Lerneffekt konnte auch nach einer längerer Zeitperiode von bis zu einer Woche nachgewiesen werden (Benson & Feinberg, 1975; Graves, 1936; Smith, 1995).

Zudem wurden Schlafdeprivationsstudien entwickelt und durchgeführt, um den Effekt auf die Gedächtnisleistung zu untersuchen. Gedächtnisdefizite nach Schlafentzug wurden in älteren Studien wie zum Beispiel bei Williams und Mitarbeitern (1966) festgestellt. So konnte aber auch gezeigt werden, dass bei Probanden nach einem 24-stündigem Schlafentzug keine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung im Vergleich zu Kontrollpersonen, die schlafen durften, vorlag (Coenen & van Luijckel, 1997).

Auch wurden seit der Entdeckung des REM-Schlafes durch Aserinsky und Kleitman (1953) und der Entwicklung der selektiven REM-Schlaf-Deprivation zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, um herauszufinden, inwiefern der Traumschlaf zur Festigung von neuen Informationen beiträgt. Empson und Clarke (1970) haben beobachtet, dass sich der Abruf von gelernten Wörtern, die grammatikalisch korrekt waren, aber nicht im sinnvollen Zusammenhang standen, nach einer Unterdrückung des REM-Schlafes signifikant verschlechtert. Des Weiteren haben Tilley und Empson (1978) nachgewiesen, dass die Qualität der Wiedergabe einer kurzen Geschichte im Zusammenhang mit einer REM-Schlaf-Unterdrückung steht. Karni und Sagi (1993) konnten zeigen, dass visuelles Diskriminationslernen durch REM-Deprivation beeinträchtigt wird. Mit den Befunden von Karni und Mitarbeitern stimmen auch die Ergebnisse aus den Untersuchungen von Buchegger und Meier-Koll (1988) überein. Im Gegensatz dazu hat Chernik (1972) keine signifikante Beeinträchtigung des Abrufs von gelernten Wortpaaren durch eine REM-Schlaf-Unterdrückung beobachten können. Ein grundlegender Kritikpunkt ist jedoch der Stress, der mit der REM-Schlaf-Unterdrückung einhergeht und somit die Interpretation der Ergebnisse erschwert (Horne & McGrath, 1984).

Um den Einfluss von Schlaf mit unterschiedlichen Anteilen an REM- und SWS-reichem Schlaf zu vergleichen, ohne durch ständige Wachperioden den zirkadianen Rhythmus zu beeinträchtigen, hat die Arbeitsgruppe von Ekstrand ein Design entwickelt, das den Schlaf der ersten mit dem der zweiten Nachthälfte vergleichbar

macht (Barrett & Ekstrand, 1972; Yaroush et al., 1971). Durch das Experiment konnte ein Einfluss von SWS, der vorwiegend in der ersten Nachthälfte auftritt, auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung gefunden werden. Die Autoren zeigten, dass das deklarative Gedächtnis vor allem vom SWS, nicht aber vom REM-reichen Schlaf profitiert.

Plihals und Born (1997) haben dieses Versuchsdesign aufgegriffen und konnten zeigen, dass der SWS-reiche, frühe Schlaf in der ersten Nachthälfte das deklarative Gedächtnis positiv beeinflusst. Der REM-reiche, späte Schlaf wirkte sich hingegen positiv auf das prozedurale Gedächtnis aus.

Eine aktuelle Studie von Rasch und Mitarbeitern (2008) widerlegt die Annahme, dass der REM-Schlaf für die Speicherung neuer Informationen notwendig ist. Die Autoren ließen junge, gesunde Männer am Abend Wortpaare lernen sowie motorische Hand- und Fingerfertigkeiten trainieren. In der darauffolgenden Nacht verabreichten sie den Probanden entweder ein Antidepressivum, das zur Unterdrückung des REM-Schlafes beiträgt, oder ein Placebo. Zwei Tage später zeigte sich bei Probanden, die das Antidepressivum genommen hatten, kein störender Effekt auf die Gedächtnisbildung im Schlaf; stattdessen wiesen sie bei der motorischen Gedächtnisabfrage bessere Ergebnisse auf als die Probanden, bei denen der REM-Schlaf nicht unterdrückt wurde. Interessanterweise wurde durch die Verabreichung des Antidepressivums nach dem Lernen ein Anstieg der Spindeldichte in der darauffolgenden Nacht und ein Zusammenhang mit den Lernleistungen beobachtet: Je höher der Anstieg der Spindeldichte, desto besser haben die Versuchspersonen im motorischen Test abgeschnitten. Diese Studie widerlegt die REM-Schlaf-Hypothese und liefert damit einen wichtigen Beitrag zur Erforschung des Einflusses des Non-REM-Schlafes auf die Gedächtnisbildung.

Das Interesse an dem Zusammenhang zwischen der Gedächtniskonsolidierung und dem Schlaf hat vor allem in den letzten Jahren wieder stark zugenommen. Entscheidend waren die Befunde, dass unterschiedliche Gedächtnisarten, wie das deklarative und das prozedurale Gedächtnis, nicht nur mit verschiedenen Gehirnarealen verknüpft sind, sondern auch in unterschiedlichen Schlafstadien konsolidiert werden können (für ein Review siehe auch: Anderer et al., 2002; Maquet et al., 2003; für ein Review siehe auch: Rauchs et al., 2005). Diverse Studien zum Thema Schlaf und Gedächtnis haben den Fokus auf deklarative Lerntests gerichtet

(Clemens et al., 2005; Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004; Schabus et al., 2006; Schmidt et al., 2006) und geben einen Hinweis darauf, dass das Schlafstadium 2 für die deklarative Gedächtniskonsolidierung eine wichtige Rolle spielt. Wie bereits in Kapitel 2.2.3 erwähnt, sind die Schlafspindeln ein charakteristisches Merkmal des Schlafstadiums 2. Gais (2002) demonstrierte, dass bei jungen Probanden nach einem deklarativen Lernprozess die Dichte der Schlafspindeln aus dem Schlafstadium 2 signifikant anstieg. Schmidt und Mitarbeiter (2006) konnten zeigen, dass die Schlafspindeldichte vor allem für die niedrigfrequenten Spindeln nach einer kurzen Schlafphase während des Tages, vor dem ein deklarativer Lerntest absolviert wurde, ansteigt. Clemens und Mitarbeiter (2005) berichten darüber hinaus, dass die Spindelanzahl während der gesamten Nacht positiv mit der verbalen Gedächtnisleistung korreliert. Diese Befunde könnten ein Indikator dafür sein, dass die Anzahl der Schlafspindeln möglicherweise den Grad der deklarativen Gedächtniskonsolidierung widerspiegelt. Das Forscherteam von Schabus konnte ebenfalls zeigen, dass die Schlafspindelaktivität mit der Gedächtnisleistung im Zusammenhang steht (Schabus et al., 2004). In dieser Studie wurden Probanden vor dem Zubettgehen auf ihre Merkfähigkeit für Wortpaare getestet. Die Versuchspersonen wurden in zwei Gruppen unterteilt: in gute und schlechte Lerner, wobei die bessere Gruppe sich mehr als die Hälfte aller Wortpaare merken konnte, die andere Gruppe hingegen nur ein Drittel. Die Auswertung ergab, dass die schlechten Lerner während des Schlafes eine geringere Schlafspindelaktivität aufwiesen als die besseren. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Schlafspindeln in einem engen Zusammenhang mit der deklarativen Gedächtnisleistung stehen.

Im Folgenden soll nun der Zusammenhang zwischen dem Schlaf und dem prozeduralen, nondeklarativen Gedächtnis, das das perzeptive Lernen (auditiv und visuell) und somit auch die motorischen Fertigkeiten beinhaltet, näher betrachtet werden. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien publiziert, die belegen, dass prozedurales Lernen erfolgreicher ist, wenn der Lernphase Schlaf folgt (Fischer et al., 2002; Fogel & Smith, 2006; Milner et al., 2006; Nishida et al., 2008; Peters et al., 2007; Smith & MacNeill, 1994; Walker et al., 2002). Walker und Mitarbeiter (2002) konnten zeigen, dass das Gedächtnis für spezifische Sequenzen gelernter Fingerbewegungen durch den Schlaf nach dem Lernen im Vergleich zum Lernen ohne nachfolgenden Schlaf verbessert wird. In weiteren Studien konnten

Korrelationen zwischen dem Zuwachs der Lernleistungen und der Zeit, die in Schlafstadium 2 verbracht wurde, nachgewiesen werden (Smith & MacNeill, 1994; Walker et al., 2002). Außerdem konnten Wissenschaftler zeigen, dass nach einem prozeduralem Training die Anzahl der Schlafspindeln ansteigt (Fogel & Smith, 2006). Peters und Mitarbeiter (2008) verglichen Veränderungen in der Schlafarchitektur bei jungen und alten Probanden nach einem „pursuit rotor task“. Die 14 jungen Probanden waren zwischen 17 und 24 Jahre alt, die 14 älteren Versuchspersonen zwischen 62 und 79 Jahre. Die Schlafstadien und die Dichte der Schlafspindeln wurden vor und nach dem Lerntest analysiert. Bei einer Testwiederholung eine Woche später konnten beide Gruppen ihre Leistungen verbessern. Das Ausmaß der absoluten Verbesserung war bei den jungen Probanden größer als bei den alten. Die Dichte der Schlafspindeln stieg nach dem Lernen nur bei den jungen Probanden signifikant an. Die prozentuale Veränderung der Schlafspindeldichte zwischen der Baseline- und der Experimentalnacht war jedoch nicht signifikant. Auch konnte bei den jungen Probanden eine Korrelation zwischen der Spindeldichte und dem Leistungslevel während der Aquisitionphase beobachtet werden. Interessanterweise konnten die Autoren einen Zuwachs von SWS bei den älteren Probanden beobachten, nicht aber bei den jungen. Die Autoren vermuten, dass der Anstieg des Anteils vom Tiefschlaf an der Gesamtschlafzeit eine kompensierende Wirkung gehabt haben könnte.

Weitere Studien richten den Fokus auf den Zusammenhang zwischen der Gedächtnisverbesserung und dem Spindeltyp (langsame und schnelle Spindeln). Tamaki und Mitarbeiter (2008) konnten zeigen, dass sich die visuomotorische Lernfähigkeit nach einer geschlafenen Nacht signifikant verbessert. Bei den Probanden (Durchschnittsalter: 22,3 Jahre) konnte in der Nacht nach dem Absolvieren eines Mirror Tracing-Tests, anders als bei einer Nacht, in der nicht gelernt wurde, ein Anstieg in der Amplitude und der Dauer der schnellen Schlafspindeln (13-16 Hz) nachgewiesen werden. Die Verbesserung der Lernleistung korrelierte positiv mit der Dichte, der Amplitude und der Dauer der Schlafspindeln. Zwischen den langsamen Schlafspindeln (10-13 Hz) bzw. den verschiedenen Schlafstadien und der visuomotorischen Lernleistung konnte kein Zusammenhang ermittelt werden. Interessanterweise konnte in der Studie aber auch eine positive Korrelation zwischen der schnellen Spindelaktivität in der Kontrollnacht, in der nicht

gelernt wurde, und der Verbesserung der visuomotorischen Fertigkeiten festgestellt werden. Die Autoren interpretieren dies als einen allgemeinen Zusammenhang zwischen den schnellen Schlafspindeln und dem Potenzial für motorisches Lernen.

Die Hypothese der Schlaf-Gedächtnis-Konsolidierung wird von Wissenschaftlern aber auch sehr kritisch gesehen (Siegel, 2001; Vertes, 2004; Vertes & Eastman, 2000). Die Studienergebnisse sind zum Teil sehr inhomogen, was unter anderem auf die unterschiedlichen Gedächtnisaufgaben zurückzuführen sein könnte, die in den Studien verwendet wurden. Deklarative Lernaufgaben können sehr unterschiedlich dargeboten werden. Zum einen gibt es Studien, die deklarative Lerntests verwendeten, die Wörter beinhalteten, die miteinander in Beziehung stehen (Gais & Born, 2004; Schabus et al., 2004); zum anderen wurden in Studien Wortlisten verwendet, die nicht-assoziierte Wortpaare beinhalteten (Gais et al., 2002; Schmidt et al., 2006). Des Weiteren ist auch die emotionalisierende Qualität des Materials von Bedeutung (Wagner et al., 2001). Die Fähigkeiten, sehr komplexe prozedurale Lernaufgaben zu lösen, scheinen vom REM-reichen Schlaf der zweiten Nachthälfte zu profitieren (Fischer et al., 2002; Plihal & Born, 1997), während einfache motorische Lernleistungen eher vom Non-REM-Schlaf, insbesondere dem Stadium 2, verbessert werden (Smith & MacNeill, 1994).

Zusammenfassend findet sich eine Vielzahl von Literaturhinweisen, die den Zusammenhang zwischen Schlaf und Lernen darlegt. Zum einen wird der Einfluss des Traumschlafes auf das Lernen, aber auch der Einfluss des Tiefschlafes hervorgehoben. Eine besondere Bedeutung wird aber den Schlafspindeln zugeschrieben, die sich in zwei verschiedene Spindeltypen unterscheiden lassen: den langsamen und den schnellen Spindeln. Schlafspindeln scheinen sowohl an den deklarativen als auch an den prozeduralen Lernleistungen beteiligt zu sein. Die verschiedenen Ergebnisse weisen aber darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen der Art des dargebotenen Lernmaterials und der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf noch nicht hinreichend untersucht worden ist.

2.3.2 Der Schlaf und die Intelligenz

Die Intelligenzforschung ist ein sehr komplexer und differenzierter Bereich, weshalb es sehr schwierig ist, Intelligenz zu definieren und zu messen. Die Definitionen vom

Intelligenzbegriff sind vielseitig und verschieden. Wechsler (1987) definiert den Begriff folgendermaßen: "Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinander zusetzen". Stern und Neubauer (2007) sagen: „Intelligenz ist die Fähigkeit, sich in neuen Situationen aufgrund von Einsicht zurechtzufinden, Aufgaben mithilfe des Denkens zu lösen, wobei nicht auf eine bereits vorliegende Lösungen zurückgegriffen werden kann, sondern diese erst aus der Erfassung von Beziehungen abgeleitet werden muss".

Gardner (2008) gibt unabhängig voneinander bestehende Begabungen an, die z.B. das verbale Verständnis, die sprachliche Ausdrucksfähigkeit, das rechnerische Denken, das räumliche Vorstellungsvermögen, das logische Denken sowie die Merkfähigkeit umfassen. Die Intelligenz wird von Forschern in zwei Bereiche unterteilt: die flüssige Intelligenz, die auf eine allgemeine, überwiegend angeborene Begabung zurück und die kristalline Intelligenz, die erfahrungsabhängig ist (Cattell, 1963). In der vorliegenden Arbeit wurde ein Verfahren zur Intelligenzmessung gewählt, das die Bereiche der kristallinen und fluiden Intelligenz unterscheidet, da gerade im Alter eine Veränderung der fluiden Intelligenz beobachtet wird.

Zum Zusammenhang zwischen der Intelligenz und den Leistungen des Gehirns ist bislang noch relativ wenig bekannt. Forschungsfragen müssen klar definiert sein, um herausfinden zu können, welche Art der Intelligenzleistung in Verbindung mit welcher Gehirnleistung erbracht wird. Es ist hierbei wichtig, sowohl den Zusammenhang zwischen den anatomischen Eigenschaften des Gehirns und der Intelligenz zu untersuchen als auch die Verarbeitungseigenschaften des Gehirns in Beziehung zur Intelligenz näher zu betrachten.

Die Frage, ob die Intelligenz eines Menschen von seiner Gehirngröße abhängt, beschäftigt Wissenschaftler bereits seit vielen Jahren. Die bisherigen Ergebnisse dazu waren allerdings widersprüchlich: Einige Studien fanden einen direkten Zusammenhang zwischen bestimmten Facetten der Intelligenz und dem Hirnvolumen (Klimesch & Schimke, 1998; Thompson et al., 2001). Möglicherweise spielt aber nicht das Volumen der grauen Materie selbst die entscheidende Rolle, sondern die Art, wie sich das Gehirn während der Kindheit und Jugend entwickelt; dies legt zumindest die Studie von Shaw und Mitarbeitern (2006) nahe. Die

Ergebnisse zeigen, dass intelligente Kinder sich von weniger intelligenten Kindern nicht durch die Größe, sondern durch die Flexibilität ihres Gehirns unterscheiden. Ihre Großhirnrinde verändert sich im Laufe ihrer Entwicklung deutlich stärker als die ihrer weniger intelligenten Altersgenossen (Shaw et al., 2006). Da die Großhirnrinde für die Auswertung und Verknüpfung von Informationen zuständig ist, spiegelt dieser Unterschied möglicherweise die Effizienz wider, mit der das Gehirn Daten verarbeiten und auch wieder verwerfen kann.

Auch über den Zusammenhang zwischen Intelligenz und Schlaf ist bislang nur wenig bekannt. Eine Studie von Gibbs und Gibbs (1962) zeigt, dass Individuen mit mentaler Retardierung ungewöhnliche Spindelaktivitäten mit erhöhter Amplitude und Dauer aufzeigten, die die Autoren als „extreme spindles“ bezeichneten (Gibbs & Gibbs, 1962). Zu ähnlichen Befunden kamen Shibagaki und Kiyono (1983), die herausfanden, dass Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 8 Jahren mit unterdurchschnittlichen IQ-Wert ebenfalls Auffälligkeiten im EEG insbesondere in der Spindelaktivität zeigten. Die Gesamtdauer der Spindeln war länger als bei normal begabten Kindern. Studienergebnisse von Bodizs und Mitarbeitern (2005) zeigten einen Zusammenhang zwischen Schlafspindeln und den Werten des Raven Progressive Matrice-Tests (J. C. Raven, Court et al., 1976). Der progressive Matrizentest nach Raven erfasst die sprachfreie intellektuelle Fähigkeit, insbesondere das Beobachtungsvermögen und das schlussfolgernde Denken bei fortschreitend schwieriger werdenden Aufgaben. Schabus (2006) bestätigte die Ergebnisse und fand heraus, dass Individuen mit einem hohen Wert auf der Wechsler Memory-Gesamtskala (Wechsler, 1987) und einem hohen Wert beim Matrizentest nach Raven (Raven et al., 1998) eine höhere Spindelaktivität aufwiesen als Probanden mit geringeren kognitiven Fähigkeiten. Eine Reihe weiterer Untersuchungen konnte Zusammenhänge zwischen der Spindelaktivität und den verschiedenen Maßen kognitiver Leistungen zeigen. So beobachteten auch Fogel und Mitarbeiter (2007), dass es einen Zusammenhang der Spindelanzahl mit der handlungsorientierten Intelligenz, nicht aber mit der verbalen Intelligenz gibt. Als Test diente die Multidimensionale Aptitude Battery-II (MAB-II) von Jackson (1998). Die wahrnehmungsgebundenen, analytischen Fähigkeiten, gemessen mit der Picture Completion-Subskala (PIQ), bedingen die interindividuellen Spindelunterschiede am stärksten. Unklar ist aber noch, worauf genau die Beziehung zwischen den

kognitiven Fähigkeiten und den Schlafspindeln zurückzuführen ist. Schlafspindeln könnten eventuell ein Indikator für die kognitive Leistungsfähigkeit sein (Fogel et al., 2007).

2.3.3 Neurobiologische Grundlagen der Gedächtnisbildung im Schlaf

Ein Kernkonzept der Schlaf- und Gedächtnisforschung ist der „aktive“ Schlaf, der durch seine spezifische elektrophysiologische Aktivität zur Gedächtniskonsolidierung beiträgt. Zahlreiche Untersuchungsergebnisse auf neurobiologischer Ebene weisen darauf hin, dass während des Schlafes diejenigen Gehirnareale und Neuronensembles, die während einer vorherigen Lernaufgabe aktiv waren, reaktiviert werden (Maquet et al., 2000; Pavlides & Winson, 1989; Peigneux et al., 2004; Peigneux et al., 2003; Wilson & McNaughton, 1994). Ratten zeigen im Schlaf ähnliche neuronale Aktivitätsmuster im Hippocampus wie bei einer vorangegangenen Lernsituation (Pavlides & Winson, 1989; Wilson & McNaughton, 1994). Bei Vögeln konnte im Schlaf eine Reaktivierung von Neuronen des motorischen Kortex nachgewiesen werden, nachdem diese neue Lieder gelernt hatten (Dave & Margoliash, 2000). Maquet und Mitarbeiter (2000) konnten mithilfe der Positronenemissionstomographie zeigen, dass während des REM-Schlafes die Hirnregionen stärker aktiviert waren, die auch beim vorausgehenden Lernen einer prozeduralen Aufgabe aktiv waren (Maquet et al., 2000).

In weiteren wissenschaftlichen Arbeiten konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß lerninduzierter neuronaler Aktivitätsveränderung während des Schlafes und der nachfolgenden Verbesserung der Gedächtnisleistung beobachtet werden (Huber et al., 2004; Peigneux et al., 2004). Da während des Schlafes die Reizaufnahme von Außen weitgehend abgeschaltet ist, werden in den bedeutsamen Gehirnregionen Kapazitäten für die weitere Verarbeitung der bereits aufgenommenen Informationen frei, was die Konsolidierung speziell während des Schlafes begünstigt.

Reaktivierungen während des REM-Schlafes scheinen für die nondeklarative Gedächtnisbildung eine wichtige Rolle zu spielen (Louie & Wilson, 2001; Maquet et al., 2000; Peigneux et al., 2003). Für die deklarative Gedächtnisbildung, für die insbesondere der Hippocampus und der Neocortex von zentraler Bedeutung sind, scheinen Reaktivierungsprozesse während des Tiefschlafes bedeutsam zu sein

(Pennartz et al., 2002; Sutherland & McNaughton, 2000; Wilson & McNaughton, 1994). Studienergebnisse von Skaggs und McNaughton (1996) sowie Hirase und Mitarbeitern (2001) zeigen, dass bei Ratten neue Erfahrungen jeweils ein spezifisches neuronales Aktivitätsmuster im Hippocampus hervorrufen, das in den darauffolgenden Tiefschlafphasen wiederzufinden ist. Im Neocortex der Ratte konnten ähnliche Reaktivierungen beobachtet werden (Hoffman & McNaughton, 2002; Sutherland & McNaughton, 2000).

Ein Modell von Buzsaki (1996) geht von einem hippocampo-neocortikalen Dialog aus. Der Informationstransfer vom Hippocampus zum Neocortex wird hier wahrscheinlich durch die hippocampale Reaktivierung deutlich (McClelland et al., 1995; McNaughton et al., 2003; Sirota et al., 2003). Während der Tiefschlafphase treten im Hippocampus sogenannte „sharpwaves“ (Buzsaki, 1996) sowie „ripples“ mit ca. 200 Hz auf (Buzsaki, 1996). Die hochamplitudigen Sharpwaves gehen von Neuronen im Hippocampus aus und sind in der Lage, neu gelernte Informationen in den Neocortex zu transferieren und dort zu konsolidieren (Buzsaki, 1998). Während des Informationstransfers vom Hippocampus zum Neocortex wurde gleichzeitig das Auftreten von Schlafspindeln beobachtet (Buzsaki, 1996; Sirota et al., 2003). Zwischen den hochfrequenten hippocampalen Oszillationen, den „ripples“ und den Schlafspindeln wurde eine enge zeitliche Kopplung nachgewiesen, wobei die „ripples“ den Spindeln zeitlich voraus gingen (Siapas & Wilson, 1998). Auf zellulärer Ebene bestehen während des Auftretens von Schlafspindeln optimale Bedingungen für neuronale Plastizität (Sejnowski & Destexhe, 2000), was für die vorliegende Studie, in der der Zusammenhang von Schlafspindeln und kognitiven Funktionen bei älteren Menschen genauer untersucht werden soll, eine bedeutsame Grundannahme ist.

2.3.4 Neuropharmaka, Schlaf und Gedächtnis

Im folgenden Kapitel soll nun der Zusammenhang von Neuropharmaka, Schlaf und Gedächtnis näher beschrieben werden, da in der vorliegenden Arbeit der Einfluss eines Benzodiazepins auf die Gedächtnisleistung überprüft wird. Benzodiazepine sind eine Gruppe von Arzneimittelwirkstoffen, die als Entspannungs- und Beruhigungsmittel (Tranquilizer) oder als Schlafmittel (Hypnotika) verabreicht werden

können. Benzodiazepine wirken modulierend auf die Bindungsstelle des Neurotransmitters GABA (γ -Aminobuttersäure) am GABA_A-Rezeptor und steigern die Aktivität von GABA, welches der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem ist. Der GABA_A-Rezeptor ist im Gehirn und Rückenmark weit verbreitet und erfüllt seine besondere Funktion in den Basalganglien und im Kleinhirn, wo er an der motorischen Kontrolle beteiligt ist. Die stärkste pharmakologische Beeinflussung durch Benzodiazepine erfolgt jedoch im Thalamus, wo GABA an der Einleitung und Aufrechterhaltung des Schlafes beteiligt ist (Duka et al., 1979). Klinische Unterschiede zwischen den verschiedenen Benzodiazepinen werden durch ihre unterschiedliche Wirksamkeit deutlich (Greenblatt et al., 1990). Die Eliminationshalbwertszeit der verschiedenen Benzodiazepine variiert zwischen 3 und 100 Stunden (Breimer, 1979). Kurzzeitig wirksame Hypnotikaproduzieren gewöhnlich eine Rebound-Insomnie nachdem das Medikament eingestellt wurde (Hommer et al., 1993; Mendelson, 1992; Roth & Roehrs, 1992). Hypnotika mit einer langandauernden Halbwertszeit rufen gewöhnlich eine Sedierung während der Tageszeit hervor und vermindern die Tagesperformance (Muraoka et al., 1992; Tazaki et al., 1989).

Der Einfluss von Benzodiazepinen auf die Gedächtnisleistung wurde in zahlreichen Studien untersucht (Berlin et al., 1993; Melendez et al., 2005; Misaki et al., 1998). Es ist bekannt, dass Hypnotika wie z. B. Zolpidem vor allem Insomniepatienten verschrieben werden (Roth & Roehrs, 1992), da sich die Einschlafzeit verkürzt und die Gesamtschlafzeit erhöht. Der Einfluss von Hypnotika auf die Schlafarchitektur wurde ebenfalls in der Vergangenheit untersucht. Aus den Studienergebnissen ist zu entnehmen, dass nach der Gabe von Benzodiazepinen der REM-Anteil verkürzt ist und der Tiefschlafanteil zunimmt (Lancel, 1999). Untersuchungen zeigen, dass bestimmte Hypnotika wie z. B. Triazolam die Anzahl und Dichte der Schlafspindeln erhöhen (Feinberg et al., 2000; Suetsugi et al., 2001). Es ist dabei auch wichtig zu erwähnen, dass die verschiedenen Hypnotika nicht den gleichen Einfluss auf die Schlafstruktur haben (Aeschbach et al., 1994; Feinberg et al., 2000; Kanno et al., 2000).

In diesem Zusammenhang könnten Hypnotika zum einen die Gedächtnisleistung während des Schlafes verbessern, zum anderen aber auch verschlechtern. Die

Verbesserung der Gedächtnisprozesse könnte eine Konsequenz der angestiegenen Schlafeffizienz sein, während eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung auf die Veränderung der Schlafstruktur zurückzuführen sein könnte. Der Effekt von Hypnotika auf Gedächtnisprozesse während des Schlafes wurde aber bislang nur unzureichend untersucht. Allerdings ist bekannt, dass Benzodiazepine eine anterograde Amnesie hervorrufen können (Ghoneim & Mewaldt, 1990) und eine retrograde Facilitation auf das Gedächtnis haben (Coenen & van Luijtelaar, 1997; Ghoneim & Mewaldt, 1990).

Bisher wurden die sehr interessanten Implikationen, die sich daraus für Lernprozesse während des Schlafes ergeben, bei alten Menschen noch nicht ausreichend untersucht. In der vorliegenden Studie soll daher überprüft werden, ob eine pharmakologische Augmentation der Schlafspindeldichte einen Einfluss auf Lernvorgänge bei älteren gesunden Probanden hat. Um die Schlafspindeldichte zu erhöhen, wurde in der vorliegenden Studie das Benzodiazepin Triazolam eingesetzt, welches eine sehr kurze Halbwertszeit (1,4-4,6 h) hat und in der Praxis bei Einschlafstörungen Verwendung findet. Das Medikament Triazolam wurde gewählt, da es das Auftreten von Schlafspindeln fördert, im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen den Tiefschlaf aber nicht bedeutsam beeinflusst (Lancel & Steiger, 1999). Des Weiteren ist bei der Gabe von Triazolam eine Verminderung der Gedächtnisleistung auf unter 6 Stunden eingeschränkt (Mintzer & Griffiths, 2003), womit eine verminderte Gedächtnisleistung nach 8 Stunden Schlaf nicht mehr zu erwarten ist. Studienergebnisse zeigen, dass unter der Gabe von Triazolam sogar eine Verbesserung der Gedächtnisleistung auftreten kann (Buffett-Jerrott & Stewart, 2002; Fillmore et al., 2001).

2.4 Fragestellungen und Hypothesen

Aufgrund der zahlreichen Untersuchungsergebnisse wird für die vorliegende Arbeit angenommen, dass der Schlaf eine Funktion für die Gedächtnisbildung hat. Bei jungen Menschen konnten aktive Konsolidierungsprozesse während des Schlafes festgestellt werden. Zahlreiche Befunde sprechen insbesondere für einen Zusammenhang zwischen Schlafspindeln des Schlafstadiums 2 und der Gedächtnisleistung. Studien mit jungen Probanden zeigen, dass die Schlafspindeln nach einem deklarativen (Clemens et al., 2005, , 2006; Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004) und nach einem prozeduralen Lerntest (Fogel & Smith, 2006; Nishida et al., 2008; Nishida & Walker, 2007; Peters et al., 2008; Peters et al., 2007) ansteigen. Interessanterweise finden im Alter Veränderungen der Schlafstruktur statt. Neben einer Zunahme der Einschlafzeit sowie einer Abnahme der Gesamtschlafdauer – insbesondere der Tiefschlafphasen (Bliwise, 2000; Nicolas et al., 2001) – wurde in der Literatur ausführlich dokumentiert, dass die Anzahl und die Dichte der Schlafspindeln mit zunehmenden Alter abnehmen, die Dauer kürzer und die Amplitude geringer ist (Crowley et al., 2002; Guazzelli et al., 1986; Nicolas et al., 2001; Principe & Smith, 1982; Wauquier, 1993). Zudem machen einige Studien deutlich, dass sich mit dem Alter auch die Frequenz der Schlafspindeln ändert (Wei et al., 1999). Die Auswirkungen dieser Veränderungen auf das Lernen im Alter wurden bislang aber nicht ausreichend untersucht.

Es stellt sich also die Frage, ob bei älteren Menschen nach dem Lernen ein Anstieg der Dichte, der Amplitude, der Frequenz oder der Dauer der NREM2-Spindeln oder der NREM-Spindeln zu beobachten ist. Zudem ist fraglich, inwiefern sich eine pharmakologische Erhöhung der Schlafspindeln auf die Gedächtnisleistung auswirkt. Es ist zu beachten, dass – wie schon angemerkt – die Spindeldichte, sofern keine äußeren Einflüsse vorliegen, in der Regel gleichbleibend von Nacht zu Nacht ist (Gaillard & Blois, 1981). Warum Menschen aber eine unterschiedliche Dichte der Schlafspindeln aufweisen, ist – auch darauf wurde schon hingewiesen – noch nicht vollständig geklärt. Untersuchungen mit jungen Probanden zeigen einen Zusammenhang zwischen der Intelligenz und den Schlafspindeln (Bódizs et al., 2005; Fogel et al., 2007; Schabus et al., 2006). Die Frage, ob dieser Zusammenhang

aber auch bei älteren Menschen vorhanden ist, soll in dieser Arbeit beantwortet werden.

In den Studien der vergangenen Jahre fanden ältere Probanden nur wenig Beachtung. Da aber sowohl altersbedingte Veränderungen der Schlafspindeln als auch der Gedächtnisleistung auftreten, sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen beantwortet und die spezifischen Hypothesen getestet werden.

1. Fragestellung: Erhöht sich bei älteren gesunden Probanden durch vorausgehendes Lernen die Spindelaktivität? Die Aktivitätsveränderung wird anhand der Veränderung der Dichte, der Amplitude, der Frequenz und der Dauer gemessen.

Hypothese 1a: Die Aktivität der schnellen und der langsamen NREM2-Spindeln steigt im Vergleich zu einer Nacht, vor der nicht gelernt wurde, nach einem deklarativen und einem prozeduralen Lerntest an.

Hypothese 1b: Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung der prozeduralen Gedächtnisleistung und den Veränderungen der schnellen Schlafspindeln.

Hypothese 1c: Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Veränderung der deklarativen Gedächtnisleistung und den Veränderungen der langsamen Spindeln.

Begründung: Studien bei jungen Probanden zeigten eine Veränderung der Spindelaktivität durch vorausgehendes deklaratives (Clemens et al., 2005, , 2006; Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004) und prozedurales Lernen (Fogel & Smith, 2006; Nishida et al., 2008; Nishida & Walker, 2007; Peters et al., 2008; Peters et al., 2007). Insbesondere dem ersten Nachtzyklus wird eine spezielle Bedeutung beigemessen. Wie Gais und Born (2004) in einer Studie bei jungen Probanden zeigen konnten, stieg nach dem Lernen die Dichte der Schlafspindeln im ersten von fünf Nachtzyklen signifikant an. Wie sich dies aber bei älteren Probanden verhält, bei denen sowohl eine altersbedingte Abnahme der Spindeldichte, der Amplitude, der

Dauer (Crowley et al., 2002; Guazzelli et al., 1986; Nicolas et al., 2001; Principe & Smith, 1982; Wauquier, 1993) und der Frequenz (Wei et al., 1999) als auch eine Reduzierung der Gedächtnisleistung zu beobachten ist, wurde noch nicht ausreichend erforscht. In vergangenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der prozeduralen Lernleistung und den schnellen Schlafspindeln beobachtet werden (Milner et al., 2006; Tamaki et al., 2008). Des Weiteren gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem deklarativen Lernen und den langsamen Spindeln (Schmidt et al., 2006). Wie sich dies aber bei älteren Probanden verhält, ist noch nicht vollständig geklärt, zumal diese Schwierigkeiten beim Erlernen neuer prozeduraler Aufgaben haben (Peters et al., 2008; Raz et al., 2000) und bezogen auf das deklarative Gedächtnis Einschränkungen im Vergleich zu jungen Menschen zeigen (Perrig-Chiello et al., 1996).

2. Fragestellung: Beeinflusst eine durch Triazolam hervorgerufene Schlafspindelaugmentation die deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistungen älterer gesunder Probanden?

Hypothese 2a: Die Schlafspindeldichte in der Triazolamgruppe steigt von der Baseline- zur Experimentalnacht signifikant an.

Hypothese 2b: Die durch Triazolam hervorgerufene Schlafspindelaugmentation verbessert das deklarative und prozedurale Lernen vom Abend zum Morgen.

Hypothese 2c: Die Erhöhung der Schlafspindeldichte ist mit der Verbesserung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen assoziiert.

Begründung: In Humanversuchen konnten durch Benzodiazepine hervorgerufene Schlafspindelaugmentationen gezeigt werden (Feinberg et al., 2000; Suetsugi et al., 2001). Ebenso konnte, wie schon in Kapitel 2.3.1 erwähnt, ein Zusammenhang zwischen der Schlafspindeldichte und den deklarativen sowie prozeduralen Lernaufgaben beobachtet werden. Inwiefern sich eine pharmakologische

Spindelerhöhung aber auf den Lernprozess auswirkt, wurde bei älteren gesunden Probanden noch nicht untersucht.

3. Fragestellung: Besteht bei älteren Menschen zwischen dem kognitiven Potenzial und den Schlafspindeln ein Zusammenhang?

Hypothese 3: Ältere Probanden mit einem hohen kognitiven Potenzial zeigen eine höhere Spindeldichte als ältere Probanden mit einem niedrigen kognitiven Potenzial.

Begründung: Zwischen der Dichte der Spindeln besteht eine interindividuelle Variabilität (Guazzelli et al., 1986), die noch zu klären ist. Aufgrund der Ergebnisse von Studien mit jungen Probanden besteht die Annahme, dass diese Variabilität in einen Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten gebracht werden könnte (Bódizs et al., 2005; Fogel et al., 2007; Schabus et al., 2006). In der vorliegenden Studie soll dieser Fragestellung anhand von älteren Versuchspersonen nachgegangen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Ablaufplan und Studiendesign

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus der Bevölkerung über Anzeigen in Berliner Zeitungen wie der „Morgenpost“ oder dem „Tagesspiegel“. Nach einem strukturierten Telefoninterview, bei dem der aktuelle Gesundheitszustand und die medizinische Vorgeschichte, das Schlafverhalten und die Medikamenteneinnahme erfragt wurden, folgte eine, von der Studienärztin durchgeführte, körperliche, psychiatrische und neurologische Untersuchung in der Charité Berlin. Außerdem wurde ein Wach-EEG sowie ein EKG aufgezeichnet. Mithilfe von Blutanalysen (Bestimmung von Na, K, Glucose i. S., TSH (bei vom Normbereich abweichenden Werten erfolgte eine zusätzliche Bestimmung von fT3 und fT4), GOT, GPT, g-GT, Triglyceride, Cholesterin, Kreatinin, CK, BSG, CRP, Blutbild) und Urinproben (Protein ges. und Glucose i. U.) konnten gesundheitliche Schäden ausgeschlossen werden. Außerdem wurde bei den Probanden die Einnahme von den Schlaf beeinflussenden Medikamenten erfasst. Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind im Kapitel 3.1.1 zusammengefasst. Abbildung 4 stellt einen detaillierten Ablaufplan dar.

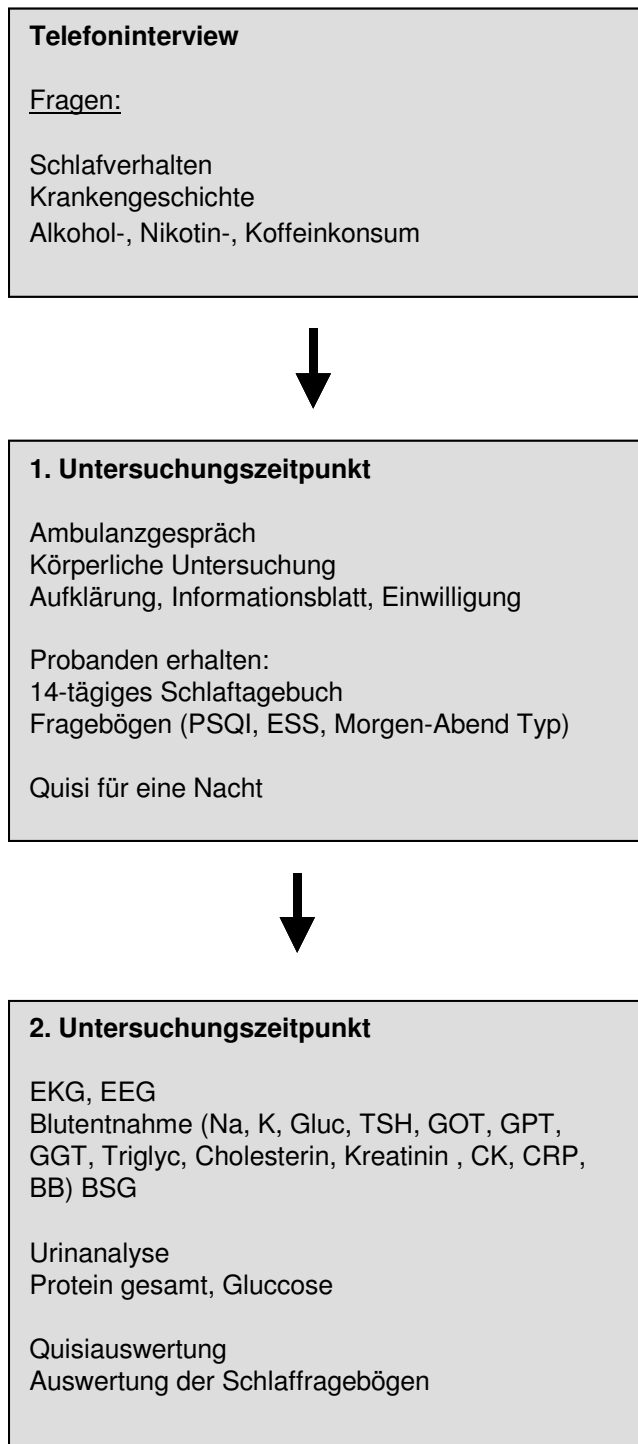


Abbildung 4: Ablaufplan

Zum Ausschluss von Schlafstörungen sowie zur Eingewöhnung verbrachten die Versuchsteilnehmer, sofern keine Ausschlusskriterien vorlagen und die Einschlusskriterien erfüllt waren, eine Adaptationsnacht im Schlaflabor der Charité Berlin. Nach der Adaptationsnacht folgten zwei weitere, aufeinanderfolgende Nächte: die Baseline- und die Experimentalnacht. Vor der Experimentalnacht erfolgte ein Test der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung mithilfe des Wortpaarassoziations- und des Spiegelzeichentests, die die Probanden vor dem Schlafengehen durchführen mussten. Eine genaue Beschreibung der Testverfahren ist in Kapitel 3.2 vorzufinden. Die Gabe des Medikaments oder des Placebos erfolgte vor der dritten Nacht gegen 22:45 Uhr mit randomisiert-doppelblind zugeordneter Exposition. Das Licht wurde 23:00 Uhr ausgeschaltet. Das Studiendesign ist in Abbildung 5 dargestellt.

Alle Probanden haben eine Einwilligungserklärung unterschrieben und wurden pro Nacht mit 50 Euro entschädigt. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vor. Alle Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (Deklaration von Helsinki, revidierte Version vom Oktober 2000 – Edinburgh) durchgeführt.

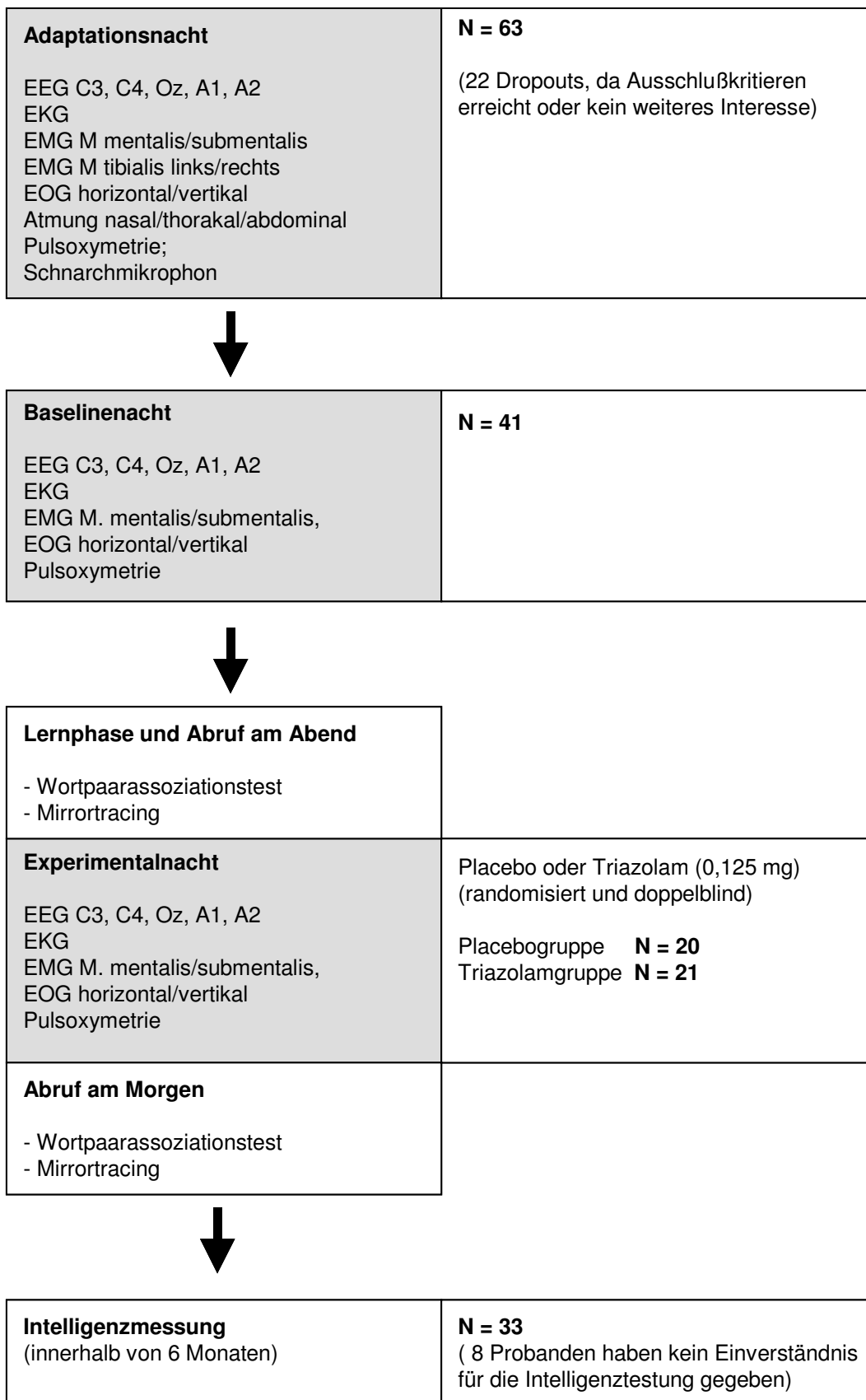


Abbildung 5: Studiendesign

Stichprobe

3.1.1 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden sowohl männliche als auch weibliche Probanden im Alter zwischen 60 und 85 Jahren einbezogen. Die Probanden sollten weder Schlafstörungen in der Vorgeschichte noch aktuelle subjektive Schlafstörungen aufweisen. Das heißt, dass sowohl eine Gesamtschlafzeit von mindestens 6 Stunden/Nacht wie auch eine Einschlafzeit unter 30 Minuten und weniger als 45 min Wach nach Schlafbeginn Voraussetzungen für die Studienteilnahme waren; diese wurden im Vorfeld sorgfältig geprüft. Die Schlafgewohnheiten und die Schlafqualität wurden mithilfe eines Schlaftagebuches (STB; Hoffmann et al., 1997), das 14 Tage vor den Studienächten von den Probanden ausgefüllt wurde, einem allgemeinen Schlaffragebogen (ASF; Zulley, 2002) und mit standardisierten Fragebögen erhoben. Als Messinstrumente dienten der Pittsburgh Sleepiness Quality Index (PSQI; Buysse et al., 1989), der Morgen-Abendtyp-Bestimmungsbogen (MAB; Horne & Ostberg, 1976) sowie die Epworth Sleepiness Scale (ESS; Johns, 1991). Zur Erhebung der Befindlichkeit wurden die deutsche Version der Self Rating Depression Scale (SDS, Zung, 1965) sowie eine deutsche Version des Rating Instrument for Anxiety Disorders – ein Angstfragebogen, der ebenfalls von Zung (1971) entwickelt wurde – eingesetzt. Die Fragebögen werden im Kapitel 3.2.4 genauer beschrieben. Die Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen dienten aber nur als Richtwerte für die vorliegende Probandenauswahl. Wies ein Fragebogen einen erhöhten Wert auf (im SAS > 36, im SDS > 40, im PSQI > 5, im ESS > 10 oder im MAB < 31 bzw. > 69), so wurde dem anamnestisch nachgegangen.

Ausschlusskriterien waren akute körperliche Erkrankung, das Vorliegen schwerwiegender neurologischer und internistischer Vorerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte ebenso wie aktuelle, das Vorliegen einer Hypo-/Hyperthyreose oder anderer endokrinologischer Störungen, Hypertonie (Therapie mit mehr als zwei Antihypertensiva), KHK, Herzinsuffizienz (ab NYHA-Stadium II), dialysepflichtige Niereninsuffizienz, insulinpflichtige Diabetes mellitus sowie behandlungspflichtiges Asthma bronchiale. Die regelmäßige Einnahme von α - oder β -Blockern, L-Thyroxin, Glukokortikoiden, nichtsteroidalen Antiphlogistika, H1-Antihistaminika, Psychopharmaka sowie von Schlaf- oder Beruhigungsmitteln war

ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Um eine Einschränkung der Konzentration oder Aufmerksamkeit sowie eine Beeinträchtigung der Merkfähigkeit auszuschließen, wurden Probanden mit einem Mini-Mental-Status-Score unter 29 ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Operationen und Eingriffe am Zentralnervensystem in den letzten sechs Monaten sowie das Vorliegen von Anzeichen einer erhöhten zerebralen Anfallsbereitschaft oder von Herdbefunden im Wach-EEG. Probanden mit übermäßigem Konsum koffeinhaltiger Getränke (> 5 Tassen/d), übermäßigem Alkoholkonsum (> 2 Gläser Wein/d und/oder > 3 Gläser Bier/d) und Raucher (bei > 10 Zigaretten/d) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Zusätzliche Ausschlusskriterien für die Einnahme von Halcion® mite (Triazolam 0,175mg) wurden folgendermaßen definiert: Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine, Myasthenia gravis, hirnorganische Veränderungen, schwere Störungen der Atemfunktion, beeinträchtigte Leberfunktion, spinale und zerebrale Ataxie sowie schwere chronische respiratorische Insuffizienz (Hyperkapnie). Die gleichzeitige Einnahme von Cimetidin, Verapamil, Diltiazem, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Isoniazid, Erythromycin, Makrolidantibiotika, Ketoconazol, Itraconazol oder Nefazodon diente ebenfalls als Ausschlusskriterien.

3.1.2 Die Versuchspersonen

In die Studie wurden insgesamt 41 Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 65,34 Jahren (SD = 5,12) einbezogen. 39 % der Studienteilnehmer waren männlich und 61% weiblich. Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte, die Standardabweichungen und den Minimal- bzw. Maximalwert für das Alter der Studienteilnehmer sowie für die Ergebnisse der einzelnen Fragebögen (ESS, PSQI, SAS, SDS, MAB). Aus den Maximalwerten geht hervor, dass die zuvor festgelegten Grenzwerte überschritten wurden. Diese Probanden wurden von der Studienärztin verstärkt hinsichtlich ihres Schlafverhaltens interviewt. Ein einzelner erhöhter Wert im Fragebogen führte nicht zu einem Ausschluss des Probanden. Zeigte der Proband aber in mindestens zwei Fragebögen auffällige Werte, so konnte er für die Studie nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 1: Beschreibung der Stichprobe: Alter und Ergebnisse der Fragebögen; N = 41

Merkmal	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	65,34	5,122	60	83
ESS	5,63	2,956	0	12
PSQI	2,85	1,718	0	6
SAS	25	4,359	20	36
SDS	26,02	5,556	20	41
MAB	56,39	9,487	22	74

ESS: Epworth Schläfrigkeits-Score; PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index; SAS: Zung Ängstlichkeits-Score; SDS: Zung Depressions-Score, MAB: Score des Morgen-Abendtyp Fragebogens

3.2 Testmaterial

3.2.1 Der Lerntest für das deklarative Lernen

Zur Überprüfung der deklarativen Gedächtnisleistung wurde ein Wortpaarassoziationstest ausgewählt (s. Anhang), der an die Studie von Plihal und Born (1997) angelehnt ist. In diesem Test wurde den Probanden am Abend zunächst eine Liste von 34 assoziierten Wortpaaren im Abstand von 3 Sekunden vorgelesen, von der sie anschließend nach Nennung des ersten das dazugehörige zweite Wort erinnern sollten. Eine falsche Antwort wurde sofort korrigiert. Anschließend folgte ein zweiter Durchgang, wobei die ersten Wörter der Wortpaare in unterschiedlicher Reihenfolge dargeboten wurden. Am Ende der beiden Abfragedurchgänge wurde jeweils die gesamte Liste erneut vorgelesen. Am nächsten Morgen wurden den Probanden noch zweimal die jeweils ersten Wörter der Wortpaare aus der Liste vom Vorabend genannt, woraufhin die dazugehörigen zweiten Wörter erinnert werden sollten.

Für die statistische Analyse wurde die durchschnittliche Anzahl der Treffer der jeweils zwei Durchgänge am Abend und am Morgen als abhängige Variable bestimmt. Um primacy- und recency-Effekte zu vermeiden, wurden bei der Berechnung die ersten und die letzten beiden Wortpaare nicht berücksichtigt.

3.2.2 Der Lerntest für das prozedurale Lernen

Zur Überprüfung der prozeduralen Gedächtnisleistung wurde ein Spiegelzeichentest ausgewählt (s. Anhang), ein Verfahren zur Analyse motorischer Koordination für Handbewegungen bei spiegelbildlicher Darstellung. Mit einem lichtempfindlichen Sensorstift hat der Proband hierbei die Aufgabe, eine geometrische Figur entlang einer schwarzen Linie nachzuzeichnen, die nur im Spiegel ersichtlich ist.

Am Abend vor der Experimentnacht wurde den Probanden eine einfache Figur vorgelegt, die siebenmal nachgezeichnet werden sollte, um das spiegelverkehrte Zeichnen zu erlernen. Anschließend wurden sechs komplexere Testbilder präsentiert. Die Außenlinien der geometrischen Bilder waren einen cm breit und insgesamt 58 cm lang; die Figuren hatten insgesamt zwölf Winkel. Am Morgen nach der Testnacht bestand die Aufgabe darin, die Übungsfigur sowie alle sechs Testfiguren noch einmal

nachzuzeichnen. Danach wurden zwei neue Figuren präsentiert, die ebenfalls jeweils einmal abgezeichnet werden mussten.

Als Leistungsparameter wurde die Testdauer in Sekunden (Zeit), die Anzahl der Events außerhalb der Linie (Fehler) sowie der prozentuale Anteil der Events außerhalb der Linie an der Testdauer (Fehlerzeit) bestimmt.

3.2.3 Der Intelligenztest

Zur Testung der intellektuellen Fähigkeiten wurde der I-S-T 2000R (Amthauer et al., 2001), ein Intelligenztest, der in der zweiten Auflage durch eine Parallelförmigkeit ergänzt wurde und als Gruppentest einsetzbar ist, verwendet. Insgesamt umfasst der Test neun Aufgaben sowie einen zusätzlichen Wissenstest, der separat eingesetzt werden kann. Von den Probanden mussten innerhalb einer vorgegebenen Zeit Aufgaben zur Satzergänzung, zur Analogiebildung, zum Finden von Gemeinsamkeiten, zur Bildung von Zahlenreihen, zur Auswahl von Figuren, Würfelaufgaben, Rechenaufgaben ohne verbalen Anteil, Vorzeichenaufgaben und Matrizenaufgaben gelöst werden. Im Rahmen des theoretisch fundierten und empirisch begründeten Strukturkonzepts können mit dem I-S-T 2000R folgende elf Fähigkeiten erfasst werden: verbale Intelligenz, figural-räumliche Intelligenz, rechnerische Intelligenz, figurale Merkfähigkeit, schlussfolgerndes Denken, verbales Wissen, figural-bildhaftes Wissen, numerisches Wissen und Wissen (Gesamt) sowie fluide und kristalline Intelligenz.

Die Reliabilitätsschätzungen für die einzelnen Skalen liegen zwischen $\alpha = .87$ und $\alpha = .97$ (Cronbachs Alpha) bzw. $r = .88$ und $r = .96$ (Split-Half-Reliabilität). Validitätsbelege ergeben sich aus der Überprüfung der Struktur des Instruments in multivariaten Analysen ($N = 2.208$ bzw. $N = 2.363$). Korrelationen mit verschiedenen Testverfahren (Test d2, HAWIE-R, MWT-B, CFT 20, Raven und FRT), Aspekten des Fremdspracherwerbs (START-E), Dimensionen der BIG-FIVE (NEO-FFI), arbeitspsychologischen Konzepten (Commitment, Arbeitszufriedenheit) und Schulnoten weisen auf konvergente und diskriminante Gültigkeit hin.

3.2.4 Die Fragebögen zum Schlafverhalten

Um allgemeine Angaben zum Schlaf- bzw. Wachverhalten der Probanden zu ermitteln, wurde ein Screeningfragebogen mit 100 Items verwendet, der im klinischen Bereich Anwendung findet (ASF; Zulley, 2002). Außerdem wurde zur Erhebung der bevorzugten Zubettgehzeit sowie der bevorzugten Aktivitätsverteilung über den Tag der Morgen-Abend-Fragebogen (MAB; Horne & Ostberg, 1976) angewendet. Durch die Einschätzung der individuellen Phasenlage der Circadianrhythmik war es möglich, Probanden mit deutlicher Phasenverschiebung aus der vorliegenden Studie auszuschließen. Um die Schlafqualität zu ermitteln, wurde der Pittsburgh-Schlafqualitäts-Index erhoben; mithilfe von 19 Selbstbeurteilungsfragen und fünf Fragen, die vom Partner oder Mitbewohner beantwortet werden sollen, wurden insgesamt sieben Komponenten zur Schlafbeurteilung ermittelt: subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Zur Erfassung der allgemeinen Tagesschläfrigkeit unabhängig von der Tages- und Wochenzeit wurde die Epworth Sleepiness Scale (ESS; Johns, 1991) eingesetzt. Zur Ermittlung der gewöhnlichen Zubettgeh- und Aufstehzeiten, zur Beurteilung der Schlafdauer, der Schlaflatenz sowie zur Erhebung der Anzahl und Dauer nächtlicher Aufwachepisodes wurde ein Schlaftagebuch (Hoffmann et al., 1997) eingesetzt, das die Probanden über einen Zeitraum von zwei Wochen vor Beginn der Studie ausfüllen mussten. Probanden mit unregelmäßiger Tag-/Nachtorganisation sowie chronischem Schlafmangel wurden von der Studie ausgeschlossen. Mithilfe des Abend- und Morgenprotokolls (Hoffmann et al., 1997) wurde die aktuelle Befindlichkeit, die Leistungsfähigkeit und die Müdigkeit im Verlauf des vorangegangenen Tages erhoben bzw. das subjektive Befinden sowie die subjektive Bewertung der Schlafqualität und Schlafdauer dokumentiert. Zur Erhebung der emotionalen Befindlichkeit wurde zum einen ein Depressionsfragebogen (SDS, Zung, 1965) und zum anderen ein Angstfragebogen (SAS, Zung, 1971) von den Probanden ausgefüllt.

3.3 Polysomnographie

Die Polysomnographie fand bei allen Probanden während der drei Nächte zwischen 23 Uhr und 7 Uhr statt. Das Schlaf-EEG wurde von C3, C4 und von Oz abgeleitet. Außerdem wurde das Elektromyogramm (EMG) mental und submental, das Elektrooculogramm (EOG) horizontal und vertikal abgeleitet. Zusätzlich wurde die Sauerstoffsättigung gemessen. Während der Adaptationsnacht wurden außerdem der nasale Luftfluss, das Schnarchen, die Beinaktivität, die Herzfrequenz sowie mehrere Atemparameter (Brust- und Bauchatmung) registriert, um atemwegsbezogene Schlafkrankheiten oder das Restless leg-Syndrom auszuschließen.

Die Auswertung der Adaptationsnacht erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) visuell, wobei die Nacht in 30-Sekunden-Epochen zerlegt wurde. Die Auswertung wurde von erfahrenen Laborassistentinnen der Charité Berlin durchgeführt und diente dem Vorscreening. Probanden mit auffälligen Werten wurden nach den Kriterien, die in Kapitel 3.1.1 beschrieben sind, ausgeschlossen. Um eine standardisierte Auswertung der Baseline- und Experimentalnacht der 41 beteiligten Probanden zu gewährleisten, erfolgte die Analyse automatisch mithilfe des Somnolyzers 24x7 (Anderer et al., 2005).

Der Somnolyzer 24x7 (Anderer et al., 2005) ist ein computergestütztes Bewertungsprogramm, das im Rahmen eines von der EU geförderten Projektes entwickelt wurde. In einer Multicenter-Studie wurden aus insgesamt acht verschiedenen Schlafzentren Daten mit 285 Aufzeichnungen erhoben. In einem ersten Schritt wurden die Schlafdaten von zwei unabhängigen – aus einem Pool von insgesamt 30 Experten aus acht Schlafzentren ausgewählten – Experten beurteilt und anschließend von einem dritten Scorer geprüft. Es wurden nur Epochen für die weitere Verarbeitung gewählt, bei denen alle drei Bewerter zum gleichen Ergebnis kamen. Die Interrater-Reliabilität zur Beurteilung der Schlafdaten beträgt 77% (Danker-Hopfe et al., 2004). Die Reliabilität zwischen dem Somnolyzer 24x7 und den Bewertungen der Experten zur Klassifizierung der Schlafstadien beträgt 80 %. Die Retestreliabilität des Somnolyzers beträgt 100 %.

3.4 Automatische Spindelanalyse

Die Analyse der Schlafspindeln erfolgte ebenfalls automatisch mit dem Somnolyzer 24x7 (Anderer et al., 2005), um die hohe Inter- und Intra-Ratervariabilität zu vermeiden. Die ermittelten Spindeln wurden in langsame und schnelle Spindeln unterteilt, wobei die langsamen Spindeln im dritten Drittel eine Frequenz von < 13 Hz zeigen und die schnellen Spindeln eine Frequenz von ≥ 13 Hz im ersten Drittel aufweisen. Des Weiteren wurden zwischen sicheren ($d_i > 1.7$), möglichen ($d_i > 0.0$) und wahrscheinlichen Spindeln ($d_i > 0.8$) unterschieden. Durch die automatische Spindelanalyse werden für jeden der zuvor genannten Spindelparameter sowie für die schnellen und langsamen Spindeln (sowohl für die gesamte Nacht als auch getrennt nach Nachtvierteln) folgende Charakteristika ermittelt: die Anzahl, den Index (Anzahl pro Minute), den mittleren Diskriminanzscore, die mittlere Dauer, die Amplitude und die Frequenz. Darüber hinaus ist es möglich, die Spindeln getrennt für den NREM-Schlaf (NREM1, NREM2, NREM3, NREM4) oder den Tiefschlaf (NREM3 und NREM4) oder nur für das NREM2-Stadium zu ermitteln.

In der vorliegenden Arbeit wurden für die statistische Auswertung alle wahrscheinlichen schnellen und langsamen Spindeln erfasst, die im NREM2 und im gesamten NREM-Schlaf während der gesamten Baseline- und Experimentalnacht und speziell im ersten Nachtviertel auftraten.

3.5 Statistische Auswertungen

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 15.0 für Windows durchgeführt. Zunächst wurden die Daten der Schlafarchitektur sowie die Daten der Lern- und des Intelligenztests mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Getestet wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,05$.

Ein t-Test für gepaarte Stichproben wurde verwendet, da zwei Messungen an denselben Untersuchungseinheiten gewonnen wurden und somit eine Messwiederholung in Bezug auf die Schlafparameter (Baseline- und Experimentalnacht) und die Lernergebnisse (Abend- und Morgenleistung) vorlag.

Um Gruppenunterschiede in der Schlafarchitektur zu analysieren, wurde eine 2 x 2 Varianzanalyse (Gruppe: Triazolam, Placebo, Nacht: Baseline-, Experimentalnacht) für die entsprechenden Variablen durchgeführt.

Pearsons Produkt-Moment-Korrelationen wurden berechnet, um den Zusammenhang zwischen der Gedächtnisleistung bzw. dem kognitiven Potenzial und der Spindeldichte zu ermitteln.

4 Ergebnisse

4.1 1. Fragestellung: Erhöht sich durch vorausgehendes Lernen die Spindeldichte?

4.1.1 Auswertung der Lerntests

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung, ob sich die Dichte, die Amplitude, die Frequenz oder die Dauer der langsamen und schnellen Spindeln nach dem deklarativen und dem prozeduralen Lernen erhöht, wurden zunächst die Lerndaten ausgewertet und auf ihre Normalverteilung geprüft. Die Analyse mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests für den Wortpaartest und den Spiegelzeichentest am Abend und am Morgen hat ergeben, dass die Abweichung von der Normalverteilung nicht signifikant ($p > 0.05$) ist, was darauf schließen lässt, dass die Daten normalverteilt sind. Im Anhang sind in der Tabelle das Kolmogorov-Smirnov-Z sowie die asymptotische Signifikanz (2-seitig) für die Lerntests angegeben.

Die durchschnittliche Anzahl der richtig genannten Wortpaare (Treffer) der jeweils zwei Durchgänge am Abend und am Morgen diente für die statistische Analyse als abhängige Variable. Ein t-Test für gepaarte Stichproben zeigt, dass sich die Abendleistung und die Morgenleistung signifikant ($t=-15,958$; $p<0.001$) unterscheiden. Die Probanden erbrachten am Morgen im Vergleich zum Abend bessere Leistungen bezogen auf das deklarative Gedächtnis.

Als Leistungsparameter für das prozedurale Gedächtnis wurden die durchschnittliche Anzahl der Events außerhalb der Linie (Fehlerzahl), die durchschnittliche Testdauer in Sekunden (Zeit) sowie der durchschnittliche prozentuale Anteil der Events außerhalb der Linie an der Testdauer (Fehlerzeit) als abhängige Variablen bestimmt. Ein t-Test für gepaarte Stichproben ergab, dass sich die Probanden bezogen auf die Fehleranzahl ($t=2,183$; $p<0,05$) sowie bezogen auf die Zeit ($t=4,236$; $p<0,001$) signifikant verbesserten. Die Fehlerzeit veränderte sich nicht bedeutsam ($t=11,06$; $p=0,237$). Tabelle 2 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen des deklarativen und des prozeduralen Lerntests vom Abend und vom Morgen wieder.

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Leistungen des Wortpaartests und des Spiegelzeichentests; N = 20

	Abend		Morgen		Statistische Auswertung		
	MW	SD	MW	SD	t	df	p
Wortpaartest							
Treffer	17,80	4,51	23,60	3,91	- 15,958	19	0,000
Spiegelzeichentest							
Fehleranzahl	20,29	28,10	8,83	6,60	2,183	19	0,042
Zeit in s	75,69	31,90	54,48	22,32	4,236	19	0,000
Fehlerzeit in s	11,06	7,44	9,10	6,37	1,221	19	0,237

t-Test für gepaarte Stichproben zeigt eine signifikante Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung (Treffer) sowie der prozeduralen Gedächtnisleistung (Fehleranzahl und Zeit)

4.1.2 Auswertung der Schlafarchitektur

Für die Analyse des Schlafes der 20 Probanden in Baseline- wie Experimentalnacht wurden mithilfe des Somnolyzers 24x7 (Anderer et al., 2005) die Zeit im Bett (in min), die Gesamtschlafperiode (in min), die Gesamtschlafzeit (in min), die Wachzeit während der Gesamtschlafperiode (in min), die Schlafeffizienz, die Dauer der einzelnen Schlafstadien (S1, S2, SWS, REM in min und prozentual zum Gesamtschlaf) sowie die Zeit in Bewegung (in min) bestimmt. Die Daten wurden zunächst auf ihre Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Die nicht-signifikante Abweichung zeigte, dass die Schlafparameter hinreichend normalverteilt waren (s. Anhang). In der Tabelle 3 ist die Schlafarchitektur für die Baseline- und die Experimentalnacht dargestellt. Ein t-Test für gepaarte Stichproben zeigte, dass es keine signifikante Veränderung zwischen den beiden Nächten in Bezug auf die einzelnen Schlafstadien und die Gesamtschlafdauer gab.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Schlafparameter; N = 20

	Baselinenacht		Experimentalnacht		Statistik		
	MW	SD	MW	SD	t	df	p
Zeit im Bett (min)	481,47	4,53	480,26	2,65	1,057	19	,305
Gesamtschlafperiode (min)	459,53	21,93	453,50	29,72	,854	19	,405
Gesamtschlafzeit (min)	401,89	50,24	391,95	46,01	,754	19	,460
Wach während TSP (min)	55,79	37,75	59,42	45,33	-,299	19	,768
Schlafeffizienz (%TIB)	83,50	10,50	82,38	9,83	,607	19	,551
S1 (min)	45,84	25,71	42,63	23,33	1,484	19	,155
S1 (%)	11,80	5,99	11,00	5,51	1,350	19	,195
S2 (min)	210,14	45,31	203,64	47,82	1,169	19	,258
S2 (%)	52,96	10,39	51,62	9,57	1,170	19	,260
S3 (min)	35,59	18,53	37,91	20,01	-1,028	19	,320
S3 (%)	9,05	4,80	9,73	4,90	-1,526	19	,148
S4 (min)	25,72	35,03	27,13	33,42	-,964	19	,350
S4 (%)	6,85	8,80	7,96	9,80	-2,074	19	,057
SWS (min)	57,17	34,06	66,33	37,84	-,867	19	,401
SWS (%)	13,85	7,72	17,57	11,07	-1,486	19	,159
REM (min)	78,33	25,16	77,57	23,86	,114	19	,911
REM (%)	18,80	5,85	19,78	5,64	-,557	19	,586
Movement time (min)	2,18	1,93	2,32	1,99	-,223	19	,827

Darüber hinaus erfolgte eine detaillierte Analyse der Baseline- und der Experimentalnacht. Zunächst wurden die einzelnen Nachtviertel (s. Tabelle 4 sowie Tabelle 5) und anschließend die Zyklen der Nacht (s. Tabelle 6 und Tabelle 7) näher betrachtet.

Die statistische Analyse des ersten Nachtviertels ergab, dass die Wachzeiten während der Gesamtschlafzeit der Baseline- im Vergleich zur Experimentalnacht abgenommen haben ($t=2,822$; $p<0,05$). Zudem war eine Zunahme des Tiefschlafes zu erkennen ($t=-2,473$; $p<0,39$). Im zweiten Nachtviertel zeigte sich eine Zunahme der Gesamtschlafperiode ($t=-7,568$; $p<0,001$), eine Zunahme der Stadienwechsel ($t=-2,424$; $p<0,01$) sowie eine Abnahme des Schlafstadiums 2 in min ($t=3,248$; $p<0,01$). Im dritten Nachtviertel war eine Zunahme der Schlafstadienwechsel ($t=-2,310$; $p<0,05$), eine Abnahme des Schlafstadiums 2 ($t=2,544$; $p<0,05$) sowie eine Abnahme des Tiefschlafes ($t=2,925$; $p<0,05$) zu verzeichnen. Im dritten Nachtviertel war die Erhöhung der Schlafstadienwechsel von der Baseline- zur Experimentalnacht ($t=-2,310$; $p<0,05$) ebenso signifikant wie die Abnahme des Schlafstadiums 2 ($t=2,544$; $p<0,05$). Der Tiefschlaf hat ebenfalls signifikant abgenommen ($t=2,925$; $p<0,05$). Im vierten Nachtviertel hat sich eine Abnahme des Tiefschlafes ($t=2,739$; $p<0,05$) und eine Zunahme des REM-Schlafes ($t=-3,593$; $p<0,05$) gezeigt.

Eine Analyse der Schlafzyklen offenbarte für die ersten beiden Zyklen keine signifikanten Veränderungen von der Baseline- zur Experimentalnacht. Erst im dritten Zyklus wurde eine signifikante Zunahme der Schlafeffizienz ($t=-16,227$; $p<0,001$) und eine Abnahme der Wachzeiten während der Gesamtschlafzeit ($t=2,546$; $p<0,05$) deutlich. Ebenso war eine Abnahme der Zeit im Schlafstadium 1 ($t=3,193$; $p<0,05$), im Schlafstadium 2 ($t=3,720$; $p<0,05$), im Schlafstadium 3 ($t=3,661$; $p<0,05$) sowie im Tiefschlaf ($t=3,338$; $p<0,05$) zu beobachten. Der REM-Anteil hat hingegen im letzten Nachtzyklus zugenommen ($t=-2,610$; $p<0,05$).

Tabelle 4: Schlafparameter für das erste und zweite Nachtviertel

	1. Nachtviertel							2. Nachtviertel						
	Basilenacht		Experimentalnacht		Statistik			Basilenacht		Experimentalnacht		Statistik		
	MW	SD	MW	SD	t	df	p	MW	SD	MW	SD	t	df	p
Gesamtschlafperiode (TSP in min)	61,46	27,39	94,73	27,31	-1,990	19	,078	62,32	22,57	120,22	1,06	-7,598	19	,000
Gesamtschlafzeit (TST in min)	34,99	39,39	76,62	37,53	-1,777	19	,109	47,82	51,74	69,39	50,45	-,843	19	,414
Schlafeffizienz (%TIB)	30,79	32,38	63,89	30,55	-1,747	19	,115	40,94	42,52	58,26	41,52	-,830	19	,422
Wach während TSP (min)	3,01	3,86	9,82	15,06	-1,504	19	,164	7,89	11,45	15,43	18,06	-1,305	19	,215
Aufwachereignisse	2,81	3,25	2,82	3,12	-,008	19	,994	2,91	3,76	9,36	12,20	-1,918	19	,076
Wach während TST (min)	17,23	10,75	4,33	4,43	2,822	19	,020	5,94	7,78	10,84	17,07	-,945	19	,359
Anzahl der Schlafstadienwechsel	24,04	10,80	27,49	10,65	-,552	19	,596	17,44	15,37	35,44	19,85	-2,424	19	,028
Index Schlafstadienwechsel (/h)	20,87	7,34	22,86	7,20	-,537	19	,606	20,09	6,76	23,91	13,82	-1,011	19	,327
S1 (min)	18,31	8,09	15,26	9,56	,580	19	,580	18,62	9,14	15,01	12,30	1,095	19	,291
S1 (%)	3,82	6,09	9,89	9,17	-1,268	19	,245	3,86	5,82	10,70	19,39	-1,247	19	,231
S2 (min)	77,21	27,46	68,79	52,25	,399	19	,697	92,31	23,36	56,94	28,98	3,248	19	,005
S2 (%)	69,56	22,76	64,63	40,92	,301	19	,769	80,31	22,20	52,53	26,85	2,836	19	,013
S3 (min)	55,56	43,37	51,09	39,27	,195	19	,849	47,89	37,42	23,87	26,88	1,688	19	,112
S3 (%)	10,71	17,13	17,50	17,45	-,883	19	,396	12,58	16,15	9,81	10,14	,662	19	,518
S4 (min)	9,79	14,77	14,50	27,29	-,488	19	,635	5,93	8,87	5,90	11,17	,009	19	,993
S4 (%)	8,59	13,72	11,70	23,03	-,390	19	,703	5,17	8,74	5,91	10,63	-,202	19	,842
SWS (min)	23,06	8,03	36,00	27,28	-1,280	19	,236	25,25	16,50	22,88	17,70	,357	19	,726
SWS (%)	16,38	3,82	34,98	23,17	-2,473	19	,039	18,82	12,60	21,53	15,95	-,525	19	,608
REM (min)	7,90	4,97	10,55	8,65	-,973	19	,356	11,93	5,73	15,30	12,96	-,890	19	,388
REM (%)	9,93	7,51	10,35	8,51	-,120	19	,907	12,93	6,42	16,08	11,83	-,874	19	,397

Tabelle 5: Schlafparameter für das dritte und vierte Nachtviertel

	3. Nachtviertel						4. Nachtviertel							
	Baselinenacht		Experimentalnacht		Statistik		Baselinenacht		Experimentalnacht		Statistik			
	MW	SD	MW	SD	t	df	p	MW	SD	MW	SD	t	df	p
Gesamtschlafperiode (TSP in min)	77,19	42,47	96,60	33,97	-,972	19	,350	67,22	34,33	90,00	37,58	-1,304	19	,213
Gesamtschlafzeit (TST in min)	60,50	46,72	72,58	53,03	-,461	19	,653	34,94	40,64	65,25	45,13	-1,497	19	,155
Schlafeffizienz (%TIB)	48,08	37,13	70,09	40,05	-1,006	19	,338	29,48	33,49	54,60	36,54	-1,516	19	,150
Wach während TSP (min)	17,55	26,09	13,00	15,17	,441	19	,669	13,56	19,59	21,13	23,72	-,879	19	,393
Aufwachereignisse	14,06	22,97	10,79	13,99	,357	19	,728	6,92	8,79	8,93	12,84	-,475	19	,642
Wach während TST (min)	28,55	28,43	12,06	18,19	1,333	19	,212	15,75	12,65	12,92	17,39	,428	19	,675
Anzahl der Schlafstadienwechsel	37,63	16,04	33,83	15,11	,532	19	,607	21,23	11,62	27,84	12,40	-1,646	19	,118
Index Schlafstadienwechsel (/h)	7,95	6,32	16,36	9,26	-2,310	19	,044	23,13	10,47	17,85	10,21	1,594	19	,128
S1 (min)	6,61	4,91	9,32	6,50	-1,525	19	,158	18,95	11,61	15,45	12,06	1,109	19	,282
S1 (%)	2,43	3,90	7,51	7,31	-1,811	19	,100	7,90	16,58	13,71	18,26	-,896	19	,382
S2 (min)	95,92	30,55	62,83	23,49	2,544	19	,027	98,55	35,17	67,32	39,36	1,943	19	,068
S2 (%)	87,53	29,80	62,83	23,49	1,976	19	,074	63,50	43,70	25,42	40,89	2,055	19	,055
S3 (min)	59,76	42,19	27,55	34,47	1,473	19	,172	7,54	14,19	3,88	6,84	,960	19	,350
S3 (%)	11,21	15,77	11,27	11,66	-,008	19	,994	3,45	3,83	1,68	3,19	1,422	19	,172
S4 (min)	4,18	8,99	3,77	8,44	,102	19	,920	2,58	3,86	1,31	2,62	1,124	19	,276
S4 (%)	3,98	8,99	2,62	7,87	,322	19	,755	25,61	15,37	7,64	11,32	3,198	19	,005
SWS (min)	33,06	19,00	10,28	12,12	2,925	19	,019	15,74	11,90	5,36	7,21	2,739	19	,014
SWS (%)	19,33	14,40	11,75	9,59	1,322	19	,211	11,94	8,12	25,76	13,50	-4,414	19	,000
REM (min)	15,65	15,10	21,31	16,21	-,785	19	,447	12,01	11,22	27,43	15,90	-3,593	19	,002
REM (%)	15,60	20,43	19,22	13,27	-,504	19	,623	45,50	32,98	11,21	24,33	2,715	19	,015

Tabelle 6: Schlafparameter des ersten und zweiten Nachtzyklus

	1. Nachtzyklus						2. Nachtzyklus							
	Baselinenacht		Experimentalnacht		Statistik		Baselinenacht		Experimentalnacht		Statistik			
	MW	SD	MW	SD	t	df	p	MW	SD	MW	SD	t	df	p
Gesamtschlafperiode (min)	52,46	40,58	66,04	52,40	-,546	19	,595	44,30	59,58	72,23	61,01	-,785	19	,451
Gesamtschlafzeit (min)	60,19	32,66	60,96	34,63	-,044	19	,966	47,33	53,82	67,35	47,42	-,722	19	,486
Schlafeffizienz (%TIB)	61,21	33,39	61,56	30,90	-,019	19	,985	39,92	46,73	60,70	43,94	-,838	19	,420
Wach während TSP (min)	9,08	6,99	14,63	13,51	-1,470	19	,170	3,12	4,70	8,56	15,57	-1,103	19	,292
Aufwachereignisse	5,64	4,99	6,18	3,34	-,282	19	,783	3,68	1,01	5,21	8,25	-,622	19	,548
Wach während TST (min)	12,87	12,79	5,67	4,16	1,599	19	,138	2,87	1,17	3,26	4,12	-,340	19	,740
Anzahl der Schlafstadienwechsel	11,85	16,04	21,38	17,03	-1,070	19	,306	14,23	15,72	24,66	19,70	-1,226	19	,242
Index Schlafstadienwechsel (/h)	7,75	10,61	13,15	11,11	-,912	19	,380	69,31	39,47	48,50	46,93	,898	19	,387
S1 (min)	2,96	4,88	7,25	8,42	-1,412	19	,181	20,54	9,31	14,81	13,54	1,189	19	,258
S1 (%)	10,17	7,95	8,87	7,10	,437	19	,669	85,90	52,29	44,98	56,13	1,440	19	,173
S2 (min)	33,58	20,31	28,23	14,83	,685	19	,506	95,84	44,24	74,73	64,39	,872	19	,399
S2 (%)	19,60	27,13	22,95	22,66	-,256	19	,803	85,66	38,94	72,43	59,09	,606	19	,555
S3 (min)	5,07	3,94	10,43	10,99	-1,466	19	,166	65,46	39,78	33,69	38,81	1,535	19	,149
S3 (%)	7,43	3,25	12,79	15,22	-1,183	19	,260	11,52	14,86	10,97	8,79	,115	19	,911
S4 (min)	12,15	11,33	16,08	30,78	-,410	19	,689	6,00	7,62	5,09	8,52	,284	19	,781
S4 (%)	16,61	12,50	14,33	21,88	,299	19	,770	4,29	5,96	4,98	8,87	-,227	19	,824
SWS (min)	12,38	12,68	24,00	31,39	-1,100	19	,293	31,46	18,48	25,65	25,17	,524	19	,610
SWS (%)	11,38	19,12	27,47	25,32	-1,390	19	,192	20,27	8,74	17,01	7,22	,841	19	,420
REM (min)	5,04	8,00	12,36	13,97	-1,413	19	,181	13,57	7,18	17,69	6,50	-1,254	19	,238
REM (%)	12,06	4,85	15,98	9,94	-1,312	19	,212	14,35	6,57	16,87	7,70	-,692	19	,504

Tabelle 7: Schlafparameter des dritten Nachtzyklus´

3. Nachtzyklus							
	Baselinenacht		Experimentalnacht		Statistik		
	MW	SD	MW	SD	t	df	p
Gesamtschlafperiode (min)	58,50	34,43	82,92	36,19	-1,397	19	,186
Gesamtschlafzeit (min)	40,39	39,47	68,54	47,18	-1,271	19	,226
Schlafeffizienz (%TIB)	17,28	14,20	95,60	0,96	-16,227	19	,000
Wach während TSP (min)	17,44	35,58	4,06	1,83	1,118	19	,296
Aufwachereignisse	16,45	24,20	2,88	1,55	1,561	19	,162
Wach während TST (min)	33,00	34,17	1,84	0,84	2,546	19	,038
Anzahl der Schlafstadienwechsel	33,88	19,32	25,44	8,00	1,189	19	,268
Index Schlafstadienwechsel (/h)	16,56	11,76	17,59	6,45	-,207	19	,841
S1 (min)	17,06	10,01	6,72	3,70	3,193	19	,013
S1 (%)	1,85	5,38	8,17	5,22	-3,836	19	,005
S2 (min)	108,06	34,37	54,25	17,76	3,720	19	,007
S2 (%)	88,76	26,05	60,57	9,25	3,828	19	,002
S3 (min)	51,67	45,21	5,96	5,21	3,661	19	,003
S3 (%)	9,18	15,07	6,34	5,08	,839	19	,418
S4 (min)	4,38	8,02	2,38	4,78	,754	19	,465
S4 (%)	2,79	4,35	2,40	4,18	,264	19	,796
SWS (min)	24,39	17,36	8,17	7,94	3,338	19	,005
SWS (%)	17,17	7,42	8,84	6,84	2,152	19	,057
REM (min)	11,27	8,08	24,97	12,33	-2,610	19	,026
REM (%)	11,19	6,29	27,01	9,46	-3,691	19	,005

4.1.3 Auswertung der Schlafspindeln

Im Folgenden soll nun der Fragestellung nachgegangen werden, ob sich die Spindelaktivität durch vorausgehendes Lernen verändert. Zur Überprüfung der Hypothese wurden die Spindeldichte, die Amplitude, die Frequenz und die Dauer der langsamen (< 13 Hz) und der schnellen Spindeln (≥ 13 Hz) des NREM2- und des NREM-Schlafes der Baselinenacht mit der Experimentalnacht der 20 Probanden verglichen. Die Überprüfung erfolgte zum einen für die gesamte Nacht und zum anderen nur für das erste Nachtviertel. Zunächst wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet. Die nicht-signifikante Abweichung zeigte, dass die langsamen und die schnellen Schlafspindeln hinreichend normalverteilt waren (s. Anhang).

Ein t-Test für gepaarte Stichproben hat ergeben, dass sich im ersten Nachtviertel die Dichte der schnellen NREM2-Spindeln zwischen der Baseline- und der Experimentalnacht signifikant verändert ($t=-2,119$; $0<0,05$). Weitere signifikante Veränderungen bezogen auf die Dichte, die Amplitude, die Frequenz und die Dauer der langsamen und der schnellen NREM2- und NREM-Spindeln während der gesamten Nacht und im ersten Nachtviertel konnten aber nicht beobachtet werden.

Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung der Dichte der langsamen (LSP) und der schnellen Spindeln (SSP) in der Baseline- und Experimentalnacht (ganze Nacht und 1. Nachtviertel); N = 20

	Baselinenacht		Experimentalnacht		t	df	p
	MW	SD	MW	SD			
NREM2 Spindeln ganze Nacht							
LSP	2.40	2.53	2.35	2.58	0.650	19	0.524
SSP	3.12	2.63	3.07	2.59	0.766	19	0.453
NREM2 Spindeln 1. Nachtviertel							
LSP	2.75	2.61	2.90	3.33	-0.588	19	0.564
SSP	3.25	2.41	3.52	2.64	-2.119	19	0.048
Alle Spindeln ganze Nacht							
LSP	2.14	2.28	2.17	2.44	-0.385	19	0.705
SSP	2.60	2.36	2.57	2.36	0.504	19	0.620
Alle Spindeln 1. Nachtviertel							
LSP	2.39	2.38	2.52	3.06	-0.539	19	0.596
SSP	2.57	2.20	2.71	2.39	-1.031	19	0.315

Tabelle 9: Mittelwert und Standardabweichung der Amplitude der langsamen (LSP) und der schnellen Spindeln (SSP) in der Baseline- und Experimentalnacht (ganze Nacht und 1. Nachtviertel); N = 20

	Baselinenacht		Experimentalnacht		t	df	p
	MW	SD	MW	SD			
NREM2 Spindeln ganze Nacht							
LSP	17.15	3.20	16.99	2.92	1.299	19	.209
SSP	17.09	3.34	16.98	3.05	1.098	19	.286
NREM2 Spindeln 1. Nachtviertel							
LSP	17.67	3.21	18.12	3.23	-1.761	19	.094
SSP	17.72	3.37	17.83	3.61	-.578	19	.570
Alle Spindeln ganze Nacht							
LSP	16.81	3.09	16.68	2.74	1.005	19	.327
SSP	16.82	3.24	16.71	2.92	.936	19	.361
Alle Spindeln 1. Nachtviertel							
LSP	17.15	3.00	17.55	3.03	-1.762	19	.094
SSP	17.24	3.19	17.51	3.24	-1.469	19	.158

Tabelle 10: Mittelwert und Standardabweichung der Frequenz der langsamen (LSP) und der schnellen Spindeln (SSP) in der Baseline- und Experimentalnacht (ganze Nacht und 1. Nachtviertel); N = 20

	Baselinenacht		Experimentalnacht		t	df	p
	MW	SD	MW	SD			
NREM2 Spindeln ganze Nacht							
LSP	12.87	0.13	12.87	0.13	.629	19	.537
SSP	13.43	0.18	13.44	0.20	-.997	19	.331
NREM2 Spindeln 1. Nachtviertel							
LSP	12.82	0.18	12.80	0.13	.700	19	.492
SSP	13.38	0.19	13.40	0.24	-.659	19	.518
Alle Spindeln ganze Nacht							
LSP	12.84	0.12	12.84	0.13	.899	19	.380
SSP	13.40	0.17	13.41	0.20	-1.152	19	.264
Alle Spindeln 1. Nachtviertel							
LSP	12.79	0.18	12.77	0.17	.538	19	.597
SSP	13.34	0.20	13.25	0.18	-1.012	19	.324

Tabelle 11: Mittelwert und Standardabweichung der Dauer der langsamen (LSP) und der schnellen Spindeln (SSP) in der Baseline- und Experimentalnacht (ganze Nacht und 1. Nachtviertel); N = 20

	Baselinenacht		Experimentalnacht		t	df	p
	MW	SD	MW	SD			
NREM2 Spindeln ganze Nacht							
LSP	0.91	0.07	0.91	0.06	-.433	19	.670
SSP	0.87	0.07	0.87	0.06	.604	19	.553
NREM2 Spindeln 1. Nachtviertel							
LSP	0.88	0.08	0.87	0.10	.121	19	.905
SSP	0.86	0.06	0.85	0.07	.578	19	.570
Alle Spindeln ganze Nacht							
LSP	0.89	0.06	0.89	0.06	-.114	19	.910
SSP	0.86	0.07	0.86	0.06	.788	19	.440
Alle Spindeln 1. Nachtviertel							
LSP	0.86	0.07	0.89	0.11	-1.432	19	.168
SSP	0.84	0.07	0.85	0.08	-.828	19	.418

4.1.4 Korrelationen zwischen den Spindeln und der Leistungsverbesserung

Um zu überprüfen, ob die Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistung mit den schnellen Schlafspindeln der Experimentalnacht beziehungsweise die Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung mit den langsamen Spindeln der Experimentalnacht assoziiert sind, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Zur Überprüfung wurden Korrelationen zwischen der prozentualen Veränderung der Dichte, der Amplitude, der Frequenz und der Dauer der langsamen und schnellen NREM-Spindeln und NREM2-Spindeln von der gesamten Baseline- zur Experimentalnacht und vom ersten Nachtviertel mit der prozentualen Veränderung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen ermittelt. Die Auswertung, die den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen ist, ergab, dass die Korrelationen nicht signifikant sind und somit die Hypothese 1b nicht angenommen werden kann.

Tabelle 12: Korrelationen zwischen der Frequenz der langsamen und schnellen Schlafspindeln der Experimentalnacht und der prozentualen Veränderung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen; N = 20

	NREM 2 Spindeln ganze Nacht		NREM 2 Spindeln 1. Viertel		alle Spindeln ganze Nacht		alle Spindeln 1. Viertel	
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP
	Wortpaartest							
Treffer	-.128	-.139	-.042	-.301	-.091	-.137	.021	-.236
Spiegelzeichentest								
Fehlerzahl	.023	.039	-.060	-.042	.138	.062	.114	-.010
Zeit	-.221	-.085	-.232	-.043	-.216	-.097	-.218	-.073
Fehlerzeit	-.032	.066	.261	-.133	.008	.034	-.006	-.076

Tabelle 13: Korrelationen zwischen der Dichte der langsamen und schnellen Schlafspindeln der Experimentalnacht und der prozentualen Veränderung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen; N = 20

	NREM 2 Spindeln ganze Nacht		NREM 2 Spindeln 1. Viertel		alle Spindeln ganze Nacht		alle Spindeln 1. Viertel	
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP
	Wortpaartest							
Treffer	.174	.158	.090	.103	.155	.159	.086	.134
Spiegelzeichentest								
Fehlerzahl	-.023	.013	-.081	-.096	-.031	.028	-.094	-.051
Zeit	-.247	-.243	-.156	-.175	-.239	-.247	-.170	-.210
Fehlerzeit	.159	.210	.152	.243	.166	.223	.149	.220

Tabelle 14: Korrelationen zwischen der Amplitude der langsamen und schnellen Schlafspindeln der Experimentalnacht und der prozentualen Veränderung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen; N = 20

	NREM 2 Spindeln ganze Nacht		NREM 2 Spindeln 1. Viertel		alle Spindeln ganze Nacht		alle Spindeln 1. Viertel	
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP
	Wortpaartest							
Treffer	.004	.007	-.007	.075	.003	.006	.021	.066
Spiegelzeichentest								
Fehlerzahl	.203	.214	.247	.186	.228	.210	.279	.218
Zeit	-.056	-.062	-.049	-.079	-.065	-.070	-.076	-.105
Fehlerzeit	.105	.098	.159	.244	.082	.067	.097	.137

Tabelle 15: Korrelationen zwischen der Dauer der langsamen und schnellen Schlafspindeln der Experimentalnacht und der prozentualen Veränderung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen; N = 20

	NREM 2 Spindeln ganze Nacht		NREM 2 Spindeln 1. Viertel		alle Spindeln ganze Nacht		alle Spindeln 1. Viertel	
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP
	Wortpaartest							
Treffer	-.220	-.197	.087	-.200	-.223	-.241	-.268	-.398
Spiegelzeichentest								
Fehlerzahl	-.060	.048	-.290	-.082	-.114	.071	-.245	.034
Zeit	-.011	.123	.031	.167	.016	.104	.049	.142
Fehlerzeit	.299	.282	.312	.285	.223	.197	.059	-.187

4.2 2. Fragestellung: Beeinflusst eine pharmakologische Augmentation der Schlafspindeln die Gedächtnisleistung?

4.2.1 Auswertung der Schlafarchitektur

Zur Analyse der Schlafarchitektur wurden mithilfe des Somnolyzers 24x7 (Anderer et al., 2005) die Gesamtschlafzeit sowie die Dauer der Schlafstadien bestimmt (s. Kapitel 3.3). Im Folgenden wird zunächst eine Gesamtübersicht der Schlafparameter für die Triazolam- und die Placebogruppe dargestellt (Tabelle 16), um einen ersten Überblick über die Daten zu erhalten. Die Daten wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft, der keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ergeben hat.

Tabelle 16: Schlafparameter für die Triazolam- und die Placebogruppe während der Baseline- und der Experimentalnacht

	Triazolamgruppe N=21				Placebogruppe N=20				ANOVA Ergebnisse (F-Werte)		
	Baselinenacht		Experimentalnacht		Baselinenacht		Experimentalnacht		Nacht	Gruppe	Interaktion
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD			
TST in min	417,17	30,07	422,71	33,34	401,85	48,66	381,10	62,59	0,726	6,733	2,173
S1 in min	53,81	26,56	47,60	27,16	44,08	25,15	39,43	24,34	3,899	1,390	0,081
S2 in min	211,88	36,24	228,62	41,17	208,25	43,37	192,03	46,07	0,001	3,240	5,954*
SWS in min	66,76	26,67	75,19	32,09	71,63	40,19	70,85	42,37	1,595	0,001	2,306
REM in min	84,69	24,07	71,21	18,86	77,88	29,55	78,78	27,99	1,822	0,003	2,380

Mittelwerte und Standardabweichungen für die Gesamtschlafzeit (TST), das Schlafstadium 1 (S1), das Schlafstadium 2 (S2), die Tiefschlafzeit (SWS ist die Summe aus Stadium 3 und 4) und den „rapid eye-movement“ Schlaf (REM)

F-Werte sind mit 1 und 39 d.f. (Freiheitsgrade) angegeben; *p<0.05

Um Gruppenunterschiede in der Schlafarchitektur zu analysieren, wurde eine 2 x 2 Varianzanalyse (Gruppe: Triazolam, Placebo, Nacht: Baseline-, Experimentalnacht) für folgende Variablen durchgeführt: Total-Schlaf-Zeit (TST), Stadium 1, Stadium 2, Tiefschlaf (SWS), REM-Schlaf. Die Gruppen weisen zwischen Baseline- und Experimentalnacht keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtschlafzeit (TST), des Schlafstadiums 1, des Tiefschlafs (SWS) und des REM-Schlafs auf. Für das

Schlafstadium 2 hat sich eine signifikante Gruppen x Nacht-Interaktion ($F(1,39) = 5,954$; $P < 0,05$) gezeigt. Die Triazolamgruppe hat nach der Einnahme des Medikaments im Vergleich zur Baseline-Nacht einen höheren Anteil am Schlafstadium 2. Die Placebogruppe hat ihren Anteil am Schlafstadium 2 hingegen verringert. Ein t-Test für gepaarte Stichproben zeigt, dass die Triazolamgruppe keine signifikanten Veränderungen von der Baseline-Nacht zur Experimentalnacht für die Gesamtschlafdauer ($t=-1,001$; $p=0,328$), die Zeit im Schlafstadium 1 ($t=1,718$; $p=0,101$) und Schlafstadium 2 ($t=0,086$; $p=-1,808$) aufweist. Die Mittelwerte der im Tiefschlaf verbrachten Zeit (Stadium 3 und 4) unterscheiden sich aber signifikant ($t=-2,222$; $p<0,05$) zwischen der Baseline-Nacht (MW=66,76; SD=26,66) und der Experimentalnacht (MW=75,19; SD=32,08). Des Weiteren unterscheiden sich in der Triazolamgruppe die Zeiten im REM-Schlaf von der Baseline-Nacht (MW=84,69; SD=24,07) zur Experimentalnacht (MW=72,21; SD=18,86). Für die Placebogruppe gab es keine signifikante Veränderung zwischen den Nächten.

4.2.2 Auswertung der Schlafspindeln

Um zu überprüfen, ob in der Triazolamgruppe die Dichte der NREM2-Spindeln von der Baseline- zur Experimentalnacht signifikant ansteigt, wurden für schnelle und langsame Schlafspindeln separate Varianzanalysen berechnet. In Tabelle 17 ist die Schlafspindeldichte für die Triazolam- und die Placebogruppe angegeben. Signifikante Haupteffekte für die Nacht zeigten sich sowohl für die langsamen Spindeln (<13 Hz) des Schlafstadiums 2 ($F(1,39)=16,176$; $p<0,001$) als auch für die schnellen Spindeln (≥ 13 Hz) ($F(1,39)=12,905$; $p<0,001$). Eine signifikante Gruppen x Nacht-Interaktion zeigte sich sowohl für die langsamen ($F(1,39)=21,810$; $p<0,001$) als auch für die schnellen Spindeln ($F(1,39)=63,003$; $p<0,001$). Die Ergebnisse zeigen an, dass die Spindeldichte in der Experimentalnacht größer war als in der Baseline-Nacht. Der signifikante Gruppen x Nacht-Effekt deutet darauf hin, dass die allgemeine Erhöhung der Spindeldichte von der Baseline- zur Experimentalnacht von der Triazolamgruppe verursacht wurde. Der Anstieg der Spindeldichte von der Baseline- (MW = 2,94; SD = 2,39) zur Experimentalnacht (MW = 3,99; SD = 3,06) war in der Triazolamgruppe signifikant ($t(20) = -4,850$; $P = 0,000$). Allerdings zeigte sich für die Placebogruppe zwischen der Baseline- (MW = 4,02; SD = 3,67) und der

Experimentalnacht (MW = 3,96; SD = 3,66) kein signifikanter Unterschied der Spindeldichte ($p > 0,53$). Die hohe Standardabweichung der Spindeldichte in jeder Gruppe unterstreicht die individuelle Variabilität.

Die Hypothese, dass die Spindeldichte durch die Gabe von Triazolam erhöht werden kann, hat sich, so kann zusammenfassend gesagt werden, bestätigt.

Tabelle 17: Schlafspindeldichte für die langsamen (<13Hz) und die schnellen Spindeln (≥ 13 Hz) für die Triazolam- und die Placebogruppe während der Baseline- und der Experimentalnacht

	Triazolamgruppe N = 21				Placebogruppe N = 20				ANOVA Ergebnisse (F-Werte)		
	Baselinenacht		Experimentalnacht		Baselinenacht		Experimentalnacht		Nacht	Gruppe	Interaktion
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD			
LSP	1,60	1,52	2,17	1,98	2,40	2,53	2,35	2,58	16,176**	0,519	21,810**
SSP	2,38	1,92	3,19	2,38	3,12	2,63	3,07	2,59	12,905**	0,170	63,003**

Mittelwerte und Standardabweichungen für die langsamen und schnellen Schlafspindeln. Signifikanter Anstieg der Dichte für die langsamen und schnellen Schlafspindeln in der Triazolamgruppe.

F-Werte sind mit 1 und 39 d.f. (Freiheitsgrade) angegeben ; ** $p < 0,001$

4.2.3 Auswertung der Lerntests

Tabelle 18 zeigt die Lernleistung der Triazolam- und der Placebogruppe bei den Wortpaar- und Spiegelzeichentests am Abend und am Morgen.

Tabelle 18: Mittelwert und Standardabweichung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung der Triazolam- und der Placebogruppe am Abend- und am Morgen

	Triazolamgruppe				Placebogruppe				ANOVA Ergebnisse (F-Werte)		
	N = 21		N = 20		N = 21		N = 20				
	Abend	Morgen	Abend	Morgen	Abend	Morgen	Abend	Morgen	Zeitpunkt	Gruppe	Interaktion
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD			
Wortpaartest											
Treffer	18,64	3,71	24,29	3,05	17,80	4,51	23,60	3,91	257,984***	0,451	0,049
Spiegelzeichentest											
Fehleranzahl	25,80	31,60	10,44	11,07	20,29	28,10	8,83	6,60	11,441**	0,394	0,242
Zeit in min	91,62	51,38	61,40	27,77	75,69	31,90	54,48	22,32	28,069***	1,335	0,862
Fehlerzeit in min	10,50	9,19	7,88	7,20	11,06	7,44	9,10	6,37	4,961*	0,170	0,104

F-Werte sind mit 1 und 39 d.f. (Freiheitsgrade) angegeben

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe sowie eine signifikante Gruppen x Zeit-Interaktion war nicht zu beobachten. Die statistische Analyse zeigt, dass es einen signifikanten Haupteffekt (Zeitpunkt) beim Wortpaartest ($F(1,39)=257,984$, $p < 0,001$) sowie beim Spiegelzeichentest hinsichtlich der Fehleranzahl ($F(1,39)=11,441$, $p < 0,01$), der benötigten Zeit ($F(1,39)=28,069$, $p < 0,001$) sowie der Fehlerzeit ($F(1,39)=4,961$, $p < 0,05$) gab. Sowohl die Triazolamgruppe als auch die Placebogruppe konnten ihre deklarativen und prozeduralen Lernleistungen vom Abend zum Morgen signifikant verbessern. Beim Wortpaartest zeigte die Triazolamgruppe vom Abend zum Morgen eine signifikante Verbesserung ($t(20)=-9,362$; $p < 0,001$). In der Placebogruppe stieg die deklarative Lernleistung vom Abend

zum Morgen ebenfalls signifikant an ($t(19)=-15,958$; $p<0,001$). Beim Spiegelzeichentest war in der Triazolamgruppe vom Abend zum Morgen eine signifikante Abnahme der Fehleranzahl zu beobachten ($t(20)=2,601$; $p<0,05$). Für die Placebogruppe zeigte sich ebenfalls eine signifikante Fehlerabnahme ($t(19)=2,183$; $p<0,05$) vom Abend zum Morgen. Die Performance-Zeit war vom Abend zum Morgen sowohl in der Triazolamgruppe ($t(20)=3,693$; $p<0,01$) als auch in der Placebogruppe ($t(19)=4,236$, $p<0,001$) signifikant. Einzig für die Variable Fehlerzeit war in der Triazolamgruppe wie auch in der Placebogruppe vom Abend zum Morgen keine signifikante Verbesserung zu beobachten. Hierbei ist aber zu beachten, dass die Triazolamgruppe ein signifikantes Ergebnis nur knapp verfehlte ($t(20)=2,014$; $p=0,058$), im Gegensatz zur Placebogruppe ($t(19)=1,221$; $p=0,237$).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl die Triazolam- als auch die Placebogruppe ihre deklarative und prozedurale Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen signifikant verbessern konnte. In der statistischen Analyse war aber kein Haupteffekt für den Faktor Gruppe zu finden. Somit kann die Hypothese einer Lernverbesserung, hervorgerufen durch eine pharmakologische Schlafspindelaugmentation, nicht bestätigt werden.

4.2.4 Korrelationen zwischen den Spindeln und der Leistungsverbesserung

Aus den zuvor ausgeführten Berechnungen ist zu entnehmen, dass sich die Dichte der langsamen und schnellen Schlafspindeln durch die Gabe von Triazolam erhöht hat. Die deklarative sowie die prozedurale Gedächtnisleistung haben sich ebenfalls über Nacht verbessert. Um zu überprüfen, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der pharmakologischen Schlafspindelaugmentation und der Veränderung der Gedächtnisleistung gibt, wurden Korrelationen berechnet. In der folgenden Tabelle sind die Korrelationen für die Veränderung der Gedächtnisleistung (Morgenleistung minus Abendleistung) und die Veränderung der Schlafspindeldichte (Experimentalnacht minus Baselinenacht) dargestellt.

Tabelle 19: Korrelationen der prozentualen Veränderung der Dichte der langsamen und schnellen Schlafspindeln von der Baseline nacht zur Experimentalnacht mit der prozentualen Veränderung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen; N = 41

	Langsame Spindeln	Schnelle Spindeln
Wortpaartest		
Treffer	0,10	-0,01
Spiegelzeichentest		
Fehleranzahl	0,20	0,27
Zeit	0,00	0,10
Fehlerzeit	0,07	0,08
Korrelationskoeffizienten nach Pearson (Die Korrelationen sind nicht signifikant)		

Aus Tabelle 19 ist zu entnehmen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der prozentualen Veränderung der langsamen und schnellen Spindeldichte von der Baseline- zur Experimentalnacht sowie der prozentualen deklarativen und prozeduralen Leistungsveränderung vom Abend zum Morgen gibt. Somit konnte die Zusammenhangshypothese nicht bestätigt werden.

4.3 3. Fragestellung: Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Schlafspindeln und dem kognitiven Potenzial?

4.3.1 Auswertung des Intelligenztests

Von insgesamt 33 Probanden konnten mithilfe des Intelligenz-Struktur-Tests 2000R (I-S-T 2000R, Amthauer et al., 2001) Rohwerte für den Gesamtwert sowie für folgende Untertests ermittelt werden: verbaler, numerischer, figuraler Gesamtwert, Merkfähigkeit sowie verbales, numerisches und figurales Allgemeinwissen. Da für die vorliegende Stichprobe keine Normen vorliegen, wurden für die Ergebnisdarstellung die Rohwerte herangezogen. Die Daten wurden zunächst auf ihre Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests getestet. Die nicht-signifikante Abweichung zeigte, dass die Rohwerte des Intelligenztests hinreichend normalverteilt waren (s. Anhang). In Tabelle 20 werden die Ergebnisse für den Gesamtwert und die einzelnen Untertests dargestellt.

Tabelle 20: mittlere Rohwerte und Standardabweichungen des Intelligenztests; N = 33

	mittlerer Rohwert	SD
Gesamtwert	72,09	21,99
verbale Intelligenz	27,94	8,55
rechnerische Intelligenz	24,85	11,56
figural-räumliche Intelligenz	19,30	6,65
Merkfähigkeit	9,48	4,72
Wissen (Gesamt)	48,88	10,77
verbales Wissen	20,39	3,89
numerisches Wissen	14,36	4,18
figural-bildhaftes Wissen	14,12	3,88
schlussfolgerndes Denken (fluide Intelligenz)	193,79	81,32
Wissen (kristallisierte Intelligenz)	334,52	75,25

4.3.2 Berechnung der Korrelationen

Ausgehend von den theoretischen Überlegungen soll nun die Frage beantwortet werden, ob zwischen der Schlafspindeldichte und dem kognitiven Potenzial ein Zusammenhang besteht. Es wurde vermutet, dass Probanden mit einem hohen kognitiven Potenzial im Schlafstadium 2 eine höhere Spindeldichte zeigen als Probanden mit einem niedrigen kognitiven Potenzial.

Hierzu wurde zunächst die Dichte der langsamen und schnellen Spindeln ermittelt, um anschließend einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen den Rohwerten des I-S-T 2000R sowie den Spindeln zu ermitteln. Tabelle 21 stellt den

Mittelwert und die Standardabweichung sowie den Minimal- bzw. Maximalwert für die langsamen und schnellen Schlafspindeln getrennt dar.

Tabelle 21: Mittelwert und Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum der langsamen und schnellen Schlafspindeldichte des NREM 2; N=33

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
langsame Spindeln	1,75	1,65	0,01	6,8
schnelle Spindeln	2,53	1,99	0,01	7,93

Tabelle 22 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen der langsamen und schnellen Spindeldichte und den Rohwerten der einzelnen Untertests sowie für den Gesamtwert der Intelligenztestung. Aus den Daten ist zu entnehmen, dass es entgegen der Annahme keinen positiven signifikanten Zusammenhang zwischen der langsamen bzw. der schnellen NREM2-Spindeldichte und den Rohwerten des I-S-T 2000R gibt.

Tabelle 22: Korrelation zwischen der langsamen und schnellen Spindeldichte und den Rohwerten der einzelnen Untertests sowie für den Gesamtwert der Intelligenztestung

	Langsame Spindeln	Schnelle Spindeln
Gesamt	-0,22	-0,14
verbale Intelligenz	-0,33	-0,17
rechnerische Intelligenz	-0,20	-0,19
figural-räumliche Intelligenz	0,06	0,08
Merkfähigkeit	-0,24	-0,09
Wissen (Gesamt)	-0,34	-0,37
verbales Wissen	-0,40	-0,42
numerisches Wissen	-0,16	-0,21
figural-bildhaftes Wissen	-0,37	-0,38
schlussfolgerndes Denken (fluide Intelligenz)	-0,16	-0,09
Wissen (kristalline Intelligenz)	-0,33	-0,37
Korrelationskoeffizienten nach Pearson		

5 Zusammenfassende Diskussion

5.1 Spindelaktivität und vorausgehendes Lernen

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen Schlaf und kognitiven Funktionen bei älteren Probanden. In der Studie wurde drei Fragestellungen nachgegangen. Die erste Frage war, ob vorausgehendes deklaratives und prozedurales Lernen die Dichte, die Amplitude, die Frequenz und die Dauer der langsamen und schnellen NREM2-Spindeln oder der NREM-Spindeln erhöht. Aus den Ergebnissen ist zu entnehmen, dass sich bei älteren Probanden von der Baseline Nacht, vor der nicht gelernt wurde, zur Experimentalnacht, vor der eine prozedurale und deklarative Lernaufgabe präsentiert wurde, die Spindeldichte der schnellen NREM2-Spindeln (≥ 13 Hz) nur im ersten Nachtviertel knapp signifikant ($p=0,048$) ändert. Entgegen der Annahme konnten keine weiteren Veränderungen der Spindelparameter nach dem Lernen beobachtet werden. Der Zuwachs der schnellen Spindeldichte von der Baseline- zur Experimentalnacht kann jedoch nicht allein auf das Lernen zurückgeführt werden, da zwischen dem Zuwachs der deklarativen bzw. der prozeduralen Lernleistung und dem minimalen Anstieg der Spindeldichte keine Korrelation erkennbar war.

Ergebnisse von Studien an jungen Probanden zeigen jedoch, dass sich durch vorausgehendes Lernen die Schlafspindeln vor allem im ersten von fünf Nachtzyklen erhöhen (Gais et al., 2002; Peters et al., 2008). Ein Anstieg der Spindeln bei jungen Probanden wurde sowohl für das deklarative (Clemens et al., 2005, , 2006; Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004) als auch für das prozedurale Lernen (Fogel & Smith, 2006; Nishida et al., 2008; Nishida & Walker, 2007; Peters et al., 2008; Peters et al., 2007) nachgewiesen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind aber übereinstimmend mit denen von Peters und Mitarbeitern (2008), die Veränderungen in der Schlafarchitektur bei jungen und alten Probanden nach einem „pursuit rotor task“ verglichen. Die Dichte der Schlafspindeln stieg nach dem Lernen nur bei den jungen Probanden signifikant an, nicht aber bei den älteren.

Der erwartete Anstieg der Schlafspindeldichte während der gesamten Nacht war in der vorliegenden Studie nicht signifikant, was dadurch zustande gekommen sein könnte, dass bei zwölf Probanden sogar eine Abnahme der Spindeldichte

zwischen 0,5 und 29 % beobachtet werden konnte, während nur bei acht Probanden ein Zuwachs von 4 bis 66 % zu verzeichnen war.

In der vorliegenden Studie gibt es entgegen der Hypothese auch keinen Hinweis auf einen signifikanten korrelativen Zusammenhang zwischen der prozentualen Veränderung der Dichte der langsamen und schnellen Schlafspindeln von der Baseline- zur Experimentalnacht und der prozentualen Veränderung der deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung vom Abend zum Morgen.

Studienergebnisse anderer Forscher konnten bei jungen Menschen jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Spindeln, die nach dem Lernen aufgetreten sind, und der Verbesserung der Lernleistung bei verschiedenen deklarativen und prozeduralen Tests nachweisen (Clemens et al., 2005; Gais et al., 2002; Schabus et al., 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen allerdings die Ergebnisse von Guazzelli und Mitarbeitern (1986), die ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen den Schlafspindeln und den Ergebnissen verschiedener Gedächtnisaufgaben nachweisen konnten. Auch die aktuellen Befunde von Peters und Mitarbeitern (2008) konnten bei alten Probanden keine Korrelation zwischen der Schlafspindeldichte des Stadiums 2 und der motorischen Lernleistung aufzeigen, dafür aber bei jungen Versuchspersonen.

Es stellt sich allerdings die Frage, warum vorhergehende Studien an jungen Probanden einen Anstieg der Schlafspindeln durch vorausgehendes Lernen prozeduralen und deklarativen Materials beobachtet haben, diese Ergebnisse aber bei alten Menschen nicht nachgewiesen werden können. Peters und Mitarbeiter (2007) stellten fest, dass Individuen, die sich bei einem „pursuit-rotor-Test“ schnell verbesserten, im Gegensatz zu Probanden, die sich diese neuen Fähigkeiten nur langsam aneigneten, nach dem Lernen einen signifikanten Spindelanstieg zeigten. Es ist bekannt, dass ältere Menschen eher viel Zeit für das Erlernen neuer motorischer Fertigkeiten benötigen (Peters et al., 2008; Raz et al., 2000; Wright & Payne, 1985); mit dieser Einsicht könnte erklärt werden, dass die Versuchspersonen der vorliegenden Studie, die alle im Alter zwischen 65 und 83 Jahren waren, keinen Spindelanstieg nach dem Lernen zeigten.

Während des Auftretens von Schlafspindeln lässt sich ein erhöhter Informationstransfer vom Hippocampus zum Neocortex nachweisen (Buzsaki, 1996;

Sirota et al., 2003). Zwischen dem Auftreten von hochfrequenten hippocampalen Oszillationen („ripples“) und den Spindeln wurden in der Vergangenheit zeitliche Korrelationen nachgewiesen (Siapas & Wilson, 1998; Sirota et al., 2003). Schlafspindeln könnten demzufolge ein Ausdruck der Informationsverarbeitung sein. Auf zellulärer Ebene bestehen während des Auftretens von Schlafspindeln gute Bedingungen für die neuronale Plastizität (Sejnowski & Destexhe, 2000), weshalb Schlafspindeln ein wichtiger Bestandteil für die Gedächtnisbildung sind (Destexhe et al., 2001; Steriade, 1999). Während einer Lebensspanne könnten Schlafspindeln daran beteiligt sein, effiziente Netze im Gehirn zu fördern und zu formen. Es ist also anzunehmen, dass Schlafspindeln mit dem Gedächtnis in Verbindung stehen, da die Spindeln einen wichtigen Aspekt des zentralen Nervensystems widerspiegeln, insbesondere der thalamokortikalen Netzwerke, die mit dem neocortikal-hippocampalen Prozess assoziiert sind. Mit dem Alter findet aber eine Abnahme der Schlafspindeln statt, was wiederum in Verbindung mit der Reduktion kognitiver Fähigkeiten stehen könnte. Es kann also vermutet werden, dass dadurch bei älteren Menschen, die im Vergleich zu jungen Menschen eine geringe Spindelaktivität aufweisen, die kognitiven Fähigkeiten reduziert sind, weshalb auch der erwartete Spindelanstieg nach dem Lernen ausblieb.

Interessanterweise konnte in der vorliegenden Studie eine signifikante Leistungsverbesserung von der Abend- zur Morgenbedingung nachgewiesen werden. Die Probanden konnten sowohl ihre prozedurale als auch ihre deklarative Gedächtnisleistung über Nacht signifikant verbessern. Die Verbesserung der Lernleistung spiegelt u. a. die Ergebnisse von anderen Autoren wider (Fogel & Smith, 2006; Peters et al., 2008; Tamaki et al., 2008), die solche Leistungssteigerungen über Nacht bei jungen Probanden nachweisen konnten.

In den letzten Jahren haben die Publikationen rasant zugenommen, die einen Zusammenhang zwischen dem Lernen und dem Spindelanstieg oder anderen Schlafparametern beschreiben. Die Studien zeigen auf verschiedene Weise, wie das Lernen unterschiedlicher Aufgabentypen mit einem Spindelanstieg und anderen Veränderungen der Schlafarchitektur einhergeht. Dabei wird oftmals vergessen, dass in früheren Jahren schon einmal intensiv zu diesem Thema geforscht wurde; dennoch wiesen die Ergebnisse längst nicht so eindeutig auf einen Zusammenhang

zwischen Schlaf und Gedächtnis hin (Meienberg, 1977; Zimmerman et al., 1978). Kritiker zweifeln bis heute noch einen Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis stark an (Vertes, 2004; Vertes & Eastman, 2000).

5.2 Pharmakologische Augmentation der Schlafspindeln und Gedächtnisleistung

Mit der zweiten Fragestellung wurde der Zusammenhang in den Blick genommen, ob eine durch Triazolam hervorgerufene Schlafspindelaugmentation das deklarative und das prozedurale Lernen älterer gesunder Probanden verbessert. Die Studienergebnisse zeigen, dass die Dichte der langsamen und der schnellen Schlafspindeln von der Baseline- zur Experimentalnacht signifikant angestiegen ist. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Forschungsergebnissen überein, bei denen ebenfalls ein Anstieg der Schlafspindeldichte durch die Gabe von Benzodiazepinen beobachtet werden konnte (Feinberg et al., 2000; Suetsugi et al., 2001). Durch die Medikamentengabe hat sich nicht nur die Schlafspindeldichte verändert, sondern auch die Makrostruktur der dritten Nacht. So zeigte sich nach der Einnahme des Medikaments bei den Probanden, die das Medikament bekommen haben, ein Anstieg an SWS und eine Abnahme an REM-Schlaf. Aus der Literatur ist bekannt, dass der SWS durch die Gabe von Triazolam – im Gegensatz zur Gabe von anderen Benzodiazepinen – unbeeinflusst bleibt oder gar erhöht wird (Borbély et al., 1985; Lancel & Steiger, 1999); der Befund einer Abnahme des REM-Schlafes unter der Gabe von Benzodiazepinen stimmt ebenfalls übereinstimmend mit Ergebnissen aus früheren Studien überein (Lancel & Steiger, 1999). Die statistische Analyse zeigte eine Gruppen-Nacht-Interaktion hinsichtlich des Schlafstadiums 2. Die Placebogruppe hat deutlich weniger Minuten im Schlafstadium 2 verbracht als die Triazolamgruppe.

Es ist bekannt, dass Benzodiazepine Gedächtnisprozesse beeinflussen können (Review: Ghoneim & Mewaldt, 1990), nicht aber die Gabe von Triazolam, das eine sehr kurze Halbwertszeit von 1,4-4,6 Stunden hat, wodurch sich eine verminderte Gedächtnisleistung durch die Medikamentengabe nach 8 Stunden Schlaf ausschließen lässt (Mintzer & Griffiths, 2003). Studienergebnisse zeigen, dass unter der Gabe von Triazolam sogar eine Verbesserung der Gedächtnisleistung auftreten kann (Buffett-Jerrott & Stewart, 2002; Fillmore et al., 2001). Die erwartete Verbesserung der Lernleistung aufgrund der pharmakologischen Augmentation der Schlafspindeldichte hat sich in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht bestätigt. Sowohl die Triazolamgruppe als auch die Placebogruppe konnten ihre Leistungen bei den

deklarativen und den prozeduralen Lernaufgaben vom Abend zum Morgen signifikant verbessern. Die Veränderung der Schlafstruktur durch die Gabe von Triazolam hat also nicht allein zur Leistungsverbesserung beigetragen, da sich gleichermaßen die Placebogruppe in der Gedächtnisleistung steigern konnte.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit eine Korrelation zwischen der Zunahme der Schlafspindeldichte von der Baseline- zur Experimentalnacht und der Verbesserung der Gedächtnisleistung vermutet. Die Ergebnisse weisen jedoch nicht auf einen signifikanten Zusammenhang hin, was vermuten lässt, dass die Dichte von Schlafspindeln, die durch die Gabe von Triazolam erhöht wird, nicht im Zusammenhang mit dem Lernen steht.

Die Ergebnisse der zweiten Fragestellung können daher wie folgt zusammengefasst werden: Erstens konnte, wie vermutet, durch die Gabe von Triazolam ein Anstieg der Spindeldichte beobachtet werden. Zweitens haben sich beide Gruppen unabhängig von der Gabe des Medikaments und des Placebos in ihrer deklarativen und prozeduralen Gedächtnisleistung verbessern können. Drittens konnte zwischen der Spindelerhöhung und der Lernverbesserung kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Die Ergebnisse könnten aber dennoch eine klinische Relevanz haben, wenn man bedenkt, dass Medikamente wie Triazolam als Schlafmittel für Insomniepatienten verordnet werden. Es ist bekannt, dass Schlafkrankheiten wie Insomnie einen schädlichen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung haben (Backhaus et al., 2006). So könnten also Medikamente, die die Schlafstruktur beeinflussen, einen präventiven Einfluss auf die kognitive Beeinträchtigung von Insomniepatienten haben. Es bedarf allerdings weiterer Studien, um den Effekt von Medikamenten auf den Schlaf und die Gedächtnisleistung zu untersuchen.

5.3 Schlafspindeln und Intelligenz

Schließlich wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Dichte schneller und langsamer Spindeln des Schlafstadiums 2 und dem kognitiven Potenzial gibt. Es konnten bei der hier durchgeführten Untersuchung keine positiven Korrelationen gefunden werden. Die Ergebnisse stehen somit im Widerspruch zu den Resultaten von Fogel und Mitarbeitern (2007). Deren Ergebnisse zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen dem Performance-IQ und der Anzahl der Schlafspindeln bei jungen Probanden. Die Autoren vermuten daraufhin, dass der Performance-IQ berechnet werden kann, wenn die Anzahl der Schlafspindeln einer Nacht bekannt ist, die nicht durch vorausgehendes Lernen beeinflusst wurde. Die Spindeln sollen somit ein biologisches Kennzeichen für die handlungsbezogene Leistungsfähigkeit sein, aber nicht für die verbalen Fertigkeiten, denn diesbezüglich fanden die Autoren keinen Zusammenhang mit den Schlafspindeln. Auch die Arbeitsgruppe von Bódizs (2005) konnte eine Korrelation zwischen der Dichte der schnellen Schlafspindeln und den allgemeinen geistigen Fähigkeiten ermitteln, die mit dem Raven Progressive Matrix-Test (1976) gemessen wurden. Bódizs und Mitarbeiter konnten zudem zeigen, dass der prefrontale Kortex mit den Werten des Raven Progressive Matrix-Tests korrelierte. Studienergebnisse belegen, dass der prefrontale Kortex eine wichtige Funktion im Zusammenhang mit der Intelligenz hat (Duncan et al., 2000; Gray & Thompson, 2004). Überdies wurden Zusammenhänge zwischen der prefrontalen grauen Materie und dem IQ gefunden (Posthuma et al., 2002; Thompson et al., 2001). Bei älteren Menschen nimmt aber sowohl die graue Materie (Anderson et al., 2000; Daselaar et al., 2003; Hedden & Gabrieli, 2004) als auch die Spindeldichte ab (Nicolas et al., 2001). Aufgrund der Befunde der vorliegenden Studie ist davon auszugehen, dass die hohe individuelle Streuung der Spindeldichte kein Indikator für die individuelle kognitive Begabung bei älteren Menschen ist.

5.4 Limitationen der Studie

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie besser einordnen zu können, sollen an dieser Stelle einige Limitationen erwähnt werden. Erstens: In der vorliegenden Studie gab es keine Kontrollgruppe, die keine Lerntests absolviert hat, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Forschungsergebnisse aus der Vergangenheit haben aber gezeigt, dass bei einem Individuum die Dichte und die Anzahl der Schlafspindeln über die Nächte sehr beständig sind (Fogel & Smith, 2006; Gaillard & Blois, 1981), was also ein Vergleich zwischen der Baselinenacht und der Experimentalnacht möglich macht.

Zweitens ist zu erwähnen, dass die verwendeten Lerntests einen wichtigen Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnten. Es ist davon auszugehen, dass z. B. die Auswahl der Wortpaare eine wichtige Rolle spielt. In der vorliegenden Studie, bei der die Auswahl des deklarativen Lerntests sich an der Studie von Born und Gais (2004) orientierte, wurden z. B. Worte gewählt, die miteinander in Beziehung stehen (z. B. Hund – Knochen), wohingegen in früheren Studien, die keinen Zusammenhang zwischen dem Schlaf und dem deklarativen Gedächtnis finden konnten, Worte für die Wortpaare gewählt wurden, die keine sinnvolle Beziehung zueinander aufweisen (wie z. B. Hund – Teig) (Walker & Stickgold, 2006). Der Einfluss von Schlaf auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung könnte somit von den Lerninhalten abhängig sein. Auch der Umfang des dargebotenen Materials unterscheidet sich in den verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten stark. Gais und Mitarbeiter (2002) präsentierten z. B. 168 nicht assoziierte Wortpaare, die in 21 Gruppen à 8 Wortpaaren dargeboten wurden. Schmidt und Mitarbeiter (2006) präsentierten 154 Wortpaare, deren Wörter nicht miteinander in Beziehung standen. In der vorliegenden Studie bestand die assoziierte Wortpaarliste aus insgesamt 34 Paaren. Die prozeduralen Lernaufgaben wurden ebenfalls in unterschiedlicher Art präsentiert. Fogel und Smith (2006) verwendeten beispielsweise vier verschiedene Tests („pursuit rotor task“, „the simple tracing task“, „the ball-and-cup game“ und „Operation“). Es ist aber zu beachten, dass der Spiegelzeichentest, der in der vorliegenden Studie genutzt wurde, auch in solchen Studien Verwendung fand, die einen Zusammenhang zwischen den Schlafspindeln und der Gedächtnisverbesserung beobachten konnten (Tamaki et al., 2008). Die Komplexität

der Tests scheint also eine wesentliche Rolle zu spielen (Tilley & Empson, 1978). Studien zeigen eine Abhängigkeit des Lernzuwachses bei komplexeren prozeduralen Lernaufgaben vom REM-reichen Schlaf der zweiten Nachthälfte (Fischer et al., 2002; Plihal & Born, 1997). Einfache motorische Aufgaben werden dagegen eher durch den S2-Schlaf verbessert (Smith & MacNeill, 1994). Veränderungen der Schlafspindeln konnten in anderen Studien nur nachgewiesen werden, sofern komplexe deklarative Lernaufgaben vor dem Schlafen gestellt wurden (Schabus et al., 2008; Schmidt et al., 2006). Für zukünftige Studien wäre es mithin sinnvoll, standardisierte Lerntests zu entwickeln, um eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse möglich zu machen.

Drittens ist anzumerken, dass die vorliegende Studie ein Laborexperiment ist. Dadurch war zwar die Überwachung der äußeren Einflüsse, wie zum Beispiel die Geräusche oder die Raumtemperatur im Schlaflabor möglich, aber die Versuchspersonen schliefen nicht in ihrer eigenen Umgebung, was zu einem negativen Einfluss auf das Schlafverhalten haben könnte. Wegen des künstlich geschaffenen Settings im Labor könnten die Ergebnisse nur bedingt auf die Realität übertragen werden. Man kann also von einer geringen externen Validität sprechen. Dank der hohen Kontrollierbarkeit ist aber eine hohe Reliabilität zu erwarten.

Da in der vorliegenden Studie die erwarteten Effekte ausblieben, ist davon auszugehen, dass die Dichte der Schlafspindeln nicht mit der altersbedingten Abnahme der kognitiven Fähigkeiten im Zusammenhang steht. Daher ist es notwendig, weitere Untersuchungen mit älteren Menschen vorzunehmen. Die verschiedenen Formen des Gedächtnisses scheinen nicht nur auf der Funktion verschiedener Hirnregionen zu beruhen, sondern auch vom Schlaf unterschiedlich beeinflusst zu werden. Von daher ist es dringend notwendig, den systematischen Zusammenhang zwischen der Art des Materials und der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf älterer Probanden zu untersuchen.

6 Ausblick

Insgesamt ist als Fazit der hier vorgestellten Experimente festzuhalten, dass Schlafspindeln bei keiner der drei untersuchten Fragestellungen eine entscheidende Rolle für die Gedächtnisbildung älterer Menschen spielen. Es konnte lediglich ein minimaler Zuwachs der Dichte der schnellen NREM2-Spindeln während des ersten Nachtviertels beobachtet werden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistungsverbesserung und dem Zuwachs der Spindeldichte blieb jedoch aus. Offen bleiben demnach weiterführende Fragestellungen, die den Fokus vor allem auf das erste Nachtviertel richten.

Die Diskussion der Ergebnisse legt die Schlussfolgerung nahe, dass die strikte Zuordnung einzelner Schlafparameter, wie in der vorliegenden Studie die Zuordnung der Schlafspindeln zu den gedächtnisbildenden Prozessen während des Schlafes, nicht weiter aufrechterhalten werden kann. Vielmehr sollte das Zusammenspiel verschiedener Schlafstadien untersucht werden, die mit der Gedächtnisverarbeitung in Verbindung stehen könnten. Untersuchungen und Überblicksarbeiten, die den Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis analysieren, heben die Bedeutung einzelner Schlafstadien oder einzelner Parameter nicht mehr hervor, sondern zeigen beispielsweise auch die Bedeutsamkeit der sequentiellen Aufeinanderfolge von SWS und REM-Schlaf oder die Rolle der Schlafzyklen für die nächtliche Gedächtnisverarbeitung (Cipolli et al., 2003; Ficca & Salzarulo, 2004).

Darüber hinaus nehmen Forscher aufgrund der heterogenen Auswirkungen von Lernaufgaben auf unterschiedliche Schlafparameter an, dass die nächtliche Gedächtnisverarbeitung stark aufgabenabhängig ist (C.T. Smith, 2001), wobei eine Aufteilung in deklarative und nondeklarative Aufgaben möglicherweise zu grob ist. Zukünftige Studien sollten auch klar standardisierte Lernaufgaben nutzen, um einen Vergleich vornehmen zu können.

Neue Studiendesigns sollten sowohl junge als auch ältere Menschen in die Untersuchung einbeziehen, um einen direkten Vergleich zu ermöglichen. Eine Langzeitstudie an Individuen, bei denen über Jahre hinweg der Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis überprüft wird, würde detaillierte Aufschlüsse über die schlafabhängige Gedächtnisbildung geben.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass es bei älteren Menschen keinen solchen Zusammenhang zwischen Schlafspindeln und kognitiven Prozessen gibt, wie er bei jungen Menschen gefunden wurde. Es ist also wünschenswert, weitere Studien zum Thema Schlaf und zu kognitiven Prozessen bei älteren Menschen durchzuführen, um die komplexen Gedächtnisprozesse und ihren Zusammenhang mit den zahlreichen Schlafparametern zu untersuchen.

7 Zusammenfassung

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Schlaf die Konsolidierung zuvor gelernter Gedächtnisinhalte fördert, wobei verschiedenen Schlafphasen, je nach Lernaufgabe bzw. Gedächtnissystem, jeweils unterschiedliche Funktionen zugeschrieben werden. Eine besondere Bedeutung kommt den Schlafspindeln zu, die in Verbindung mit der Festigung von prozeduralen und deklarativen Inhalten gebracht werden.

Im Hinblick auf die Gedächtnisfunktionen des Schlafes bei älteren Menschen hatte die vorliegende Studie das Ziel, zu untersuchen, inwiefern die Schlafspindeln mit dem deklarativen und prozeduralen Lernen assoziiert sind (Fragestellung 1), ob eine pharmakologische Augmentation der Schlafspindeln zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung führt (Fragestellung 2) und ob es einen Zusammenhang zwischen der Intelligenz und den Schlafspindeln gibt (Fragestellung 3). Diese Fragestellungen sind in bisherigen Forschungsarbeiten bislang nur wenig oder noch gar nicht an älteren gesunden Probanden, die sowohl eine altersbedingte Abnahme der Spindelaktivität als auch der kognitiven Fähigkeiten aufweisen, untersucht worden.

In einer doppelblinden Studie wurden 41 Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 65,34 Jahren ($SD = 5,12$) untersucht. Die Probanden verbrachten drei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor. Nach der ersten Nacht, die den Versuchspersonen zur Adaptation an die Bedingungen im Schlaflabor diente, folgten eine Baseline- und eine Experimentalnacht. Vor der dritten Nacht wurde vor dem Schlafengehen mit den Probanden ein deklarativer Lerntest (ein Wortpaarassoziationstest) sowie ein prozeduraler Lerntest (ein Spiegelzeichentest) durchgeführt. Den Probanden wurde anschließend ein Placebo oder ein Medikament (Triazolam), das die Dichte der Schlafspindeln erhöht, verabreicht. Am Morgen fand eine Wiederholung der Testung statt, um die Verbesserung der Lernleistung zu kontrollieren und um anschließend zu prüfen, ob die Lerndaten mit den Spindelraten assoziiert sind.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eindeutig, dass die Beobachtungen, die bei jungen Menschen gemacht wurden und auf Zusammenhänge zwischen Schlafspindeln und Lernen bzw. kognitiven Fähigkeiten

hinweisen, bei älteren nicht reproduziert werden können. Es konnte kein Anstieg der langsamen oder schnellen Schlafspindeln nach der Präsentation einer deklarativen und prozeduralen Lernaufgabe nachgewiesen werden (Fragestellung 1). Auch blieb eine durch die pharmakologische Augmentation der Schlafspindeln bedingte Verbesserung der Gedächtnisleistung aus (Fragestellung 2); und drittens konnte auch keine positive Korrelation zwischen der Intelligenz und den Schlafspindeln ermittelt werden.

Die Ergebnisse weisen daraufhin, dass das Ausmaß der Konsolidierung von deklarativen und prozeduralen Gedächtnisinhalten im Schlaf nicht mit den Schlafspindeln bei älteren Probanden verknüpft ist. Darüber hinaus ist – entgegen der Annahme – zu vermuten, dass auch die Intelligenz nicht mit den Schlafspindeln assoziiert ist. Da in der vorliegenden Studie die Konsolidierungswirkung nur an einem einzigen nächtlichen Charakteristikum einer Schlafphase, nämlich der Dichte der Spindeln des Schlafstadiums 2, untersucht wurde, sind weitere Analysen notwendig, um die nächtliche Gedächtniskonsolidierung bei älteren Menschen besser zu verstehen.

8 Literaturverzeichnis

- Aeschbach, D., Dijk, D. J., Trachsel, L., Brunner, D. P., & Borbely, A. A. (1994). Dynamics of slow-wave activity and spindle frequency activity in the human sleep EEG: effect of midazolam and zopiclone. *Neuropsychopharmacology*, 11(4), 237-244.
- Amelang, M., & Burtessek, D. (1997). *Differentielle Psychologie und Persönlichkeitsforschung* (4th ed.). Stuttgart: Kollhammer.
- Amthauer, R., Brocke, B., Liepmann, D., & Beauducel, A. (2001). *Intelligenz-Struktur-Test 2000R*. Göttingen: Hogrefe.
- Ancoli-Israel, S. (2005). Sleep and aging: prevalence of disturbed sleep and treatment considerations in older adults. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 9, 24-30; quiz 42-23.
- Anderer, P., Gruber, G., Klösch, G., Klimesch, W., Saletu, B., & Zeitlhofer, J. (2002). Sleep and memory consolidation: the role of electrophysiological neuroimaging. *Somnology*, 6, 54-62.
- Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Woertz, M., Miazhynskaia, T., Klosch, G., et al. (2005). An E-health solution for automatic sleep classification according to Rechtschaffen and Kales: validation study of the Somnolyzer 24 x 7 utilizing the Siesta database. *Neuropsychobiology*, 51(3), 115-133.
- Anderer, P., Klosch, G., Gruber, G., Trenker, E., Pascual-Marqui, R. D., Zeitlhofer, J., et al. (2001). Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience*, 103(3), 581-592.
- Anderson, N. D., Iidaka, T., Cabeza, R., Kapur, S., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. (2000). The effects of divided attention on encoding- and retrieval-related brain activity: A PET study of younger and older adults. *J Cogn Neurosci*, 12(5), 775-792.
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273-274.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (pp. pp. 89-195). New York.
- Backhaus, J., Born, J., Hoeckesfeld, R., Fokuhl, S., Hohagen, F., & Junghanns, K. (2007). Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learn Mem*, 14(5), 336-341.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry*, 60(12), 1324-1330.
- Barrett, T. R., & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J Exp Psychol*, 96(2), 321-327.
- Bear, M. F. (1996). A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13453-13459.

- Bear, M. F., & Kirkwood, A. (1993). Neocortical long-term potentiation. *Curr Opin Neurobiol*, 3(2), 197-202.
- Benson, K., & Feinberg, I. (1975). Sleep and memory: retention 8 and 24 hours after initial learning. *Psychophysiology*, 12(2), 192-195.
- Berger, H. (1933). Ueber das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch. Psych. Nervenkr., Sechste Mitteilung*, 555-574.
- Berlin, I., Warot, D., Hergueta, T., Molinier, P., Bagot, C., & Puech, A. J. (1993). Comparison of the effects of zolpidem and triazolam on memory functions, psychomotor performances, and postural sway in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol*, 13(2), 100-106.
- Bliss, T. V. (2003). A journey from neocortex to hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1432), 621-623.
- Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
- Bliwise, D. L. (2000). Normal aging. In M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (pp. 24-38). Philadelphia: Saunders Company.
- Bódizs, R., Kis, T., Lazar, A. S., Havran, L., Rigo, P., Clemens, Z., et al. (2005). Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res*, 14(3), 285-292.
- Borbély, A. (1986). *Secrets of sleep*. New York: Basic Books.
- Borbély, A. (2004). *Schlaf*. Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuchverlag.
- Borbély, A., Mattmann, P., Loepfe, M., Strauch, I., & Lehmann, D. (1985). Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Hum Neurobiol*, 4(3), 189-194.
- Born, J., Rasch, B., & Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12(5), 410-424.
- Breimer, D. D. (1979). Pharmacokinetics and metabolism of various benzodiazepines used as hypnotics. *Br J Clin Pharmacol*, 8(1), 7S-13S.
- Brickman, A. M., Buchsbaum, M. S., Shihabuddin, L., Hazlett, E. A., Borod, J. C., & Mohs, R. C. (2003). Striatal size, glucose metabolic rate, and verbal learning in normal aging. *Brain Res Cogn Brain Res*, 17(1), 106-116.
- Buchegger, J., & Meier-Koll, A. (1988). Motor learning and ultradian sleep cycle: an electroencephalographic study of trampoliners. *Percept Mot Skills*, 67(2), 635-645.
- Buffett-Jerrott, S. E., & Stewart, S. H. (2002). Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des*, 8(1), 45-58.
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*, 7(1), 30-40.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213.
- Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, 6(2), 81-92.
- Buzsáki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res*, 7 Suppl 1, 17-23.

- Cajochen, C., Munch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., & Wirz-Justice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiol Int*, *23*(1-2), 461-474.
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20-59 y). *J Sleep Res*, *6*(4), 230-237.
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: a critical experiment. . *Journal of Educational Psychology*, *54*, 1-22.
- Chernik, D. A. (1972). Effect of REM sleep deprivation on learning and recall by humans. *Percept Mot Skills*, *34*(1), 283-294.
- Cipolli, C., Cicogna, P. C., Mattarozzi, K., Mazzetti, M., Natale, V., & Occhionero, M. (2003). Continuity of the processing of declarative knowledge during human sleep: evidence from interrelated contents of mental sleep experiences. *Neurosci Lett*, *342*(3), 147-150.
- Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, *132*(2), 529-535.
- Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci Lett*, *403*(1-2), 52-56.
- Coenen, A. M., & van Luijckelaar, E. L. (1997). Effects of benzodiazepines, sleep and sleep deprivation on vigilance and memory. *Acta Neurol Belg*, *97*(2), 123-129.
- Craik, F. I., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning & Verbal Behavior*, *11*, 671-684.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol*, *113*(10), 1615-1622.
- Czeisler, C. A., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., et al. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, *284*(5423), 2177-2181.
- Danker-Hopfe, H., Kunz, D., Gruber, G., Klosch, G., Lorenzo, J. L., Himanen, S. L., et al. (2004). Interrater reliability between scorers from eight European sleep laboratories in subjects with different sleep disorders. *J Sleep Res*, *13*(1), 63-69.
- Daselaar, S. M., Veltman, D. J., Rombouts, S. A., Raaijmakers, J. G., & Jonker, C. (2003). Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*, *126*(Pt 1), 43-56.
- Dave, A. S., & Margoliash, D. (2000). Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning. *Science*, *290*(5492), 812-816.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, *7*(5), 423-440.
- Destexhe, A., Sejnowski, T. J., & . (2001). *Thalamocortical Assemblies*. Oxford: University Press, Oxford.
- Driscoll, I., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Yeo, R. A., Brooks, W. M., Baumgartner, R. N., et al. (2003). The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cereb Cortex*, *13*(12), 1344-1351.

- Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2002). Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neurosci Lett*, 318(3), 117-120.
- Duka, T., Holtt, V., & Herz, A. (1979). In vivo receptor occupation by benzodiazepines and correlation with the pharmacological effect. *Brain Res*, 179(1), 147-156.
- Duncan, J., Seitz, R. J., Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A., et al. (2000). A neural basis for general intelligence. *Science*, 289(5478), 457-460.
- Ekstrand, B. R. (1967). Effect of sleep on memory. *J Exp Psychol*, 75(1), 64-72.
- Empson, J. A., & Clarke, P. R. (1970). Rapid eye movements and remembering. *Nature*, 227(5255), 287-288.
- Feinberg, I., Maloney, T., & Campbell, I. G. (2000). Effects of hypnotics on the sleep EEG of healthy young adults: new data and psychopharmacologic implications. *J Psychiatr Res*, 34(6), 423-438.
- Ficca, G., Gori, S., Ktonas, P., Quattrini, C., Trammell, J., & Salzarulo, P. (1999). The organization of rapid eye movement activity during rapid eye movement sleep is impaired in the elderly. *Neurosci Lett*, 275(3), 219-221.
- Ficca, G., & Salzarulo, P. (2004). What in sleep is for memory. *Sleep Med*, 5(3), 225-230.
- Fillmore, M. T., Kelly, T. H., Rush, C. R., & Hays, L. (2001). Retrograde facilitation of memory by triazolam: effects on automatic processes. *Psychopharmacology (Berl)*, 158(3), 314-321.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(18), 11987-11991.
- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A., & Smith, C. T. (2007). Sleep spindles and learning potential. *Behav Neurosci*, 121(1), 1-10.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res*, 15(3), 250-255.
- Froberg, J. E. (1977). Twenty-four-hour patterns in human performance, subjective and physiological variables and differences between morning and evening active subjects. *Biol Psychol*, 5(2), 119-134.
- Gaillard, J. M., & Blois, R. (1981). Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep*, 4(4), 385-391.
- Gais, S., & Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem*, 11(6), 679-685.
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem*, 13(3), 259-262.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, 22(15), 6830-6834.
- Gardner, A. S. U. (2008). *Intelligenzen: Die Vielfalt des menschlichen Geistes*: Klett-Cotta.
- Ghoneim, M. M., & Mewaldt, S. P. (1990). Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology*, 72(5), 926-938.
- Ghosh, A., & Greenberg, M. E. (1995). Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science*, 268(5208), 239-247.

- Gibbs, E. L., & Gibbs, F. A. (1962). Extreme spindles: correlation of electroencephalographic sleep pattern with mental retardation. *Science*, *138*, 1106-1107.
- Graves, E. A. (1936). The effect of sleep upon retention. *J Exp Psychol*, *19*, 316-322.
- Gray, J. R., & Thompson, P. M. (2004). Neurobiology of intelligence: science and ethics. *Nat Rev Neurosci*, *5*(6), 471-482.
- Greenblatt, D. J., Miller, L. G., & Shader, R. I. (1990). Neurochemical and pharmacokinetic correlates of the clinical action of benzodiazepine hypnotic drugs. *Am J Med*, *88*(3A), 18S-24S.
- Guazzelli, M., Feinberg, I., Aminoff, M., Fein, G., Floyd, T. C., & Maggini, C. (1986). Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *63*(6), 526-539.
- Haist, F., Bowden Gore, J., & Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nat Neurosci*, *4*(11), 1139-1145.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, *5*(2), 87-96.
- 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*(16), 9386-9390.
- Hoffman, K. L., & McNaughton, B. L. (2002). Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. *Science*, *297*(5589), 2070-2073.
- Hoffmann, R. M., Müller, T., G., H., & Cassel, W. (1997). Abend-Morgenprotokolle in Schafforschung und Schlafmedizin - ein Standardinstrument für den deutschsprachigen Raum. *Somnology*, *3*, 103-109.
- Hommer, D., Weingartner, H., & Breier, A. (1993). Dissociation of benzodiazepine-induced amnesia from sedation by flumazenil pretreatment. *Psychopharmacology (Berl)*, *112*(4), 455-460.
- Horne, J. A. (1988). *Why we sleep*. Oxford: 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*(3), 165-184.
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, *4*(2), 97-110.
- Hornung, O. P., Danker-Hopfe, H., & Heuser, I. (2005). Age-related changes in sleep and memory: commonalities and interrelationships. *Exp Gerontol*, *40*(4), 279-285.
- Hornung, O. P., Regen, F., Schredl, M., Heuser, I., & Danker-Hopfe, H. (2006). Manipulating REM sleep in older adults by selective REM sleep deprivation and physiological as well as pharmacological REM sleep augmentation methods. *Exp Neurol*, *197*(2), 486-494.

- Hornung, O. P., Regen, F., Warnstedt, C., Angheliescu, I., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., et al. (2007). Declarative and procedural memory consolidation during sleep in patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*.
- Huang, Y. L., Liu, R. Y., Wang, Q. S., Van Someren, E. J., Xu, H., & Zhou, J. N. (2002). Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiol Behav*, 76(4-5), 597-603.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Jackson, D. N. (1998). *Multidimensional Aptitude Battery-II*. Port Huron: Sigma Assessment Systems.
- Jenkins, J. G., & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *Am J Psychol Aging*, 35, 605-612.
- Jobert, M., Poiseau, E., Jahmig, P., Schulz, H., & Kubicki, S. (1992). Topographical analysis of sleep spindle activity. *Neuropsychobiology*, 26(4), 210-217.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
- Kanno, O., Sasaki, T., Watanabe, H., Takazawa, S., Nakagome, K., Nakajima, T., et al. (2000). Comparison of the effects of zolpidem and triazolam on nocturnal sleep and sleep latency in the morning: a cross-over study in healthy young volunteers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 24(6), 897-910.
- Karni, A., & Sagi, D. (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature*, 365(6443), 250-252.
- Klimesch, W., & Schimke, H. (1998). Psychophysiologische Voraussetzungen von Intelligenzleistung. In T. Roth (Ed.), *Intelligenz. Grundlagen und neuere Forschung* (pp. 144-160). Stuttgart: Kohlhammer.
- Koulack, D. (1997). Recognition memory, circadian rhythms, and sleep. *Percept Mot Skills*, 85(1), 99-104.
- Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (2000). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (3rd ed.).
- Laforce, R., Jr., & Doyon, J. (2002). Differential role for the striatum and cerebellum in response to novel movements using a motor learning paradigm. *Neuropsychologia*, 40(5), 512-517.
- Lancel, M. (1999). Role of GABAA receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. *Sleep*, 22(1), 33-42.
- Lancel, M., & Steiger, A. (1999). Sleep and Its Modulation by Drugs That Affect GABA(A) Receptor Function. *Angew Chem Int Ed Engl*, 38(19), 2852-2864.
- Landolt, H. P., & Borbely, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clin Neurophysiol*, 112(2), 369-377.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbely, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res*, 738(2), 205-212.
- Louie, K., & Wilson, M. A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 29(1), 145-156.

- Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation--a decade of progress? *Science*, *285*(5435), 1870-1874.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, *294*(5544), 1048-1052.
- Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R., et al. (1992). Cerebral glucose utilization during stage 2 sleep in man. *Brain Res*, *571*(1), 149-153.
- Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R., et al. (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*(1), 136-143.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., et al. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, *3*(8), 831-836.
- Maquet, P., Smith, C., & Stickgold, R. (2003). *Sleep and Brain Plasticity*. Oxford: Oxford University Press.
- Markowitsch, H. J. (1999). *Gedächtnisstörungen*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Mayer, K. U., & Baltes, P. B. (1996). *Die Berliner Altersstudie*. Berlin: Akademie Verlag.
- 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*(3), 419-457.
- McNaughton, B. L., Barnes, C. A., Battaglia, F. P., Bower, M. R., Cowen, S. L., & Ekstrom, A. D. (2003). Off-line reprocessing of recent memory and its role in memory consolidation: A progress report. In P. Maquet, R. Stickgold & C. Smith (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 225-246). Oxford: Oxford Press.
- Meienberg, P. (1977). The tonic aspects of human REM sleep during long-term intensive verbal learning. *Physiol. Psychol*, *5*, 250-256.
- Melendez, J., Galli, I., Boric, K., Ortega, A., Zuniga, L., Henriquez-Roldan, C. F., et al. (2005). Zolpidem and triazolam do not affect the nocturnal sleep-induced memory improvement. *Psychopharmacology (Berl)*, *181*(1), 21-26.
- Mendelson, W. B. (1992). Clinical distinctions between long-acting and short-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry*, *53 Suppl*, 4-7; discussion 8-9.
- Merica, H. (2000). Fast and slow frequency spindles in sleep: two generators? *Clin Neurophysiol*, *111*(9), 1704-1706.
- Milner, C. E., Fogel, S. M., & Cote, K. A. (2006). Habitual napping moderates motor performance improvements following a short daytime nap. *Biol Psychol*, *73*(2), 141-156.
- Mintzer, M. Z., & Griffiths, R. R. (2003). Triazolam-amphetamine interaction: dissociation of effects on memory versus arousal. *J Psychopharmacol*, *17*(1), 17-29.
- Misaki, K., Nakagawa, H., Koshino, Y., Kishi, H., Ota, T., Okuda, K., et al. (1998). Effect of flunitrazepam on sleep and memory. *Psychiatry Clin Neurosci*, *52*(3), 327-332.

- Montplaisir, J., Petit, D., Lorrain, D., Gauthier, S., & Nielsen, T. (1995). Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. *Sleep, 18*(3), 145-148.
- Mouret, J. (1975). Differences in sleep in patients with Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 38*(6), 653-657.
- Muraoka, M., Tada, K., Nogami, Y., Ishikawa, K., & Nagoya, T. (1992). Residual effects of repeated administration of triazolam and nitrazepam in healthy volunteers. *Neuropsychobiology, 25*(3), 134-139.
- Newman, E. B. (1939). Forgetting of meaningful material during sleep and waking. *Am J Psychol Aging, 52*, 65-71.
- Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol, 112*(3), 521-527.
- Niggemyer, K. A., Begley, A., Monk, T., & Buysse, D. J. (2004). Circadian and homeostatic modulation of sleep in older adults during a 90-minute day study. *Sleep, 27*(8), 1535-1541.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., & Walker, M. P. (2008). REM Sleep, Prefrontal Theta, and the Consolidation of Human Emotional Memory. *Cereb Cortex*.
- Nishida, M., & Walker, M. P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS ONE, 2*(4), e341.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep, 27*(7), 1255-1273.
- Oswald, I. (1980). Sleep as restorative process: human clues. *Prog Brain Res, 53*, 279-288.
- Pavlidis, C., & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J Neurosci, 9*(8), 2907-2918.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., et al. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron, 44*(3), 535-545.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Destrebecqz, A., Collette, F., Delbeuck, X., et al. (2003). Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *Neuroimage, 20*(1), 125-134.
- Pennartz, C. M., Uylings, H. B., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (2002). Memory reactivation and consolidation during sleep: from cellular mechanisms to human performance. *Prog Brain Res, 138*, 143-166.
- Perrig-Chiello, P., Perrig, W. J., Stahelin, H. B., Krebs-Roubicek, E., & Ehrensam, R. (1996). [Wellbeing, health and autonomy in old age: the Basal IDA Study (Interdisciplinary Aging Study)]. *Z Gerontol Geriatr, 29*(2), 95-109.

- Peters, K. R., Ray, L., Smith, V., & Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *J Sleep Res*, 17(1), 23-33.
- Peters, K. R., Smith, V., & Smith, C. T. (2007). Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *J Cogn Neurosci*, 19(5), 817-829.
- Petit, D., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res*, 56(5), 487-496.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *J. Cogn. Neurosci.*, 9(4), 534-547.
- Posthuma, D., De Geus, E. J., Baare, W. F., Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S., & Boomsma, D. I. (2002). The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci*, 5(2), 83-84.
- Principe, J. C., & Smith, J. R. (1982). Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep*, 5(1), 73-84.
- Prinz, P. N., Peskind, E. R., Vitaliano, P. P., Raskind, M. A., Eisdorfer, C., Zemcuznikov, N., et al. (1982). Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc*, 30(2), 86-93.
- Prull, M. W., Gabrieli, J. D. E., & Bunge, S. A. (2000). Age-related changes in memory: a cognitive neuroscience perspective. In F. I. M. Craik & S. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (2nd ed., pp. 91-153). Mahawah: Lawrence Erlbaum Associates.
- Puca, F. M., Bricolo, G., & Turella, G. (1973). Effect of l-dopa or amantadine therapy on sleep spindles in Parkinsonism. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 35, 327-330.
- Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., & Born, J. (2008). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci*.
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res*, 14(2), 123-140.
- Raven, J. C., Court, J. H., & Raven, J. H. (1976). *Manual for Raven's Progressive Matrics*. London: Lewis.
- Raven, J. C., Court, Raven, J. H. a., & Lewis, H. K. (1976). *Manual for Raven's Progressive Matrices*. London.
- Raven, J. H., Raven, J. C., & Court, J. H. (1998). *Raven Manual: Sec. 4. Advanced Progressive Matrices* (Vol. Oxford): Oxford Psychologists Press.
- Raz, N., Williamson, A., Gunning-Dixon, F., Head, D., & Acker, J. D. (2000). Neuroanatomical and cognitive correlates of adult age differences in acquisition of a perceptual-motor skill. *Microsc Res Tech*, 51(1), 85-93.
- Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M., & Winter, J. B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*, 221(4606), 182-184.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington: Government Printing Office.

- Reuter-Lorenz, P. A. (2000). Cognitive neuropsychology of the aging brain. In D. Park & N. Schwarz (Eds.), *Cognitive Aging: a primer* (pp. 92-112). Philadelphia: Psychology Press.
- Richardson, A., & Gough, J. E. (1963). The long range effect of sleep on retention. *Austr J Psychol Aging, 15*, 37-41.
- Roth, T., & Roehrs, T. A. (1992). Issues in the use of benzodiazepine therapy. *J Clin Psychiatry, 53 Suppl*, 14-18.
- Rugg, M. D. (1995). Memory and consciousness: a selective review of issues and data. *Neuropsychologia, 33*(9), 1131-1141.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balet, E., Boly, M., Carrier, J., et al. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A, 104*(32), 13164-13169.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klosch, G., Anderer, P., et al. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep, 27*(8), 1479-1485.
- Schabus, M., Hodlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klosch, G., et al. (2006). Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci, 23*(7), 1738-1746.
- Schabus, M., Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., et al. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Res, 1191*, 127-135.
- Schmidt, C., Peigneux, P., Muto, V., Schenkel, M., Knoblauch, V., Munch, M., et al. (2006). Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J Neurosci, 26*(35), 8976-8982.
- Sejnowski, T. J., & Destexhe, A. (2000). Why do we sleep? *Brain Res, 886*(1-2), 208-223.
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science, 277*(5327), 821-825.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., et al. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature, 440*(7084), 676-679.
- Shibagaki, M., & Kiyono, S. (1983). Duration of spindle bursts during nocturnal sleep in mentally retarded children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 55*(6), 645-651.
- 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*(5494), 1170-1174.
- Shors, T. J., & Matzel, L. D. (1997). Long-term potentiation: what's learning got to do with it? *Behav Brain Sci, 20*(4), 597-614; discussion 614-555.
- Siapas, A. G., & Wilson, M. A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron, 21*(5), 1123-1128.
- Siegel, J. M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science, 294*(5544), 1058-1063.

- Silverstein, L. D., & Levy, C. M. (1976). The stability of the sigma sleep spindle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 40(6), 666-670.
- 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(4), 2065-2069.
- Skaggs, W. E., & McNaughton, B. L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, 271(5257), 1870-1873.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res*, 69(1-2), 137-145.
- 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(4), 206-213.
- Spencer, W. D., & Raz, N. (1995). Differential effects of aging on memory for content and context: a meta-analysis. *Psychol Aging*, 10(4), 527-539.
- Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1999). *Gedächtnis: Die Natur des Erinnerns*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, 27, 279-306.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. M. (1996). *Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems* (Vol. 93).
- Steriade, M. (1999). Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci*, 22(8), 337-345.
- Stern, E., & Neubauer, A. (2007). *Lernen macht intelligent: DVA*.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272-1278.
- Suetsugi, M., Mizuki, Y., Ushijima, I., Kobayashi, T., & Watanabe, Y. (2001). The effects of diazepam on sleep spindles: a qualitative and quantitative analysis. *Neuropsychobiology*, 43(1), 49-53.
- Sutherland, G. R., & McNaughton, B. (2000). Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr Opin Neurobiol*, 10(2), 180-186.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2008). Fast sleep spindle (13-15 Hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep*, 31(2), 204-211.
- Tazaki, T., Tada, K., Nogami, Y., Takemura, N., & Ishikawa, K. (1989). Effects of butoctamide hydrogen succinate and nitrazepam on psychomotor function and EEG in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 97(3), 370-375.
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., van Erp, T., Poutanen, V. P., Huttunen, M., et al. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, 4(12), 1253-1258.
- Tilley, A. J., & Empson, J. A. (1978). REM sleep and memory consolidation. *Biol Psychol*, 6(4), 293-300.

- Tisserand, D. J., & Jolles, J. (2003). On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing. *Cortex*, *39*(4-5), 1107-1128.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403): New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E. (1999). Study of memory: Process and systems. In J. K. Foster & M. Jelicic (Eds.), *Memory: Systems, process or function?* (pp. 11-30). Oxford: Oxford University Press.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, *8*(3), 198-204.
- Van Ormer, E. B. (1932). Retention after intervals of sleep and waking. *Arch Psychol*, *21*, 1-49.
- Vertes, R. P. (2004). Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron*, *44*(1), 135-148.
- Vertes, R. P., & Eastman, K. E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci*, *23*(6), 867-876; discussion 904-1121.
- 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), 112-119.
- 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*(1), 205-211.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol*, *57*, 139-166.
- Wauquier, A. (1993). Aging and changes in phasic events during sleep. *Physiol Behav*, *54*(4), 803-806.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale - Revised*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Wei, H. G., Riel, E., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neurosci Lett*, *260*(1), 29-32.
- Werth, E., Achermann, P., & Borbely, A. A. (1996). Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *Neuroreport*, *8*(1), 123-127.
- 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*(5), 535-542.
- Williams, H. L., Gieseck, C. F., & Lubin, A. (1966). Some effects of sleep loss on memory. *Percept Mot Skills*, *23*(3), 1287-1293.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, *265*(5172), 676-679.
- Woodruff-Pak, D. S., & Finkbiner, R. G. (1995). Larger nondeclarative than declarative deficits in learning and memory in human aging. *Psychol Aging*, *10*(3), 416-426.

- Wright, B. M., & Payne, R. B. (1985). Effects of aging on sex differences in psychomotor reminiscence and tracking proficiency. *J Gerontol*, 40(2), 179-184.
- 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(3), 361-366.
- Zeitlhofer, J., Gruber, G., Anderer, P., Asenbaum, S., Schimicek, P., & Saletu, B. (1997). Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *J Sleep Res*, 6(3), 149-155.
- Zeitzer, J. M., Daniels, J. E., Duffy, J. F., Klerman, E. B., Shanahan, T. L., Dijk, D. J., et al. (1999). Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med*, 107(5), 432-436.
- Zimmerman, J. T., Stoyva, J. M., & Reite, M. L. (1978). Spatially rearranged vision and REM sleep: a lack of effect. *Biol Psychiatry*, 13(3), 301-316.
- Zola-Morgan, S. M., & Squire, L. R. (2000). The medial temporal lobe and the hippocampus. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory*. New York: Oxford University Press.
- Zulley, J. (2002). Fragebogen einer Schlafambulanz. In I. Füller (Ed.), *Wenn der Schlaf gestört ist* (pp. 154-166). Berlin: Stiftung Warentest.
- Zung, W. W. K. (1965). A Self Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12, 63-70.
- Zung, W. W. K. (1971). A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 12(6), 371-379.

9 Anhang

9.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABBILDUNG 1: DIE GLIEDERUNG DES LANGZEITGEDÄCHTNISSES (MODIFIZIERT NACH: SQUIRE & ZOLA-MORGAN, 1991, S.1381).....	11
ABBILDUNG 2: DIE SCHLAFSTADIEN MIT DEN STROMKURVEN, DIE VOM GEHIRN, DEN AUGEN UND DEN MUSKELN ABGELEITET WERDEN (QUELLE: BORBÉLY, 2004).....	18
ABBILDUNG 3: VERÄNDERUNG DER SCHLAFSPINDELDICHTE IM ALTER (NICOLAS ET AL., 2001, S.524).....	21
ABBILDUNG 4: ABLAUFPLAN	41
ABBILDUNG 5: STUDIENDESIGN	43
ABBILDUNG 6: DIE 6 TESTFIGUREN DES SPIEGELZEICHENTESTS IN VERKLEINERTER DARSTELLUNG	109
TABELLE 1: BESCHREIBUNG DER STICHPROBE: ALTER UND ERGEBNISSE DER FRAGEBÖGEN; N = 41	46
TABELLE 2: MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DER LEISTUNGEN DES WORTPAARTESTS UND DES SPIEGELZEICHENTESTS; N = 20.....	54
TABELLE 3: ZUSAMMENFASSUNG DER SCHLAFPARAMETER; N = 20	55
TABELLE 4: SCHLAFPARAMETER FÜR DAS 1. UND 2. NACHTVIERTEL	57
TABELLE 5: SCHLAFPARAMETER FÜR DAS 3. UND 4. NACHTVIERTEL	58
TABELLE 6: SCHLAFPARAMETER DES 1. UND 2. NACHTZYKLUS´	59
TABELLE 7: SCHLAFPARAMETER DES 3. NACHTZYKLUS´	60
TABELLE 8: MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG DER DICHTEN DER LANGSAMEN (LSP) UND DER SCHNELLEN SPINDELN (SSP) IN DER BASELINE- UND EXPERIMENTALNACHT (GANZE NACHT UND 1. NACHTVIERTEL); N = 20	61
TABELLE 9: MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG DER AMPLITUDE DER LANGSAMEN (LSP) UND DER SCHNELLEN SPINDELN (SSP) IN DER BASELINE- UND EXPERIMENTALNACHT (GANZE NACHT UND 1. NACHTVIERTEL); N = 20	62

TABELLE 10: MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG DER FREQUENZ DER LANGSAMEN (LSP) UND DER SCHNELLEN SPINDELN (SSP) IN DER BASELINE- UND EXPERIMENTALNACHT (GANZE NACHT UND 1. NACHTVIERTEL); N = 20	62
TABELLE 11: MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG DER DAUER DER LANGSAMEN (LSP) UND DER SCHNELLEN SPINDELN (SSP) IN DER BASELINE- UND EXPERIMENTALNACHT (GANZE NACHT UND 1. NACHTVIERTEL); N = 20	63
TABELLE 12: KORRELATIONEN ZWISCHEN DER FREQUENZ DER LANGSAMEN UND SCHNELLEN SCHLAFSPINDELN DER EXPERIMENTALNACHT UND DER PROZENTUALEN VERÄNDERUNG DER DEKLARATIVEN UND PROZEDURALEN GEDÄCHTNISLEISTUNG VOM ABEND ZUM MORGEN; N = 20.....	64
TABELLE 13: KORRELATIONEN ZWISCHEN DER DICHT E DER LANGSAMEN UND SCHNELLEN SCHLAFSPINDELN DER EXPERIMENTALNACHT UND DER PROZENTUALEN VERÄNDERUNG DER DEKLARATIVEN UND PROZEDURALEN GEDÄCHTNISLEISTUNG VOM ABEND ZUM MORGEN; N = 20.....	64
TABELLE 14: KORRELATIONEN ZWISCHEN DER AMPLITUDE DER LANGSAMEN UND SCHNELLEN SCHLAFSPINDELN DER EXPERIMENTALNACHT UND DER PROZENTUALEN VERÄNDERUNG DER DEKLARATIVEN UND PROZEDURALEN GEDÄCHTNISLEISTUNG VOM ABEND ZUM MORGEN; N = 20.....	65
TABELLE 15: KORRELATIONEN ZWISCHEN DER DAUER DER LANGSAMEN UND SCHNELLEN SCHLAFSPINDELN DER EXPERIMENTALNACHT UND DER PROZENTUALEN VERÄNDERUNG DER DEKLARATIVEN UND PROZEDURALEN GEDÄCHTNISLEISTUNG VOM ABEND ZUM MORGEN; N = 20.....	65
TABELLE 16: SCHLAFPARAMETER FÜR DIE TRIAZOLAM- UND DIE PLACEBOGRUPPE WÄHREND DER BASELINE- UND DER EXPERIMENTALNACHT	66
TABELLE 17: SCHLAFSPINDELDICHTE FÜR DIE LANGSAMEN (<13HZ) UND DIE SCHNELLEN SPINDELN (≥13 HZ) FÜR DIE TRIAZOLAM- UND DIE	

PLACEBOGRUPPE WÄHREND DER BASELINE- UND DER EXPERIMENTALNACHT	68
TABELLE 18: MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG DER DEKLARATIVEN UND PROZEDURALEN GEDÄCHTNISLEISTUNG DER TRIAZOLAM- UND DER PLACEBOGRUPPE AM ABEND- UND AM MORGEN	69
TABELLE 19: KORRELATIONEN DER PROZENTUALEN VERÄNDERUNG DER DICHTEN DER LANGSAMEN UND SCHNELLEN SCHLAFSPINDELN VON DER BASELINENACHT ZUR EXPERIMENTALNACHT MIT DER PROZENTUALEN VERÄNDERUNG DER DEKLARATIVEN UND PROZEDURALEN GEDÄCHTNISLEISTUNG VOM ABEND ZUM MORGEN; N = 41	71
TABELLE 20: MITTLERE ROHWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN DES INTELLIGENZTESTS; N = 33	73
TABELLE 21: MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG (SD), MINIMUM UND MAXIMUM DER LANGSAMEN UND SCHNELLEN SCHLAFSPINDELDICHTE DES NREM 2; N=33.....	74
TABELLE 22: KORRELATION ZWISCHEN DER LANGSAMEN UND SCHNELLEN SPINDELDICHTE UND DEN ROHWERTEN DER EINZELNEN UNTERTESTS SOWIE FÜR DEN GESAMTWERT DER INTELLIGENZTESTUNG.....	75
TABELLE 23: KOLMOGOROV-SMIRNOV-TEST	107

9.2 Prüfung der Normalverteilung

Überprüfung der Normalverteilung der Spindelraten- Kolmogorov-Smirnov-Test

Gesamte Baseline Nacht - Spindeln aus S2									
	Dichte		Dauer		Amplitude		Frequenz		
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	2,40	3,12	0,91	0,87	17,15	17,09	12,87	13,43	
Standardabweichung	2,53	2,63	0,07	0,07	3,20	3,34	0,13	0,18	
Kolmogorov-Smirnov-Z	,860	,716	,765	,618	,426	,557	,608	,844	
Asymptotische Signifikanz (2-	,450	,684	,602	,840	,993	,915	,854	,474	

Gesamte Baseline Nacht - Spindeln des gesamten NREM									
	Dichte		Dauer		Amplitude		Frequenz		
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	2,14	2,60	0,89	0,86	16,81	16,82	13,40	13,40	
Standardabweichung	2,28	2,36	0,06	0,07	3,09	3,24	0,17	0,20	
Kolmogorov-Smirnov-Z	,922	,717	,789	,505	,485	,609	,666	,746	
Asymptotische Signifikanz (2-	,363	,683	,561	,960	,973	,853	,766	,634	

1. Nachtviertel der Baseline Nacht - Spindeln aus S2									
	Dichte		Dauer		Amplitude		Frequenz		
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	2,75	3,25	0,88	0,86	17,67	17,72	12,82	13,38	
Standardabweichung	2,61	2,41	0,08	0,06	3,21	3,37	0,18	0,19	
Kolmogorov-Smirnov-Z	,916	,629	,767	,724	,611	,515	,869	,864	
Asymptotische Signifikanz (2-	,371	,824	,599	,671	,849	,953	,436	,444	

1. Nachtviertel der Baseline Nacht - Spindeln des gesamten NREM									
	Dichte		Dauer		Amplitude		Frequenz		
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	2,39	2,57	0,86	0,84	17,15	17,24	12,79	13,34	
Standardabweichung	2,38	2,20	0,07	0,07	3,00	3,19	0,18	0,20	
Kolmogorov-Smirnov-Z	,798	,794	,289	,417	,559	,399	,959	,776	
Asymptotische Signifikanz (2-	,548	,553	1,000	,995	,913	,997	,317	,583	

Gesamte Experimentalnacht - Spindeln aus S2								
	Dichte		Dauer		Amplitude		Frequenz	
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP
N	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	2,35	3,07	0,91	0,87	16,99	16,98	12,87	13,44
Standardabweichung	2,58	2,59	0,06	0,06	2,92	3,05	0,13	0,20
Kolmogorov-Smirnov-Z	,984	,861	,622	,564	,446	,469	,571	,705
Asymptotische Signifikanz (2-	,287	,449	,833	,908	,989	,980	,900	,704

Gesamte Experimentalmnacht - Spindeln des gesamten NREM								
	Dichte		Dauer		Amplitude		Frequenz	
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP
N	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	2,17	2,57	0,89	0,86	16,68	16,71	12,84	13,41
Standardabweichung	2,44	2,36	0,06	0,06	2,74	2,92	0,13	0,20
Kolmogorov-Smirnov-Z	,921	,972	,552	,746	,492	,498	,492	,601
Asymptotische Signifikanz (2-	,364	,301	,921	,633	,969	,965	,969	,863

1. Nachtviertel der Experimentalnacht - Spindeln aus S2								
	Dichte		Dauer		Amplitude		Frequenz	
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP
N	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	2,90	3,52	0,87	0,85	18,12	17,83	12,80	13,40
Standardabweichung	3,33	2,64	0,10	0,07	3,23	3,61	0,13	0,24
Kolmogorov-Smirnov-Z	,890	,573	,694	,496	,441	,554	,603	,691
Asymptotische Signifikanz (2-	,176	,898	,721	,967	,990	,918	,860	,726

1. Nachtviertel der Experimentalmnacht - Spindeln des gesamten NREM								
	Dichte		Dauer		Amplitude		Frequenz	
	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP	LSP	SSP
N	20	20	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	2,52	2,71	0,89	0,85	17,55	17,51	12,77	13,37
Standardabweichung	3,06	2,39	0,11	0,08	3,03	3,24	0,17	0,25
Kolmogorov-Smirnov-Z	,980	,875	,682	,493	,409	,548	,477	,605
Asymptotische Signifikanz (2-	,292	,429	,740	,968	,996	,924	,977	,858

Überprüfung der Normalverteilung der Lerndaten - Kolmogorov-Smirnov-Test

	N	Mittelwert	SD	Maximum	Minimum	K-S-Z	p
Lerntests							
<u>Wortpaartest</u>							
Treffer Abend	41	18,23	4,09	0,05	-0,11	0,68	0,743
Treffer Morgen	41	23,95	3,47	0,08	-0,11	0,68	0,739
<u>Spiegelzeichentest</u>							
Fehler Abend	41	23,11	29,70	0,26	-0,23	1,67	0,070
Zeit Abend	41	83,85	43,23	0,17	-0,12	1,10	0,175
Fehlerzeit Abend	41	10,78	8,28	0,11	-0,11	0,70	0,709
Fehler Morgen	41	9,65	9,09	0,17	-0,18	1,13	0,157
Zeit Abend	41	58,03	25,18	0,16	-0,08	1,01	0,260
Fehlerzeit Abend	41	8,48	6,75	0,15	-0,11	0,98	0,291
Intelligenztest/RW							
Gesamt	33	72,09	21,99	0,11	-0,08	0,61	0,847
verbal	33	27,94	8,55	0,10	-0,09	0,58	0,884
numerisch	33	24,85	11,56	0,14	-0,08	0,82	0,512
figural	33	19,30	6,65	0,14	-0,12	0,83	0,494
Merkfähigkeit	33	9,48	4,72	0,15	-0,10	0,84	0,474
verbales Wissen	33	20,39	3,89	0,10	-0,19	1,07	0,199
numerisches Wissen	33	14,36	4,18	0,11	-0,11	0,65	0,796
figurales Wissen	33	14,12	3,88	0,11	-0,12	0,71	0,692
Wissen gesamt	33	48,88	10,77	0,07	-0,15	0,87	0,429
fluide Intelligenz	33	193,79	81,32	0,14	-0,07	0,79	0,557
kristaline Intelligenz	33	334,52	75,25	0,11	-0,14	0,81	0,533

Verwendete Lerntests

9.2.1 Wortpaarassoziationsliste

Vogel	Lerche
Macht	Zustand
Infektion	Bakterien
Berg	Felsblock
Getreide	Hafer
Tier	Fuchs
Herrscher	Palast
Theorie	Konzept
Aufstand	Polizist
Bündnis	Verrat
Reptil	Krokodil
Reise	Karte
Pflanze	Blüte
Maler	Gemälde
Auftrag	Kurier
Straße	Auto
Gletscher	Lawine
Gedanke	Spruchwort
Freund	Treue
Körper	Blut
Ereignis	Vorfall
Möbel	Stuhl
Angabe	Zweifel
Krankheit	Doktor
Blasinstrument	Dudelsack
Riese	Keule
Hochschule	Semester
Fabrik	Meister
Herr	Admiral
Feier	Alkohol
Schauspiel	Drama
Gelenk	Fußknöchel
Unterwelt	Verbrechen
Werbung	Konfekt

9.2.2 Spiegelzeichentest

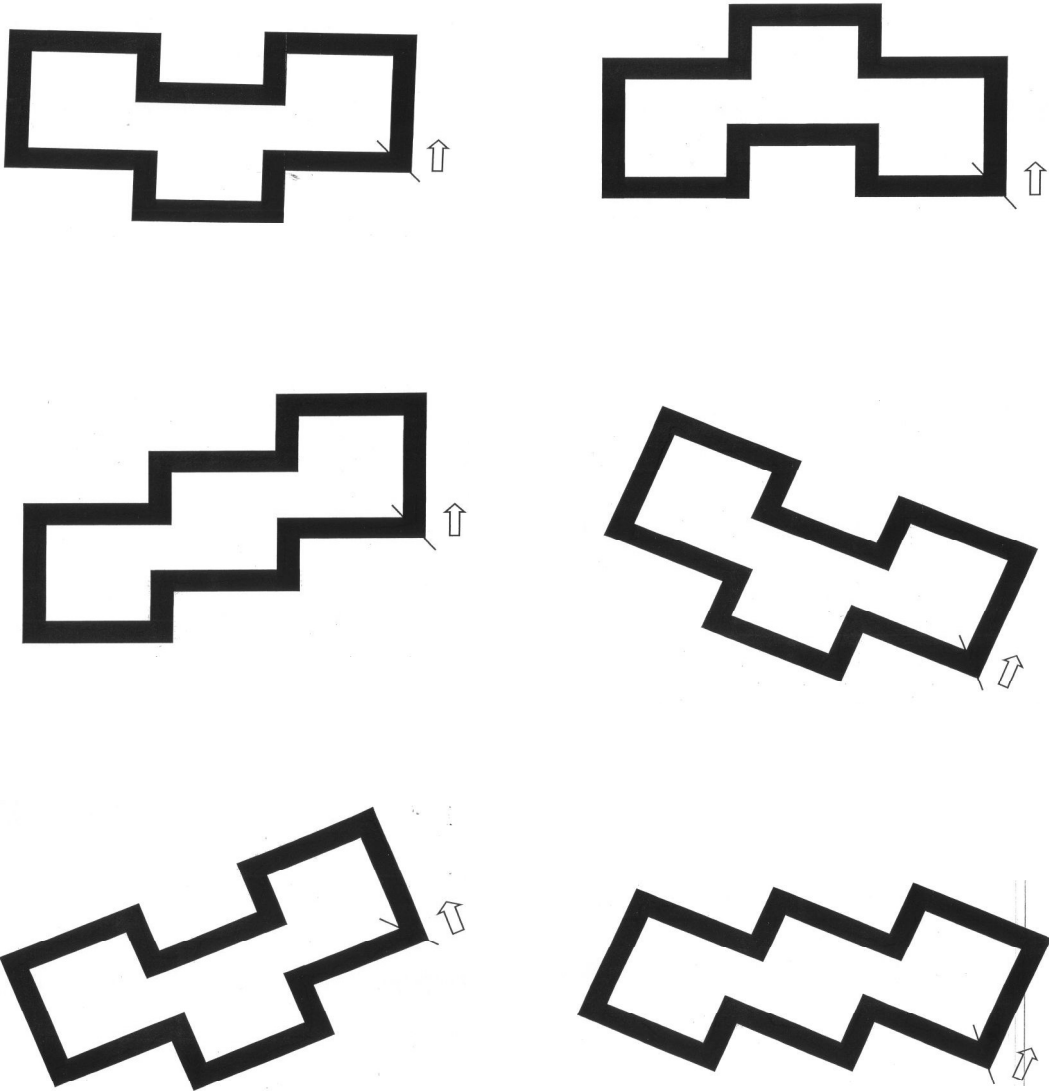


Abbildung 6: Die 6 Testfiguren des Spiegelzeichentests in verkleinerter Darstellung

Danksagung

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

Frau Professor Danker-Hopfe danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit und die konstruktiven Ratschläge bei der Fertigstellung dieses Manuskripts.

Frau Professor Heuser danke ich für die Bereitstellung aller Mittel und die Leitung und Betreuung des Graduiertenkollegs.

Herrn Professor Bösel von der Freien Universität Berlin danke ich ebenfalls für die Betreuung dieser Arbeit und die eindrücklichen Vorlesungen aus dem Bereich der Biopsychologie, die mein Interesse für die Forschung geweckt haben.

Ein außerordentlich großer Dank gilt Frau Dr. Orla Hornung, die in jeder Phase dieser Arbeit mit konstruktiven Ratschlägen und Hilfestellungen zur Seite stand.

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

Sehr herzlich bedanke ich mich bei dem Team vom Schlaflabor der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie Charité – Universitätsmedizin Berlin für die flexible Mitarbeit bei der Durchführung der Untersuchung. Großer Dank gilt den Studienärztinnen Frau Dr. Hansen und Frau Dr. Peter sowie den technischen Assistentinnen.

Besonders Chen gilt ein großes Dankeschön, da er nicht nur stets für den Zusammenhalt des Graduiertenkollegs sorgte, sondern uns durch sein Organisationstalent Einblicke in die wissenschaftliche Arbeit anderer Kulturen und Länder ermöglichte.

Ebenso herzlich bedanke ich mich bei meinen Arbeitskollegen und Arbeitskolleginnen vom Schulpsychologischen Dienst des Kantons St.Gallen für ihr Entgegenkommen und ihre Entlastung während der Endphase dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium der Psychologie ermöglicht haben sowie meinem liebevollen Mann Matthes Fleck für die kritische Durchsicht der Arbeit und seine wertvollen und konstruktiven Ratschläge in jeder Arbeitsphase. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Publikationen und Auszeichnungen

Publikationen

Glamann, C., Hornung, O., Hansen, M.-L., Heuser, I, Danker-Hopfe, H. (2007).
Procedural and declarative learning tasks influence the density of sleep spindles in elderly subjects. *Sleep Medicine, Vol. 8, S 67 (YIP01 [P0057])*

Guilleminault, C., Huang, Y. S., Glamann, C., Li, K., & Chan, A. (2007).
Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey
Otolaryngol. Head Neck Surgery, 136(2), 169-175.

Auszeichnungen

Young Investigator Award – World Association of Sleep Medicine (WASM), Second
World Congress, Bangkok, Thailand, February 2007

Travel Award – The 5th World Congress of the World Federation of Sleep Research
and Sleep Medicine Societies (WFSRSMS), August 2007

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorgelegte Arbeit selbständig verfasst habe.

Andere als die angegebenen Hilfsmittel habe ich nicht verwendet.

Die Arbeit ist in keinem früheren Promotionsverfahren angenommen oder abgelehnt worden.

Datum, Ort

Unterschrift