

Institut für Neuroendokrinologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. J. Born

Geruchsinduzierte Reaktivierungen im REM-Schlaf in deklarativen und prozeduralen Gedächtnissystemen

Inauguraldissertation

zur

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

vorgelegt von
Nicole Langschwager
aus Lübeck

Lübeck 2011

- Berichtersteller: Prof. Dr. rer. soc. Jan Born
- Berichtersteller: Prof. Dr. med. Wolfgang Heide

Tag der mündlichen Prüfung: 7.11.2011

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 7.11.2011

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung.....	2
1.1. Einteilung der Gedächtnissysteme	3
1.1.2. Konsolidierungshypothese	5
1.2. Schlaf	7
1.2.1. Schlafstadien	7
1.2.2. Schlafrhythmik	9
1.3. Schlaf und Gedächtnis	10
1.3.1. Tiefschlaf und Gedächtnis	11
1.3.2. REM-Schlaf und Gedächtnis	12
1.3.3. Reaktivierungen neuronaler Gedächtnisspuren im Schlaf	14
1.4. Kontext-abhängiges Lernen	17
1.4.1. Kontexteffekte im Wachzustand	18
1.4.2. Kontextinduzierte Gedächtnisprozesse im Schlaf	19
1.5. Besonderheiten olfaktorischer Stimuli als Hinweisreize.....	21
1.5.1. Einfluss von Gerüchen auf Schlaf und Traum.....	22
1.6. Experimente zu geruchsinduzierten Reaktivierungen im Tiefschlaf...	23
1.7. Fragestellung	24
2. Material und Methoden	26
2.1. Versuchspersonen	26
2.2. Olfaktorischer Stimulus	26
2.3. Geruchspräsentation	27
2.4. Versuchsablauf	28
2.5. Fragebögen	30
2.5.1. Fragebogen zur Befindlichkeit (MDBF).....	30
2.5.2. Fragebogen zur Schlafqualität	30
2.6. Reaktionszeittest.....	30
2.7. Geruchsdiskrimination und Geruchsbewertung	31
2.8. Gedächtnistests.....	31
2.8.1. Visuell-räumliche Lokalisations-Gedächtnisaufgabe	31

2.8.2. Fingersequenztest.....	32
2.8.3. Paar-assoziertes Lernen.....	33
2.9. Polysomnographische Schlaf-Registrierung	34
2.10. Statistische Auswertung.....	35
3. Ergebnisse	36
3.1. Visuell-räumliche Lokalisations-Gedächtnisaufgabe (Memory).....	36
3.2. Paar-assoziertes Lernen.....	37
3.3. Fingersequenzaufgabe	39
3.4. Schlafstadien.....	40
3.5. Stimulationshäufigkeit im REM	42
3.6. Geruchstest	42
3.7. MDBF-Fragebogen	42
3.8. Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)	43
4. Diskussion	45
5. Zusammenfassung	53
6. Literaturverzeichnis	55
7. Anhang	68
8. Danksagung	76
9. Lebenslauf	77

Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrooculographie
M	Movement time
MW	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
NREM	Keine schnellen Augenbewegungen (non rapid eye movement)
PET	Positron-Emissions-Tomographie
REM	Schnelle Augenbewegungen (rapid eye movement)
S1-S4	Schlafstadium 1-4
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SRTT	Serielle Reaktionszeitaufgabe
SWS	Tiefschlaf (slow-wave sleep)
W	Wach

1. Einleitung

Gedächtnis ist die Fähigkeit, Informationen aufzunehmen, sie zu speichern und erneut abzurufen. Was wäre der Mensch aber ohne sein Gedächtnis? Ein Leben ohne Gedächtnis würde den Zugriff auf jegliche Erinnerungen und Gelerntes blockieren. Orientierung in Raum und Zeit, Selbstidentität sowie Bewusstsein wären unmöglich. Oft werden uns die immensen Fähigkeiten unseres Gedächtnisses erst bewusst, wenn wir Dinge im Alltag vergessen oder uns Menschen begegnen, deren Lern- und Merkfähigkeit durch hirnerkrankungen stark beeinträchtigt ist.

Seit einigen Jahrzehnten beschäftigt sich die Wissenschaft mit den Mechanismen der Gedächtnisbildung, die bisher nur teilweise verstanden sind.

Sicher belegt ist der positive Effekt von Schlaf auf das Gedächtnis (Stickgold, 2000, 2005; Born et al., 2006). Im Fokus der Forschung steht die Annahme, dass die Gedächtnisbildung im Schlaf auf unterschwelligen Reaktivierungen von neuronalen Zellverbänden beruht, die bereits im vorangegangenen Wachzustand beim Informationserwerb involviert waren. Diese Reaktivierungen werden als Wiederholung der Gedächtnisspur interpretiert, die eine qualitative Veränderung des Gedächtnisinhaltes und seine Festigung bewirken. Ob Reaktivierungen nicht nur eine funktionslose Reaktion auf den Lernprozess im Wachzustand sind, sondern ursächlich mit der Gedächtnisbildung zusammenhängen, konnte bisher nicht geklärt werden. Auf der Grundlage vorangegangener Studien ist das Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, ob eine frisch erworbene Gedächtnisspur durch Darbietung eines externen Hinweisreizes in einer bestimmten Schlafphase, dem REM-Schlaf, manipuliert werden kann. Als methodischer Untersuchungsansatz wurde ein kontextassoziierter Geruch im Wachzustand mit dem Gedächtnisinhalt verknüpft und im folgenden REM-Schlaf erneut dargeboten.

Bevor das Experiment genauer beschrieben wird, soll zunächst der theoretische Hintergrund der Arbeit beleuchtet werden. Dabei gehe ich im Allgemeinen auf die verschiedenen Arten der Gedächtnissysteme und den Schlaf mit seinen Schlafstadien ein. Weiterhin erörtere ich den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis und vertiefe die Thematik der Reaktivierungen neuronaler Gedächtnisspuren. Im Anschluss wird kurz das Prinzip des Kontextabhängigen Lernens als methodische Grundlage für diese Arbeit vorgestellt. Weiter sollen die Besonderheiten und Eigenschaften von Gerüchen als Hinweisreize spezifiziert werden. Abschließend wird aus diesen Aspekten die Hypothese der vorliegenden Arbeit entwickelt.

1.1. Einteilung der Gedächtnissysteme

Die Gliederung des Gedächtnisses kann unter mehreren Aspekten vorgenommen werden. Eine der Betrachtungsweisen sieht die Einteilung nach der zeitlichen Dauer der Informationsspeicherung vor. Externe Reize werden dem sensorischen bzw. dem Ultrakurzzeitgedächtnis für Millisekunden zugeführt. Hier werden neu erworbene Informationen in eine neuronale Gedächtnisspur (Engramm) umformatiert und in das Kurzzeitgedächtnis bzw. Arbeitsgedächtnis mit einer Speicherkapazität im Minutenbereich übermittelt. Zum Schutz vor Informationsverlust ist der Transfer der noch sehr fragilen Gedächtnisspur in das Langzeitgedächtnis erforderlich, das eine fast unbegrenzte Speicherung der Information über Jahre ermöglicht.

Eine weitere Einteilung des Langzeitgedächtnisses erfolgt heute in Anlehnung an Squire (1996). Dabei wird das Langzeitgedächtnis grob in das non-deklarative (implizite) und das deklarative (explizite) Gedächtnis klassifiziert. Deklarative Lernprozesse lassen sich in das episodische und das semantische Gedächtnis differenzieren (Tulving, 1972). Im episodischen Gedächtnis werden autobiographische Ereignisse mit der Erinnerung, zu welcher Zeit und an welchem Ort die Information erworben worden ist, abgelegt (Squire und Kandel, 1999). Im Gegensatz dazu speichert das semantische Gedächtnis, ohne zeitlichen und räumlichen Kontext, Informationen über Fakten, Objekte und Konzepte (Birbaumer und Schmidt, 2010, S. 622). Inhalte dieser beiden Gedächtnisformen werden bewusst und willentlich abgerufen. Nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip können die Informationen in nur einem Lerndurchgang erworben werden.

Die unbewusste, nicht willentliche Wiedergabe von Erlerntem wird unter dem non-deklarativen Gedächtnisbegriff zusammengefasst. Diese Gedächtnisform ist sehr inhomogen und umfasst verschiedene kognitive Lernprozesse: klassische Konditionierung, nonassoziatives Lernen, Erwartungslernen („Priming“) und Erlernen von motorischen und perceptuellen Fertigkeiten und Gewohnheiten (Birbaumer und Schmidt, 2010, S. 620-622). Der Erwerb motorischer Fertigkeiten wird synonym als prozedurales Gedächtnis bezeichnet, hierunter fallen Fähigkeiten wie beispielsweise Schwimmen oder Autofahren. Im prozeduralen Gedächtnissystem werden präzise Bewegungsabläufe gespeichert, die häufig automatisch ablaufen und weitaus weniger Aufmerksamkeit für den Abruf benötigen als deklarative Gedächtnisinhalte (Birbaumer und Schmidt, 2010, S. 620-622). Der Erwerb („Enkodierung“) und die zunehmende Leistungssteigerung der motorischen Fähigkeit erfolgt

langsam durch mehrfache Wiederholungen. Ist diese Fertigkeit einmal erlernt, wird sie in der Regel lebenslang nicht vergessen.

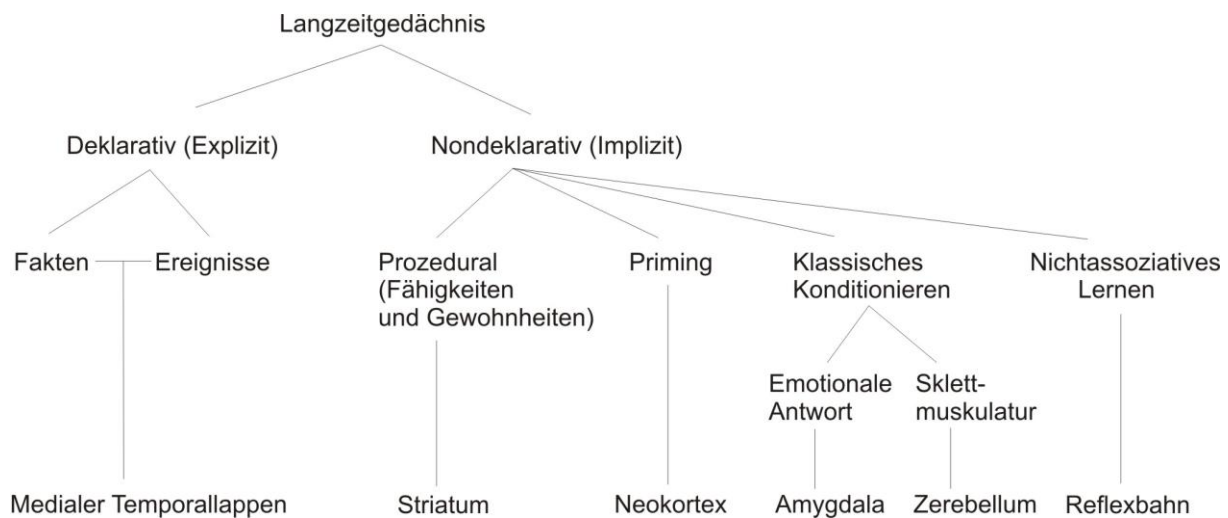


Abb. 1: Einteilung des Langzeitgedächtnisses in verschiedene Gedächtnissysteme und ihre zugehörigen Hirnstrukturen (Aus: Squire und Zola, 1996)

Letztendlich können Gedächtnisaufgaben nicht streng in deklarative und prozedurale getrennt werden, da jede Aufgabe auch Komponenten des jeweils anderen Gedächtnissystems umfasst. Beide Systeme interagieren während der schlafabhängigen Gedächtnisbildung (Peigneux et al., 2001; Born und Wagner, 2004; Fischer et al., 2006).

Die Klassifizierung der Gedächtnissysteme zeigt sich ebenfalls anhand ihrer neurobiologischen Zuordnung zu bestimmten Hirnstrukturen. Die Grundlage bilden Studien an Patienten mit Hirnläsionen im Hippocampus und in angrenzenden Strukturen des medialen Temporallappens (Squire und Zola, 1996). Nach der Beschädigung beiderseitiger Hippocampusformationen konnten die betroffenen Personen keine neu erworbenen Informationen über Fakten, Objekte oder Ereignisse behalten und wieder abrufen (anterograde Amnesie), dagegen war das non-deklarative Gedächtnis davon unbeeinträchtigt. Darüber hinaus fehlten diesen Patienten Erinnerungen an Informationen und Ereignisse, die sich bis zu einem Zeitraum von 10 Jahren vor der Schädigung ereignet haben (retrograde Amnesie). Diese Beobachtungen und tierexperimentelle Studien deuten auf die essentielle Funktion des Hippocampus und der mit ihm verschalteten Strukturen für deklarative Lernprozesse hin. Der entorhinale Kortex, die benachbarten perirhinalen und parahippocampalen Kortex bilden zusammen mit dem Hippocampus das für diese Lernprozesse relevante mediale Temporallappen-Hippocampus-System (Squire und Zola, 1996; Birbaumer und Schmidt, 2010, S. 653-655).

Erstaunlicherweise behielten die hippocampusgeschädigten Patienten die Fähigkeit, motorische Fertigkeiten zu erlernen (Squire und Zola, 1996). Dies war ein erster Anhaltspunkt für die Beteiligung anderer außerhalb der Hippocampusformation befindlicher Hirnstrukturen, die bei der Verarbeitung non-deklarativen Wissens beteiligt sind. Mittlerweile ist bekannt, dass die non-deklarative Gedächtnisbildung die Integrität multipler Hirnstrukturen voraussetzt (siehe Abb. 1). An der Verarbeitung prozeduraler Fertigkeiten sind im Speziellen Striatum, Cerebellum und der motorische Kortex beteiligt (Kandel, 2006, S. 148; Walker, 2007).

Die Gedächtnisbildung sowohl deklarativer als auch non-deklarativer Lernvorgänge besteht aus drei systematisch aufeinander folgenden Phasen: Lernphase (Enkodierung), Retentionsintervall (Konsolidierung) und Abruf. Bei der Enkodierung wird aus neuen Informationen eine neuronale Gedächtnisspur gebildet, bei deren Verarbeitung modulierende Faktoren wie Aufmerksamkeit, Bekanntheit, Wiederholung und Verarbeitungstiefe des Lernmaterials mitwirken (Craik und Lockhart, 1972). Um die Information vor Verlust zu schützen, sind Reaktivierung und Transfer der noch sehr fragilen Gedächtnisspur in das Langzeitgedächtnis erforderlich. Dieser Vorgang der Informationsfestigung und -verarbeitung wird Konsolidierung genannt und ereignet sich während des Retentionsintervalls (Sutherland und McNaughton, 2000; McGaugh, 2000). Der letzte Schritt des Gedächtnisprozesses, der erfolgreiche Informationsabruf, kann neben der Dauer des Behaltensintervalls (Ebbinghaus, 1885) durch Hinweisreize, die ein vergleichbares Kontextmuster in Abruf- und Lernsituation herstellen, beeinflusst werden (Godden und Baddeley, 1975; Smith, 1979).

1.1.2. Konsolidierungshypothese

Die gegenwärtige Vorstellung der Konsolidierungstheorie beruht auf der Tatsache, dass zuvor erworbene Informationen während des folgenden Schlafes einer verdeckten neuronalen Reaktivierung in Zellverbänden unterzogen werden, die bereits bei der Enkodierung im Wachzustand beteiligt waren (Buzsáki, 1996; Marquet, 2001, Stickgold et al. 2001; McNaughton et al. 2003; Nadasdy, 1999; Peigneux et al., 2003, 2004). Reaktivierungen könnten durch Mechanismen der neuronalen Plastizität eine Stabilisierung neuronaler Netzwerke bewirken und dazu führen, dass neue Erfahrungen gefestigt und ins Langzeitgedächtnis überführt werden (Maquet, 2001). Berücksichtigt man die stetige Aufnahme sensorischer Inputs im Wachzustand, wird die Annahme verständlich, dass die Vielzahl der erworbenen Informationen zu einer Interferenz innerhalb der neuronalen Netzwerke führt. Schlaf bietet den optimalen Zustand für einen zwischenzeitlichen

Aufnahmestopp neuer Informationen zur Neustrukturierung von Gedächtnisprozessen. Dies bedeutet nicht, dass Konsolidierungsprozesse exklusiv im Schlaf stattfinden. Stabilisierende Gedächtnisvorgänge können bereits im Wachzustand induziert werden (Stickgold, 2000, McGaugh, 2000).

Im Wesentlichen können zwei Formen der Konsolidierung unterschieden werden: Die frühe zelluläre Konsolidierung auf synaptischer Ebene und die späte systemische Konsolidierung, auf die im Folgenden weiter eingegangen werden soll (Dudai, 2004). Die systemische Konsolidierung ist ein modifizierender Prozess auf der Ebene der Gedächtnissysteme, der Tage bis hin zu Jahren dauern kann.

Für die deklarative Gedächtniskonsolidierung wurde aus tierexperimentellen Beobachtungen ein neurophysiologisches Zweispeichermodell entwickelt, das die graduelle Informationsverschiebung aus dem Hippocampus in neokortikale Strukturen des Langzeitgedächtnisses beschreibt (McClelland et al., 1995). Dem Modell nach besteht ein Dialog zwischen Neokortex und Hippocampus. Dabei werden neue Informationen im Wachzustand aus dem Neokortex in den Hippocampus übertragen, wo der neue Gedächtniseintrag bereits mit seiner erstmaligen Präsentation kodiert wird. Der Hippocampus fungiert hierbei als schneller, aber nur temporärer Speicher mit begrenzter Kapazität. In der Rolle des „Trainers“ übermittelt der Hippocampus die Information wiederholt dem langsamen zweiten Speicher in diesem System, dem Neokortex, bis eine dauerhafte Integration in bereits bestehende Gedächtnisinhalte gewährleistet ist (Buzsáki, 1998; Hasselmo, 1999). Der Transfer aus dem Hippocampus in den Neokortex ist erforderlich, um eine „katastrophale Interferenz“ zu verhindern, d.h. dass neue Informationen auf Grund der limitierten Speicherkapazität des Hippocampus bereits bestehende Gedächtnisinhalte verdrängen. Die erfolgreiche Informationsübertragung kann nur optimal ablaufen, wenn dem Hippocampus keine neuen Informationen übermittelt werden. Eine Bedingung, die während des Schlafes erfüllt ist.

Dieses Modell erklärt als Folge des gestörten Informationstransfers die anterograde Amnesie für deklarative Wissensinhalte bei Patienten mit Hippocampusläsionen. Darüber hinaus bietet es einen Erklärungsansatz für die retrograde Amnesie mit Erinnerungsdefiziten bis zu vielen Jahren vor der Hirnschädigung, da der deklarative Informationsabruf Wochen bis Jahre nach der Lernphase von der Integrität des Hippocampus abhängig bleibt (Squire, 2001). Lange zurückliegende Erinnerungen sind dagegen davon ausgenommen. Ihr Transfer in den Neokortex war zur Zeit der Schädigung bereits abgeschlossen. Diese Annahme wird

gestützt durch Befunde von Patienten mit neokortikalen Defekten, die Gedächtnislücken aus frühen Lebensjahren aufweisen (Wiltgen et al., 2004).

1.2. Schlaf

Schlaf ist ein aktiver Zustand des Gehirns, der ca. 30% der menschlichen Lebenszeit in Anspruch nimmt (Klinke und Silbernagl, 2005, S.840-841). Er geht mit einem schnell reversiblen Bewusstseinsverlust einher, der von verminderter Antwortbereitschaft auf die Umwelt und ihrer Reize begleitet ist. Die biologische Funktion des Schlafes ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Sicher ist, dass Schlaf für den menschlichen Körper und sein Verhalten eine essentielle Stellung einnimmt. So wird dem Schlaf beispielsweise eine wichtige Rolle bei der Erholung von Körperfunktionen zugeschrieben (Siegel, 2005).

Die Grundlage der folgenden Arbeit bildet ein ganz anderer Ansatz der Schlafforschung, und zwar jener, der sich mit dem positiven Einfluss des Schlafes auf die Gedächtnisbildung beschäftigt. In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine differenzierte Ansicht auf den Zusammenhang von Schlafstadien und definierten Gedächtnissystemen gewonnen, die im Folgenden skizziert werden sollen.

1.2.1. Schlafstadien

Im Laufe eines 8-Stunden-Schlafes werden in rhythmischen, 4-5 Mal pro Nacht wiederkehrenden Zyklen mehrere Schlafstadien durchlaufen (Birbaumer und Schmidt, 2010, S. 549). Seitdem Aserinsky und Kleitmann (1953) erstmals charakteristische schnelle Augenbewegungen während des Schlafes von Kindern beobachteten, können zwei grundsätzlich verschiedene Schlafstadien voneinander unterschieden werden, zum einen der paradoxe desynchrone REM-Schlaf und zum anderen der synchrone orthodoxe Non-REM-Schlaf (NREM), wobei der NREM-Schlaf in vier weitere Schlafstadien (S1-S4) unterteilt werden kann (Rechtschaffen und Kales, 1986). Die exakte Klassifizierung der einzelnen Schlafstadien erfolgt nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales anhand der Auswertung polysomnographischer Parameter: Elektrische Hirnströme (Elektroenzephalographie, EEG), elektrische Muskelaktivität (Elektromyographie, EMG) und Augenbewegungen (Elektrooculographie, EOG):

Stadium 1 und 2 werden dem „leichten Schlaf“ und Stadium 3 und 4 dem Tiefschlaf zugeordnet. Der Tiefschlaf zeigt im EEG langsam frequente Oszillationen mit sehr hoher Amplitude, deshalb auch die Bezeichnung *slow-wave sleep* (SWS).

Nach Schlafbeginn wird das kurze Schlafstadium 1 durchlaufen. Es ist gekennzeichnet durch ein verlangsamtes mit Alpha-Aktivität gemischtes EEG mit einer Frequenz von 2-7Hz. Im Gegensatz zum ruhigen Wachzustand zeichnet sich Stadium 1 durch einen Alpha-Wellenanteil (8-13Hz) von weniger als 50% und einer etwas größeren Amplitudenhöhe von 50-75µV aus. Charakteristischer Weise können steile Vertex-Wellen auftreten.

Das Auftreten von typischen Schlafspindeln und K-Komplexen bei ausbleibend hoher langsamer EEG-Aktivität, die für tiefere Schlafphasen bezeichnend ist, kennzeichnet das Schlafstadium 2. Schlafspindeln sind definiert als Sigma-Wellen-Aktivität mit einer Frequenz von 12-14Hz über eine Dauer von mindestens 0,5 Sekunden. K-Komplexe sind Wellen mit einer zunächst negativen Auslenkung, die von einer positiven gefolgt werden mit einer Minstdauer von ebenfalls 0,5 Sekunden.

Langsame, hohe Delta-Wellen mit einer Frequenz von 2Hz oder weniger und Amplitudenhöhen (von Spitze zu Spitze) von mehr als 75µV klassifizieren das Stadium 3 und 4 als den sogenannten *Slow-wave-sleep* (SWS) oder auch Tiefschlaf. Dabei sind Epochen mit 20-50% Delta-Aktivität dem Stadium 3, Intervalle mit mehr als 50% dem Stadium 4 zuzuordnen.

Der vom NREM-Schlaf abzugrenzende REM-Schlaf zeichnet sich durch eine eher abrupt einsetzende niederamplitudige, gemischte EEG-Aktivität aus, begleitet von unregelmäßig wiederkehrenden charakteristischen schnellen Augenbewegungen, sog. *rapid eye movements* (REMs). Die meist horizontalen, seltener auch sagittalen Augenbewegungen können separat oder in kurzen Salven auftreten. Das flache EEG-Muster erinnert an Stadium 1 mit Frequenzen von 2-7Hz und einem erhöhten Anteil von Alpha-Aktivität, ist aber durch das Auftreten von „Sägezahnwellen“ und dem Fehlen von Vertex-Wellen von diesem abzugrenzen. Eine weitere Besonderheit des REM-Stadiums stellt der markante Abfall des Muskeltonus im EMG auf ein Minimum dar. Neben der Tonusabnahme der elektromyographisch registrierten Kinnmuskulatur ist die restliche Skelettmuskulatur mit Ausnahme der Augenmuskeln ebenfalls von dieser physiologischen Hemmung betroffen.

Alle Schlafstadien können durch Bewegungsarousals mit einer Amplitudenzunahme im EMG und einer Musteränderung in einem weiteren polysomnographischen Kanal verdeckt werden und ein Hinweis auf einen möglichen Schlafstadienwechsel darstellen.

In einer Bewegungszeit, bezeichnet als *movement time*, sind mehr als 50% der EEG- und EOG-Kurven während einer Epoche durch erhöhte Muskelaktivität verbunden mit Bewegungsartefakten der Versuchsperson überlagert.

1.2.2. Schlafrhythmik im Verlauf einer Nacht

Der dynamische Verlauf des Schlafes wird anhand der typischen Schlafarchitektur deutlich (siehe Abb. 2). Innerhalb des Nachtschlafes wiederholen sich mehrere 60 bis 90 Minuten dauernde Zyklen, in denen die Schlafstadien in systematischer Sequenz aufeinander folgen. Dauer und Auftreten der einzelnen Stadien variieren bis zum morgendlichen Erwachen.

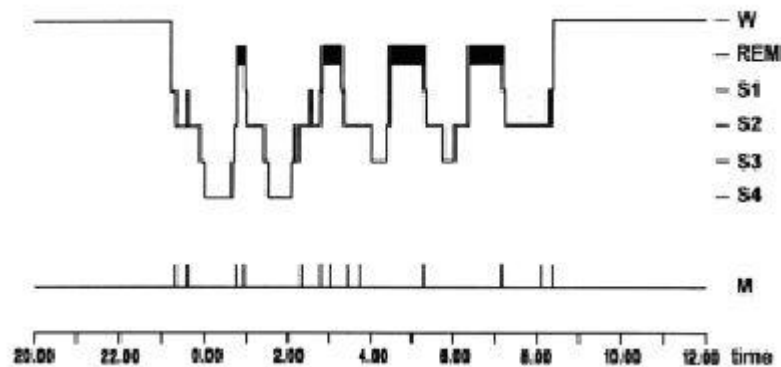


Abb. 2: Hypnogramm: Charakteristisches Schlafprofil im Verlauf einer Nacht (Aus: Born und Fehm, 2000)

Das kurze Stadium 1 markiert den Übergang von Wachheit zu Schlaf, gefolgt wird es von den zunehmend tiefer werdenden Schlafphasen 2-4. Die Dauer von Stadium 2 nimmt bei jedem Zykluswechsel innerhalb eines 8-stündigen Schlafes zu, bis es im letzten Zyklus vor dem Erwachen fast vollständig den NREM-Schlaf dominiert. Schlafstadium 3 und 4, die gemeinsam den SWS bilden, treten hauptsächlich in den ersten Stunden des Schlafes auf, während sie in den letzten ein bis zwei Zyklen kaum oder gar nicht mehr vorkommen. Die erste, sehr kurze REM-Schlafphase der Nacht tritt in der Regel mit einer Latenz von 90 Minuten bezogen auf den Einschlafzeitpunkt auf. Im Gegensatz zum SWS nehmen REM-Phasen im Laufe der Nacht an Dauer zu (maximale Dauer 30-50 Minuten), so dass ihr Hauptanteil in den Morgenstunden erreicht wird. Die zweite Nachthälfte wird von Schlafstadium 2 und REM-Schlaf geprägt (Birbaumer und Schmidt, 2010, S. 548-550).

1.3. Schlaf und Gedächtnis

Seitdem Jenkins und Dallenbach (1924) vor über 85 Jahren erstmals von einem verbesserten Abruf nach einem zwischengeschalteten Nachtschlaf berichteten, folgte eine Vielzahl von Studien, die den positiven Effekt von Schlaf auf kognitive Lern- und Gedächtnisvorgänge belegten (Cipolli, 1995; Marquet, 2001; Walker, 2004; Stickgold, 2000, 2005; Born et al., 2006). Die deutliche Überlegenheit der Behaltensleistung durch nachgeschalteten Schlaf im Gegensatz zu einer gleichlangen Wachperiode, konnte in den vergangenen Jahrzehnten an verschiedenen Gedächtnisaufgaben und für unterschiedliche Zeitspannen zwischen Lernphase und Abruf gezeigt werden.

Ein positiver schlafassoziierter Konsolidierungseffekt bestätigte sich in frühen Arbeiten bereits für klassisches deklaratives Lernmaterial, wie Wortpaarassoziationslisten und Texte (Ekstrand, 1967; Grieser et al., 1972; Plihal und Born, 1997; Wagner et al., 2001). Nach einer Schlafperiode verbesserte sich ebenso die Leistung in deklarativ-räumlichen Gedächtnistests (Plihal und Born, 1999; Peigneux, 2004). Erst sehr viel später folgten Beweise für die schlaffördernde Gedächtnisbildung auf das non-deklarative Gedächtnissystem, beispielsweise für motorisch-prozedurale Fertigkeiten (Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002; Walker et al., 2002; Walker, 2005), eine visuell-prozedurale Diskriminationsaufgabe (Karni et al., 1994; Stickgold et al., 2000) oder Priming-Prozesse (Plihal und Born, 1999).

Abhängig von den erfassten Gedächtnissystemen konnten Konsolidierungsprozesse primär auf zwei verschiedene Schlafstadien zurückgeführt werden: Die deklarative Gedächtnisbildung profitiert vom tiefschlafreichen Schlaf der ersten Nachthälfte, im Gegensatz dazu verbessert sich das prozedurale und emotionale Wissen nach der REM-schlafreichen zweiten Nachthälfte (Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002; Wagner et al., 2001). Diese schlafphasenspezifischen Befunde werden unter dem Begriff der „dualen Prozesshypothese“ zusammengefasst (Hobson und Pace-Schott, 2002). Andere Arbeiten zeigten auch einen Zusammenhang zwischen einfachen prozeduralen Aufgaben und Schlafstadium 2 (Smith and MacNeill, 1994; Smith and Fazekas, 1997).

In den vergangenen Jahrzehnten der Gedächtnisforschung entwickelten sich verschiedene methodische Untersuchungsansätze, um den Einfluss des Schlafes auf Gedächtnisprozesse zu explorieren. Zum einen können die Auswirkungen der experimentell induzierten Lernvorgänge auf physiologische Parameter, wie z.B. das EEG oder den zerebralen Blutfluss, des nachfolgenden Schlafes aufgezeichnet werden (Peigneux, 2004).

Zum anderen kann der totale oder selektive Schlafentzug spezifischer Schlafphasen und deren Einfluss auf Gedächtnisfunktionen untersucht werden (Empson und Clarke, 1970; Karni et al., 1994). Hierunter kann auch die pharmakologische Manipulation einzelner Schlafphasen subsumiert werden. Bei einem eher selten verwendeten experimentellen Design, dessen sich diese Arbeit bedient, wird der Effekt von externen Hinweisreizen („Cues“) untersucht, die mit dem Lernmaterial im Wachzustand verknüpft werden und im folgenden Schlaf modulierend auf Gedächtnisprozesse einwirken können (Hennevin und Hars, 1985, 1987). Bisher lag der Fokus der Forschung diesbezüglich auf auditiven und elektrischen Reizen. Diese Hinweisreize weisen allerdings methodische Schwächen auf. Aus diesem Grund nutzt die vorliegende Arbeit erstmals die Besonderheiten des Geruchssinns und seiner kontextuellen Assoziationen, um interne Verarbeitungsprozesse zu manipulieren.

1.3.1. Tiefschlaf und Gedächtnis

Der Tiefschlaf erlangte erst mit den Versuchen von Ekstrand und seinen Mitarbeitern (1972) die Aufmerksamkeit der Gedächtnisforscher. Um unspezifische Störfaktoren durch Schlafentzug zu umgehen, entwickelten Ekstrand et al. ein Studiendesign, das den natürlichen Schlafphasenverlauf der Nacht nutzt. Sie verglichen die Auswirkungen der ersten Nachthälfte, die von Tiefschlaf dominiert wird, auf die Gedächtnisleistung einer bei Wachheit gelernten deklarativen Wortpaarliste, mit der zweiten Nachthälfte mit einem hohen REM-Schlaf-Anteil. Die Behaltensleistung war nach einem 4-stündigen Retentionsintervall mit überwiegend Tiefschlafphasen besser, als nach einer gleichlangen Zeitspanne, in der REM-Schlafphasen oder Wachperioden überwogen. Das Ergebnis dieser Studie und einer Reihe folgender Untersuchungen liefert Hinweise darauf, dass der SWS-reiche Schlaf einen positiven Effekt auf die deklarative Gedächtnisleistung ausübt, während REM-Schlafphasen oder Wachperioden keine Verbesserung initiieren (Yaroush et al., 1971; Barrett und Ekstrand, 1972; Fowler et al., 1973; Plihal und Born, 1997).

In Anlehnung an das Ekstrand-Paradigma testeten Plihal und Born (1997) die Wirkung des „frühen“ und des „späten“ Nachtschlafes sowohl auf das deklarative als auch auf das prozedurale Gedächtnis. Sie stellten fest, dass die deklarative Gedächtnisbildung von der tiefschlafreichen ersten Nachthälfte profitiert, die prozedurale Aufgabe im Gegensatz dazu weitaus besser nach der REM-schlafreichen zweiten Nachthälfte ausgeführt wurde (Plihal und Born, 1997; Fischer et al., 2002). Die gedächtniskonsolidierende Wirkung des Tiefschlafes konnte über klassische deklarative Gedächtnisaufgaben hinaus für räumliche

hippocampusabhängige Gedächtnistests demonstriert werden (Plihal und Born, 1999; Peigneux, 2004).

Parallel zu den Belegen aus Verhaltensaufgaben, reihten sich zunehmend tierexperimentelle Befunde ein, die erfahrungsabhängige Reaktivierungen in Tiefschlafperioden nach dem Lernen von räumlichen Verhaltensaufgaben aufzeichneten (Kudrimoti et al., 1999; Lee und Wilson, 2002). Diese Reaktivierungen werden als lerninduzierter Konsolidierungsprozess im Tiefschlaf interpretiert. Ein sicherer Beleg für diese Vermutung steht bis heute aus.

1.3.2. REM-Schlaf und Gedächtnis

Frühe tierexperimentelle Studien konzentrierten sich zunächst auf die Rolle des REM-Schlafes. Dabei ergaben sich plausible Anhaltspunkte für seine gedächtnisbildende Funktion (Fishbein, 1971; Smith, 1985). Humanstudien zeigten bezüglich der Wirkung von REM-Schlaf auf Gedächtnisprozesse eher uneinheitliche Ergebnisse (Castaldo et al., 1974; Smith, 1995; Smith, 2001). Diese Befunde wurden in Studien gewonnen, die zur Untersuchung der REM-Schlaf-Wirkung eine mittlerweile sehr umstrittene Methode verwendeten, die selektive REM-Schlaf-Deprivation. Hierbei wird Menschen und Tieren experimentell der REM-Schlaf entzogen. Häufiges Wecken und damit einhergehender Stress mit Erhöhung des Kortisolspiegels sind die Folge (Born und Gais, 2000). Umstände, die für sich betrachtet, die Gedächtniskonsolidierung und den Informationsabruf mit entsprechend negativen Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung erschweren (Born und Gais, 2000; Siegel, 2001). Daher sollten die Aussagen von REM-Deprivations-Studien mit Einschränkungen beurteilt werden.

Unter Vermeidung von Schlafentzug konnte die gedächtnisbildende Wirkung des REM-Schlafes für verschiedene prozedurale Aufgaben, z.B. Spiegelzeichen oder einen Fingersequenztest, bewiesen werden (Smith, 1993; Marquet, 2000; Stickgold, 2001; Walker, 2004). Darüber hinaus zeigte sich die Relevanz des REM-Schlafes für bestimmte Formen der deklarativen Gedächtnisbildung (episodisches Gedächtnis) (Rauchs et al., 2004) und für das emotionale Gedächtnis (Wagner et al., 2001).

Hinweise für den funktionellen Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und Gedächtnisprozessen ergaben sich auch aus den Auswirkungen von intensivem prozeduralen Lernttraining (Trampolinspringen) (Buchegger et al., 1991) und dem Lernen deklarativer Aufgaben mit prozeduraler Komponente, wie das Übersetzen eines Morsecodes (Mandai at

al., 1989) oder das Üben von Vokabeln einer fremden Sprache (DeKoninck et al., 1989) auf elektroenzephalographische Parameter des Schlafes. So wurde nach Lerninduktion dieser Aufgaben eine Zunahme der REM-Schlaf-Dauer in der folgenden Nacht aufgezeichnet.

In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, dass nach dem Erlernen einer Problemlöseaufgabe („Der Turm von Hanoi“) bei Probanden, in der einer Trainingseinheit folgenden Schlafperiode, eine erhebliche Zunahme an schnellen Augenbewegungen (REMs) in den REM-Phasen auftrat, im Vergleich zu ihren registrierten Basisdaten. Nach einem einwöchigen Retentionsintervall erzielten diejenigen Versuchspersonen höhere Performanceleistungen, die nach dem Training die höchste Anzahl und Dichte an REMs pro Phase aufwiesen (Smith et al., 2004). Diese und eine ähnliche Studie von Mandai et al. (1989) lassen vermuten, dass REMs infolgedessen für die Verarbeitung des Gelernten funktionell bedeutsam sein könnten.

Viele Argumente plädieren für eine gedächtnisfördernde Wirkung des REM-Schlafes, dennoch werden seine Funktion und Relevanz diesbezüglich immer wieder kontrovers diskutiert (Vertes und Eastman, 2000; Siegel, 2001). Als ein Hauptargument für die Ablehnung der REM-Schlaf-Gedächtnishypothese führen Wissenschaftler Studien an Patienten mit Hirnstammläsionen auf, die entgegen den Erwartungen trotz REM-Schlaf Mangels keine kognitiven Defizite aufwiesen (Vertes und Eastman, 2000). Weitere Zweifel legen Beobachtung an Patienten nahe, die unter Behandlung mit bestimmten Antidepressiva eine ausgeprägte längerfristige Suppression des REM-Schlafes zeigten. Negative Effekte auf die Gedächtnisfunktion und Befindlichkeit blieben aus (Thompson, 1991). Im Gegenteil, es konnte im Rahmen systematischer Untersuchungen bereits nach einmaliger Gabe eines REM-Schlaf unterdrückenden Antidepressivums eine Leistungssteigerung für eine prozedural-motorische Trainingsaufgabe ermittelt werden (Rasch et al., 2008). Dies lässt die Vermutung zu, dass REM-Schlaf für die Konsolidierung im Schlaf nicht zwingend erforderlich ist, jedoch möglicherweise einen modulierenden Einfluss auf neurobiologische Prozesse der Gedächtnisbildung ausübt.

Für prozedurale Gedächtnisinhalte ist der Benefit durch REM-Schlaf anhand einer Vielzahl von Studien weitläufig belegt.

1.3.3. Reaktivierung der neuronalen Gedächtnisspur

Im Schlaf werden neuronale Netzwerke reaktiviert, die zuvor bei der Enkodierung im Wachzustand aktiv waren. Grundlage dieser Reaktivierungshypothese bilden Tierexperimente, die erfahrungsabhängige Aktivitätsmuster in hippocampalen Neuronen von schlafenden Ratten nachwiesen (Nadasdy et al, 1999; Sutherland und McNaughton, 2000; McNaughton et al., 2003; Wilson und Louie, 2001). Dazu wurde die Aktivität einzelner hippocampaler Neurone, sog. „Platzzellen“ abgeleitet, deren Feuerraten die entsprechende Lokalisation einer Ratte in ihrer Umgebung kodieren (O’Keefe und Dostrovsky, 1971). Beim Erlernen von räumlichen Verhaltensaufgaben (z.B. der Weg durch ein Labyrinth) entstehen auf diese Weise experimentell messbare zeitlich-räumliche Aktivitätsmuster im Hippocampus.

In einer bemerkenswerten tierexperimentellen Arbeit untersuchte die Forschergruppe von Wilson und McNaughton (1994) die Erregungsmuster zwischen 42 hippocampalen Neuronen von Ratten vor und während des Schlafes nach dem Trainieren einer räumlichen Labyrinthaufgabe, wobei die Tiere den korrekten Weg zu einer Futterquelle lernen sollten. Sie stellten fest, dass Neurone, die zuvor in der Enkodierungsphase ein gemeinsames zeitliches und räumliches Korrelationsmuster zeigten, im folgenden SWS eine erhöhte Tendenz aufwiesen in gleicher Art und Weise erneut aktiv zu sein, im Gegensatz zu Tiefschlafphasen in der Nacht vor dem Erlernen der Labyrinthaufgabe (siehe Abb. 3).

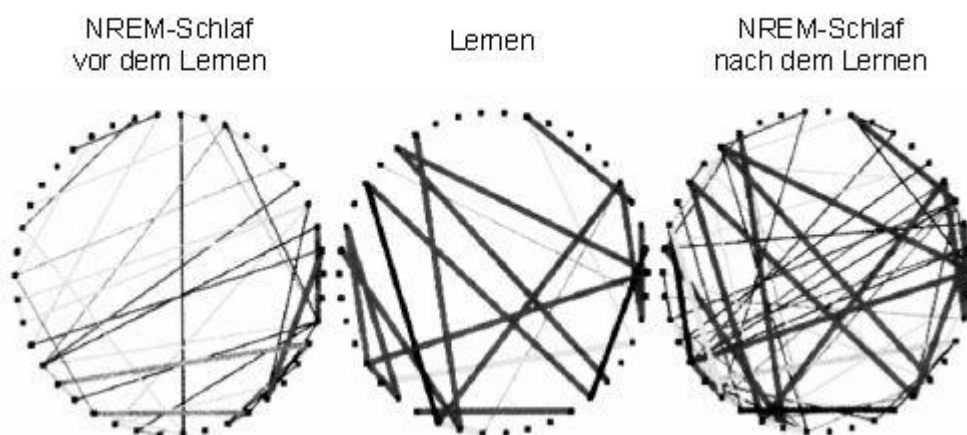


Abb. 3 : Zeitlich-räumliche Reaktivierungsmuster hippocampaler Platzzellen im NREM-Schlaf vor dem Lernen, während des Lernens und im NREM-Schlaf nach dem Lernen einer Labyrinthaufgabe. Dargestellt sind Korrelationen zwischen 42 hippocampalen Neuronen einer Ratte: Umso dicker die Verbindungslinie, umso höher ist die Korrelation. Auffallend ist, dass Korrelationen zwischen Zellen, die beim Lernen aktiv waren, auch im folgenden NREM-Schlaf eine erhöhte gemeinsame Aktivität zeigten. Im Gegensatz zum NREM-Schlaf vor dem Lernen (Aus: Wilson und McNaughton, 1994).

Erfahrungsabhängige Reaktivierungen im Hippocampus wurden auch in weiteren tierexperimentellen Untersuchungen hauptsächlich im SWS beobachtet (Skaggs und McNaughton, 1996; Nadasdy et al., 1999; Buzsáki, 2001; Lee und Wilson, 2002). Dabei wird das neuronale Aktivitätsmuster im Tiefschlaf im Vergleich zum Wachzustand zeitlich etwa 20fach schneller wiedergegeben (Nadasdy et al., 1999; Lee und Wilson, 2002).

Das neuronale Aktivitätsmuster während der Tiefschlafphasen ist nicht nur auf den Hippocampus begrenzt, sondern dehnt sich auf neokortikale Hirnregionen aus (Qin et al., 1997). Diese parallel ablaufenden Reaktivierungsprozesse spiegeln möglicherweise den graduellen Transfer der Gedächtnisrepräsentation vom Hippocampus zum Neokortex wieder, wobei die Information in das Langzeitgedächtnis überführt und integriert wird (McClelland et al., 1995; Dudai, 2004).

Die Studie von Louie und Wilson (2001) erbrachte den ersten Hinweis, dass hippocampale Reaktivierungen auch im REM-Schlaf stattfinden. In den hippocampalen Platzzellen von Ratten identifizierten sie während der REM-Schlaf-Phasen ein spezifisches neuronales Aktivitätsmuster, das bereits am Vortag beim Lernen einer bestimmten Verhaltenssequenz (Laufen in einer Kreisbahn) registriert wurde. Ließ man Ratten einen für sie neuen taktilen Reiz entdecken, zeigten sich ebenfalls während des folgenden REM-Schlafes Reaktivierungen im Hippocampus und darüber hinaus im Neokortex, Putamen und Thalamus (Ribeiro et al., 2004).

Hippocampale Reaktivierungen konnten nicht nur im Schlaf, sondern auch im Wachzustand nach dem Lernen einer räumlichen Navigationsaufgabe beobachtet werden. Interessanterweise verliefen diese Reaktivierungen in umgekehrter Sequenz als bei der vorangegangenen Enkodierung (Foster und Wilson, 2006), während die Muster im Schlaf, die einem Konsolidierungsprozess unterlagen, vorwärts abliefen (Suzuki, 2006).

Die jüngste Forschung beschäftigt sich mit ähnlichen Phänomenen beim Menschen. In Humanstudien werden weniger invasive bildgebende oder elektroenzephalographische Untersuchungsmethoden zum Nachweis von Reaktivierungen im Schlaf eingesetzt. Mit dem bildgebenden Verfahren der Positron-Emissions-Tomographie (PET) kann der regionale cerebrale Blutfluss gemessen werden, der als Marker der lokalen synaptischen Aktivität angesehen wird.

Mit Hilfe der PET demonstrierte Maquet et al. (2000) in Phasen des REM-Schlafes das Auftreten neuronaler Reaktivierungen in Hirnarealen, die zuvor beim Erlernen einer prozeduralen Reaktionsaufgabe (SRTT) im Wachzustand aktiv waren. Diese Reaktivierungen waren in anatomischen Strukturen wie dem Cuneus und dem linken prämotorischen Kortex

lokalisiert. Im Schlaf, ohne vorausgegangenes Training, trat keine signifikante Erhöhung der Hirnaktivität auf. Die Reaktionsaufgabe unterlag einer gewissen Regelmäßigkeit, die den Versuchspersonen beim abendlichen Lernen nicht bewusst war. Mit ihrem Training erlernten die Probanden unbewusst das Wissen über die Sequenzabfolge und sie verbesserten ihre Abrufleistung über den Schlaf hinweg. Basierend auf diesen Beobachtungen testete die Forschergruppe um Peigneux (2003) ein Kontrollkollektiv und ließ die Probanden die gleiche Reaktionsaufgabe ohne Regelmäßigkeit üben. Sie erkannten, dass die Reaktivierungen im REM-Schlaf auf den impliziten Lernzuwachs über das neue Wissen der zugrunde liegenden Regel zurück zu führen und nicht durch die intensive motorische Übung bedingt sind.

Peigneux et al. (2004) untersuchte mit dem gleichen bildgebenden Verfahren das synaptische Aktivierungsmuster nach dem Lernen einer deklarativen virtuellen Navigationsaufgabe, einem hippocampusabhängigem Gedächtnistest (Burgess et al., 2002). Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die kein solches Training absolvierte, zeigte sich in der Versuchsgruppe nach dem Durchlaufen des räumlichen Gedächtnistests eine signifikante Zunahme der Hippocampusaktivität während des Tiefschlafes. Interessanter Weise korrelierte die hippocampale Aktivitätssteigerung mit der verbesserten Behaltensleistung über das Wissen der Route durch die virtuelle Stadt. Unter diesem Aspekt ist anzunehmen, dass Reaktivierungen tatsächlich zu einer „off-line“ Gedächtnisverarbeitung führen (Stickgold, 2006).

Insgesamt betrachtet stehen die Befunde dieser drei Humanexperimente mit der dualen Prozesshypothese im Einklang. Reaktivierungen nach dem Erlernen deklarativen Lernmaterials wurden während des Tiefschlafs im Hippocampus aufgezeichnet. Im Falle der prozeduralen Trainingsaufgabe traten neuronale Aktivitätserhöhungen in denen der Lernphase folgenden REM-Phasen auf.

Die Existenz von erfahrungsabhängigen und aufgabenspezifischen Reaktivierungen im Schlaf, nach dem Lernen bestimmter Gedächtnisaufgaben, scheint in tier- und humanexperimentellen Arbeiten weitestgehend bewiesen. Unabhängig von diesen Befunden ist auch der gedächtniskonsolidierende Effekt bestimmter Schlafphasen für definierte Gedächtnisaufgaben konsistent reproduzierbar, so dass die Vermutung nahe liegt, dass Reaktivierungen für die verbesserte Gedächtniskonsolidierung im Schlaf verantwortlich sind. Obwohl in aktuellen Humanexperimenten eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Reaktivierung und der Erinnerungsleistung gezeigt werden konnte (Peigneux et al., 2004), erbrachte bislang kein Experiment den sicheren Beweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen Reaktivierungen und schlafinduzierter Konsolidierung. Eine denkbare Methode zur

weiteren Untersuchung ist die experimentelle Manipulation der Gedächtnisspur im Schlaf mit dem Ziel, eine externe Reaktivierung zu induzieren. Erwartungsgemäß sollte die Reaktivierung durch ihren konsolidierenden Effekt die Erinnerungsleistung nach dem Schlaf verbessern. Ausgehend von den Befunden aus Verhaltensaufgaben und bildgebenden Studien wäre eine Induktion der deklarativen Gedächtnisreaktivierung in Phasen des Tiefschlafs zu erwarten, hierbei käme den hippocampalen Reaktivierungen besondere Aufmerksamkeit zuteil (Peigneux et al., 2004). Aus entsprechenden Ergebnismustern vorangegangener PET-Studien entstand die Annahme, dass induzierte Reaktivierungen im REM-Schlaf dagegen die prozedurale Konsolidierung fördern (Maquet et al., 2000; Peigneux et al., 2003).

Letztendlich muss ein experimentelles Verfahren herangezogen werden, dass sich eignet Reaktivierungen während des Schlafes extern zu induzieren, dabei aber nicht durch Störungen des Schlafes den Konsolidierungsprozess behindert. Dieses Potential bietet das Prinzip des kontextabhängigen Lernens. Als Kontextreiz wird in der vorliegenden Arbeit ein Geruch verwendet. Sein Vorteil gegenüber anderen Reizen liegt in seinem geringen störenden Einfluss auf den Schlaf. Das nächste Kapitel beschäftigt sich mit der Methode des kontextabhängigen Lernens.

1.4. Kontextabhängiges Lernen

Gedächtnisexperimente zeigen, dass sich sowohl Tiere als auch Menschen nicht nur das zu lernende Objekt, sondern auch die Umgebung, die Situation und den Kontext in denen das Erlernte erworben worden ist, unbewusst einprägen. Umgebungsreize, zu denen unter anderem Musik oder Gerüche gehören, werden unbewusst vom Lernenden während der Enkodierung neuer Gedächtnisspuren im Langzeitgedächtnis als Einprägungskontext verarbeitet und in einem Netz aus Assoziationen gespeichert. Für den erfolgreichen Abruf der zuvor erworbenen Information ist die Rekonstruktion des ursprünglichen Kontextes in der Realität oder in der Vorstellung erforderlich (Tulving, 1983). Teile des ursprünglichen Umgebungsreizmusters dienen als Hinweisreize (*retrieval cues*) für den aktiven Abruf des Gedächtniseintrages. Je mehr Kontextreize als Abrufhilfe dargeboten werden, desto mehr wird das ursprüngliche Einprägungsmuster vervollständigt und die Wiederherstellung des Gelernten ermöglicht. Dieses Prinzip wird *Encodierungsspezifität* genannt.

Die Enkodierung neuer Gedächtnisspuren im Langzeitgedächtnis als auch ihr erneuter Abruf sind kontextabhängig (Smith, 1979; Eich, 1985). Diesen Effekt demonstrierten die beiden Wissenschaftler Godden und Baddeley (1975) an einer Gruppe von Tauchern. Ein Teil

der Gruppe lernte eine Wortliste unter Wasser, ein andere Hälfte an Land. Fand der Abruf in der gleichen Umgebung wie die Enkodierung statt, konnten weit aus mehr Worte erinnert werden als im entsprechend anderen Kontext. Der Abruf einer Gedächtnisspur kann auch durch den inneren Zustand - der Stimmung - modifiziert werden. Als zustandsabhängiges Erinnern (*state-dependent-learning*) beschrieb Eich (1995) den verbesserten Abruf nach Wiederherstellung des inneren emotionalen „Ausgangszustandes“ wie in der vorausgegangenen Lernsituation.

Eine Vielzahl von Kontextreizen können als Abrufhilfe fungieren, im Folgenden wird detaillierter auf Gerüche in diesem Zusammenhang eingegangen.

1.4.1. Kontexteffekte im Wachzustand

Lernen kann nicht nur von dem Umgebungsreizmuster, sondern auch von verschiedenen Sinnesreizen, die ihre Funktion als „reminders“ einnehmen, abhängig sein. Marcel Proust in *A la recherche du temps perdu* (1913) beschreibt die hohe Potenz von Gerüchen und Geschmack als Hinweisreize für lange zurückliegende autobiographische Erinnerungen. Dieses Phänomen wird als der Proustian Effekt bezeichnet (Chu and Downes, 2000). Lange zurückliegende Erinnerungen - selbst aus der Kindheit - können durch Darbietung eines Geruchs, der in der damaligen Situation mit dem Gedächtnisinhalt assoziiert wurde, erneut geweckt werden. Diese Erinnerungen werden mit sehr lebhaften und affektbetonten Eigenschaften geschildert (Herz und Cupchik, 1992; Herz, 2004).

Zur experimentellen Überprüfung dieses bekannten Effekts wurden kontextabhängige Gedächtnisstudien mit Raumdüften als Umgebungsreize durchgeführt. Diese zeigten einen erleichterten Abruf, wenn der gleiche Duft sowohl während der Enkodierungsphase als auch in der Abfragesituation präsent war (Cann und Ross, 1989; Schab, 1990; Smith et al., 1992; Herz, 1997a, b; Parker, 2001). Der Geruch wurde als ein Teil der Gedächtnisspur mit dem Lernmaterial verknüpft. Im Gegensatz zu den beim Proustian Effekt lange zurückliegenden, frei assoziierten Erinnerungen wurden in diesen Experimenten kontextabhängige Gedächtnisinhalte nach sehr kurzen Retentionsintervallen von Minuten bis Tagen geprüft. Diese begrenzte Zeitspanne ist bei der Interpretation der Wirksamkeit olfaktorischer Hinweisreize zu berücksichtigen. Gerüche können oft erst über die Zeit hinweg zu effektiveren *Cues* werden, wenn andere initial hochwertigere Hinweisreize in ihrer Wirkung abschwächen (Parker et al., 1994, 2001).

Die Darbietung zweier unterschiedlicher Kontextdüfte in der Lern- und Abfragesituation konnte die Performanceleistung nicht verbessern. Somit scheint eine unspezifische Aktivierung des olfaktorischen Systems als Ursache für die verbesserte Erinnerungsleistung unwahrscheinlich zu sein (Parker, 2001). Zu berücksichtigen ist dennoch die Eigenwirkung einiger Duftstoffe auf die Lernfähigkeit. In diesem Zusammenhang wurde beispielsweise festgestellt, dass die beruhigende Wirkung von Lavendelduft die Fehlerquote bei der Lösung von Rechenaufgaben erhöht, da Lavendel die Stimmung der Probanden inkongruent zur Lernsituation moduliert (Ludvigson und Rottman, 1989).

Kontextabhängige Lerneffekte mit olfaktorischen Hinweisreizen konnten für deklarative, nicht aber für non-deklarative Gedächtnisformen nachgewiesen werden (Parker et al., 1999, Parker, 2001). Reproduzierbar wurden die Items einer zu lernenden deklarativen Wortliste besser erinnert, wenn in der Lern- und Abrufphase der gleiche Umgebungsduft wahrnehmbar war (Smith, 1992; Parker; 2001). Gleiches konnte für das Wiedererkennen menschlicher Gesichter auf Fotos belegt werden (Cann und Ross, 1989). Parker (2001) untersuchte die kontextinduzierte Erinnerung nicht nur für deklaratives Lernmaterial (*Wortliste*), sondern auch für eine prozedurale Problemlösungsaufgabe (*„Der Turm von Hanoi“*) und eine räumliche Gedächtnisaufgabe (*Weg durch ein Labyrinth*). Im Falle der Labyrinthaufgabe, bei deren Lösung auch das deklarative Gedächtnissystem involviert ist, konnte ebenso wie für die Abfrage der Wortliste ein kontextabhängiger Effekt nachgewiesen werden (Nigrosh et al., 1995; Parker, 2001). Hingegen blieb die prozedurale Problemlöseaufgabe unbeeinflusst.

1.4.2. Kontextinduzierte Gedächtnisprozesse im Schlaf

Der Einsatz von Kontextreizen (z.B. Töne oder leichte Elektroschocks) zur Manipulation von Gedächtnisprozessen im Schlaf ist bereits in einigen Studien durchgeführt worden. Es wird vermutet, dass ein im Wachzustand mit dem Lernmaterial assoziierter *Cue* über eine Reaktivierung der Gedächtnisspur die Erinnerungsleistung steigern kann, wenn er erneut in bestimmten Schlafstadien dargeboten wird. Die ersten tierexperimentellen Studien dieser Art führten Hennevin und Hars (1985, 1987) an Ratten durch, die mit einem Elektroschock am Ohr innerhalb einer aktiven Vermeidungsaufgabe konditioniert wurden. Der leichte Elektroschock am Ohr wurde als Hinweisreiz mit der erfolgreichen Vermeidung der Bestrafung, einem starken Elektroschock am Fuß, verknüpft. Die Darbietung des Hinweisreizes im nachfolgenden REM-Schlaf erzeugte, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit

Wachstimulationen, eine signifikante Leistungssteigerung nach einem 24-stündigen Retentionsintervall und eine Zunahme der REM-Phasen-Dauer. In einem Kontrollexperiment konnte demonstriert werden, dass die Hinweisreize insuffizient waren, wenn die Assoziation mit der vorangegangenen Lernsituation ausblieb.

Anhand ähnlicher kontextassoziierter Verfahren konnten auch in Humanstudien Hinweise für Reaktivierungen neu gebildeter Gedächtnisspuren im folgenden REM-Schlaf geliefert werden (Guerrien et al., 1989; Smith und Weeden, 1990). Smith und Weeden (1990) stellten Versuchsteilnehmern eine komplexe logische deklarative Gedächtnisaufgabe, bei deren Aquisition auditive Clicks als Umgebungsreize im Hintergrund dargeboten wurden. Vier Versuchsgruppen wurden unterschieden:

- (a) Clicks bei der Aquisition und während der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf (REMs),
- (b) keine Clicks bei der Aquisition, aber während der REMs im REM-Schlaf,
- (c) Clicks bei der Aquisition und in REM-Schlafphasen, aber nicht während der schnellen Augenbewegung oder
- (d) keine Clicks weder bei Aquisition noch im REM-Schlaf.

Die Teilnehmer, die auditive Clicks sowohl bei Aquisition als auch während der schnellen Augenbewegungen im REM-Schlaf erhielten, zeigten eine höhere Erinnerungsleistung als Probanden unter anderen Versuchsbedingungen. Dies lässt die Vermutung zu, dass die frisch angelegte Gedächtnisspur durch die Darbietung eines assoziierten auditiven Clicks im REM-Schlaf reaktiviert wird und einem konsolidierenden Effekt unterliegt. Insbesondere scheint die schnelle phasische Augenbewegung im REM-Schlaf eine Rolle bei der Gedächtnisverarbeitung zu spielen.

Zusammenfassend zeigen diese Experimente, dass die erneute Darbietung externer Kontextreize, die im Wachzustand mit dem Gedächtnisinhalt assoziiert wurden, im Schlaf manipulierend auf die Gedächtnisspur einwirken konnte. Diese kontextassozierten Reaktivierungen konnten bislang bei Tieren und Menschen nur im REM-Schlaf induziert werden. Bei Ratten beobachtete man sogar einen negativen Kontexteffekt im Tiefschlaf (Hars und Hennevin, 1987). Ein Kritikpunkt dieser Arbeiten betrifft den störenden Einfluss von Clicks und Schocks auf den Schlaf. Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass diese *Cues* als Störfaktoren die Gedächtnisbildung beeinflussen. Nun stellt sich die Frage: Welche Kontextreize stören nicht den Schlaf und wirken als potente Hinweisreize? Geeignet erscheinen hierfür Gerüche als Kontextstimuli, da sie zum Einen eine hohe Effektivität als *Cue* aufweisen und Gedächtnisinhalte reaktivieren können, zum Anderen beeinträchtigen sie

kaum den Schlaf. Im nächsten Kapitel sollen die besonderen Eigenschaften von Gerüchen als Hinweisreize vorgestellt werden.

1.5. Besonderheiten olfaktorischer Stimuli als Hinweisreize

Subjektiv betrachtet scheinen Gerüche wirksamer zu sein als visuelle, taktile oder auditive Stimuli. In ihrer Abrufleistung unterscheiden sich Gerüche als Hinweisreize allerdings nicht von denen anderer Sinnesmodalitäten, nichtsdestotrotz sind die durch Düfte ausgelösten Erinnerungen lebhafter und emotionaler geprägt und hinterlassen daher den subjektiven Eindruck realer und potenter zu sein (Herz und Cupchik, 1992; Herz und Engen, 1996). Verantwortlich für die mit Gerüchen assoziierten emotionalen Erinnerungen ist die direkte neuronale Verbindung des primären olfaktorischen Kortex mit dem Amygdala-Hippocampus-Komplex (Chu und Downes, 2000; Herz et al., 2004). Die Funktion der Amygdala besteht im Erleben und Verarbeiten von Emotionen (Cahill et al, 1995), während der Hippocampus bekanntermaßen im funktionellen Zusammenhang mit deklarativen Gedächtnisprozessen steht (Squire, 1996, Eichenbaum, 1998). In ihrer Gesamtheit können die neuroanatomischen Verbindungen des olfaktorischen Systems zu gedächtnisbildenden Hirnstrukturen das Potential der Gerüche als Hinweisreize miterklären.

Über die Zeit hinweg und mit der Abschwächung von Hinweisreizen anderer Modalitäten scheinen Gerüche als Erinnerungshilfen effektiver zu werden (Parker, 1994). Von besonderer Bedeutung ist hierbei das ungewöhnlich stabile Langzeitgedächtnis für Erinnerungen an Gerüche gegenüber anderer Sinneseindrücke (Engen und Ross, 1973).

Das Konzept des zustandsabhängigen Lernens (Kapitel 1.4.) könnte möglicherweise eine Erklärung für die hohe Potenz von Duftstoffen als Hinweisreizen darstellen. Während Aquisition und Abruf einer Information erzeugt die Präsenz eines Duftes einen gleichartigen emotionalen Zustand. Durch die Wiederherstellung des inneren Kontextmusters beim Abruf kann demzufolge die Erinnerungsleistung erhöht werden. Dieser Ansatz passt zu den Studienergebnissen von Cann und Ross (1989), die zeigten, dass ein Duft sogar unabhängig von seiner emotionalen Wertigkeit die Funktion als *retrieval cue* einnimmt.

Nicht die Valenz eines Duftes, sondern seine Nonkonformität in der Lernsituation lässt den Geruchsstoff als Umgebungsreiz erst effektiv werden (Herz, 1997b). Gerüche, die unbekannt sind oder im Kontext inadäquat erscheinen, werden leichter mit neuen Situationen und Lernmaterial assoziiert und erfüllen ihre Aufgabe als Abrufhilfe (Schab, 1990; Herz,

1997a). Dabei führt die gesteigerte Aufmerksamkeit gegenüber dem Duft über eine höhere Verarbeitungstiefe zur besseren Gedächtnisleistung (Jacoby und Craik, 1979).

Zusammenfassend nehmen Gerüche als Abrufhilfen im Vergleich mit anderen Sinnesreizen eine gleichwertige Stellung ein (Herz und Cupchik, 1992). Warum olfaktorische Stimuli für die Präsentation im Schlaf besonders geeignet sind, wird nachfolgend beschrieben.

1.5.1. Einfluss von Gerüchen auf Schlaf und Traum

Die Darbietung von Duftstoffen im Wachzustand führt zu Veränderungen kardiovaskulärer und respiratorischer Parameter und darüber hinaus zur Beeinflussung der EEG-Aktivität, die ebenfalls im Schlaf beobachtet wurden (Lorig, 1987; Badia, 1990). Vermehrte Weckreaktionen oder Veränderungen der Atmung durch die Geruchsdarbietung im Schlaf traten nicht auf (Badia, 1990). Carskadon und Herz (2004) untersuchten die Wahrnehmungsschwellen eines angenehmen und eines unangenehmen Duftes in verschiedenen Schlafstadien. Der angenehme Duft konnte die Versuchspersonen lediglich in Stadium 1 wecken. Weckreaktionen nach Darbietung des intensiven, unangenehmen Geruchs traten inkonsistent in Stadium 2 und im REM-Schlaf auf, im Tiefschlaf führte selbst die maximale Konzentration des Duftstoffs zu keiner Aufwachreaktion. Bei beiden Gerüchen zeigte sich die Tendenz, dass die Wahrnehmungsschwellen in Schlafstadium 2 und im REM-Schlaf niedriger waren als in Stadium 4.

Ein anderer Anhaltspunkt für die Wirkung von Gerüchen auf den Schlaf ist ihre Inkorporation in Traum inhalte. In einer im häuslichen Umfeld durchgeführten Studie schilderten lediglich etwa 1% der Versuchsteilnehmer spontane Geruchs- und Geschmacksempfindungen in ihren Träumen (Zadra, Nielsen und Donderi, 1998), während unter experimentell kontrollierten Bedingungen sogar 19% der Probanden über den Einbau der Gerüche in den Traum inhalt berichteten (Trotter et al., 1988). In diesem Zusammenhang wurde der qualitative Einfluss olfaktorischer Reize auf REM-Träume untersucht. Dabei fiel auf, dass unangenehme Duftstoffe in signifikant geringerem Maß in Träume integriert wurden als angenehme (11% vs. 27%). Eine aktuelle Studie stellte eindrucksvoll dar, dass die Valenz eines Duftstoffes die emotionale Qualität eines Traumes, nicht aber den Traum inhalt signifikant beeinflussen kann (Schredl und Stuck, 2009).

Schlussfolgerung dieser experimentellen Arbeiten ist, dass Gerüche während des Schlafes zwar unterschwellig wahrgenommen werden, allerdings keinen störenden Einfluss auf den Schlaf darstellen.

1.6. Experimente zu geruchsinduzierten Reaktivierungen im Tiefschlaf

Grundlage dieser Arbeit bilden zwei Experimente, die geruchsinduzierte Reaktivierungen von Gedächtnisspuren für deklarative und motorisch-prozedurale Gedächtnisaufgaben im Tiefschlaf untersuchten (Rasch et al., 2007). Ziel dieser Experimente war es, einen kausalen Zusammenhang zwischen Reaktivierungen im Tiefschlaf und der gedächtniskonsolidierenden Wirkung des Schlafes zu belegen. Ein Beweis hierfür wäre die externe Manipulation der Gedächtnisspur im Tiefschlaf durch die erneute Darreichung eines zuvor mit dem Gedächtnisinhalt assoziierten Duftes. Über eine geruchsinduzierte Reaktivierung wäre die Förderung der Konsolidierung zu erwarten, die eine verbesserte Erinnerungsleistung zur Folge hat.

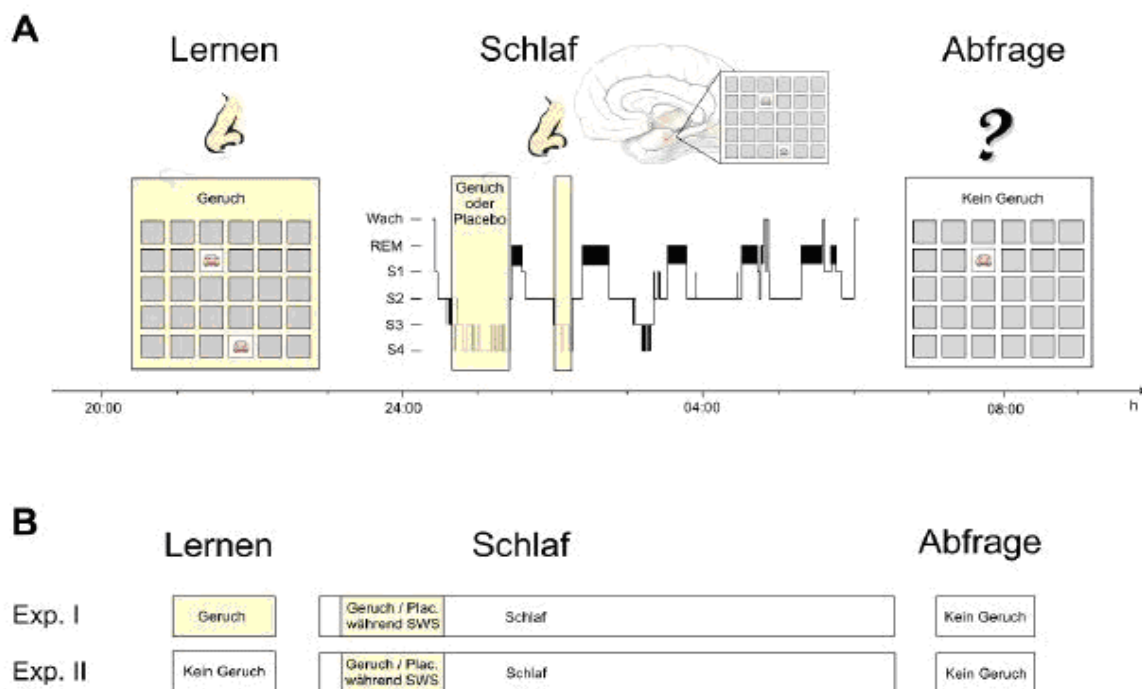


Abb. 4 : (A) Versuchsablauf von Experiment I anhand der deklarativen, hippocampusabhängigen Gedächtnisaufgabe (visuell-räumlicher Gedächtnistest). Während des Lernens erfolgte die Geruchsdarbietung, in den Tiefschlafphasen der folgenden Nacht wurde entweder erneut der Duft oder eine Placebosubstanz präsentiert. Die entsprechend andere Substanz wurde den Probanden in einer zweiten Versuchsnacht dargeboten. Der Abruf am Morgen fand jeweils ohne Duftapplikation statt. (B) Modalitäten der Gedächtnisexperimente im Gesamtblick: In Experiment I erfolgte die Duftpräsentation während der Lernphase, während in Experiment II ein Duft nur während der Tiefschlafphasen, nicht aber während des Lernintervalls am Abend dargeboten wurde (Aus: Rasch et al., 2007).

In diesem Sinn erfolgte in Experiment I die Assoziation zwischen einem Geruch, der während der Lernphase am Abend präsent war, und dem Lernmaterial. Der Geruch war somit ein Kontextreiz für die neu erlernte Gedächtnisspur. In der folgenden Nacht wurde der gleiche Geruch in der Tiefschlafphase dargeboten mit der Intention die neuronale Gedächtnisspur zu reaktivieren und eine gesteigerte Behaltensleistung bei der Abruftestung am nächsten Morgen zu erreichen. Der Abruf fand ohne eine erneute Duftpräsentation statt. Als Maß für den gedächtniskonsolidierenden Prozess wurde die Änderung der Erinnerungsleistung zwischen abendlicher Lernphase und morgendlicher Abruftestung herangezogen. Nach wiederholter Darbietung des assoziierten Duftes im Tiefschlaf konnte in Experiment I eine verbesserte Lernleistung für die deklarative, hippocampusabhängige Gedächtnisaufgabe beobachtet werden. Die geruchlose Placebosubstanz bewirkte keinen Effekt. Unbeeinflusst von dem olfaktorischen Hinweisreiz blieb dagegen die motorisch-prozedurale Gedächtnisaufgabe. Zum Ausschluss eines unspezifischen Eigeneffektes des Duftes durch die Aktivierung des olfaktorischen Systems wurde Experiment II durchgeführt. Das abendliche Lernen erfolgte ohne die Darbietung eines Geruchs. Erst in den Tiefschlafphasen der folgenden Nacht wurde der Duft appliziert und bewirkte keinen Lernzuwachs des deklarativen und prozedualen Wissens am folgenden Tag.

Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ein Duft, der in der Lernphase präsent war, die deklarative, hippocampusabhängige Gedächtnisspur im anschließenden Tiefschlaf experimentell reaktivieren kann und somit die Konsolidierung des neuen Gedächtnisinhaltes fördert. Bedingung für diesen Effekt ist die beim Lernen ausgebildete Assoziation zwischen Geruch und Gedächtnisspur. In diesem Experiment unterliegen nur hippocampusabhängige Gedächtnisinhalte einer Reaktivierung. Hiermit werden die Hypothesen vieler vorangegangener Studien und das Modell für die deklarative Gedächtniskonsolidierung (Kapitel 1.1.2.), das hippocampale Reaktivierungen im Tiefschlaf als Ursache für die deklarative Gedächtniskonsolidierung darstellt, gestützt.

1.7. Fragestellung

Gesichert ist, dass im Schlaf Reaktivierungen von Zellverbänden erfolgen, die bereits bei der Enkodierung des Lernmaterials im Wachzustand aktiv waren. Lange war die Frage ungeklärt, ob diese Reaktivierungen die interne, „off-line“ Verarbeitung der neuronalen Spur widerspiegeln, wodurch die Festigung der Information und ihr gesteigerter Abruf am folgenden Tag erklärbar wären. Erstmals konnte experimentell ein funktioneller

Zusammenhang zwischen Reaktivierungen im Tiefschlaf und deklarativen Gedächtnisinhalten bewiesen werden. Der Nachweis gelang über eine Beeinflussung der Gedächtnisspur im Tiefschlaf durch einen assoziierten externen Stimulus, einen olfaktorischen Reiz. Reaktivierungen im Tiefschlaf führten ausschließlich zur Konsolidierung von hippocampusabhängigen Gedächtnisspuren (deklarative Gedächtnisaufgaben), im Gegensatz dazu wurde Lernmaterial (z.B. prozedurale Aufgaben), an dessen Erwerb der Hippocampus weitestgehend unbeteiligt ist, nicht manipuliert.

Einer anderen Schlafphase, dem REM-Schlaf, wird ebenfalls eine außerordentliche Stellung bei der Gedächtnisbildung zugesprochen. In der Literatur bestehen ebenfalls Indizien für Reaktivierungen im REM-Schlaf (Maquet, 2000; Peigneux, 2003) und für ihre experimentelle Manipulierbarkeit (Hars und Hennevin, 1985, 1987).

In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden, ob Gerüche, als externe Hinweisreize mit dem Lernmaterial bei der Aquisition im Wachzustand verknüpft, bei ihrer erneuten Darbietung in der folgenden REM-Schlafphase, die Reaktivierungen der neu gespeicherten Information initiieren und somit die Gedächtnisspur konsolidieren. Als Maß für den nächtlichen Konsolidierungsprozess wird die Lernverbesserung der getesteten Gedächtnisaufgaben am folgenden Morgen herangezogen.

Die zentrale Frage dieser Arbeit ist, ob durch die erneute Präsentation eines mit der Gedächtnisspur assoziierten Duftes im REM-Schlaf Reaktivierungen initiiert werden, die im ursächlichen Zusammenhang mit der Konsolidierung im Schlaf stehen. Die Erinnerungsleistung nach dem Schlafintervall würde durch eine Reaktivierung der Gedächtnisspur im REM-Schlaf via eines in der Lernphase mit dem Lernmaterial assoziierten Geruchs gesteigert werden.

Anders als der Tiefschlaf, der die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisspuren bewirkt, wird dem REM-Schlaf eine enge Korrelation zu prozeduralen (hippocampusunabhängigen) Lernaufgaben beigemessen. Auf dieser Grundlage spezifiziert sich die Hypothese des Experimentes: Geruchsassoziierte Reaktivierungen im REM-Schlaf fördern insbesondere die prozedurale Erinnerungsleistung.

Ergänzend soll untersucht werden, ob der olfaktorische *Cue* in REM-Träume eingebunden wird.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchspersonen

Die Studie wurde an 18 gesunden, jungen Probanden im Alter zwischen 22 und 28 Jahren (Mittelwert: $24,4 \pm 1,8$ Jahre) durchgeführt. Es nahmen 10 Frauen und 8 Männer teil. Aufgrund von technischen Problemen erhielt eine weibliche Probandin keinen Geruchsstimulus. Sie wurde von der Auswertung ausgeschlossen. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck mit dem Aktenzeichen: 04-114 genehmigt.

Die Probanden wurden vor Beginn des Experimentes über die Versuchsbedingungen ausführlich aufgeklärt und bestätigten ihre Teilnahme mit einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Teilnehmen durften ausschließlich gesunde Nichtraucher ohne bekannte Allergien und ohne akute oder chronische Erkrankungen der Atemwege insbesondere im Hinblick auf eine ungestörte Geruchswahrnehmung. Zum Ausschluss von neurologischen, psychiatrischen, kardiovaskulären und endokrinen Erkrankungen wurde ein anamnestischer Fragebogen ausgefüllt. Die Probanden hatten bis sechs Wochen vor dem Experiment eine durchschnittliche Schlafdauer von 7-9 Stunden pro Tag und keine Arbeit im Nacht- oder Schichtdienst geleistet, die zu Störungen des Wach-Schlaf-Rhythmus hätten führen können. Ein Geruchsdiskriminationstest mit dem im Experiment verwendeten Duftstoff sollte eine Mindestgeruchswahrnehmung als Teilnahmebedingung sicherstellen. Die Versuchsteilnehmer wurden angehalten am Morgen der Versuchsnächte gegen 7:00 Uhr aufzustehen, keinen Schlaf am Tage zu halten und nach 14 Uhr keine koffeinhaltigen Getränke mehr zu sich zu nehmen. Nach den Versuchsnächten erhielten die Probanden eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

2.2. Olfaktorischer Stimulus

Als olfaktorischer Stimulus wurde die Substanz Phenylethylalkohol (99%, Sigma Aldrich) in einer Lösung mit 1,2 Propanediol auf eine Konzentration von 1:100 verdünnt. Die reine Substanz 1,2 Propanediol wurde als geruchlose Trägersubstanz (Placebo) verwendet. Phenylethylalkohol gilt als „Standardsubstanz“ für die Duftklasse „blumig“, die vom Menschen mit der Geruchsqualität „Rose“ beschrieben wird (Amoore, 1952). Dieser

Geruchsstoff stimuliert insbesondere den Riechnerv, wobei eine Reizung des Nervus trigeminus in der Nasenschleimhaut als sehr gering beschrieben wird (Doty et al., 1978).

2.3. Geruchspräsentation

Der Geruchsstoff wurde mittels eines 12 Kanal-computergesteuerten Olfaktometers, das nach dem Design von Lorig et al. (2000) konstruiert wurde, den Versuchspersonen während der Lernphase am Abend und während des folgenden REM-Schlafes dargeboten. Eine Vakuumpumpe aus dem Nebenraum führte gefilterte Raumluft über einen geruchsneutralen Teflonschlauch zum Olfaktometer, in dem sich der Luftstrom teilte. Eine Hälfte der Luft passierte zur visuellen Erfassung des Luftstromes ein Schwebekörperdurchflussmessgerät (Krohne Messtechnik GmbH & Co.KG, Duisburg, Deutschland) und erreichte über einen 4m langen Teflonschlauch eine leere Gaswaschflasche im Versuchsraum. Über einen anschließenden 1m langen Schlauch gelang auf diesem Weg kontinuierlich 50% der von der Vakuumpumpe geförderten Raumluft zur Versuchsperson mit dem Ziel, Empfindungs- und Temperaturunterschiede möglichst gering zu halten.

Parallel dazu floss die andere Hälfte der Raumluft gleichfalls durch ein Schwebekörperdurchflussmessgerät. Elektronische computergesteuerte Ventile leiteten den Luftstrom in der stimulationsfreien Zeit in eine leere Gaswaschflasche. Von dort aus gelangte ebenso unveränderte Raumluft zum Probanden. Während der Stimulation erreichte der Luftstrom über ein Umschalten computergesteuerter Ventile entweder das Gefäß mit dem Duftstoff (in einer Konzentration von 1:100) oder mit der geruchslosen Trägersubstanz. Zusammen mit dem kontinuierlichen parallel geschalteten Raumluftstrom erreichte der Duft während der Stimulation den Probanden. Der zugeführte Luftstrom wurde während der Nacht konstant bei 3 l/Min. gehalten. Pumpe und Olfaktometer befanden sich außerhalb, die Gaswaschflaschen innerhalb des Versuchsraums. Von Letzteren aus führte ein 1m langer Teflonschlauch zu einer CPAP-Maske (Respironics®, Inc., USA), die die Nase der Versuchsperson unvollständig umschloss. Von der Originalmaske wurde der geruchsintensive Latexabdichtungsring entfernt. Normales Atmen war während des Schlafes somit uneingeschränkt möglich und Kohlenstoffdioxidrückatmung ausgeschlossen. Im gesamten Versuchsaufbau wurden möglichst geruchsneutrale Materialien verwendet.

Die Stimulation folgte einem wechselnden Muster von jeweils 30 Sekunden andauernden An- und Aus-Phasen zur Verminderung der Geruchsadaptation, die bei kontinuierlicher Präsentation eintreten würde (Engen, 1973). Bei ersten Zeichen des

Schlafstadienwechsels, Erwachen oder Bewegungen der Versuchsperson wurde die Stimulation sofort gestoppt.

Als Vorteil dieses Versuchsaufbaus konnten schnelle Wechselzeiten von 300-500ms zwischen ein- und ausgeschalteter Stimulation erreicht werden. Sowohl die computergesteuerte Geruchsstimulation als auch alle weiteren computerunterstützten Tests in dieser Studie wurden durch das Programm E-Prime 1.1 (SP3, Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) ausgeführt.

2.4. Versuchsablauf

Die Probanden wurden zu drei Experimentalnächten ins Schlaflabor einbestellt. Zur Gewöhnung an die Laborumstände, das Schlafen mit Elektroden zur polysomnographischen Aufzeichnung und einer nasalen Maske, musste eine Probenacht durchgeführt werden. Die beiden folgenden Experimentalnächte fanden in einem zeitlichen Abstand von mindestens 14 Tagen statt, um eventuelle Interferenzen der beiden Nächte auszuschließen.

Das Versuchsdesign entsprach einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie. In einer der Versuchsnächte wurde den Probanden der olfaktorische Stimulus Phenylethylalkohol (99%, Sigma Aldrich) gelöst in 1,2 Propanediol und in der anderen Nacht die reine Trägersubstanz 1,2 Propanediol als Placebo, jeweils in den REM-Schlafphasen über eine CPAP-Maske, präsentiert.

Versuchsablauf:

21:00	Geruchsdiskriminationstest und Befestigung der Elektroden
21:45	Beginn der Versuchsphase: Fragebogen zur Befindlichkeit, Reaktionszeittest, computergesteuerter Geruchsdiskriminationstest
22:00	Beginn der Gedächtnistests: visuell-räumliche Lokalisationsgedächtnisaufgabe (Memory)
22:15	Fingersequenztest
22:30	Paar-assoziertes Lernen
22:50	Ende der Lernphase: Stimmungsfragebogen, Reaktionszeittest, computergesteuerter Geruchsdiskriminationstest
23:15	„Licht aus“: Nach 3 Stunden Schlaf Beginn der Duftstimulation während der REM-Schlafphasen; Gesamtschlafphase 7,5 Stunden
6:45	Wecken und Ausfüllen des Fragebogens zur Schlafqualität

7:15	Abfrage der Gedächtnistests (vor und nach Abfrage Ausfüllen des Befindlichkeitsfragebogens und Reaktionszeittests)
7:45	Ende

Die Experimentalnächte begannen um 21:00 Uhr mit einem vom Versuchsleiter durchgeführten Geruchsdiskriminationstest. Anschließend wurden die Elektroden zur standardisierten polysomnographischen Ableitung, ein nasaler Luftflussmesser (Sleepmate®, Sleepmate Technologies, VA USA) und die nasale CPAP-Maske angelegt. Gegen 22:00 Uhr startete die Lernphase mit dem standardisierten Stimmungsfragebogen und der Reaktionszeitmessung. Diese beiden Tests fanden jeweils zu Beginn und am Ende der abendlichen Lern- und morgendlichen Abrufphase statt. Darauf folgend wurde zur Kontrolle des oben beschriebenen Versuchsaufbaus ein weiterer, diesmal computergesteuerter Geruchsdiskriminationstest, durchgeführt. Die Enkodierungsphase mit einem visuell-räumlichen Lokalisationsgedächtnistest schloss sich an, gefolgt von einem Fingersequenzttest und dem Lernen einer Wortpaarassoziationsliste (Paar-assoziertes Lernen).

Den Versuchspersonen wurde in beiden Experimentalnächten während der abendlichen Lernphasen der Duft präsentiert mit der Absicht, zwischen dem frischen Gedächtniseintrag und dem olfaktorischen Stimulus eine Assoziation auszubilden. Ein erneuter Geruchsdiskriminationstest schloss sich den Gedächtnistests am Abend an. Um 23:15 Uhr legten sich die Probanden schlafen. Für das Retentionsintervall zwischen Aquisition und morgendlichem Abruf war eine Schlafdauer von 7,5 Stunden in allen drei Nächten vorgesehen. Der Einschlafzeitpunkt variierte individuell nach den Gewohnheiten der Versuchspersonen und konnte den zeitlichen Versuchsplan verschieben. Während des Schlafes wurde eine polysomnographische Aufzeichnung durchgeführt.

Nach etwa 3 Stunden Schlaf wurde den Probanden während der REM-Schlaf-Phasen, die der Versuchsleiter zeitgleich auf einem Bildschirm identifizierte, ein olfaktorischer Stimulus entweder in Form von Duft oder Placebo dargeboten. Weder dem Versuchsteilnehmer noch dem -leiter war bekannt, in welcher der Experimentalnächte die Duftstimulation erfolgte.

Sofort nach dem Wecken am Morgen füllten die Probanden einen standardisierten Fragebogen zur Schlafqualität der vergangenen Versuchsnacht aus.

Die morgendliche Abfrage erfolgte in einem separaten Nebenraum ohne jegliche Geruchspräsentation. So sollte ausgeschlossen werden, dass zum Einen dieselbe Umgebung

wie in der Enkodierungsphase und zum Anderen Rückstände des in der Nacht verabreichten Duftes im Raum den Abruf manipulieren können.

Der Vergleich zwischen Kontroll- und Versuchsbedingung sollte durch die messbare Beeinflussung der Abrufleistung Aufschluss geben über den Effekt der olfaktorischen Stimulation auf die nächtliche REM-Schlaf-Konsolidierung.

2.5. Fragebögen

2.5.1. Fragebogen zur Befindlichkeit

Zur Testung der Befindlichkeit füllten die Versuchspersonen vor und nach der jeweiligen Lern- und Abrufphase einen standardisierten mehrdimensionalen Stimmungsfragebogen MDBF-Kurzform A (Steyer et al., 1994; Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen) aus. Auf einer Skala von 1 (~überhaupt nicht) bis 5 (~sehr zutreffend) sollten hinsichtlich des persönlichen Empfindens Adjektive wie „zufrieden, ausgeruht, schlapp, munter, etc.“ beurteilt werden. Nach standardisierten Auswertungsmerkmalen ermöglichte der Fragebogen die Bestimmung der aktuellen psychischen Befindlichkeit nach drei bipolaren Kriterien: wach-müde, gut-schlecht, ruhig-unruhig.

2.5.2. Fragebogen zur Schlafqualität

Die subjektive Beurteilung der Versuchsnacht erfolgte durch die Beantwortung eines Fragebogens zur Schlafqualität (SF-A-R) direkt nach dem morgendlichen Erwachen. Hierbei werden die Einschlafphase (z.B. Einschlaf latenz), der Schlaf im Verlauf der Nacht (Unterbrechungen, vegetative Begleitparameter) und die Stimmung vor und nach dem Schlaf berücksichtigt. In Hinblick auf die Traumwahrnehmung sind Fragen bezüglich Erinnerung und Inhalt, sowie die emotionale Valenz der reminiszierten Träume eingeschlossen.

2.6. Reaktionszeittest

Der Reaktionszeittest ist ein Instrument der Vigilanzmessung. Die Probanden hatten die Aufgabe, so schnell wie möglich eine Taste zu drücken, sobald auf einem Computermonitor ein großer roter Kreis erschien (Little et al., 1998). Insgesamt gab es 40 Durchgänge, bei denen jeweils zu Beginn in der Mitte eines weißen Bildschirms ein kleines

Kreuz für 500-1000ms sichtbar wurde. In 35 Durchgängen erschien innerhalb dieser Zeitspanne der rote Kreis und sollte von einem Tastendruck gefolgt werden, in 5 Fällen blieb der Stimulus aus.

2.7. Geruchsdiskrimination und Geruchsbewertung

In allen drei Nächten führten die Versuchsteilnehmer einen Geruchsdiskriminationstest durch. Dazu rochen die Probanden jeweils an zwei optisch neutralen, zu gleichen Mengen gefüllten Langhalsflaschen. Eine enthielt das Lösungsmittel 1,2-Propanediol, das als Trägersubstanz bzw. Placebo verwendet wurde, die andere Flasche war gefüllt mit einer Lösung aus 1,2-Propanediol und der Substanz Phenylethylalkohol (99%, Sigma Aldrich) in verschiedenen Konzentrationen. Im Geruchsdiskriminationstest musste eine Konzentration von mindestens 1:1000 jeweils fünf Mal von der Placeboflasche unterschieden werden. Nichterkennen einer niedrigeren Konzentration galt als Ausschlusskriterium für die Versuchsteilnahme.

In der Probenacht sollte der Proband zusätzlich die Substanz Phenylethylalkohol in einer dargebotenen Konzentration von 1:100 identifizieren und sie auf einer ansteigenden Skala von 1 bis 10 nach Intensität, Valenz, Erregung und Stechungsgrad beurteilen.

2.8. Gedächtnistests

2.8.1. Visuell-räumliche Lokalisationsaufgabe (Memory)

Die visuell-räumliche Lokalisationsaufgabe, bekannt als das Gedächtnisspiel „Memory“, umfasste 15 Bildpaare, auf denen verschiedene, farbige Illustrationen von Tieren (z.B. Elefant, Schmetterling) und alltäglichen Objekten (Stuhl, Auto) abgebildet waren. Während des gesamten Versuchs waren die 30 verdeckten Bildkarten für den Probanden schachbrettartig angeordnet, als graue Quadrate auf einem Computerbildschirm („Rückseite der Karten“) sichtbar. Zwei unterschiedliche Versionen mit verschiedenen Bildern und Anordnungen wurden konstruiert und den Versuchsteilnehmern in balancierter Reihenfolge jeweils in der ersten oder zweiten Versuchsnacht zugeteilt.

Während der Enkodierung der Kartenpositionen wurde die erste Karte eines Bildpaares für jeweils eine Sekunde präsentiert, daraufhin erschienen beide zusammenpassenden Bildkarten für 3 Sekunden auf dem Monitor. Während dieser Zeitspanne

erhielt der Proband den Geruch über die Nasenmaske. Bis zur Präsentation des nächsten Kartenpaares verging ein 3 Sekunden dauerndes stimulationsfreies Intervall. Alle Karten wurden auf diese Art zwei Mal in einer randomisierten Abfolge dargestellt.

Direkt nach der Lernphase erfolgte die Trainingseinheit. Die erste Karte eines Bildpaares wurde eingeblendet mit der Aufgabe für den Versuchsteilnehmer, die Lokalisation der anderen zugehörigen Bildkarte mit einem Mauspfel auf dem Bildschirm zu markieren.

Die Teilnehmer erhielten eine visuelle Rückmeldung über die Richtigkeit ihrer Antwort. Sowohl bei falscher, als auch bei zutreffender Antwort wurden beide Bildkarten in ihrer korrekten Anordnung für weitere 2 Sekunden gezeigt, um eine erneute Enkodierung der Kartenlokalisierung zu ermöglichen. Dieses Training wiederholte sich bis der Versuchsteilnehmer das Kriterium 60% korrekter Antworten erreicht hatte. Während der Lern- und Trainingseinheit atmete der Proband den Duft jeweils von Beginn der ersten Karte bis zum Verdecken des zusammengehörigen Kartenpaares ein.

In Abwesenheit des Versuchsleiters fand die morgendliche Abfrage in einem ruhigen Nebenraum ohne Geruchspräsentation statt. Es erfolgte nur ein einziger Abrufdurchgang in der gleichen Kartenreihenfolge wie am Abend zuvor.

Als abhängige Variable zur Ermittlung des Lernzuwachses vom Vorabend zum Morgen galt die Anzahl der korrekt erinnerten Bildpaare bei der morgendlichen Abfrage im Verhältnis zu den korrekt erinnerten Bildpaaren der Enkodierung am Vorabend. Ergebnisse von über 100% konnten von den Probanden erreicht werden, falls diese am Morgen mehr Bildpaare als am Abend erinnern konnten.

2.8.2. Fingersequenztest

Der Fingersequenztest (Walker et al., 2003) ist ein Instrument zur Erfassung der motorisch-prozeduralen Gedächtnisleistung. Der Versuchsteilnehmer wurde aufgefordert auf der Computertastatur mit seiner nicht dominanten Hand eine vorgegebene Tastensequenz mit fünf Ziffern (4-1-3-2-4 und 4-2-3-1-4), die auf dem Bildschirm sichtbar waren, innerhalb von 30 Sekunden so schnell und korrekt wie möglich zu drücken. Während dieses Übungsintervalls gelang über die Nasenmaske der Geruch zum Versuchsteilnehmer. In der anschließenden ebenfalls 30 Sekunden andauernden Pause wurde der Duftstrom unterbrochen. Der Test schloss insgesamt zwölf dieser Blöcke ein.

Als Rückmeldung bestätigte ein weißes Sternchen auf dem Bildschirm dem Versuchsteilnehmer den Druck einer Taste. Die Richtigkeit seiner Eingabe wurde nicht

mitgeteilt. Am Ende der jeweils 30 Sekunden dauernden Übung wurden dem Probanden auf dem Bildschirm die Geschwindigkeit (durch die Anzahl der komplett gedrückten Tastensequenzen) und die Fehlerrate (durch die Anzahl der vollständig korrekt gedrückten Tastenkombinationen) angezeigt.

Im Rahmen der Auswertung galt der Durchschnittswert der korrekt gedrückten Sequenzen der letzten 3 Testblöcke als Maß für die abendliche Lernleistung. Der morgendliche Abruf umfasste insgesamt nur 3 Testblöcke aus deren Durchschnittswert eine Differenz zur abendlichen Lernleistung berechnet wurde. Die Differenz wird als Grad der Konsolidierungsleistung betrachtet. Bereits vorangegangene Studien wiesen für diese Aufgabe einen positiven Schlafeffekt nach (Fischer et al, 2002; Stickgold, 2005).

2.8.3. Paar-assoziertes Lernen

Paar-assoziertes Lernen kann zur Prüfung des deklarativen Gedächtnisses eingesetzt werden. Für diesen Test wurden vierzig semantisch verknüpfte Wortpaare (Substantive) nacheinander auf einem Computerbildschirm eingeblendet (Mönch-Nonne, Sumpf-Moor, etc.)

Zwei verschiedene Versionen dieser Wortpaarassoziationslisten wurden innerhalb des Probandenkollektivs in balancierter Reihenfolge verteilt und jeweils in der ersten oder zweiten Versuchsnacht eingesetzt. Während der Enkodierung erschien jeweils ein Wortpaar für 3 Sekunden auf dem Bildschirm, bereits 500ms zuvor begann die Duftapplikation und überdauerte das Enkodierungsintervall. Eine Pause von 2,5 Sekunden ohne Geruchsdarbietung schloss sich an.

Direkt im Anschluss an den einmaligen Durchgang folgte die Abfrage der Wortliste. Das Hinweiswort des Paares erschien auf dem Bildschirm und der Proband hatte die Aufgabe, den korrespondierenden Begriff verbal zu ergänzen. Die Geruchspräsentation begann wieder 500ms vor Erscheinen des ersten Wortes und stoppte erst, wenn der Proband eine Antwort gab. Unabhängig von der Antwort war das korrekte Wortpaar erneut für 1 Sekunde auf dem Bildschirm sichtbar. Eine 2,5 Sekunden dauernde Duft- und Präsentationspause folgte.

Die Lernphase endete, wenn der Proband zum Abschluss eines Abfragedurchgangs insgesamt das Kriterium erreichte, mindestens 60% korrekter Antworten (24 Wortpaare), gegeben zu haben.

Als abhängige Variable zur Bewertung des Lernzuwachses vom Vorabend zum Morgen wurde das Verhältnis der korrekt erinnerten Worte am Ende der abendlichen Lernphase zu

den korrekt erinnerten Worten nach der morgendlichen Abrufphase gewählt. Dieser Wert konnte 100% überschreiten, falls am Morgen mehr Worte erinnert werden konnten als am Vorabend.

2.9. Polysomnographische Schlaf-Registrierung

Zur polysomnographischen Schlafregistrierung wurden das Elektroencephalogramm (EEG), das horizontale und vertikale Elektrooculogramm (EOG) und das Elektromyogramm (EMG) des jeweiligen Probanden abgeleitet.

Die Ein- und Ausatemungsgeschwindigkeit des Probanden wurde über einen nasalen Luftflussmesser aufgezeichnet und wie die polysomnographische Registrierung abgebildet. Für eine papierlose Aufzeichnung der Daten wurde das analoge EEG-Signal über einen Verstärker zum Analog-Digital-Wandler geleitet. Dadurch konnte eine digitale Speicherung und Auswertung, sowie die Bildschirmpräsentation mittels des Programms Spike 2 5.0 ermöglicht werden. Das an das EEG-Gerät gekoppelte Steuerungsprogramm E-Prime 1.1 sendete bei Geruchsstimulation einen Trigger an den EEG-Verstärker, der gleichzeitig in der aufgezeichneten Schlafregistrierung die Stimulation für den Versuchsleiter sichtbar machte. Für die Ableitung wurden zehn Napfelektroden aus Silber / Silber-chlorid auf speziellen Stellen der Kopfhaut der Probanden fixiert.

Zwei zentrale Elektroden, die sich in Position C3 und C4 des Kortex befanden, wurden gegen die Referenzelektrode am knöchernen Nasenrücken unipolar abgeleitet. Eine Erdungselektrode wurde auf der medianen Stirn im Bereich des Haaransatzes angebracht. Die vertikale elektrooculographische Registrierung erfolgte über zwei bipolar abgeleitete Elektroden oberhalb und unterhalb des rechten Orbitarandes, die horizontale Ableitung über zwei Elektroden je rechts und links des lateralen Kanthus. Zwei bipolar gegeneinander abgeleitete Napfelektroden, die oberhalb submentaler Muskelareale klebten, dienten der Registrierung des Elektromyogramms.

Zunächst wurden die ausgewählten Stellen des Kopfes mit einer alkoholischen Lösung entfettet und mit einer abrasiven Paste (everi®, Spes medica, Italien) aufgeraut, um den Widerstand der Kopfhaut zu senken. Die beiden parietalen Elektroden wurden auf der behaarten Kopfhaut mit einer Elektrodenpaste (EC2 Electrode cream®, Genuine Grass, Astro-Med, Inc., Italien) und die Gesichtselektroden mittels eines Elektrodengels (Lectron III-Gel, GBV-gelimed, Deutschland) und Pflasterstreifen fixiert. Abschließend erfolgte die

Widerstandsmessung der Elektrodenpaare gegeneinander mittels eines Ohmmeters. Der Wert von $4k\Omega$ durfte dabei nicht überschritten werden.

2.10. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse aller Messdaten erfolgte durch Einzelvergleiche zwischen Placebo- und Rosenbedingung im REM-Schlaf. Hierzu wurden t-Tests für gepaarte Stichproben (Paarvergleichstest) durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, sind alle Werte als Mittelwert (MW) $\pm$ Standardfehler des Mittelwertes (SEM = Standard Error of Mean) aufgeführt.

Für die statistische Auswertung der Gedächtnistests wurde als Maß der Behaltensleistung die Differenz zwischen abendlicher und morgendlicher Abrufperformance unter Rosenduft bzw. Placebobedingungen bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 16.0. Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert von $<0,05$ festgelegt.

Die Analyse der subjektiven Befindlichkeitsparameter (Stimmung, Wachheit, Aktivierungsgrad), Schlafphasen und der Geruchsdiskrimination erfolgten ebenfalls anhand von t-Tests für abhängige Stichproben, wobei jeweils die Werte der Placebo- und Rosenduftnächte gegenübergestellt wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Visuell-räumliche Lokalisations-Gedächtnisaufgabe (*Memory*)

Zur Auswertung der visuell-räumlichen Lokalisationsaufgabe erfolgte der Vergleich der Anzahl an korrekt erinnerten Kartenpaaren von der abendlichen Lern- zur morgendlichen Abrufphase. Von einem zu erreichenden Maximum von 15 erreichten die Probanden unter Placebobedingungen durchschnittlich eine absolute Anzahl von $9,9 \pm 0,3$ Kartenpaaren (bei Duftapplikation: $10,3 \pm 0,3$) im Lernmodus und erinnerten sich nach dem Behaltensintervall nur noch an $8,8 \pm 0,5$ (Geruch: $9,1 \pm 0,5$).

Zum Erreichen des festgelegten Zielkriteriums, mindestens 60% fehlerfrei angegebener Kartenpositionen bei der Wiedergabe während der Lernphase, wurden erwartungsgemäß keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Versuchsbedingungen für die Anzahl der erforderlichen Enkodierungsdurchgänge gefunden ($t = -0,51$; $p > 0,60$). Die absolute Differenz der erinnerten Kartenpaare zwischen Placebobedingung mit $-1,1 \pm 0,5$ und Geruchsbedingung mit $-1,2 \pm 0,4$ war nicht signifikant ($t = -0,2$; $p > 0,80$) (siehe Tabelle 1; Abbildung 1).

Tabelle 1: Paarweiser statistischer Vergleich mit t-Tests für Memory

		Geruch	Placebo	t	P
Anzahl der Durchgänge Korrekt erinnerte Kartenlokalisationen	Lernen	$2,4 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,5$	-0,51	>0,60
	Lernen	$10,3 \pm 0,3$	$9,9 \pm 0,3$	0,75	>0,40
	Abfrage	$9,1 \pm 0,5$	$8,8 \pm 0,5$	0,32	>0,70
absolute Differenz der Kartenpaare (Abfrage - Lernen)		$-1,2 \pm 0,4$	$-1,1 \pm 0,5$	-0,2	>0,80

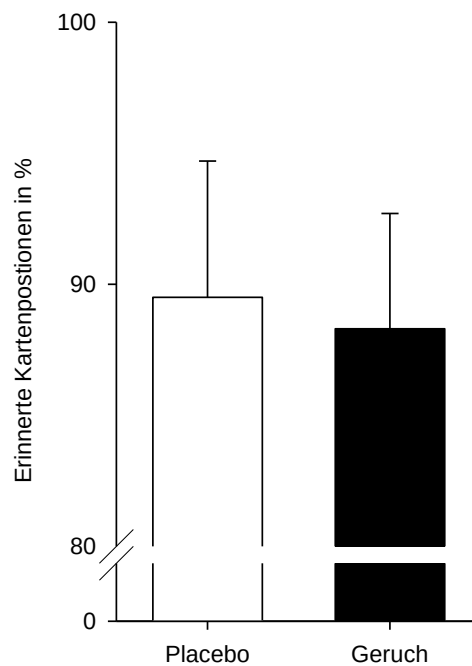


Abb. 5 : Darstellung der Ergebnisse im visuell-räumlichen Gedächtnistest (Mittelwert $\pm$ Standardfehler) nach der Stimulation mit Placebo (weiß) oder Geruch (schwarz) im REM-Schlaf. Angabe der Erinnerungsleistung als prozentualer Anteil der Anzahl korrekt erinnerter Kartenpositionen bei der Enkodierung. Es besteht kein signifikanter Lernzuwachs zwischen Placebo- und Geruchsbedingung.

3.2. Paar-assoziertes Lernen

Die Ergebnisse der Wiedergabeleistungen in den Lernphasen vor beiden Versuchsnächten ergaben, wie erwartet für die Anzahl der erinnerten Wortpaare (Placebo: $28,0 \pm 0,7$; Geruch: $28,1 \pm 0,8$; $t = 0,11$; $p > 0,90$), ebenso wie für die Menge der benötigten Durchgänge (Placebo: $1,3 \pm 0,1$; Geruch: $1,5 \pm 0,2$; $t = 1,46$; $p > 0,10$) zum Erreichen des Lernkriteriums, vergleichbare Werte.

Unter beiden Bedingungen konnten zwar nach dem Behaltensintervall mehr Wortpaare erinnert werden (Placebo: $31,1 \pm 0,5$; Geruch: $31,2 \pm 1,0$), dennoch war die absolute Differenz zwischen morgendlichem Abruf und Wiedergabe in der Lernphase unter Placebo- ($3,1 \pm 0,5$) und Geruchsapplikation ($3,1 \pm 0,6$) identisch ($p > 1,00$). Der Zuwachs an deklarativem Wissen durch Duftstimulation im REM-Schlaf konnte nicht bewiesen werden (siehe Tabelle 2 und Abbildung 6).

Tabelle 2: t-Test für gebundene Stichproben des Paar-assozierten Lernens

		Geruch	Placebo	t	P
Anzahl der Lerndurchgänge¹		1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,46	>0,10
Anzahl der erinnerten Worte	Lernen	28,1 ± 0,8	28,0 ± 0,7	0,11	>0,90
	Abfrage	31,2 ± 1,0	31,1 ± 0,5	0,12	>0,90
absolute Differenz der erinnerten Wortpaare (Abfrage - Lernen)		3,1 ± 0,6	3,1 ± 0,5	0	>1,00

¹Angabe der benötigten Lerndurchgänge bis zum Erreichen des Lernkriteriums (mindestens 60% fehlerfrei angegebene Wortpaare).

Die Signifikanz wurde mittels t-Test für gebundene Stichproben berechnet. Die Erinnerungsleistung ist nach der nächtlichen Stimulation mit Placebo und Geruch identisch.

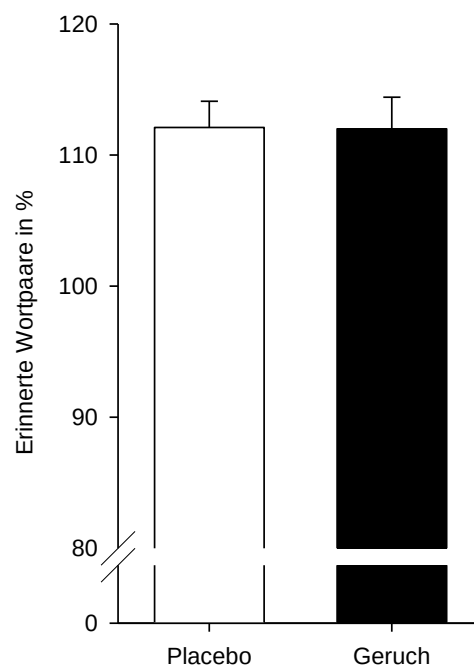


Abb. 6 : Ergebnisse des Wortpaarassozierten Lernens nach Stimulation mit Placebo (weiß) und Geruch (schwarz) während des REM-Schlafes. Angabe der Erinnerungsleistung als prozentualer Anteil der Anzahl korrekt erinnerten Wortpaare bei der Enkodierung. Zwischen Placebo- und Geruchsbedingung zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.3. Fingersequenzttest

Die Bestimmung der prozeduralen Gedächtnisleistung basierte auf der Messung der Parameter Geschwindigkeit und Fehlerrate in der Lernphase und der entsprechenden Abruftestung am Morgen. Zum Einen wurde die mittlere Anzahl an korrekt durchgeführten Sequenzen, die in 30 Sekunden dauernden Enkodierungsintervallen in den letzten 3 Durchgängen (Geschwindigkeit) fehlerfrei gedrückt wurden, zum Anderen die Fehlerrate in Prozent in den selben Intervallen gemessen.

Um die Behaltensleistung als Maß des Konsolidierungsprozesses zu erfassen, wurde die Differenz der Geschwindigkeiten und Fehlerraten bei der Abruftestung in Relation zur Wiedergabeleistung in der Lernphase gesetzt. Die Differenzbildung der Geschwindigkeiten nach nächtlicher Placebo- ($2,4 \pm 0,5$) versus Duftapplikation ($2,2 \pm 0,6$) und der Fehlerraten (Placebo: $-1,2 \pm 1,2$ %; Geruch: $0,2 \pm 1,4$ %) waren nicht signifikant (siehe Tabelle 3, Abbildung 3 und 4). Ein geruchsinduzierter Lernzuwachs konnte nicht gezeigt werden.

Tabelle 3: t-Test für gebundene Stichproben des Fingersequenzttests

		Geruch	Placebo	t	P
Geschwindigkeit¹	Lernen	$19,8 \pm 1,4$	$19,3 \pm 1,2$	0,96	>0,30
	Abfrage	$21,9 \pm 1,7$	$21,6 \pm 1,5$	0,37	>0,70
Fehlerrate [%]²	Lernen	$5,5 \pm 0,00$	$6,2 \pm 0,00$	-0,36	>0,70
	Abfrage	$5,7 \pm 0,00$	$5,1 \pm 0,00$	0,42	>0,60
Differenz der Geschwindigkeiten (Abfrage - Lernen)		$2,2 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,5$	-0,29	>0,70
Differenz der Fehlerraten in [%]		$0,2 \pm 1,4$	$-1,2 \pm 1,2$	0,67	>0,40

¹ Geschwindigkeit: mittlere Anzahl an korrekt durchgeführten Sequenzen innerhalb von 30 Sek. (in den letzten 3 Durchgängen)

² Fehlerrate: mittlerer Anteil der fehlerhaft gedrückten Sequenzen innerhalb von 30 Sek. (in den letzten 3 Durchgängen)

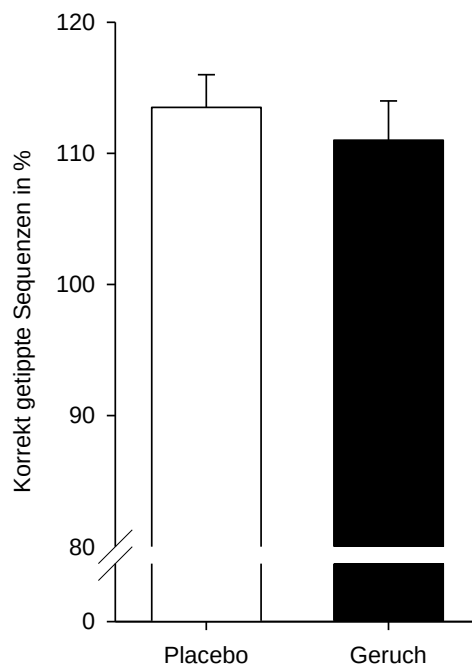


Abb. 7: Darstellung der Ergebnisse im Fingersequenzttest nach nächtlicher Präsentation von Placebo (weiß) oder Geruch (schwarz) im REM-Schlaf. Angabe der Erinnerungsleistung als prozentualer Anteil der Anzahl korrekt getippter Sequenzen bei der Enkodierung. Ein signifikanter Lernzuwachs über das Behaltensintervall unter Placebo- und Geruchsbedingung konnte nicht nachgewiesen werden.

3.4. Schlafstadien

Die Gesamtschlafdauer der Probanden war sowohl unter Placebo- als auch unter Duftbedingungen in beiden Versuchsnächten identisch ($436,4 \pm 5,3$ Min. vs. $433,6 \pm 5,9$ Min.; $p > 0,70$). Die Probanden, die im REM-Schlaf Stimulationen mit Duft erhielten, zeigten eine signifikante Erniedrigung des Schlafstadiums 2 ($p = 0,039$). Hinsichtlich der Schlafverläufe fanden sich ansonsten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen (siehe Tabelle 4). Der Anteil von SWS wurde aus der Summe von Schlafstadium 3 und 4 bestimmt. Weiterhin wurden die Einschlaf latenz sowie die Latenzen für SWS und REM jeweils in Bezug zum Einschlafzeitpunkt ermittelt. Diesbezüglich waren keine signifikanten Effekte durch Stimulation mit Duft versus Placebo zu erkennen (siehe Tabelle 4 und Abbildung 8).

Tabelle 4: Anteil der Schlafstadien in % (MW $\pm$ SEM) von der Gesamtschlafdauer unter Geruch- und Placebobedingung und paarweise Vergleiche mittels t-Tests für gebundene Stichproben

	Geruch	Placebo	T	P
Wach [%]	5,5 $\pm$ 1,8	4,5 $\pm$ 1,0	0,57	>0,50
S1[%]	5,8 $\pm$ 0,9	6,3 $\pm$ 0,6	-0,62	>0,50
S2 [%]	50,4 $\pm$ 1,7	53,8 $\pm$ 1,8	-2,25	0,039*
SWS [%]	17,5 $\pm$ 1,7	16,3 $\pm$ 1,2	0,95	>0,30
REM [%]	20,5 $\pm$ 1,4	18,9 $\pm$ 1,4	0,95	>0,30
Schlaflatenz [Min]	20,9 $\pm$ 4,2	25,8 $\pm$ 4,7	-0,91	>0,30
SWS - Latenz [Min]	21,9 $\pm$ 3,0	24,2 $\pm$ 6,0	-0,62	>0,50
REM - Latenz [Min]	102,5 $\pm$ 10,5	105,2 $\pm$ 10,6	-0,28	>0,70
Gesamtschlafdauer [Min]	433,6 $\pm$ 5,9	436,4 $\pm$ 5,3	-0,72	>0,40

Der Anteil des Schlafstadiums 2 war unter der Bedingung „Geruch“ im Vergleich zu „Placebo“ signifikant* erniedrigt.

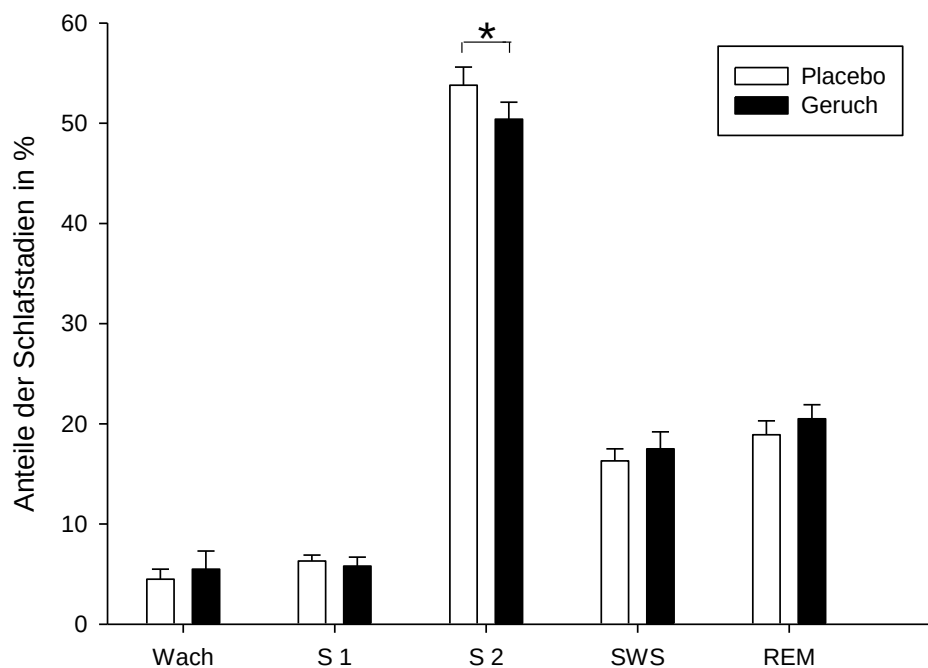


Abb. 8 : Darstellung der prozentualen Anteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer bei Stimulation mit Placebo (weiß) oder Geruch (schwarz) im REM-Schlaf. Der prozentuale Anteil von Schlafstadium 2 war unter Geruchapplikation signifikant erniedrigt. * $p < 0,05$.

3.5. Stimulationshäufigkeit im REM

Die Stimulationen mit Duft oder Placebo erfolgten ausschließlich in den REM-Schlafphasen. Die 30 Sekunden dauernden Stimulationsintervalle wechselten alternierend mit ebenso langen Pausen ohne Geruchsapplikation. Gesamt konnte von einer vergleichbaren Anzahl von Stimulationen mit Geruch ($59,3 \pm 3,8$) und Placebo ($53,3 \pm 3,5$) ausgegangen werden ($p > 0,10$).

3.6. Geruchstest

Die Werte der beiden Geruchstests vor und nach den abendlichen Gedächtnisexperimenten wurden statistisch gemittelt. Von den 10 möglichen zu identifizierenden Duftproben wurden in der Nacht mit Geruchsapplikation 89 % und in der Nacht mit Placebo 88% korrekt erkannt ($t = 0,39$; $p > 0,60$). Die Geruchswahrnehmung war vor beiden Versuchsnächten bei allen Probanden identisch.

3.7. MBDF-Fragebogen

Der MBDF-Fragebogen wurde als Instrument für die Bestimmung der subjektiven Einflussgrößen Stimmung, Wachheit und Aktivierung unter Placebo- oder Geruchsdarbietung im REM-Schlaf eingesetzt. Zur weiteren Analyse des Fragebogens wurde aus den Werten jeweils vor und nach der abendlichen und der morgendlichen Aufgabendurchführung der Durchschnittswert berechnet. Die Skala wurde so gewählt, dass die Endpunkte für die einzelnen Befindlichkeitsqualitäten zwischen 4 (schlechte Stimmung, müde, unruhig) und 20 (gute Stimmung, wach, ruhig) Punkten lagen.

Der Grad der Befindlichkeiten ist in Tabelle 5 dargestellt. Bezüglich der drei Qualitäten zeigten sich zwischen beiden Bedingungen keine signifikanten Unterschiede. Die Reaktionszeiten als Maß für die Konzentrationsfähigkeit unterschieden sich nicht unter Geruchs- und Placebobedingung weder in der Lern- noch in der Abrufphase.

Tabelle 5: Subjektive Stimmungsparameter und die Reaktionszeit

		Geruch im REM (Rose)	Kein Geruch im REM (Placebo)	t	P
Stimmung (schlecht – gut)	Lernen	17,1 ± 0,4	17,2 ± 0,5	-0,25	>0,80
	Abfrage	16,9 ± 0,5	17,1 ± 0,4	-0,37	>0,70
Vigilanz (müde – wach)	Lernen	12,2 ± 0,6	12,4 ± 0,7	-0,37	>0,70
	Abfrage	14,5 ± 0,7	14,5 ± 0,7	-0,08	>0,90
Unruhig – ruhig	Lernen	16,4 ± 0,4	16,3 ± 0,5	0,5	>0,60
	Abfrage	16,9 ± 0,4	16,3 ± 0,6	1,72	>0,10
Reaktionszeit [ms]	Lernen	268,6 ± 5,3	277,8 ± 6,0	1,7	>0,10
	Abfrage	269,8 ± 6,4	265,4 ± 6,3	0,9	>0,30

Das Skalenmaß für die einzelnen Befindlichkeitsqualitäten liegt zwischen 4 (schlechte Stimmung, müde, unruhig) und 20 (gute Stimmung, wach, ruhig) Punkten.

3.8. Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)

Mit Hilfe des Fragebogens SF-A-R konnte die subjektiv eingeschätzte Schlafqualität der Versuchspersonen unter Rosen- und Placebobedingung im REM-Schlaf evaluiert werden. Am Morgen der Versuchsnächte hatten die Probanden die Aufgabe, die Qualität und das Befinden vor und nach dem jeweils vergangenen Schlafintervall anhand von mehreren vorgegebenen Adjektiven (z.B. erschöpft, müde, munter, ausgeschlafen, entspannt, ungestört etc.) zu beurteilen. Mit einer angelegten Intervallskala von 0 bis 4 wurden die Adjektive als zutreffend (4 ~ hohe Schlafqualität bzw. gute Stimmungslage) oder nicht zutreffend (0 ~ schlechte Schlafqualität bzw. schlechte Stimmungslage) für die folgenden Parameter bewertet:

- Schlafqualität (Placebobedingung: 2,6 ± 0,2; Geruchsbedingung: 2,9 ± 0,1; t = 1,30; p > 0,20)
- Stimmungslage vor dem Schlaf (Placebo: 2,5 ± 0,1; Geruch: 2,5 ± 0,1; t = - 0,31; p > 0,70)
- Stimmungslage nach dem Schlaf (Placebo: 2,3 ± 0,2; Geruch: 2,6 ± 0,1; t = 1,46; p > 0,10)

Zwischen den Bedingungen waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

Die Auswertung der Traumwahrnehmung zeigte, dass der nachts verabreichte Rosenduft keinen Einfluss auf Trauminhalt und -erinnerung im Vergleich zur Applikation der reinen Trägersubstanz (Placebo) hatte ($t = 0,89$; $p > 0,30$).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die geruchsinduzierte Gedächtniskonsolidierung von deklarativen und prozeduralen Gedächtnisaufgaben im REM-Schlaf untersucht.

Dabei ergaben sich bei der Darbietung eines Geruchs im REM-Schlaf keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der Erinnerungsleistungen im Vergleich zur Placebobedingung. In beiden Versuchsbedingungen wurde in der vorangegangenen Lernphase ein Geruch präsentiert, mit dem Ziel eine Assoziation zwischen Duft und Gedächtnisinhalt herzustellen. Die Resultate widerlegen die Haupthypothese, dass ein in der Lernsituation assoziierter Geruch Reaktivierungen im REM-Schlaf induzieren kann, die an der Gedächtnisbildung beteiligt sind.

Reaktivierungen neuronaler Zellverbände wurden bislang hauptsächlich in hippocampalen Hirnstrukturen während des Tiefschlafes nachgewiesen (Kudrimoti et al., 1999; Sutherland und McNaughton, 2000). Ein funktioneller Zusammenhang zwischen diesen hippocampalen Reaktivierungen und geruchsinduzierten deklarativen Lernprozessen konnte erst aktuell in einem der Bezugsexperimente (Experiment I, s. Kapitel 1.6.) dargestellt werden.

Einige Studien liefern auch Indizien für spontane Reaktivierungen während des REM-Schlafes (Maquet et al., 2000; Wilson und Louie, 2001; Peigneux, 2003). Zwar konnte in einer bildgebenden Humanstudie eine positive Korrelation zwischen dem Grad der neuronalen Aktivierung im REM-Schlaf und dem Lernerfolg nach dem Training einer motorischen Fingerfertigkeit gemessen werden, damit wurde bislang aber noch kein kausaler Zusammenhang zwischen Reaktivierung und Gedächtniskonsolidierung belegt (Peigneux, 2003).

Erwartungsgemäß bewirkte die Applikation eines kontextassoziierten Geruchs im REM-Schlaf hinsichtlich der räumlich-visuellen als auch der deklarativen Gedächtnisaufgabe, bei deren beider Verarbeitung der Hippocampus involviert ist, keine gesteigerte Abrufleistung am Morgen. Dies deckt sich mit vorangegangenen Forschungsergebnissen, die vornehmlich dem Tiefschlaf eine gedächtnisfördernde Wirkung auf deklaratives, hippocampusabhängiges Lernmaterial beimessen (Fowler, 1973; Plihal und Born, 1997, 1999; Smith und Vela, 2001; Born und Gais, 2004). Obwohl der Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und prozeduralem Gedächtnis in einer Reihe von tier- als auch humanexperimentellen Studien gezeigt wurde, konnte in dieser Arbeit bezüglich der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung

erstaunlicherweise kein geruchsinduzierter Kontexteffekt im REM-Schlaf nachgewiesen werden (Smith, 1995, 2001; Walker, 2004). In Folge dessen wird auch die Nebenhypothese dieser Arbeit widerlegt, die von einem aufgabenspezifischen Effekt der geruchsinduzierten Reaktivierung im REM ausgeht.

Das Ausbleiben dieses geruchsinduzierten Effektes auf die prozedurale Gedächtnisleistung könnte einerseits in neuroanatomischen Gegebenheiten begründet sein, andererseits wäre eine reduzierte Effektivität des olfaktorischen Stimulus für non-deklarative Gedächtnisaufgaben denkbar. In der Literatur wurden bisher keine experimentellen Arbeiten beschrieben, die olfaktorische Kontextvariablen einsetzen, um prozedurale Gedächtnisinhalte zu testen. Daher kann diese Aussage nur auf den alleinigen Befund einer non-deklarativen Problemlöseaufgabe bezogen werden, bei dem ein duftassoziierter Effekt ausblieb (Parker, 1999). Dagegen sind hippocampusabhängige Gedächtnisaufgaben (z.B. für deklarative Wortlisten oder räumliche Orientierungsaufgaben) kontextsensibel, wenn ein olfaktorischer *Cue* bei Aquisition und Abruf präsent ist (Parker und Gellatly, 1992; Nigrosh et al, 1995; Parker, 2001).

Eine Erklärung für die erfolgreiche Assoziation zwischen olfaktorischen *Cues* und deklarativem Lernmaterial (wie in Experiment I von Rasch et al., 2007 gezeigt) könnte die direkte anatomische Verbindung des primären olfaktorischen Kortex zur Hippocampusformation bieten (Engen 1991), deren Funktion in der Gedächtniskonsolidierung deklarativen Wissens liegt (Squire, 2004). Während der Lernphase im Wachzustand könnten sich leichter Assoziationen zwischen Umgebungsgeruch und hippocampusabhängigem Lernmaterial ausbilden, die bei wiederholter Präsentation des Duftes im Schlaf die frische Gedächtnisspur reaktivieren. Auch bildgebende Arbeiten deuten darauf hin, dass die Geruchswahrnehmung im Wachzustand die neuronale Aktivität nicht nur in Hirnstrukturen wie dem primären olfaktorischen Kortex und der Amygdala, sondern unter bestimmten Bedingungen (z.B. Geruchsdiskrimination) ebenso im Hippocampus steigert (Savic, 2002). In einer funktionellen MRT-Studie wurde eine deutlich erhöhte lokale Hirnaktivität in Regionen der Amygdala und des Hippocampus bei dem Abruf bedeutungsvoller persönlicher Erinnerungen gemessen, die bereits vor dem Experiment mit einem olfaktorischen Hinweisreiz assoziiert waren (Herz et al., 2004). Auf letzteren Befund lässt sich die besondere Assoziationsbildung zwischen olfaktorischem Stimulus und der im Hippocampus temporär gespeicherten Gedächtnisspur zurückführen.

Im Gegensatz dazu ist das motorisch-prozedurale Gedächtnis abhängig von der Integrität anderer Hirnstrukturen (Kapitel 1.1.), die keine direkte Verbindung zum olfaktorischen System aufweisen (Doyon und Benali, 2005). Hieraus könnte eine fehlende Verknüpfung zwischen prozeduraler Gedächtnisspur und olfaktorischem Hinweisreiz während der Lernphase resultieren, wodurch die ausbleibende geruchsinduzierte Konsolidierung im REM- Schlaf erklärt werden könnte.

In der Tat sind Kontexteffekte im REM-Schlaf grundsätzlich möglich, wie tierexperimentelle Studien an Konditionierungsprozessen bei Ratten zeigen (Hars und Hennevin, 1985, 1987), wenn der Gedächtnisinhalt in einem vorangegangenen Lernintervall mit einem leichten elektrischen Stimulus verknüpft und im REM-Schlaf erneut dargeboten wird. In Humanstudien bewirkten auditive Stimuli („clicks“) im REM-Schlaf verbesserte Erinnerungsleistungen beim Abruf von Gedächtnisaufgaben am nächsten Tag (Guerrien et al., 1988; Smith und Weeden, 1990). Tatsächlich waren nur diejenigen Versuchspersonen in ihrer Leistung besser, die den auditiven Stimulus während der schnellen Augenbewegungen im REM präsentiert bekamen, wodurch möglicherweise der phasische Komponente des REM-Schlafes eine besondere Funktion bei der Gedächtnisbildung zu teil wird. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass bei diesen Kontexttestungen nicht das olfaktorische System, sondern andere sensorische Systeme beteiligt waren, die entsprechend unterschiedlichen Verarbeitungsprozessen unterliegen.

Um die Ergebnisse dieser Studie im Rahmen der Gedächtnisforschung besser einordnen zu können, werden ihre Resultate im Zusammenhang mit den Experimenten interpretiert (s. Kapitel 1.6.), die das Ziel verfolgen den geruchsinduzierten Konsolidierungseffekt im Tiefschlaf zu untersuchen.

Die Darreichung eines Geruchs im Tiefschlaf erhöhte die Erinnerungsleistung der hippocampusabhängigen, visuell-räumlichen Gedächtnisaufgabe, wenn dieser bereits in der vorangegangenen Lernphase präsent war (Experiment I, Rasch et al., 2007). In einem Kontrollexperiment (Experiment II, Rasch et al., 2007), in dem der Duft ausschließlich im Tiefschlaf, aber nicht während des vorherigen Trainings appliziert wurde, konnte kein Effekt auf die Gedächtnisbildung gemessen werden. Demzufolge ist eine unspezifische Eigenwirkung des Rosenduftes auf die Gedächtnisleistung ausgeschlossen. Die motorische Fingersequenzaufgabe blieb durch die erneute Darbietung des Duftes im Tiefschlaf unbeeinflusst. Diese Ergebnisse liefern den ersten Beweis, dass ein externer Hinweisreiz im

Wachzustand mit einem deklarativen Lerninhalt verknüpft, im anschließenden Tiefschlaf die hippocampale Gedächtnisspur reaktivieren und entsprechend den gedächtnisbildenden Prozess manipulieren kann. Die exklusive Wirkung des olfaktorischen *Cue* auf die deklarativen Gedächtnisfunktionen im Tiefschlaf und der fehlende Effekt auf die prozedurale Aufgabe stehen im Einklang mit der dualen Hypothese: Tiefschlaf in der ersten Nachthälfte fördert die Gedächtnisbildung deklarativen Wissens, das prozedurale Gedächtnis profitiert wiederum von der REM-reichen zweiten Nachthälfte (Plihal und Born, 1997, 1999). Die zentrale Annahme der gegenwärtigen Gedächtnisforschung, dass Reaktivierungen im Tiefschlaf tatsächlich an dem Konsolidierungsprozess deklarativer Gedächtnisfunktionen beteiligt sind und nicht nur als Begleitumstand des vorangegangenen Lernens entstanden sind, lässt sich mit diesen Ergebnissen bestätigen (Born et al., 2006). Darüber hinaus können die Befunde passend zu dem Modell der deklarativen Gedächtniskonsolidierung im Tiefschlaf interpretiert werden. In der konzeptuellen Vorstellung spiegeln Reaktivierungen den Dialog zwischen Neokortex und Hippocampus wieder (Gais und Born, 2004). Die Enkodierung neuer Informationen findet im Wachzustand in neokortikalen Netzwerken statt. Im weiteren Verlauf werden sie in den Hippocampus transferiert und zwischengespeichert. In den Tiefschlafphasen der folgenden Nacht wird die frische Gedächtnisspur in umgekehrter Richtung zum Neokortex übertragen und dort in bestehende Gedächtnisrepräsentationen integriert (Buzsáki, 1998, Hasselmo, 1999). Mit dem Reaktivierungsprozess scheinen bestimmte elektrophysiologische Mechanismen, z.B. eine erhöhte Spindelaktivität (Gais et al., 2002) und neurochemische Veränderungen, wie beispielsweise ein niedriges Acetylcholinlevel (Hasselmo, 1999), einherzugehen.

Entgegen der Befunde im Tiefschlaf konnte der assoziierte olfaktorische Hinweisreiz im REM-Schlaf hinsichtlich der visuell-räumlichen als auch der deklarativen Gedächtnisfunktion keine Reaktivierung induzieren. Die aus theoretischen Überlegungen abgeleitete Annahme, dass Reaktivierungen im REM die prozedurale Konsolidierung reflektieren, lässt sich durch den fehlenden Effekt auf die motorische Fingersequenzaufgabe ebenfalls nicht bestätigen.

In der Zusammenschau der drei Experimente können geruchsinduzierte Reaktivierungen für deklaratives Lernmaterial, an dessen Verarbeitung der Hippocampus beteiligt ist, nur im Tiefschlaf beobachtet werden. Dies ist der Beweis für eine erfolgreiche Assoziationsbildung zwischen Duft und deklarativer Gedächtnisspur.

Für motorisch-prozedurale Gedächtnisfunktionen kann trotz ausbleibendem Lernzuwaches sowohl im Tiefschlaf als auch im REM-Schlaf letztendlich mit dieser Versuchsreihe nicht

ausgeschlossen werden, dass Reaktivierungen im Schlaf mit prozeduralen Konsolidierungsprozessen einhergehen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu berücksichtigen, dass sich bislang für den prozeduralen Aufgabentyp unabhängig von der Schlafphase noch kein experimentell duftinduzierter Effekt zeigen ließ. Zurückzuführen ist diese ausbleibende Wirkung möglicherweise auf eine unzureichende Assoziation des Geruchs mit der prozeduralen Gedächtnisspur.

Der kausale Zusammenhang zwischen hippocampalen Reaktivierungen im Tiefschlaf und ihr gedächtniskonsolidierender Effekt auf deklarative Gedächtnisspuren konnten im Anschluss an diese Studie durch die Arbeit von Rudoy et al. (2009) bestätigt werden.

Entgegen der Verwendung von Gerüchen als Hinweisreize wurden in einem sehr ähnlichen Versuchsdesign stattdessen Geräusche mit sinnvoll passenden Bildobjekten in einer hippocampal vermittelten visuell-räumlichen Gedächtnisaufgabe verknüpft. In der folgenden Tiefschlafphase wurde die Hälfte der in der Lernphase assoziierten Geräusche erneut dargeboten. Das Resultat bestätigt die Beobachtungen der geruchsinduzierten Gedächtnisexperimente und zeigte beim Abruf einen signifikanten Lernzuwachs für die korrekte Positionierung derjenigen Objekte, die im Tiefschlaf - für den Probanden unwissentlich- mit dem assoziierten Geräusch dargeboten wurden. Offensichtlich können Gedächtnisspuren hoch selektiv manipuliert werden und unterliegen nicht nur einem generellen gedächtnisförderndem Einfluss des Schlafes.

Bei der Betrachtung der Schlafdaten fällt auf, dass der prozentuale Anteil von Schlafstadium 2 unter der Duftbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikant erniedrigt ist. Zwar konnte in vorangegangenen Studien zwischen Schlafstadium 2 und der prozeduralen Performanceleistung eine positive Korrelation bewiesen werden (Walker, 2002, Nishida und Walker, 2007), eine anteilige Erniedrigung dieses Schlafstadiums lässt sich damit aber nicht erklären. Möglicherweise sind die Probanden in Schlafstadium 2 sensibler gegenüber der Darbietung eines Geruchs und wechseln in ein anderes Schlafstadium oder erwachen. Jedoch konnten richtungsweisend keine erhöhte Anzahl von Wachzeiten, Veränderungen der Gesamtschlafdauer oder ein anderes signifikant erhöhtes Schlafstadium bei der Präsentation des Geruchs im REM im Vergleich zur Placebosubstanz registriert werden. Übereinstimmend mit vorangehenden Befunden bewirkt die Darreichung eines Duftes im REM-Schlaf keine vermehrte Weckreaktion (Carskadon und Herz, 2004).

Die Analyse der subjektiven Parameter wie Konzentration und Müdigkeit zeigten unter Geruch und Placebo keine Differenzen. Auch Schlafqualität und Stimmungslage unterschieden sich nicht bei der Darbietung von Rosenduft in der Nacht versus Placebo während des Schlafes. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der im Experiment verwendete Rosenduft keinen Einfluss auf interne Variablen hatte, die die Versuchsbedingung manipulieren. Eine unspezifische Eigenwirkung der Duftsubstanz konnte allerdings erst in Experiment II (Kapitel 1.6.) mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Durch das als Doppelblindstudie angelegte Studiendesign, wodurch Probanden und Versuchsleiter nicht bekannt war in welcher Nacht der Geruch dargeboten wurde, konnten subjektive Einflussgrößen ausgeschlossen werden. Externe Störfaktoren wie die Geräusche des Olfaktometers wurden in beiden Versuchsnächten auf ein identisches Minimum reduziert. Dies ist von Bedeutung, da auditive Reize leichter zu Weckreaktionen führen als olfaktorische Stimuli (Velluti, 1997). Elektroenzephalographische Parameter und die Schlafarchitektur könnten hierdurch beeinflusst werden (Velluti, 1997). Darüber hinaus konnte in Humanstudien eine externe Manipulation der Gedächtnisspur durch auditive Stimuli im REM-Schlaf, wenn diese im Wachzustand mit dem Gedächtniseintrag assoziiert wurden, zu einer gesteigerten Erinnerungsleistung führen (Guerrien et al., 1988; Smith und Weeden, 1990). Um einen messbaren Konsolidierungseffekt mit Sicherheit auf den olfaktorischen Stimulus zurückzuführen, musste eine Überlagerung des olfaktorischen *Cue* durch auditive Umgebungsreize unbedingt verhindert werden.

Physikalische Faktoren (Luftströmung und Temperaturdifferenzen) bei der Geruchsapplikation, die einen störenden Einfluss auf die Geruchswahrnehmung haben könnten, wurden unter beiden Versuchsbedingungen konstant gehalten. Durch die Darreichung der Trägersubstanz während der Kontrollbedingung und in der Versuchsnacht zusammen mit dem Geruchsstoff kann eine eigene Wirkung dieser Trägerlösung ausgeschlossen werden. Auf Grund dessen wäre ein gedächtnisfördernder Effekt nur spezifisch durch die Geruchssubstanz bedingt.

Letztendlich stellt sich die Frage, ob olfaktorische *Cues* tatsächlich als Hinweisreize geeignet sind, um schlafassoziierte Konsolidierungsprozesse im REM-Schlaf zu beeinflussen. Unter Umständen ist das Retentionsintervall zwischen Lernen mit Duft und der Darreichung im REM-Schlaf mit etwa 4 Stunden zu kurz gewählt, um einen Kontexteffekt herbeizuführen. In Vorarbeiten konnte demonstriert werden, dass die Dauer der Retentionsintervalle für die Effektivität der Gerüche als Kontextvariable von Bedeutung ist (Schab, 1990; Morgan, 1996).

Lagen zwischen Aquisition und Abruf, unter Anwesenheit des gleichen Duftes, nur 15 Minuten entfiel der positive Kontexteffekt (Morgan, 1996), während nach 24 Stunden oder längeren Retentionsintervallen eine gesteigerte Abrufleistung auftrat (Schab, 1990; Morgan, 1996). Unter Einbeziehung der Befunde aus Experiment I ist diese Schlussfolgerung unwahrscheinlich, da olfaktorische Stimuli in der ersten Nachthälfte, appliziert im Tiefschlaf nur 1 bis 2 Stunden nach der Lernphase, bereits als Kontextreize wirkten.

Bisher sind in der Literatur nur Experimente beschrieben, deren Versuchsdesign so angelegt war, dass olfaktorische Umgebungsreize mit Gedächtnisinhalten im Wachzustand assoziiert und bei Wachheit erneut unter Präsenz des Duftes abgerufen wurden (Cann und Ross, 1989; Schab, 1990; Smith et al., 1992; Herz, 1997a, b; Parker, 2001). Als alternative Erklärung für den ausbleibenden Kontexteffekt wäre denkbar, dass der olfaktorische Stimulus ausschließlich bei Wachheit, einem Zustand, in dem der Duft bewusst wahrgenommen und identifiziert wird, eine Assoziation reaktivieren kann. Demgegenüber steht der Befund der inzidentiellen Wahrnehmung eines Geruchs als Hinweisreiz, d.h. der Geruch kann unbewusst und zufällig im Kontext assoziiert werden und als *Cue* wirken (Morgan, 1996).

Bei der Betrachtung der Traumwahrnehmung blieb die Präsentation des Rosenduftes im REM-Schlaf im Vergleich zur reinen Trägersubstanz ohne signifikant quantitativen und qualitativen Einfluss auf die Traumerinnerung und den Trauminhalt. Im Gegensatz hierzu zeigte die Studie von Schredl und Stuck (2009), dass sich die emotionale Qualität der Träume, nicht aber der Trauminhalt, durchaus durch die Valenz eines olfaktorischen Reizes beeinflussen lässt. Um eine Interferenz des zu untersuchenden Traumintervalls durch nachfolgende Traumphasen zu verhindern, wurden die Probanden in der Arbeit von Schredl und Stuck bereits kurz nach der olfaktorischen Stimulation im REM-Schlaf für einen Traumbericht geweckt. Darüber hinaus ist das Zeitintervall zwischen Traum und seinem Bericht von relevanter Bedeutung für die Traumerinnerung. Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit richtet seinen primären Fokus auf die Gedächtniskonsolidierung. Zu diesem Zweck wurde auf Weckungen und Störung des Nachtschlafes verzichtet. Die Intervalllänge zwischen Geruchsdarbietung und Traumbericht konnte nicht berücksichtigt werden und erschwerte somit die Interpretation der Traumberichte.

Ausblick: Ein gedächtnisfördernder Kontexteffekt wurde bislang erfolgreich für den deklarativen Aufgabentyp im Tiefschlaf nachgewiesen. Diverse Wachstudien untersuchten ebenfalls die Wirkung unterschiedlichster Hinweisreize auf die deklarative

Gedächtnisbildung, wohingegen Ergebnisse zur prozeduralen Gedächtnisverarbeitung nicht verfügbar sind und weitere Studien erfordern. Unter der Vorstellung, dass olfaktorische *Cues* unter Umständen für eine Assoziation mit prozeduralen Informationen ungeeignet sind, wären Studien sinnvoll, die Hinweisreize anderer Sinnesmodalitäten einsetzen. Möglicherweise könnte mit einem geeigneten Hinweisreiz der funktionelle Zusammenhang zwischen Reaktivierungen im REM-Schlaf und dem prozeduralen Konsolidierungsprozess nachgewiesen werden.

Schließlich hat das Experiment I (Rasch et al., 2007) mit der Präsentation des Duftes im Tiefschlaf gezeigt, dass olfaktorische Stimuli die Potenz besitzen deklarative Gedächtnisspuren effektiv zu manipulieren. Es stellt sich nun die Frage, ob Düfte im alltäglichen Leben (z.B. bei der Prüfungsvorbereitung) Anwendung finden, um die deklarative Gedächtnisbildung im Schlaf zu fördern. Erschwert wird die praktische Anwendung durch die Art der Applikation. Durch kontinuierliche Darreichung, wie z.B. bei einer Aromalampe, findet sehr schnell eine Adaptation des Geruchssinns und seiner Wahrnehmung statt (Engen, 1973). Der Duft würde unter Umständen nach kurzer Zeit an Effektivität verlieren. Ferner müssten immer wieder unbekannte oder im Kontext unpassende Düfte gewählt werden (Herz, 1997), damit neue Assoziationen zwischen Duft und Gedächtnisinhalt ausgebildet werden können. Existiert bereits eine Verknüpfung des Geruchs mit älteren Gedächtnisinhalten könnten sie mit der frischen Gedächtnisspur interferieren.

Bereits in vergangenen Studien (Wagner et al., 2002) wurde ein Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und emotionaler Gedächtnisbildung beschrieben. Beteiligt sind insbesondere Hirnstrukturen wie die Amygdala und Hippocampusformation, zu denen ebenfalls das Geruchssystem eine enge Lagebeziehung aufweist. Die Annahme, dass unter diesen strukturellen Voraussetzungen insbesondere emotionale Gedächtnisspuren durch assoziierte Gerüche reaktiviert werden können, bietet eine interessante Untersuchungsgrundlage. Weitläufig ist hierunter auch der klinische Ansatz von Stickgold (2007) hinsichtlich des Einsatzes assoziierter Gerüche zur Behandlung Posttraumatischer Belastungsstörungen zu fassen.

5. Zusammenfassung

Der positive Effekt von Schlaf auf die Gedächtnisbildung ist vielfach belegt. Die weitverbreitete Annahme ist, dass dieser Konsolidierungsprozess durch verdeckte Reaktivierungen hippocampal gespeicherter Gedächtnisspuren im Tiefschlaf entsteht. In diesem Zusammenhang wird die Gedächtnisspur durch ihre Reaktivierung ins Langzeitgedächtnis transferiert.

Ob Reaktivierungen im funktionellen Zusammenhang mit der Gedächtniskonsolidierung stehen, konnte nun erstmals experimentell für eine deklarative Gedächtnisaufgabe im Tiefschlaf bewiesen werden. Im Rahmen meiner Arbeit untersuche ich unter dem gleichen methodischen und theoretischen Aspekt den gedächtnisfördernden Einfluss von induzierten Reaktivierungen in einer anderen Schlafphase, dem Rapid eye movement Schlaf. Ziel ist, dass ein in der Lernphase mit den Gedächtnisaufgaben verknüpfter Geruch in der folgenden REM-Schlafphase eine Reaktivierung bewirkt.

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen eines randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Versuchsdesigns mit 17 gesunden Probanden durchgeführt, die zwei Versuchsnächte im Schlaflabor absolvierten. Am Abend vor dem Schlaf erlernten die Probanden in beiden Versuchsnächten zwei hippocampusabhängige, deklarative und eine prozedural-motorische Gedächtnisaufgabe unter Darbietung eines Geruchs, der als Hinweisreiz mit dem Lernmaterial assoziiert werden sollte. In den Versuchsnächten wurde entweder erneut der Geruch oder eine geruchslose Trägersubstanz im REM-Schlaf dargeboten. Der Gedächtnisabruf folgte am nächsten Morgen ohne die Darbietung des Duftes.

Im Gegensatz zu den Befunden im Tiefschlaf blieb die Duftpräsentation im REM-Schlaf für das deklarative Gedächtnis ohne Effekt. Entgegen der Vermutung, dass die motorisch-prozedurale Gedächtnisbildung durch geruchsinduzierte Reaktivierungen spezifisch im REM-Schlaf verstärkt wird, zeigte sich ebenfalls keine positive Wirkung.

Eine mögliche Erklärung für den mangelnden Effekt könnte die unzureichende Assoziation des Geruchs mit prozeduralem Lernmaterial sein. Unabhängig von der Schlafphase ist es bisher experimentell nicht gelungen, im prozeduralen Gedächtnis einen geruchsinduzierten Einfluss nachzuweisen.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie kein kausaler Zusammenhang zwischen experimentell geruchsinduzierten Reaktivierungen im REM-Schlaf und gedächtniskonsolidierenden Prozessen bewiesen werden. Unter Berücksichtigung von

Vorstudien, wird die Hypothese gestützt, dass die gedächtnisfördernde Wirkung von Reaktivierungen spezifisch im Tiefschlaf, nicht aber im REM-Schlaf auftritt.

6. Literaturverzeichnis

Amoore, J.E. (1952): The stereochemical specificities of human olfactory receptors, *Perf. and Essential Oil Record*, **43**, 321-323

Aserinsky, E., Kleitmann, N. (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, **118**, 273-274

Badia, P., Wesensten, N., Lammers, W., Culpepper, J., Harsh, J. (1990): Responsiveness to olfactory stimuli presented in sleep. *Physiology and Behavior*, **48**, 87-90

Barrett, T.R., Ekstrand, B.R. (1972): Effect of sleep on memory. III. Controlling for time of day effects. *J Exp Psychol*, **96**, 321-327

Birbaumer, N., Schmidt, R.F. (2010): Biologische Psychologie, 7. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S.548-550, S. 620-622, S. 653-655

Burgess, N., Maguire, E.A., Spiers, H.J., O'Keefe, J. (2001): A temporoparietal and prefrontal network for retrieving the spatial context of lifelike events. *Neuroimage*, **14**, 439-453

Buzsáki, G. (1996): The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, **6**, 81-92

Buzsáki, G. (1998): Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res*, **7**, 17-23

Born, J., Fehm, H.L. (2000): The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise & Health*, **7**, 25-37

Born, J., Gais, S. (2000): REM sleep deprivation: the wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behav Brain Sci*, 123-124

Born, J., Gais, S. (2004): Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, **101**, 1795-1796

Born, J., Wagner, U. (2004): Awareness in memory: being explicit about the role of sleep. *Trends Cogn Sci*, **8**, 242-244

Born, J., Rasch, B., Gais, S. (2006): Sleep to remember. *Neuroscientist.*, **12**, 410-424

Buchegger, J., Fritsch, R., Meier-Koll, A., Riehle, H. (1991): Does trampolining and anaerobic, Physical fitness affect sleep? *Percept Mot Skills*, **73**, 243-252

Burgess, N., Maguire, E. A., O'Keefe, J. (2002): The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, **35**, 625-641

Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H.J., McGaugh, J.L. (1995): The amygdala and emotional memory. *Nature*, **377**, 295-296

Cann, A., Ross, D.A. (1989): olfactory stimuli as context cues in human memory. *Am J Psychol*, **102**, 91-102

Carskadon, M. A., Herz, R. S. (2004): Minimal olfactory perception during sleep: why odor alarms will not work for humans. *Sleep*, **27**, 402-405

Castaldo, V., Krynicki, V., Goldstein, J. (1974): Sleep stages and verbal memory. *Percept Mot Skills*, **39**, 1023-1030

Chu, S., Downes, J.J. (2000): Odour-evoked autobiographical memories: Psychological investigations of Proustian Phenomena. *Chem Senses*, **25**, 111-116

Craik, F.I., Lockhart, R.S. (1972): Levels of processing: a framework for memory research. *J Verbal Learn & Learn Behav*, **11**, 671-684

DeKoninck, J., Lorrain, D., Christ, G., Proulx, G., Coulombe, D. (1989): Intensive language learning and increase in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *Internat J Psychophysiol*, **8**, 43-47

Doty, R. L. et al. (1978): Intranasal trigeminal stimulation from odours volatiles: psychometric responses from anosmic in normal humans. *Physio Behav*, **20**, 175-185

Doyon, J., Benali, H. (2005): Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, **15**, 161-167

Dudai, Y. (2004): The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, **55**, 51-86.

Ebbinghaus, H. (1885): *Über das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig: Duncker & Humblot.

Eich, J.E. (1985) Context, memory and integrated item/context imagery. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, **11**, 764-770

Eichenbaum, H. (1998): Using Olfaction to Study Memory. *Ann NY Acad Sci*, **855**, 657-669

Ekstrand, B. R. (1967): Effect of sleep on memory. *J Exp Psychol*, **75**, 64-72

Ekstrand, B. R. (1972): To sleep, Perchance to Dream (About Why We Forget). In C.P. Duncan, L. Sechrest, A. W. Melton (Eds.), *Human Memory* (pp. 59-82). New York: Appleton Century Crofts

Empson, J. A., Clarke, P. R. (1970): Rapid eye movements and remembering. *Nature*, **227**, 287-288

Engen, T., Ross, B.M. (1973) Long-term memory of odors with and without verbal descriptions. *J Exp Psychol*, **100**, 221-227

Engen, T. (1973) The sense of smell. *Ann Rev Psychol*, **24**, 187-206

Engen, T. (1991) *Odor sensation and memory*. New York: Praeger.

- Fischbein, W. (1971): Disruptive effects of rapid eye movements sleep deprivation on long-term memory. *Physiol Behav*, **6**, 279-282
- Fischer, S., Hallschmidt, M., Elsner, A.L., Born, J. (2002): Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci USA*, **99**, 1187- 1191
- Fischer, S., Drosopoulus, S., Tsen, J., Born, J. (2006): Implicit learning-explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction. *J Cogn Neurosci*, **18**, 311-19
- Foster, D.J., Wilson, M.A. (2006): Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, **440**, 680-683
- Fowler, M.J., Sullivan, M.J., Ekstrand, B.R. (1973) Sleep and memory. *Science*, **179**, 302-304
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., Born, J. (2002): Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, **22**, 6830-6834
- Gais, S., Born, J. (2004): Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem*, **11**, 679-685
- Godden, D., Baddeley, A. D. (1975): Context-dependent memory in two natural environments: On land and under water. *Br J Psychol*, **66**, 325-331
- Grieser, C., Greenberg, R., Harrison, R. H. (1972): The adaptive function of sleep: the differential effects of sleep and dreaming on recall. *J Abnorm Psychol*, **80**, 280-286
- Guerrien, A., Dujardin, K., Mandai, O., Sockeel, P., Leconte, P. (1989): Enhancement of memory by auditory stimulation during postlearning REM sleep in humans. *Physiol Behav*, **45**, 947-950
- Hars, B., Hennevin, E., Pasques, P. (1985): Improvement of Learning by Cueing During Postlearning Paradoxical Sleep. *Behav Brain Res*, **18**, 241-250

- Hars, B., Hennevin, E. (1987): Impairment of learning by cuing during postlearning slow-wave-sleep in rats. *Neurosci Lett*, **79**, 290-294
- Hasselmo, M. E. (1999): Neuromodulation: acetylcholin and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, **3**, 351-359
- Hennevin, E., Hars, B. (1987): Is Increase in post-learning paradoxical sleep modified by cueing? *Behav Brain Res*, **24**, 243-249
- Herz, R.S., Chupchik, G.C.(1992): An experimental characterization of odor-evoked memories in humans. *Chem Senses*, **17**, 519-528
- Herz, R.S. (1997a) The effects of cue distinctiveness on odor-based context-dependent memory. *Mem Cogn*, **25**, 375-380
- Herz, R.S. (1997b) Emotion experienced during encoding enhances odor retrieval cue effectiveness. *Am J Psychol*, **110**, 489-505
- Herz, R.S., Eliassen, J., Beland, S., Souza, T. (2004): Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor –evoked memory. *Neuropsychologia*, **42**, 371-378
- Hobson, J.A., Pace-Schott, E.F. (2002): The cognitive neuroscience of sleep: Neuronal systems, Consciousness and Learning. *Neuroscience*, **3**, 679-693
- Jacoby, L. L., Craik, F.I.M., Begg, I. (1979): Effects of decision difficulty on recognition and recall. *J Verbal Learn and Verbal Behav*, **18**, 585-600.
- Jenkins, J. G., Dallenbach, K. M. (1924): Obliviscence during sleep and waking. *Am J Psychol*, **35**, 605-612
- Kandel, E. (2006): Auf der Suche nach dem Gedächtnis: Die Entstehung einer neuen Wissenschaft des Geistes, 1. Auflage, Siedler Verlag, München, S. 148

Klinke, R., Silbernagl, S. (2005): Lehrbuch der Physiologie, 5. korrigierte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 840-841

Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A., McNaughton, B.L. (1999): Reactivation of hippocampal cell assemblies: Effects of behavioural state, experience, and EEG dynamics. *J Neurosci*, **19**, 4090-4101

Lee, A. K., Wilson, M. A. (2002): Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, **36**, 1183-1194

Little, J.T., Johnson, D.N., Minichiello, M., Weingartner, H., Sunderland, T. (1998): Combined nicotinic and muscarinic blockade in elderly normal volunteers: Cognitive, behavioral, and physiologic responses. *Neuropsychopharmacology*, **19**, 60-69

Lorig, T.S., Schwartz, G. E. (1987): Brain and odor I: Alteration of human EEG by odor administration. *Psychophysiology*, **24**, 599

Lorig, T. S. (2000): The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *Int J Psychophysiol*, **36**, 91-104

Ludvigson, H. W., Rottman, T. R. (1989): Effects of ambient odors of lavender and cloves on cognition, memory, affect and mood. *Chem Senses*, **14**, 525-536

Mandai, O., Guerrin, A., Sockeel, P., Dujardin, K., Leconte, P. (1989): REM sleep modification following a morse code learning session in humans. *Physiol Behavior*, **46**, 639-642

Marquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petieu, C., Phillips, C. et al. (2000): Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neurosci*, **3**, 831-836

Marquet, P. (2001): The role of sleep in learning and memory. *Science*, **294**, 1048-1052

McCelland, 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 the failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, **102**, 419-457.

McGaugh, J.L. (2000): Memory: a century of consolidation. *Science*, **287**, 248-251

McNaughton, B., Barnes, C., Battaglia, F., Bower, M.R., Cowen, S., Ekstrom, R., et al. (2003): Off-line reprocessing of recent memory and its role in consolidation: a progress report. In P. Maquet, C. Smith, R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (S. 225-246). Oxford: Oxford University Press.

Morgan, C. L. (1996): Odors as cues for the recall of words unrelated to odor. *Percept Mot Skills*, **83**, 1227-1234

Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J., Buzsaki, G. (1999): Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci*, **19**, 9497-9508

Nigrosh, B.J., Slotnick, B.M., Nevin, J.A. (1995): Olfactory discrimination, reversal learning and stimulus control in rats. *J Comp Psychol*, **89**, 285-294

Nishida, M., Walker, M.P. (2007): Daytime Naps, Motor Memory Consolidation and Regionally Specific Sleep Spindels, *PLoS One* 2007; 2: e341.

O'Keefe, J., Dostrovsky, J. (1971): The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, **34**, 171-175

Parker, A., Gellatly, A. R. H. (1992): Effects of context on memory: manipulations of aspects of the environment. *Int J Psychol*, **27**, 120

Parker, E. A. (1994): Aspects of the environment: the effect of extrinsic context cues on implicit and explicit memory. *PhD thesis*, Keele University

Parker, A., Gellatly, A.R.H., Waterman, M. (1999): The effect of environmental context manipulation on memory: Dissociation between perceptual and conceptual implicit tests. *Eur J Cogn Psychol*, **11**, 555-570

Parker, A., Ngu, H., Cassaday, H.J.(2001): Odour and Proustian Memory: Reduction of context- dependent forgetting and multiple forms of memory. *Appl Cogn Psychol*, **15**, 159-171

Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., Maquet, P. (2001): Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, **12**, A111-24

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Destrebecqz, A., Delbeuck, X. et al. (2003): Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *Neuroimage*, **20**, 125-134.

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**, 535-545.

Plihal W., Born, J. (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, **9**, 534-547

Plihal, W., Born, J. (1999): Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, **36**, 571-582

Proust, M. (1913): *A la recherche du temps perdu*, Bernard Grasset, Paris

Qin, Y. L., McNaughton, B. L., Skaggs, W. E., Barnes, C. A. (1997): Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **352**, 1525-1533

Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P. et al. (2004): Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, **27**, 395-401

Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., Born, J. (2007): Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science*, **315**, 1426-1429

Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., Born, J. (2008): Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. **Nature Neuroscience** Advance Online Publication, published online on 5th October.

Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, Los Angeles. University of California, Brain Information Service/ Brain research Institute

Ribeiro, S., Gervasoni, D., Soares, E. S., Zhou, Y., Lin, S. C., Pantoja, J. et al. (2004): Long-Lasting Novelty-Induced Neuronal Reverberation during Slow-Wave-Sleep in Multiple Forebrain Areas. *PLoS Biology*, **2**, E24

Rudoy, J.D., Voss, J.L., Westerberg, C.E., Paller, K.A. (2009): Strengthening individual memories by reactivating them during sleep, *Science*, **326**, 1079

Savic, I. (2002): Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *Neuroscientist*, **8**, 204-211

Schab, F.R. (1990): Odors and the remembrance of things past, *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, **16**(4), 648-655

Schredl, M., Stuck, B.A. (2009): Effect of olfactory stimuli and stimuli of other sensory modalities on dream content. *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin*, **13**, 170-175

Siegel, J. M. (2001): The REM Sleep-Memory Consolidation Hypothesis. *Science*, **294**, 1058-1063

Siegel, J.M. (2005): Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, **437**, 1264-1271

Skaggs, W. E., McNaughton, B. L. (1996): Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, **271**, 1870-1873

Smith, C. (1985): Sleep states and learning: a review of animal literature. *Neurosci Biobehav Rev*, **9**, 157-168

Smith, C., Weeden, Kimberly (1990): Post training REMs Coincident Auditory Stimulation Enhances Memory In Humans. *Psychiatr J Univ Ott*, **15**, No. 2

Smith, C., MacNeill, C. (1994): Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res*, **3**, 206-213

Smith, C. (1995): Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res*, **69**, 137-145

Smith, C. (2001): Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev*, **5**, 491-506

Smith, C. T., Fazekas, A. (1997): Amounts of REM sleep and stage 2 required of efficient learning. *Sleep*, **26**, 690

Smith, C.T., Nixon, M.R., Nader, R.S. (2004): Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn Mem*, **11**, 714-719

Smith, D. G., Standing, L., De Man, A. (1992): Verbal memory elicited by ambient odour, *Percept Mot Skills*, **74**, 339-343

Smith, S.M. (1979): Remembering in and out of context, *J. Exp. Psychol.: Human Learn Mem*, **5**, 460-471

Smith, S. M., Vela, E. (2001): Environmental context-dependent memory: a review and metaanalysis. *Psychon Bull Rev*, **8**, 203-220

Squire, R.S., Zola, S.M. (1996): Structure and Function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, **93**, 13515-13522 Colloquium Paper

- Squire, L. R., Clark, R. E., Knowlton, B. J. (2001): Retrograde amnesia. *Hippocampus*, **11**, 50-55
- Squire, L. R., Kandel, E. R. (1999): *Memory: From Mind to Molecules*, New York: scientific American Library
- Squire, L. R., Stark, C. E., Clark, R. E. (2004): The medial temporal lobe. *Ann Rev Neurosci*, **27**, 279-306
- Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. A. (2000): Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nature neurosci*, **3**, 1237-1238.
- Stickgold, R., Hobson, J.A., Fosse, R., Fosse, M. (2001): Sleep, Learning, and Dreams: Off-line Memory Reprocessing. *Science*, **294**, 1052-1057
- Stickgold, R. (2005): Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, **437**, 1272-1278
- Stickgold, R. (2006): A memory boost while you sleep. *Nature*, **444**, 559-560
- Stickgold, R. (2007): Of sleep, memories and trauma. *Nature Neurosci*, **10**, 540-542
- Sutherland, G. R., McNaughton, B. (2000): Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr Opin Neurobiol*, **10**, 180-186
- Suzuki, W. A. (2006): Encoding new episodes and making them stick. *Neuron*, **50**, 19-21
- Thompson, P.J. (1991): Antidepressants and memory: a review. *Human Pharm*, **6**, 79-90
- Trotter, K., Dallas, K., Verdone, P. (1988): Olfactory stimuli and their effects on REM dreams. *Psychiatr J Univ Ott*, **13**, 94-96
- Tulving, E. (1972): Episodic and semantic memory. In: E. Tulving and W. Donaldson (Hrsg.), *Organisation memory*, London: Academic Press

- Tulving, E. (1983): *Elements episodic memory*, New York: Oxford: University Press
- Velluti, R. A. (1997): Interactions between sleep and sensory physiology. *J Sleep Res*, **6**, 61-77
- Vertes, R. P., Eastman, K. E., (2000): The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci*, **23**, 867-876
- Wagner, U., Gais, S., Born, J. (2001): Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem*, **8**, 112-119
- Walker, M.P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., Stickgold, R. (2002): Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, **35**, 205-211
- Walker, M.P., Brakefield, T., Hobson, J.A., & Stickgold, R. (2003): Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, **425**, 616-620
- Walker, M.P., Stickgold, R. (2004): Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, **44**, 121-133
- Walker, M. P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., Schlaug, G. (2005): Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, **133**, 911-917
- Walker, M.P. (2007): Sleep to remember. *Am Scientist*, **94**, 326-333
- Wilson, M., McNaughton, B. (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, **265**, 676-679
- Wilson, M., Louie, K. (2001): Temporally Structured Replay of Awake Hippocampal Ensemble Activity during Rapid Eye Movement Sleep. *Neuron*, **29**, 145-156
- Wiltgen, B.J., Brown, R.A., Talton, L. E., Silva, A. J. (2004): New circuits for old memories: the role of neocortex in consolidation. *Neuron*, **44**, 101-108
- Yaroush, R., Sullivan, M. J., Ekstrand, B.R. (1971): Effect of sleep on memory. II: Differential effect of first and second half of the night. *J Exp Psychol*, **88**, 361-366

Zadra, A. L., Nielsen, T. A., Donderi, D.C. (1998): Prevalance of auditory, olfactory, and gustatory experiences in home dreams. *Percept Mot Skills*, **87**, 819-826

7. Anhang

Genehmigung der Ethikkommission am 1.10.2004, Aktenzeichen 04-114

Paar-assoziertes Lernen

Liste 2

1.	Betrag	-	Wechsel
2.	Theorie	-	Ausnahme
3.	Aufgabe	-	Erledigung
4.	Geschichte	-	Entwicklung
5.	Diener	-	Haltung
6.	Erforschung	-	Patent
7.	Fahne	-	Eroberung
8.	Diamant	-	Gold
9.	Bettler	-	Unglück
10.	Begabung	-	Vererbung
11.	Verrat	-	Treue
12.	Stirn	-	Kinn
13.	Gedicht	-	Liebe
14.	Andeutung	-	Verdacht
15.	Gruppe	-	Versammlung
16.	Laune	-	Humor
17.	Genuss	-	Zigarre
18.	Merkmal	-	Detail
19.	Besessenheit	-	Teufel
20.	Labyrinth	-	Suche
21.	Nagel	-	Metall
22.	Angst	-	Schlange
23.	Angebot	-	Markt
24.	Ziel	-	Richtung
25.	Klippe	-	Abgrund
26.	Salat	-	Garten
27.	Dickicht	-	Wald
28.	Göttin	-	Gebet
29.	Anführer	-	Chef
30.	Musiker	-	Akkordeon
31.	Glück	-	Zufall
32.	Himmel	-	Firmament
33.	Ergänzung	-	Zusatz
34.	Zimmer	-	Ecke
35.	Polizist	-	Wache
36.	Schüler	-	Dozent
37.	Schlemmer	-	Leckerbissen
38.	Mönch	-	Nonne
39.	Moor	-	Sumpf
40.	Sauerstoff	-	Luft

Liste 1

1.	Frage	-	Einwand
2.	Haut	-	Blut
3.	Kritik	-	Zweifel
4.	Uhr	-	Kirche
5.	Schicksal	-	Ironie
6.	Verlust	-	Abnahme
7.	Kriterium	-	Auswahl
8.	Begrüßung	-	Freundlichkeit
9.	Neffe	-	Großmutter
10.	Härte	-	Kraft
11.	Tal	-	Wiese
12.	Sprache	-	Akustik
13.	Komödie	-	Drama
14.	Gespens	-	Erscheinung
15.	Prüfung	-	Misserfolg
16.	Erlösung	-	Himmelreich
17.	Anforderung	-	Schwierigkeit
18.	Maler	-	Pianist
19.	Fass	-	Keller
20.	Auswertung	-	Ergebnis
21.	Zuwachs	-	Fortschritt
22.	Illusion	-	Wahrnehmung
23.	Tier	-	Frosch
24.	Gras	-	Vieh
25.	Traum	-	Wirklichkeit
26.	Dämmerung	-	Morgengrauen
27.	Seegang	-	Dampfer
28.	Bungalow	-	Siedlung
29.	Geisel	-	Gefangener
30.	Postkutsche	-	Pferd
31.	Disziplin	-	Gehorsam
32.	Schmetterling	-	Blüte
33.	Gnade	-	Barmherzigkeit
34.	Anstand	-	Sitte
35.	Berg	-	Hütte
36.	Macht	-	Herrscher
37.	Freund	-	Vertrauen
38.	Blick	-	Perspektive
39.	Verschleierung	-	Kopftuch
40.	Ehe	-	Verlobung

Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)

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

Nacht: O P N O A O B Geschlecht: O m O w Alter: _____

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

Anleitung:

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

1.) Konnten Sie, nachdem Sie sich schlafen gelegt hatten, gleich einschlafen?

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

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

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

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

Nein	Bin nicht sicher	Ja, sehr deutlich

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

Nein	Leicht	Stark

Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)

4.) Sind Sie gestern nach dem Einschlafen nachts wieder aufgewacht?

Nein	1x	2x	3x	>3x

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

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

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

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

5.) Können Sie sich erinnern, ob Sie heute Nacht geträumt haben?

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

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

Angenehm	Neutral	Unangenehm

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

6.) Haben Sie in der letzten Nacht geschwitzt?

Nein	Leicht	Stark

7.) Haben Sie heute Morgen Kopfschmerzen?

Nein	Leicht	Stark

Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)

8.) War der gestrige Tag für Sie anstrengend?

Nein	Ein wenig	Sehr

Anleitung:

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

9.) Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?

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

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

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

11.) Wie fühlen Sie sich heute Morgen?

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

Versuchspersonenbogen für Vp.-Nr. _____

GeruchImREM-Studie

Persönliche Angaben:

Geburtstag am: ____ . ____ . ____ Dominante Hand: ☐ links ☐ rechts
Körpergewicht: ____ kg Größe: ____ cm
Brillenträger: ☐ nein ☐ ja, und zwar kurzsichtig / weitsichtig

Beruf: ☐ Student der Fachrichtung _____
 ☐ sonstiges: _____

Schlafgewohnheiten:

Übliche Schlafenszeit: ____ : ____ Uhr Übliche Aufstehzeit: ____ : ____ Uhr
Einschätzung als: ☐ Morgentyp ☐ Abendtyp
Schlafen Sie tagsüber? ☐ nein ☐ ja, _____
Bekannte Schlafstörungen: ☐ nein ☐ ja, _____
Nachtdienst / Schichtdienst: ☐ nein ☐ ja, am _____

Bisherige Teilnahme an Experimenten:

Riechtest: Sensitivität (Probenacht): _____

Name des Geruchs:

Intensität	gar nicht intensiv	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	sehr intensiv
Valenz	sehr schlecht	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	sehr schön
Erregung:	gar nicht anregend	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	sehr anregend
Stechend	gar nicht stechend	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	sehr stechend

Versuchspersonenbogen für Vp.-Nr. _____

GeruchImREM-Studie

Untersuchungstag 2 (Version A B)

Datum ____ . ____ . ____ Beginn: ____ : ____ Uhr Ende: ____ : ____ Uhr

Wann bist Du heute aufgestanden? ____ : ____ Uhr

Hast Du tagsüber geschlafen? ____ : ____ Uhr

Hast Du heute nach 14 Uhr Kaffee o.ä. getrunken? O nein O ja, wann? ____ : ____ Uhr

Warst Du in der letzten Woche erkältet? _____

Sensitivität: _____ Datum vom 1.Tag der letzten Monatsblutung: ____ . ____ . ____

Schlafen gegangen um ____ : ____ Uhr Eingeschlafen nach ca. _____ min

Aufgestanden um ____ : ____ Uhr

Schlafqualität: sehr schlecht O O O O O O O O O O sehr gut

Besondere Vorkommnisse:

Versuchspersonenbogen für Vp.-Nr. _____

GeruchImREM-Studie

Post-Experiment Fragebogen

Wie hat Dir das Experiment gefallen? gar nicht ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr

Wie schwierig waren die Aufgaben? gar nicht ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr

An welchen Tagen glaubst Du war der Geruch in der Nacht? ☐ 1 ☐ 2

Wie unangenehm waren die Nebenwirkungen? gar nicht ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr

Wie motiviert warst Du am Tag 1? gar nicht ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr

am Tag 2? gar nicht ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ sehr

Hast Du die Wörter / Bildpaare wiederholt? ☐ ja ☐ nein

Wann? _____

Welche Strategie hast Du beim Memory verwendet?

Welche Strategie hast Du bei den Wortpaaren verwendet?

Was glaubst Du war die Hypothese des Experiments?

Vorschläge zur Verbesserung / allgemeine Bemerkungen:

8. Danksagungen

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Bereitstellung von Materialien und Räumlichkeiten möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Born bedanken.

Besonderer Dank für die Unterstützung und Anleitung gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Björn Rasch. Für die hilfreichen Ratschläge, zügigen Korrekturen der Vorlagen und die Hilfe bei der statistischen Auswertung möchte ich mich herzlich bedanken.

Gedankt sei überdies allen Mitarbeitern der Forschergruppe für Ihre Hilfsbereitschaft und die Unterstützung in den Versuchsnächten.

Auch möchte ich allen freiwilligen Probanden danken ohne die diese Forschungsarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank geht an meine liebevolle Familie, die mich stets bestärkt und motiviert hat. Ebenso möchte ich Dominik Paasch für den ausdauernden, verständnisvollen Rückhalt danken.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich tatkräftig bei der Korrektur der Arbeit unterstützten und für Abwechslung sorgten.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Langschwager
Vorname: Nicole
Geburtsdatum/-ort: 13.08.1979 in Lübeck



Schulbildung

1990-1999 Ernestinenschule zu Lübeck

Berufsausbildung

1999-2000 Freiwilliges Soziales Jahr (Alten – und Krankenpflege)
2000-2002 Berufsausbildung zur Rettungsassistentin

Hochschulbildung

2002-2008 Universität zu Lübeck
2004 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005 Beginn des experimentellen Abschnittes der Doktorarbeit
2008 Letzter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Assistenzarzt

01.04.09 Sana Klinik Ostholstein, Eutin
Innere Medizin