Aus der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Münte

Schlafentzug verzögert okulomotorisches Lernen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde an der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von Sabine Köster aus Kiel

Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Driessen

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2011

Zum Druck genehmigt, Lübeck den 16.12.2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
	1.1. Augenbewegungen	
	1.1.1. Langsame Augenbewegungen	2
	1.1.2. Schnelle Augenbewegungen (Sakkaden)	2
	1.1.2.1. Charakteristika	
	1.1.2.2. Sakkadenklassen	5
	1.1.2.3. Neurophysiologie sakkadischer Augenbewegungen	6
	1.2. Schlaf	
	1.2.1. Funktion des Schlafes	. 11
	1.2.2. Schlafentzug	. 12
	1.3. Lernen und Gedächtnis	. 14
	1.4. Fragestellung und Hypothese	
2.	. Methoden	
	2.1. Probanden	
	2.2. Versuchsaufbau	
	2.2.1. Okulomotoriklabor	. 18
	2.2.1.1. Stimulusgenerierung	. 19
	2.2.1.2. Datenaufzeichnung	
	2.2.2. Schlaflabor	
	2.3. Untersuchungsablauf generell	. 22
	2.3.1. Schlaf-Bedingung	. 22
	2.3.2. Wach-Bedingung	. 23
	2.4. Testparadigma	24
	2.4.1. Sakkadentest	24
	2.4.1.1. Prosakkaden-Paradigma	25
	2.4.1.2. Antisakkaden-Paradigma	26
	2.4.1.3. Memorysakkaden-Paradigma	. 27
	2.4.2. Sakkadentraining	
	2.5. Datenauswertung	. 28
	2.5.1. Auswertung der Sakkadentests	
	2.5.1.1. Prosakkaden	. 29
	2.5.1.2. Antisakkaden	. 29
	2.5.1.3. Memorysakkaden	. 29
	2.5.1.4. Express-Sakkaden	
	2.5.2. Auswertung der Sakkadentrainings	30
	2.5.3. Auswertung des Schlafes	
3.	•	
	3.1. Ergebnisse der Auswertung der Sakkadentests	
	3.1.1. Sakkadenreaktionszeit	
	3.1.1.1. Erste Messung	
	3.1.1.2. Zweite Messung	
	3.1.2. Express-Sakkaden	
	3.1.3. Sakkadengenauigkeit	
	3.1.4. Sakkadengeschwindigkeit	. 38
	3.1.5. Fehlerrate der Antisakkaden	
	3.2. Ergebnisse der Auswertung der Sakkadentrainings	
	3.3. Ergebnisse der Schlafauswertung	41

4.	Disku	ssion	42
	4.1. H	auptergebnis (bezogen auf Fragestellung / Hypothese)	42
	4.2. La	atenzverkürzung durch Training	42
	4.2.1.	Tierexperimente	43
		Humanexperimente	
		Schlafabhängigkeit	
		nflussgrößen (Müdigkeit etc.)	
		ergleich langsames / schnelles Lernen	
		pezifität (Pro-/ Anti-/ Memorysakkaden)	
		rnstrukturen	
		kpress-Sakkaden	
	4.8. O	ffengebliebene Fragen und Vorschläge für weitere Studien	48
5.	Zusan	nmenfassung	50
6.	Litera	turverzeichnis	52
7.	Danks	agung	60
8.	Leben	slauf	61
9.	Veröff	entlichungen	62
		us dieser Arbeit hervorgegangene Veröffentlichungen	
	9.2. W	eitere Veröffentlichungen	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Gap Effekt A: Präsakkadische Potentiale, B:	
Durchschnittliche SRT (aus (Munoz und Fecteau, 2002))	4
Abbildung 2: Schematisch vereinfachte Darstellung des neuronalen	
Regelkreis zur Sakkadengenerierung (aus Hopp und Fuchs 2004)	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Brainstem Burst Generator (aus	
(Leigh und Kennard, 2004))	8
Abbildung 4: Hypnogramm einer Versuchsnacht (W = wach, REM = REM-	
Schlaf, S1-S4 = Schlafphase 1-4, M = Bewegungszeit und Artefakte)	.11
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Elektrodenpositionen nach dem	
10 – 20 System, die in dieser Studie belegten Positionen sind in grau	
dargestellt	20
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus im	
Okulomotoriklabor	21
Abbildung 7:Versuchsparadigma	23
Abbildung 8: Prosakkaden-Paradigma: Die Sakkade wird zum Zielpunkt	
ausgeführt	25
Abbildung 9: Antisakkaden-Paradigma: Die Sakkade wird spiegelbildlich	
zum Zielpunkt ausgeführt	26
Abbildung 10: Memorysakkaden-Paradigma: Die Sakkade wird nach	
Erlöschen des Fixierpunktes zum Zielpunkt ausgeführt	27
Abbildung 11: SRT-Veränderung der Prosakkaden über die verschiedenen	
Messzeitpunkte, signifikante Veränderungen sind mit Sternchen	
markiert (* ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 ,*** ≤ 0.001)	33
Abbildung 12: SRT-Veränderung der Antisakkaden über die verschiedenen	
Messzeitpunkte, signifikante Veränderungen sind mit Sternchen	
markiert (* ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 ,*** ≤ 0.001)	34
Abbildung 13: SRT-Veränderung der Memorysakkaden über die	
verschiedenen Messzeitpunkte, signifikante Veränderungen sind mit	
Sternchen markiert (* ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 ,*** ≤ 0.001)	35
Abbildung 14: Express-Sakkaden Rate als Prozent aller korrekten Sakkaden	36
Abbildung 15: SRT-Entwicklung über die Trainingsblöcke	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Augenbewegungsklassen und ihre Hauptfunktionen (nach Leigh und Zeigh, 2006)	2
Tabelle 2: SRT[Mittelwert (Standardfehler)] aller drei Sakkadenklassen in ms	00
zu den verschiedenen Test- bzw. Messzeitpunkten	. 32
Blicksprungamplitude) aller drei Sakkadentypen [Mittelwert	
(Standardfehler)] zu den verschiedenen Test- und Messzeitpunkten	. 37
Tabelle 4: Maximalgeschwindigkeit aller drei Sakkadentypen für	
10°Sakkaden [Mittelwert (Standardfehler)] in Winkelgrad / Sekunde zu den verschiedenen Test- und Messzeitpunkten	. 38
Tabelle 5: Fehlerrate der Antisakkaden in Prozent [Mittelwert	
(Standardfehler)] zu den verschiedenen Test- und Messzeitpunkten	. 39
Tabelle 6: Prozentuale Anteile der Schlafstadien [Mittelwert (Standardfehler)]	
an der Gesamtschlafzeit in der Probe- und Versuchsnacht	. 41

Abkürzungsverzeichnis

Ag/AgCl Silber/Silberchlorid

ANOVA Analysis Of Variance (Varianzanalyse)

BBG Brainstem Burst Generator

BN Burst Neurone

CNF Kaudaler Fastigialer Nukleus des Kleinhirns

DLPC Dorsolateraler Präfrontaler Cortex

EBN Excitatory Burst Neurone

EEG Elektroencephalogramm

EMG Elektromyelogramm

EOG Elekrookulogramm

FEF Frontales Augenfeld

fMRT funktionelle Magnetresonanztomographie

IML Internal Medullary Lamina

NC Nucleus Caudatus

OPN Omnipause Neurone

PEF Parietales Augenfeld

PPC Posteriorer Parietal Cortex

PPRF Paramedian Pontine Reticular Formation

PSG Polysomnographie

PV Maximalgeschwindigkeit (Peak Velocity)

REM Rapid Eye Movement

SC Colliculus Superior

SEF Suplementäres Augenfeld

SNpr Pars Reticularis der Substantia nigra

SRT Sakkadenreaktionszeit

1. Einleitung

Als okulomotorisches Lernen werden die Veränderungen okulomotorischer Parameter durch Training verstanden, z.B. Reaktionszeit, Geschwindigkeit oder Zielgenauigkeit. Dies spielt bei vielen Dingen im Alltag eine Rolle. Zum Beispiel kann bei Ballsportarten durch eine verkürzte Reaktionszeit schneller oder zielsicherer reagiert werden und somit z.B. der Ball vom Torwart besser gefangen werden. Mit der Auswirkung von Schlaf bzw. Schlafentzug auf diese Lernprozesse beschäftigt sich diese Arbeit. (Die aus dieser Arbeit hervorgegangenen Veröffentlichungen sind unter Veröffentlichungen aufgeführt.)

1.1. Augenbewegungen

Augenbewegungen sind Bewegungen unseres kugelförmigen Augapfels innerhalb der Orbita. Das Auge wird mit Hilfe von 6 Muskeln in allen 3 Raumachsen gedreht. Die Auslenkung der Augen erfolgt zumindest während der Wachzeit immer koordiniert, d.h. beide Augen bewegen sich zusammen und blicken auf dasselbe Objekt. So werden dreidimensionales Sehen ermöglicht und Doppelbilder verhindert.

Voraussetzung für eine klare und stabile Sicht ist, dass das Abbild eines Objekts möglichst stabil auf der Fovea (Stelle des schärfsten Sehens) gehalten wird. Wird das Abbild dort nicht fixiert, sinkt die Sehschärfe sehr stark ab, das Bild wird verschwommen bzw. als bewegtes Bild wahrgenommen. Bereits 2° peripher der Fovea, beträgt die Sehschärfe nur noch 50% (Yarbus, 1967).

Im Allgemeinen unterscheidet man zwei Hauptklassen von Augenbewegungen, die langsamen und die schnellen Bewegungen. Auf diese wird im Folgenden genauer eingegangen. Einen Überblick über die Klassifizierung aller Augenbewegungen gibt Tabelle 1.

Klasse der Augenbewegung	Hauptfunktion
Vestibulo-okulärer Reflex	Hält das Bild der gesehenen Welt stabil
	auf der Retina z.B. während kurzen
	Kopfrotationen und Translationen
Visuelle Fixierung	Minimiert okuläre Drifts und hält so das
	Bild eines festen Objektes auf der Fovea
Optokinetischer Reflex	Hält das Bild der gesehenen Welt stabil
	auf der Retina bei bewegtem visuellem
	Umfeld (großflächiger Reiz)
Blickfolge (Smooth Pursuit)	Hält das Bild von kleinen, sich
	bewegenden Objekten auf der Fovea
Sakkade	Holt das Objekt des Interesses auf die
	Fovea
Vergenz	Bewegt die Augen in
	konvergente/divergente Richtungen, so
	dass das Bild eines einzelnen Objektes
	auf die Fovea jedes Auges platziert wird

Tabelle 1: Augenbewegungsklassen und ihre Hauptfunktionen (nach Leigh und Zeigh, 2006)

1.1.1. Langsame Augenbewegungen

Langsame Augenbewegungen sind dafür verantwortlich, dass ein Objekt stabil auf der Fovea gehalten und damit klar gesehen werden kann. Dies wird durch eine Reihe von Mechanismen und Bewegungen erreicht, (vgl. Tabelle 1). Eine besonders wichtige Bewegung ist die glatte Blickfolgebewegung (smooth pursuit). Sie findet zum Beispiel bei der Verfolgung eines Flugzeuges am Himmel mit den Augen statt. Achtet man auf die Augen des Betrachter bei dieser Tätigkeit wird man feststellen, dass sich die Augen völlig glatt, ohne zu rucken bewegen.

1.1.2. Schnelle Augenbewegungen (Sakkaden)

Schnelle Augenbewegungen sorgen dafür, dass ein Objekt des Interesses, in diesem Fall das Flugzeug, wenn es in der Peripherie der Retina auftaucht fokussiert werden kann und scharf gesehen wird. Dies geschieht durch einen Blickrichtungswechsel der das Objekt auf die Fovea lenkt. Diese schnelle Augenbewegung wird als Sakkade bezeichnet.

Das sakkadische System wird im Folgenden dargestellt, da Sakkaden die in dieser Studie untersuchten Augenbewegungen sind. Als Sakkaden bezeichnet man willkürliche und reflexive Augenbewegungen zur Blickrichtungsänderung, schnelle Phasen von vestibulären und optokinetischen Nystagmen, sowie schnelle Augenbewegungen die während des REM (Rapid Eye Movement) -Schlafes auftreten. Sakkaden sind die schnellsten Augenbewegungen des Menschen und

dienen dazu, Objekte des Interesses innerhalb kürzester Zeit auf die Fovea zu transportieren. Um diesen Ansprüchen gerecht zu werden, zeichnen sich Sakkaden durch eine hohe Maximalgeschwindigkeit, eine kurze Dauer sowie eine hohe Zielgenauigkeit aus.

1.1.2.1. Charakteristika

Zur Charakterisierung von Sakkaden bedient man sich folgender Parameter, die auch in dieser Studie zur Auswertung genutzt wurden: Reaktionszeit, Geschwindigkeit, Dauer und Zielgenauigkeit. Nachstehend werden die einzelnen Parameter kurz erläutert.

Reaktionszeit

Die Reaktionszeit von Sakkaden (SRT) beschreibt den Zeitraum zwischen Zielpunktpräsentation und Start der Augenbewegung. Dieser kann unter Laborbedingungen sehr genau bestimmt werden. Bei jungen, gesunden Erwachsenen erfolgt die reflexive Sakkade als Antwort auf einen Zielpunktsprung innerhalb von 200 ms (Leigh und Zeigh, 2006). Neben der Motivation und Aufmerksamkeit (Groner und Groner, 1989) wird die SRT durch eine Reihe weiterer Faktoren beeinflusst. Diese sind die Leuchtstärke (Doma und Hallett, 1988a; Doma und Hallett, 1988b), sowie Größe, Kontrast und Komplexität des Zielpunkts. Es besteht eine logarithmische Beziehung zwischen der SRT und der Anzahl an Zielpunkten (Lee et al., 2005). Ebenso spielen die Größe der Sakkade, die Startposition des Auges (Fuller, 1996) sowie die Vorhersehbarkeit der Zielpunktposition (Shelhamer und Joiner, 2003) eine Rolle. Auch die Art des Paradigmas ist von Bedeutung. Die Reaktionszeit auf ein auftauchendes Zielobjekt verkürzt sich, wenn nach dem Erlöschen des Fixationspunktes für eine kurze Zeit kein Stimulus angezeigt wird (Gap). Die optimale Gap-Dauer liegt zwischen 200 ms und 300 ms. Der Gap-Effekt wird durch eine Reduktion der Feuerrate der Fixtations-Neuronen bei gleichzeitiger Erhöhung der Feuerrate der Aufbau-Neuronen (Buildup-Neuronen) erzeugt (vgl. Abbildung 1).

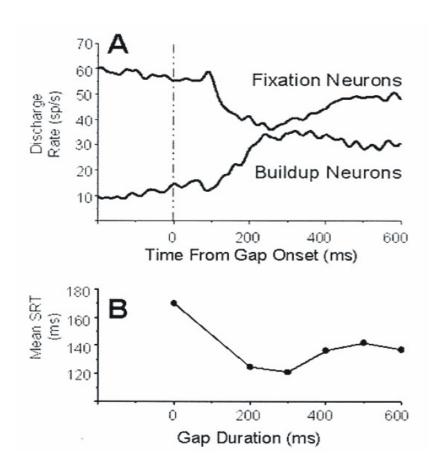


Abbildung 1: Der Gap Effekt A: Präsakkadische Potentiale, B: Durchschnittliche SRT (aus (Munoz und Fecteau, 2002))

Unter dem Gap-Paradigma werden auch Sakkaden mit besonders kurzen Reaktionszeiten generiert, die sogenannten Express-Sakkaden (70 – 130 ms) (Saslow, 1967; Fischer und Ramsperger, 1984). Beim Overlap-Paradigma bleibt der Fixationspunkt hingegen auch nach Aufleuchten des Zielpunktes bestehen.

Sakkadengeschwindigkeit und -dauer

Sakkaden weisen eine konstante Beziehung zwischen Größe, Dauer und Geschwindigkeit auf: Je größer die Sakkade, desto größer Spitzengeschwindigkeit und desto länger ihre Dauer. Jedoch dauern auch große Sakkaden kaum länger als 100 ms, welche die Antwortzeit des visuellen Systems darstellt. Dies bedeutet, dass visuelles Feedback nicht genutzt werden kann um die Größe einer bereits gestarteten Sakkade zu korrigieren (Leigh und Zeigh, 2006). Für Sakkaden bis zu 10° besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen Amplitude und Spitzengeschwindigkeit. Bei Sakkaden über 20° besteht eine asymptotische Beziehung, wobei die Sättigung der Spitzengeschwindigkeit bei ca. 500 %sec liegt.

Die Beziehung zwischen Amplitude und Dauer ist bei Sakkaden von 1 - 50° linear. Geschwindigkeit und Dauer können nicht willkürlich beeinflusst werden, es gibt jedoch eine Reihe von Faktoren, welche die Sakkadengeschwindigkeit beeinflussen - so sind z.B. Sakkaden, die in Dunkelheit ausgeführt werden, langsamer. In verschiedenen Testparadigmen wurde gezeigt, dass experimentelle Sakkaden, bei denen ein Fixationspunkt erlischt bevor der Zielpunkt auftaucht (Gap-Paradigma), schneller sind als solche bei denen der Fixationspunkt erst mit Aufleuchten des Zielpunkts erlischt oder erleuchtet bleibt (Overlapstimulus) (Fischer und Weber, 1988; Pratt, 1998).

<u>Genauigkeit</u>

Die Zielgenauigkeit wird als Verhältnis der Amplitude der Sakkade zur Amplitude der Zielpunktänderung erfasst. Im Idealfall, wenn beide Amplituden gleich groß sind, ist die Zielgenauigkeit 1. In diesem Fall wird die Sakkade als metrisch bezeichnet. Beim gesunden Menschen ist die Zielgenauigkeit nicht 1 sondern liegt zwischen 0,92 und 0,95 (Botzel et al., 1993), die Sakkade wird als hypometrisch bezeichnet. Eine Aussage über die Genauigkeit lässt sich ebenso aufgrund eventuell vorhandener Korrektur-Sakkaden treffen. Diese erfolgen mit einer SRT von 100 - 130 ms zur ersten Sakkade und treten auch dann auf, wenn der Zielpunkt schon vor dem Ende der ersten Sakkade erlischt (Becker und Fuchs, 1969). Dies spricht für ein nicht visuell getriggertes System, welches Informationen darüber gibt, ob eine Sakkade präzise ist (Leigh und Zeigh, 2006). Man kann sowohl die Anzahl als auch die Amplitude der Korrektursakkaden werten. Addiert man die Amplitude aller Sakkaden erhält man die "Final Eye position", die endgültige Augenposition bei Erreichen des Blickzieles.

1.1.2.2. Sakkadenklassen

Sakkadische Augenbewegungen ordnen sich in einer evolutionsbiologisch bedingten Hierarchie. Diese geht von der rudimentärsten aller Sakkaden - der schnellen Phase des vestibulären Nystagmus - über die reflexive Sakkade bis hin zur Willkürsakkade (Leigh und Zeigh, 2006).

Reflexsakkaden

Sakkaden, die auf einen visuellen, auditiven oder taktilen Reiz hin induziert werden, der neu in einer ansonsten stabilen, stationären Umgebung auftaucht, werden als Reflexsakkaden bezeichnet. Unter Laborbedingungen spricht man von

reflexiven Prosakkaden, wenn diese in Richtung des neu erscheinenden Zielpunkts ausgeführt werden.

Willkürsakkaden

Als Willkürsakkaden werden intern ausgelöste, willentlich gesteuerte Sakkaden bezeichnet. Auch sie können auf visuelle, auditive oder taktile Reize hin induziert werden, allerdingsmüssen diese bereits länger bestehen. Auch sogenannte Suchsakkaden werden zu den Willkürsakkaden gezählt. Ebenso antizipatorische oder prädiktive Sakkaden, die zu einer Lokalisation, an der das Blickziel erwartet wird, ausgeführt werden. Zur Untersuchung von Willkürsakkaden wurden zwei spezielle Testparadigmen für Laborversuche entwickelt:

- 1) Antisakkaden werden in gleicher Größe in die entgegengesetzte Richtung (spiegelbildlich) eines auftauchenden visuellen Zielpunkts ausgeführt (Munoz und Everling, 2004). Dazu muss eine Reflexsakkade unterdrückt und eine Willkürsakkade induziert werden. Antisakkaden sind langsamer, ungenauer und haben eine größere SRT als reflexive Prosakkaden (Edelman et al., 2006). Im Gap-Paradigma weisen Antisakkaden eine SRT um die 175 ms und eine Richtungsfehlerrate von 15% auf.
- 2) Memorysakkaden werden zu vorher präsentierten, erinnerten Zielpunktlokalisationen durchgeführt: Die SRT beträgt hierbei über 200 ms (Hopp und Fuchs, 2004).

1.1.2.3. Neurophysiologie sakkadischer Augenbewegungen

Um eine Sakkade zu generieren wird zuerst das visuelle Signal von der Retina auf den primär visuellen Kortex geleitet und dort detektiert. In weiteren Schritten erfolgt die Umwandlung des zweidimensionalen retinotopischen Signals in ein dreidimensionales Signal aus craniotopen Koordinaten. Des weiteren finden die aktuelle Kopf- und Augenposition Berücksichtigung. Nun wird die benötigte Sakkade berechnet und der aktuelle Befehl an die generierenden Strukturen weitergegeben. Hierbei wird die örtliche Kodierung in eine zeitliche Kodierung umgewandelt. Eine vereinfachte Übersicht über den neuronalen Regelkreis gibt Abbildung 2.

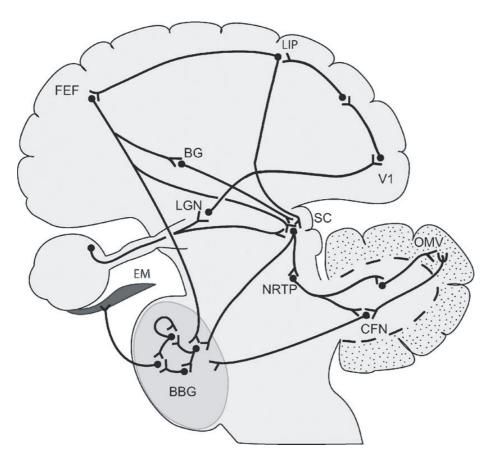


Abbildung 2: Schematisch vereinfachte Darstellung des neuronalen Regelkreis zur Sakkadengenerierung (aus Hopp und Fuchs 2004)

Die Sakkadengenerierung beginnt mit der Bewusstwerdung des visuellen Objektes auf dem primär visuellen Kortex (V1, Area 17 nach Brodmann, prim. Sehrinde). Der primäre visuelle Kortex ist somit der Ort für die Zielpunkterkennung. Efferenzen sendet die Area 17 vorwiegend an die Area 18 und 19 (sekundäre Sehrinde). Hier erfolgt die Interpretation und integrative Verarbeitung des Gesehenen sowie die Verschaltung mit zahlreichen Hirnarealen. Für die Sakkadenverarbeitung spielen vor allem die Efferenzen zu den kortikalen Arealen eine bedeutende Rolle.

Die extraokulären Augenmuskeln werden von Motoneuronen innerviert, die in den Hirnnervenkernen III, IV und VI liegen. Die Innervation erfolgt nach dem Puls-Step-Slide-Modell. Die verschiedenen an dem Puls-Step-Slide Entladungsprozess beteiligten Neuronen werden in dem Kollektiv Brainstem Burst Generator (BBG) zusammengefasst (vgl. Abbildung 3).

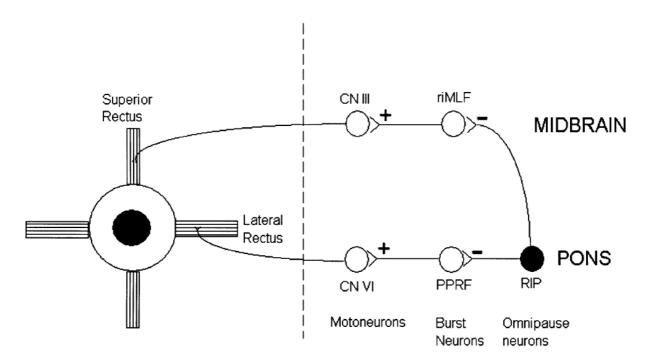


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Brainstem Burst Generator (aus (Leigh und Kennard, 2004))

Der BBG erhält Informationen von mindestens drei bekannten Quellen, dem Colliculus Superior (SC), dem okulomotorischem Kleinhirn über seinen kaudalen fastigialen Nukleus (CFN) und dem Frontalen Augenfeld (FEF) (Hopp und Fuchs, 2004a).

Colliculus Superior

Frühere Studien haben gezeigt, dass die posterioren Schichten für die visuelle Verschaltung, und die ventralen mittleren und tiefen Schichten für die motorische Verschaltung verantwortlich sind (Leigh und Zeigh, 2006). Die dorsalen Schichten erhalten ihre Informationen direkt von der Retina und vom Striatum. Sie senden Efferenzen zu den prätektalen Kernen, dem Geniculare laterale und dem Pulvinar.

Auf den mittleren und tiefen Schichten des ventralen SC zeichnet sich bei Stimulation eine retinotop organisierte motorische Karte ab. Diese Schichten sind wichtig für die Kontrolle von sakkadischen Augenbewegungen (Krauzlis et al., 2004). Die oberflächlichen Schichten scheinen für die Generierung von Augenbewegungen nicht wichtig zu sein (Ma et al., 1991) und daher wird auf sie hier nicht näher eingegangen.

Afferenzen erreichen den ventralen SC vom Striatum sowie extrastriatal vom Parietalcortex und dem Frontallappen. Am wichtigsten sind das Frontale Augenfeld (FEF), das Supplementäre Augenfeld (SEF) und der Dorsolaterale

Präfrontale Cortex (DLPC). Diese projizieren sowohl direkt als auch indirekt über die Basalganglien, einschließlich des Nucleus Caudatus (NC) und der Pars Reticularis der Substantia nigra (SNpr), zu dem SC.

Die ventralen Anteile des SC projizieren zu Strukturen im Hirnstamm, die ihrerseits prämotorische Befehle für Sakkaden generieren. Dabei scheint der ventrale SC nicht die sakkadischen Augenbewegungen, sondern das vorrübergehende retinotope Ziel zu kodieren. Die nötige Bewegung, um dieses Ziel zu erreichen, wird vermutlich im Cerebellum kodiert (Optican, 2005).

In zahlreichen Studien wurden mit pharmakologischen Substanzen die Effekte von Inaktivierungen und Läsionen des SC untersucht (Hikosaka und Wurtz, 1985; Hikosaka und Wurtz, 1986; Munoz und Fecteau, 2002). Es wurde nachgewiesen, dass der SC einen wichtigen Einfluss auf die Sakkadenkontrolle hat, insbesondere auf die Zielpunktselektion, die Initiierung und die Geschwindigkeitssteuerung. Der SC könnte demnach Sakkaden initiieren, indem er ein Triggersignal an die Omnipause Neurone (OPN), BN und möglicherweise das Cerebellum verfasst.

Frontallappen

Der Frontallappen beeinflusst insbesondere Willkürsakkaden. Bei den daran beteiligten Strukturen handelt es sich insbesondere um das FEF und SEF, den DLPC sowie den anterioren Cingulus.

Durch FEF-Stimulation lassen sich je nach Stimulationsort Sakkaden unterschiedlicher Größe auslösen (Godoy et al., 1990; Blanke und Seeck, 2003). Die SRT liegt dabei in dem gleichen Bereich wie bei Stimulation des SC. In verschiedenen Studien, insbesondere an Affen, konnte gezeigt werden, dass FEF-Läsionen zu Fehlern bei Memorysakkaden führen (Ploner et al., 1999) und die Reaktionszeit der Antisakkaden zunimmt. Die Antisakkaden Fehlerrate bleibt hingegen gleich (Rivaud et al., 1994; Pierrot-Deseilligny et al., 2003).

Der DLPC ist während Memorysakkaden aktiv (Sweeney et al., 1996; Ploner et al., 1999) und verantwortlich für Inhibierung reflexiver Sakkaden bei Antisakkaden. Folglich steigt bei einer Läsion die Antisakkadenfehlerrate (Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Ford et al., 2005).

Parietallappen

Der Parietallappen beeinflusst die Sakkadenkontrolle der reflexiven Sakkaden. Dabei ist der Posteriore Parietal Cortex (PPC) wichtig für die visuelle Aufmerksamkeitsänderung. Das Parietale Augenfeld (PEF) ist bei der Sakkadenprogrammierung involviert. Zudem ist das PEF für die Ablösung der Fixierung vor der Sakkadengenerierung wichtig (Pierrot-Deseilligny et al., 1995).

Zusammenspiel Fronto-parietale Interaktion

Das FEF projiziert direkt und über die Basalganglien zum SC. Das SEF und der DLPC projizieren zusätzlich zum Hirnstamm. Diese Strukturen sind hauptsächlich für die Vorbereitung willkürlicher Änderungen der Blickrichtung als Teil von erinnertem, antizipiertem oder gelerntem Verhalten zuständig.

Der PPC ist ebenso direkt mit dem SC verschaltet. Diese Leitung ist für die Änderung der Blickrichtung bei neu auftauchenden visuellen Stimuli verantwortlich, also für Reflexsakkaden.

Cerebellum

Die Hauptverbindung zum Cerebellum führt von den kortikalen Augenfeldern über die Brückenkerne (Voogd und Barmack, 2005). Das Cerebellum ist wichtig für die Kontrolle der Metrik (Keller et al., 1983), und zwar sowohl für die Sakkadenamplitude als auch für die Sakkadenrichtung (Sato und Noda, 1992; Robinson et al., 1993). Des weiteren haben cerebelläre Läsionen einen Einfluss auf die SRT und Sakkadengeschwindigkeit (Takagi et al., 1998).

1.2. Schlaf

Schlaf ist ein komplexer Vorgang, in dem viele Prozesse gleichzeitig ablaufen. Zwei Phänomene sind dabei von größtem Interesse: Einerseits die unterschiedliche elektrophysiologische Aktivität des Zentralnervensystems, die mittels Polysomnographie (PSG) aufgezeichnet werden kann. Andererseits die charakteristischen Sekretionsmuster von Hormonen. Die PSG erfasst die Quantität und Qualität des Schlafes mittels EEG (Elektroencephalogramm), EOG (Elektrookulogramm) und EMG (Elektromyelogramm). Zur Beurteilung der PSG hat sich sowohl in der Klinik, als auch in der Forschung das internationale Klassifikationssystem nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) etabliert, welches die Begriffe Schlafkontinuität und Schlafarchitektur

geprägt hat. Die Schlafkontinuität bezieht sich auf die Balance zwischen Schlafund Wachstadium, während unter Schlafarchitektur die einzelnen Schlafstadien in Menge, Verteilung und Abfolge verstanden werden. Dies kann in einem Hypnogramm veranschaulicht werden (vgl. Abbildung 4).

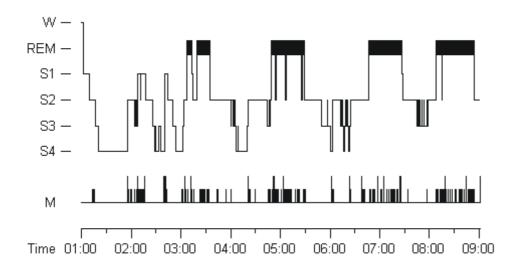


Abbildung 4: Hypnogramm einer Versuchsnacht (W = wach, REM = REM-Schlaf, S1-S4 = Schlafphase 1-4, M = Bewegungszeit und Artefakte)

1.2.1. Funktion des Schlafes

Trotz intensiver Forschung kann die Frage, warum wir schlafen, noch immer nicht endgültig und vollständig beantwortet werden. Die Schlafforschung stützt sich hauptsächlich auf 3 Theorien:

Erhaltungstheorie

Die reduzierte metabolische Aktivität und Gehirntemperatur während des Non-REM-Schlafes gibt vielen Gehirnzellen die Chance die Schäden zu reparieren, die während der Wachphase erfolgen. Eine Theorie hierzu ist, dass Enzyme effektiver arbeiten und Zellen reparieren während diese inaktiv sind. Auch beschädigte Enzyme, deren Struktur durch freie Radikale verändert wurde, können durch neu synthetisierte Enzyme ersetzt werden. Diese Theorie wird ebenso durch die Tatsache gestützt, dass kleine Säugetiere durch ihren höheren metabolischen Umsatz sowie höhere Gehirn- und Körpertemperaturen einen erhöhten Grundumsatz aufweisen und mehr Schlaf benötigen (Horne, 1988; Siegel, 2003).

Entwicklungstheorie

Aufgrund seines hohen Anteils bei Föten und Kleinkindern steht der REM-Schlaf im Zentrum der meisten Entwicklungstheorien. Es wird angenommen, dass eine Aktivierung im REM-Schlaf dem Gehirn die Möglichkeit gibt, zukünftiges Verhalten über die Stimulierung neuronaler Regelkreise zu üben. Dadurch wird der Aufbau neuronaler Strukturen und Vernetzungen gefördert, noch bevor der Organismus sie einsetzen muss. Hierfür spricht zusätzlich die Beobachtung, dass vor allem unreife Säugetierbabys einen hohen Anteil an REM-Schlaf aufweisen, wohingegen Tierarten, deren Babys voll entwickelt sind, einen wesentlich geringeren Anteil an REM-Schlaf haben (Horne, 1988; Siegel, 2005).

Lerntheorie

Der Schlaf gibt dem Gehirn die Möglichkeit, das Erlebte und Trainierte zu verarbeiten, zu festigen und zu lernen. Viele Studien zeigen, dass hierbei sowohl REM- als auch Non-REM-Schlaf eine wichtige Rolle spielen. Sie stützen sich auf Versuche mit totalen oder partiellen Schlafentzugsmodellen und zeigen, dass der Lernerfolg nach Schlaf wesentlich höher ist, beziehungsweise durch Schlaf erst möglich wird (Gais et al., 2000; Stickgold et al., 2000a; Walker et al., 2003; Walker und Stickgold, 2006).

1.2.2. Schlafentzug

Es werden zwei Formen von Schlafentzug unterschieden: Zum einen der totale Schlafentzug, bei dem den Probanden überhaupt kein Schlaf gewährt wird. Zum anderen der partielle Schlafentzug, bei dem nur eine bestimmte Stundenanzahl an Schlaf gewährt wird, z.B. 3 Stunden pro Nacht für eine Woche. Mit zunehmender Wachzeit steigt der Schlafdruck, bis es schließlich zu unkontrollierbaren Schlafanfällen und Schlafattacken kommt. Diese Schlafattacken können als "microsleeps" einige Sekunden andauern oder auch länger andauern (Rogers et al., 2003). Schlafentzugsstudien haben gezeigt, das Schlafentzug vor allem Gehirnfunktionen beeinträchtigt (Horne, 1988; Goel et al., 2009). So zeigen Probanden nach Schlafentzug z.B. Defizite in der Reaktionszeit (Kleitman, 1963; Babkoff et al., 1991), in ihrer Wachsamkeit (Glenville et al., 1978), im Kopfrechnen und Kurzzeitgedächtnis (Pozella, 1975), in der Wortfindung (Harrison und Horne, 1997), beim logischen Argumentieren (Horne, 1988; Babkoff et al., 1991; Lamond und Dawson, 1999; Siegel, 2003), sowie in der Stimmung (Kleitman, 1963;

Ikegami et al., 2009). Unklarheiten bestehen bezüglich des Einflusses auf viele andere Körperfunktionen, z.B. das Immunsystem. Hier konnte Rogers (Rogers et al., 2001) zeigen, dass Schlafentzug sowohl positive als auch negative Auswirkungen haben kann.

In Bezug auf sakkadische Augenbewegungen zeigen sich bisher folgende Ergebnisse: Die mittlere Sakkadengeschwindigkeit nimmt nach totalem Schlafentzug (mindestens 36 Stunden) ab (De Gennaro et al., 2000; Russo et al., 2003; Zils et al., 2005; Rowland et al., 2005; Fransson et al., 2008). Dagegen hat partieller Schlafentzug mit bis zu 3 Stunden Nachtschlaf mit großer Wahrscheinlichkeit keine Auswirkungen auf die Sakkadengeschwindigkeit (Rowland et al., 2005). Widersprüchliche Angaben finden sich bezüglich der SRT nach Schlafentzug. De Gennaro berichtet über eine Reaktionszeitverlängerung bei reflexiven Sakkaden (De Gennaro et al., 2000). Crevits kann diese Ergebnisse nicht bestätigen, er findet keine Reaktionszeitveränderung. Hierbei ist allerdings Paradigma Crevits anzumerken, dass das von lediglich eine Schlafdeprivationsperiode von 20 Stunden aufweist (Crevits et al., 2003). Zils berichtet hingegen über eine Reaktionszeitverlängerung bei Memorysakkaden, findet aber keinen Effekt bei reflexiven Prosakkaden oder Antisakkaden (Zils et al., 2005). Ferrara hat den Einfluss von 40 Stunden Schlafentzug an dem Morgen nach einer Nacht Erholungsschlaf untersucht und berichtet über eine noch bestehende Reaktionszeitverlängerung und Reduktion der mittleren Sakkadengeschwindigkeit (Ferrara al., 2000). Diesem widerspricht et insbesondere Rowland, der von einer Normalisierung der Sakkadengeschwindigkeit nach der Erholungsnacht berichtet (Rowland et al., 2005).

Bocca untersuchte den Einfluss von Schlafentzug im Hinblick auf den Gap-Effekt und verglich hierzu die Auswirkungen von Schlaf bzw. Schlafentzug bei Gap- und Overlap-Paradigmen. Er kommt zu dem Ergebnis, dass der Gap-Effekt nach Schlafentzug vergrößert ist (SRT nimmt ab, Express-Sakkaden-Rate steigt). Im Gegensatz zu allen anderen angeführten Studien berichtet Bocca über keine Änderung der mittleren Sakkadengeschwindigkeit. Da er diese als Parameter für Aufmerksamkeit wertet, kann der vergrößerte Gap-Effekt somit nicht auf eine verringerte Aufmerksamkeit reduziert werden. Er wird als Bestätigung dafür

interpretiert, dass spezifische Gehirnareale von Schlafentzug beeinflusst werden (Bocca und Denise, 2006).

1.3. Lernen und Gedächtnis

Unter Gedächtnis wird die Fähigkeit des Nervensystems verstanden, aufgenommene Informationen zu speichern, zu ordnen und wieder abzurufen. Die Fähigkeit zur Gedächtnisbildung ist ein Ausdruck der Plastizität neuronaler Systeme, somit der Synapsen sich zu verstärken und zu verschalten. Es wird grob zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis unterschieden. Beim Langzeitgedächtnis unterscheidet man zwischen dem deklarativen und dem prozeduralen Gedächtnis. Ersteres speichert Fakten - also Tatsachen, Wissen und Erinnerungen, die durch explizites Lernen gewonnen werden. Das prozedurale Gedächtnis hingegen ist vor allem für Fertigkeiten zuständig, die ohne Nachdenken eingesetzt werden (z.B. motorische Bewegungsabläufe). Diese werden durch implizites Lernen verarbeitet (Squire, 1998).

Bei den im Rahmen dieser Studie trainierten Augenbewegungen handelt es sich um motorische Bewegungsabläufe, für die das prozedurale Gedächtnis verantwortlich ist. Daher wird im Folgenden auf dieses detaillierter eingegangen.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Verbesserungen im Zusammenhang mit Lernen, insbesondere im prozeduralen Gedächtnis, entweder während eines Trainings ("schnelles Lernen") oder in den nachfolgenden Stunden ("langsames Lernen") erfolgen (Karni et al., 1998). Die sich später einstellenden Verbesserungen sind Prozessen in der Gedächtniskonsolidierung zuzuordnen. Sie sind jedoch mehr als eine einfache Stabilisierung der Gedächtnis-Trasse (Walker, 2005). Während des Konsolidierungsprozesses finden in Abhängigkeit von der Gedächtnisart verschiedene Aktionen an Synapsen statt. Neue Gedächtnisinhalte werden unanfällig gegenüber Störungen. Sie werden transformiert, verstärkt und zwischen verschiedenen Gedächtnissystemen hin- und hergeschoben (Wagner et al., 2004; Ellenbogen et al., 2006; Gais et al., 2006; Gais et al., 2007). Einige dieser Prozesse hängen lediglich von der verstrichenen Zeit nach Abschluss des **Trainings** ab, für andere ist das Eintreten eines spezifischen Gedächtnisszustandes, wie er im Schlaf vorherrscht, Voraussetzung (Korman et al., 2003; Roth et al., 2005; Walker, 2008a; Walker, 2008b). Bei einigen Aufgaben kann Schlaf die Zeit verkürzen, die benötigt wird um die neuen Gedächtnisinhalte

zu konsolidieren. So konnte Korman in einer Studie zeigen, dass Störungen der Gedächtniskonsolidierung (im Wachzustand), die in einem bestimmten Zeitfenster nach Training erfolgen, den Trainingserfolg zunichte machen. So ist bei einer Störung 2 Stunden nach Training kein Lerneffekt messbar. Erfolgt die Störung hingegen erst 8 Stunden nach dem Training kommt es zu keinem Schaden, Trainingserfolg bleibt erhalten. Schläft der Proband direkt nach dem Training für 90 Minuten, kann die Störung 2 Stunden nach dem Training den Trainingserfolg ebenfalls nicht mehr beeinflussen, die Inhalte sind bereits gefestigt (Korman et al., 2007).

Morris vertritt bezüglich des neuronalen Korrelats die Theorie, dass Synapsen im Training markiert und während des nachfolgenden Schlafes gefestigt und dauerhaft verschaltet werden.

In eine ähnliche Richtung weist Ettinger, der von einer Zunahme der grauen Substanz in den korrespondierenden Gehirnarealen [Prosakkaden: Cerebellum rechter Lobus inferior (VIIIB), Antisakkaden: rechter mittlerer frontale Gyrus (Brodmann area 6)] nach Sakkadentraining berichtet (Ettinger et al., 2005).

experimentelle Trainingsaufgaben für prozedurales Lernen zeigen Viele Charakteristika für langsames Lernen und profitieren von Schlaf nach dem Training (Gais et al., 2000; Walker et al., 2003; Fischer et al., 2006). Es gibt jedoch mehr als einen Aufgabentyp, der zwingend Schlaf nach dem Training benötigt, damit der gewünschte Lernerfolg eintritt. Probanden, die eine simple visuell-prozedurale Textunterdrückungsaufgabe absolvierten, zeigten keinen Trainingserfolg, wenn sie nicht innerhalb von 30 Stunden nach dem Training schlafen konnten (Stickgold et al., 2000a). Die Verbesserung bei diesem Aufgabentyp wird wahrscheinlich durch eine Feineinstellung von aufnahmefähigen Neuronenfeldern im primär visuellen Cortex vermittelt (Schwartz et al., 2002; Walker et al., 2005). Dies unterscheidet diesen Aufgabentyp von den meisten anderen motorisch-prozedualen Aufgabendesigns. Es ist kein Informationsaustausch zwischen mehreren Gehirnstrukturen (Motorcortex, Cerebellum, etc.) notwendig (Doyon et al., 2002). Die plastischen Änderungen im visuellen System, ausgelöst durch die visuelle Textunterdrückungsaufgabe, sind wahrscheinlich auf eine kleine Anzahl von Neuronen begrenzt. Während des Schlafes findet eine Reaktivierung dieser Neurone und somit eine Offline-Probe der Gedankengänge und Synapsen statt, die tagsüber während des Trainings angeregt worden waren. Das visuelle System scheint somit ein gutes Modell zu sein, um synaptische – im Unterschied zu systemischen – Prozesse der Gedächtniskonsolidierung zu untersuchen.

Eine andere hoch trainierte, automatisierte visuell-motorische Fähigkeit ist die Ausführung von Sakkaden zu einem visuellen Blickziel. Sakkaden lenken die Augen sehr schnell von einem visuellem Blickziel zu einem anderen. Sakkaden sind vorprogrammiert, dass heißt, ein gut bekanntes Netzwerk von Gehirnregionen errechnet die Zielpunktposition und die notwendige Augenmuskelaktivität bevor das endgültige Bewegungssignal an die Augenmuskeln gesendet wird. Im Gegensatz zu den meisten Studien zur Gedächtniskonsolidierung - die häufig kortikal gesteuerte, neu zu erlernende Aufgaben benutzt haben - ist das für diese Studie gewählte Paradigma der reflexiven Sakkaden Teil eines hoch trainierten Systems, welches permanent im Alltag benutzt wird.

1.4. Fragestellung und Hypothese

Sakkaden lassen sich durch Schlafentzug (De Gennaro et al., 2000; Zils et al., 2005) und Training (Fischer et al., 1984) beeinflussen. Dies bedeutet, dass das sakkadische System trainierbar ist und okulomotorisches Lernen durch Training stattfindet. Jedoch ist wenig über den Trainingseffekt auf reguläre Prosakkaden und den Einfluss von Schlaf bzw. Schlafentzug beim Menschen bekannt; lediglich an Affen wurde dieser untersucht (Pare und Munoz, 1996).

Fragestellung:

Führt mehrstündiges Training von visuell geführten Sakkaden (Prosakkaden) in eine bestimmte Blickfeldhälfte zu einer verkürzten Reaktionszeit? Wird ein solcher Lerneffekt durch Schlaf konsolidiert? Beziehen sich die gefundenen Lerneffekte nur auf den trainierten Sakkadentyp oder werden Antisakkaden und ggf. Memorysakkaden ebenfalls beeinflusst?

Die Hypothese der Arbeit ist folgende:

- 1.) Die durch mehrstündiges Training von visuell geführten Sakkaden in dieselbe Blickfeldhälfte enkodierten prozeduralen Gedächtnisprozesse werden durch Schlaf und insbesondere durch REM-Schlaf konsolidiert. Dies spiegelt sich nach dem Aufwachen in einer Fazilitierung (Verbesserung) des trainierten Sakkadentyps wider.
- 2.) Die REMs selbst zeigen entgegengesetzt dazu eine Anzahlabnahme in die entsprechende Richtung, was eine Adaptation für die jeweils erlernte Sakkadenrichtung implizieren könnte.
- 3.) Die Lern- und Adaptationseffekte beziehen sich nur auf den jeweils trainierten Sakkadentyp, d.h. auf die sakkadische Reaktionszeit visuell geführter Prosakkaden. Es werden keine Veränderungen bei der Sakkadengenauigkeit oder –geschwindigkeit erwartet.

2. Methoden

Es wurden 20 Probanden in 2 Gruppen unterteilt und jeweils einer Schlaf- und Schlafentzugsbedingung unterzogen. Die Probanden absolvierten zunächst einen 45-minütigen Sakkadentest (Test 0), danach mussten sie eine Trainingseinheit mit einem reflexiven Sakkaden-Paradigma absolvieren. Die Auswirkungen des Sakkadentrainings wurden am Morgen danach (Test 1), am Morgen nach der anschließenden Erholungsnacht (Test 2) und vier Wochen später in einer erneuten Messreihe ausgewertet.

2.1. Probanden

In der Studie wurden 20 gesunde Probanden nach ausführlicher Aufklärung und nachfolgender Einverständniserklärung untersucht. Alle Versuchspersonen nahmen freiwillig an der Studie teil. Sie erhielten eine Aufwandsentschädigung von 120 €. Es handelte sich um 10 Frauen und 10 Männer im Alter zwischen 21 und 28 Jahren (Mittelwert ± Standardabweichung = 23,5 ± 2,6). Alle Probanden waren Rechtshänder und litten zum Zeitpunkt der Messung an keinen bekannten Krankheiten. Sie wiesen eine normale Sehschärfe mit oder ohne Korrektur auf. Zusätzliche Aufnahmebedingungen waren ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus mit einer durchschnittlichen Schlafdauer von 7-9 Stunden, keine Schichtarbeit in den letzten 6 Wochen sowie keine Medikamenteneinnahme (Ausnahme: orale Kontrazeptiva). Die Probanden durften an den Versuchstagen keinen Alkohol und 6 Stunden vor den Tests kein Koffein konsumieren.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck am 30.05.2006 im Antrag "Augenbewegungen und die funktionelle Rolle des Schlafs: Eine Untersuchung von Dynamik, Kontrollmechanismen, kortikalen Potentialen und Gedächtnisbildung" mit der Nr. 06-074 genehmigt.

2.2. Versuchsaufbau

2.2.1. Okulomotoriklabor

Die Sakkadentests und -trainings fanden im Okulomotoriklabor der Neurologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck statt. Der Raum war abgedunkelt, womit jegliche visuelle Orientierung unmöglich war. Der Proband saß auf einem schweren Holzstuhl mit Rücken- und Armlehne der eine Änderung der Stuhlposition während der Messung nicht zuließ. Um zu verhindern, dass Kopf-

oder Körperbewegungen des Probanden die Augenbewegungen überlagerten, wurde der Kopf zusätzlich auf einer Kopfstütze fixiert, die auf einem Tisch direkt vor ihm angebracht war. So wurde sichergestellt, dass der Proband nur seine Augen bewegte. Der Abstand vom Auge zur Leinwand, auf der das Blickziel präsentiert wurde, betrug 1,4m.

2.2.1.1. Stimulusgenerierung

Das Blickziel wurde mit Hilfe eines roten Dioden-Lasers (HL 11, Fa. LISA-Lasersystems, Katlenburg-Lindau, Deutschland) generiert. Dieser wurde von einem Galvo-Scanner (XY-Ablenk-Einheit 3037 S, Fa. General Scanning, Manning, MA, USA) gesteuert. Die Ansteuerung des Scanners erfolgte durch eine Digital-Analog-Karte (AT-A0 6/10, Fa. National Instruments, München, Deutschland). Der Laserpunkt wurde mittels Rückwand-Projektion auf eine Matara-Scheibe (Fa. BKE, Nörten-Hardenberg, Deutschland) projiziert und hatte einen Durchmesser von 0,1°.

2.2.1.2. Datenaufzeichnung

Für die EOG- und EMG-Aufzeichnungen wurden Ag / AgCl Elektroden verwendet, die mittels Elektrodenpaste (Synapse / Conductive electrode cream, Med-Tek / Synapse, Arcadia, Canada) auf der Haut befestigt wurden. Für die EOG-Daten-Aufzeichnung wurden die Elektroden lateral beider Augen auf Pupillenhöhe im äußeren Augenwinkel (binokuläre, horizontale Ableitung) und supra- und infraorbital der Pupille des linken Auges (monokuläre, vertikale Ableitung) angebracht.

Für die EMG-Aufzeichnung wurden zwei Ag / AgCl Elektroden am Kinn über dem Musculus mentalis befestigt. Die EEG-Elektroden wurden mit Hilfe einer Aufzeichnungskappe (Fa. Easycap GmbH, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) und mit Elektrodenpaste (Abrasives Elektroden Gel, Theodor-Körner-Apotheke, Graz, Österreich) auf der Kopfhaut befestigt. Es wurden nach dem internationalen 10-20 System 26 Ableitungselektroden auf dem Kopf platziert. Die genaue Elektrodenpositionen kann Abbildung 5 entnommen werden. Zusätzlich wurden 2 Elektroden zur Referenzmessung auf dem Nasenrücken befestigt und eine Erdungselektrode auf der Stirn.

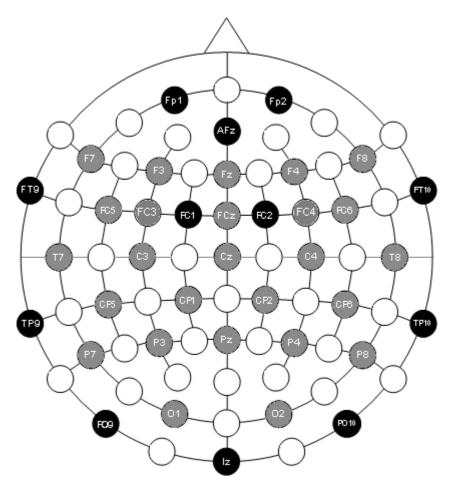


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Elektrodenpositionen nach dem 10 – 20 System, die in dieser Studie belegten Positionen sind in grau dargestellt

Während der Sakkadentests wurden die Augenbewegungen zusätzlich mit einem videobasierten EyeLinkII-System (Fa. SR Research Ltd., Osgoode ON, Canada) mit einer 500 Hz Samplingrate aufgezeichnet. Die Daten wurden mit einem 100 Hz Gaussfilter gefiltert. Dieses System ermöglicht eine sehr exakte Messung der Augenbewegungen, wobei beide Augen im Gegensatz zum EOG getrennt voneinander aufgezeichnet werden. Zudem ermöglicht es durch eine direkte Infrarotvideoübertragung die Compliancekontrolle. Da es sich jedoch um ein relativ schweres Messsystem handelt, das der Proband auf dem Kopf tragen muss, war es nicht möglich dieses über die gesamte Trainingsdauer anzuwenden, da hier mit vorzeitigen Müdigkeitseffekten und Kopfschmerzen gerechnet werden musste. Zudem ist durch die Infraroterkennung der Pupille die Aufzeichnung nur bei geöffneten Augen möglich, so dass dieses System nicht für Messungen während der Schlafzeit geeignet ist.

Die EOG-Daten wurden von einem EOG-DC-Verstärker (Fa. Tönnies, Höchberg, Deutschland) aufgezeichnet. Es handelt sich bei diesem Gerät um einen Analog-

Verstärker. Es wurden ein Tiefpass-Filter von 300 Hz, eine DC-Ableitung und ein Verstärkungsfaktor von 50 μV / U in dieser Studie verwendet.

Die EEG-Daten wurden von einem Neurotop EEG-Verstärker (Neurotop MME 3132G, Fa. Nihon Kohden, Tokyo, Japan) aufgezeichnet. Für die EEG Daten wurde eine Empfindlichkeit von 50 μ V, eine Zeitkonstante von 12,5 s und ein Tiefpass-Filter von 100 Hz gewählt. Das EMG wurde mit demselben Verstärker aufgezeichnet, jedoch mit einer Empfindlichkeit von 75 μ V, einer Zeitkonstante von 6,25 s und einem 100 Hz Hochpass-Filter.

Alle Daten des EOG- und EEG-Verstärkers, des EyeLinkII Systems sowie des Stimulusrechners liefen zur Umwandlung in digitale Daten in einer Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6071E, Fa. National Instruments, München, Deutschland) im Aufzeichnungsrechner zusammen. Dieser hatte eine Samplingrate von 500 Hz. Der Aufbau ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt.

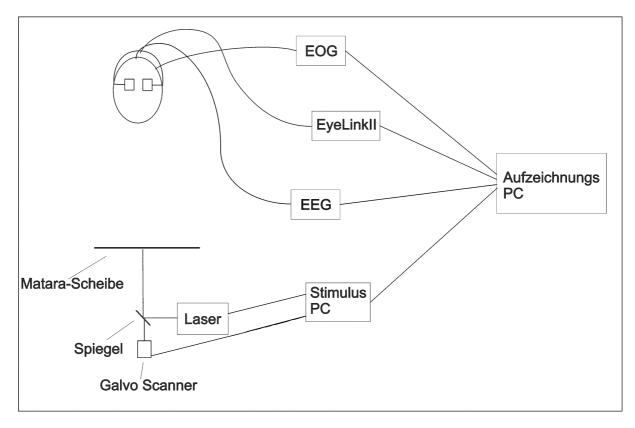


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus im Okulomotoriklabor

2.2.2. Schlaflabor

Sämtliche Ableitungen erfolgten über einen BrainAmp MRplus EEG-Verstärker (Fa. Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Zur Datenaufzeichnung wurde ein Brain Vision Recorder (Fa. Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland)

verwendet. Aufgezeichnet wurden 32 Kanäle mit einer Samplingrate von 500 Hz sowie einer Auflösung der EEG-Daten von 0,1 μ V und der EOG-Daten von 0,5 μ V. Der Tiefpass-Filter lag bei 250 Hz, der Hochpass-Filter wies eine EEG-Zeitkonstante von 10 Sekunden auf. Das Schlaf-EOG wurde mit einer DC-Ableitung aufgenommen. Vor Schlafbeginn fand eine Kalibrierung der horizontalen Augenbewegungen von 5°, 10°, 15°, 20°, 25° und 30° Grad nach rechts und links statt, sowie der vertikalen Augenbewegungen von 5°, 10° und 15° Grad nach oben und unten. Nach 8 Stunden Schlaf wurden die Probanden aus Schlafstadium 1 oder 2 geweckt und ihre Augenbewegungen erneut kalibriert.

2.3. Untersuchungsablauf generell

Die Versuchspersonen wurden balanciert auf 2 Gruppen mit verschiedenen Versuchsbedingungen (Schlaf- / Wachbedingung) aufgeteilt. Jeder Proband musste beide Bedingungen erfüllen, dabei fanden die Schlaf- und die Wachbedingung im Abstand von exakt 4 Wochen statt.

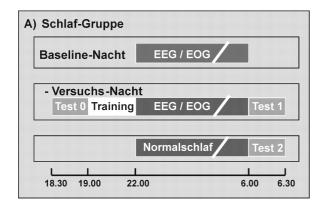
2.3.1. Schlaf-Bedingung

Vor der Schlaf-Bedingung mussten die Probanden eine Probenacht im Schlaflabor schlafen. Diese Nacht dauerte von 23:00 bis 7:00 Uhr am nächsten Morgen. Es wurden wie in der Versuchsnacht EEG, EOG und EMG abgeleitet, jedoch keine weiteren Tests durchgeführt. Die Nacht diente dazu die Testpersonen mit dem Schlaflabor und den dortigen Bedingungen vertraut zu machen sowie eine Baseline-Kurve ihres Schlafes zu erhalten.

In der folgenden Nacht fand die Schlaf-Messung statt. Die Probanden absolvierten ab 20:00 Uhr erst einen 45-minütigen Sakkadentest im Okulomotoriklabor (Test 0). Während dieses Tests wurden EEG, EOG und EMG abgeleitet sowie die Augenbewegungen mit EyeLinklI aufgezeichnet. Danach folgte ein 2-stündiges Sakkadentraining, das ebenfalls mit EEG, EOG und EMG, jedoch nicht mit EyeLinklI aufgezeichnet wurde. Im Anschluss fand die Schlafmessung von 23:00 bis 7:00 Uhr statt, während der EEG, EOG und EMG abgeleitet wurden. Am nächsten Morgen folgte von 7:15 bis 8:00 Uhr der Sakkadentest (Test 1). Die folgende Nacht schliefen die Probanden in ihrem eigenen Bett. Am Morgen darauf folgte um 7:15 Uhr der Sakkadentest (Test 2), der mit EyeLinklI aufgezeichnet wurde.

2.3.2. Wach-Bedingung

Das Testparadigma der Wach-Bedingung entsprach dem der Schlafbedingung. Ab 20:00 Uhr wurde ein Sakkadentest (Test 0) durchgeführt wobei wiederum EEG, EOG und EMG abgeleitet wurden, sowie eine EyeLinkII-Aufzeichnung durchgeführt wurde. Danach folgte das 2-stündige Sakkadentraining ohne EyeLinkII-Aufzeichnung. Weiterhin musste der Probanden 8 Stunden lang wach bleiben und durfte während dieser Zeit seine Augen nicht beanspruchen, das heißt weder Lesen, noch Fernsehen oder den Computer benutzen. Hauptsächlich haben die Testpersonen Hörspiele oder Musik gehört. Während der gesamten Zeit war der Versuchsleiter anwesend und wach. Zudem musste der Proband alle 10 Minuten einen mit einem Laptop verbundenen Knopf betätigen um anzuzeigen, dass er noch wach war. Am nächsten Morgen um 7:00 Uhr folgte der zweite Sakkadentest (Test 1) und am Morgen darauf fand wie bei der Schlaf-Bedingung der letzte Sakkadentest (Test 2) statt. Die Probanden mussten an dem Tag vor der Wachnacht um 8:00 Uhr Morgens aufstehen und durften tagsüber nicht schlafen. Auch den Tag nach der Wachnacht mussten sie ohne Schlaf auskommen und durften erst ab 20:00 Uhr ins Bett gehen (36 Stunden Schlafdeprivation). Dies wurde mit einer actigraphischen Aufzeichnung (Actiwatch AW2, Fa. Cambridge Neurotechnology Ltd., Cambridge, UK) kontrolliert. In der Nacht zwischen Tag 1 und Tag 2 sollte der Proband mindestens 8 Stunden schlafen. Abbildung 7 stellt das Versuchsdesign zum besseren Verständnis noch einmal graphisch dar.



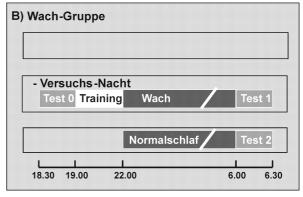


Abbildung 7:Versuchsparadigma

2.4. Testparadigma

Die Sakkadenparadigmen wurden erklärt und kurz geübt, bis die Aufgaben verstanden und korrekt durchgeführt wurden. Danach erfolgte eine Kalibrierung der horizontalen Sakkaden jeweils 5°, 10°, 15° und 20° nach rechts und links sowie der vertikalen Sakkaden jeweils 5°, 10° und 15° nach oben und unten.

2.4.1. Sakkadentest

Der 45-minütige Sakkadentest bestand aus insgesamt 6 Blöcken, jeweils 2 Blöcke von 120 Pro- und Antisakkaden gefolgt von 2 Blöcken mit 17 und 19 Memorysakkaden. In den Pro- und Antisakkadenblöcken wurden randomisiert jeweils 50*10° Sakkaden und 50*20° Sakkaden sowie jeweils 10*5° und 10*15° Sakkaden präsentiert. Dabei waren die Hälfte der Sakkaden nach links bzw. nach rechts auszuführen. Die 5° und 15° Sakkaden wurden als Distraktoren dazwischen geschaltet, um die Aufmerksamkeit zu erhöhen und vor allem bei den Antisakkaden genauer differenzieren zu müssen. Im Memorysakkaden-Paradigma wurden den Probanden insgesamt 4*5°, 14*10°, 4*15° und 14*20° Sakkaden angeboten. Auch hiervon ging die eine Hälfte nach links und die andere nach rechts. Die Sakkaden wurden so auf die beiden Blöcke verteilt, dass diese ungefähr gleich lang waren. Die Mitarbeit der Probanden wurde von dem Versuchsleiter im Nebenraum am Monitor verfolgt und sichergestellt. Zwischen den einzelnen Blöcken konnte der Proband nach Wunsch eine Pause einlegen.

2.4.1.1. Prosakkaden-Paradigma

In der Bildschirmmitte wurde ein Blickziel mit einer Fixationsdauer von 1000 ± 200 ms präsentiert. Nach dieser Zeit erlosch der Zielpunkt für 200 ms, dieser Zeitraum wird als Gap bezeichnet (Fischer und Weber, 1988). Nach den 200 ms tauchte der Zielpunkt an einer neuen Position wieder auf, diese Position stellte das neue Blickziel dar (vgl. Abbildung 8). Dem Probanden blieb für die Sakkade eine Ausführungszeit von 1250 ± 250 ms, in der der Zielpunkt an der neuen Position präsentiert wurde bevor er wieder in die Mitte sprang. Die 120 Durchgänge wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge gezeigt.

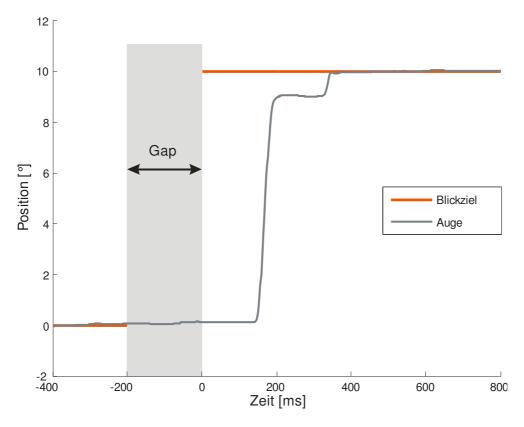


Abbildung 8: Prosakkaden-Paradigma: Die Sakkade wird zum Zielpunkt ausgeführt

2.4.1.2. Antisakkaden-Paradigma

Bei dem Antisakkaden-Paradigma handelte es sich ebenfalls um ein Gap-Paradigma. Die Fixationsdauer betrug genau wie beim Prosakkaden-Paradigma 1000 ± 200 ms, der Gap ebenso 200 ms. Lediglich die Ausführungszeit wurde länger gewählt, 1800 ± 300 ms, da die Generierung von Willkürsakkaden physiologisch mehr Zeit in Anspruch nimmt. Nach dieser Ausführungszeit sprang der Zielpunkt ebenfalls zurück in die Mitte. Der Proband musste hierbei eine Sakkade zur spiegelbildlichen Position des Zielpunktes machen (vgl. Abbildung 9). Auch hier wurden 120 Durchgänge nach dem gleichen Verteilungsmuster wie bei den Prosakkaden in pseusorandomisierter Reihenfolge ausgeführt.

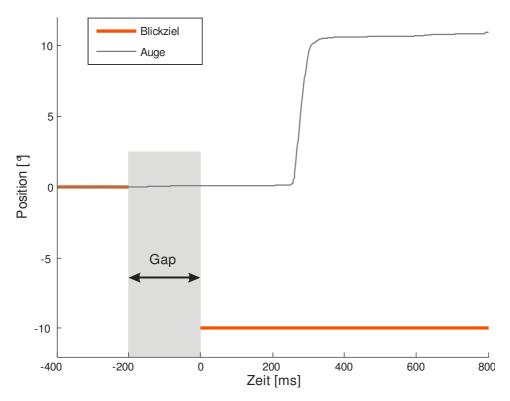


Abbildung 9: Antisakkaden-Paradigma: Die Sakkade wird spiegelbildlich zum Zielpunkt ausgeführt

2.4.1.3. Memorysakkaden-Paradigma

Das Memorysakkaden-Paradigma begann mit einer Fixationsdauer von 1250 \pm 250 ms. Danach folgte die Darbietung des exzentrischen Stimulus für 200 ms. Die folgende Memorysierungszeit betrug 1, 5, 10, 15, 20, 25 oder 30 Sekunden, in denen das Blickziel in der Mitte weiterhin präsentiert wurde bevor es erlosch. Nach Erlöschen des Fixationspunktes sollte der Proband eine Sakkade zur erinnerten Zielpunktposition durchführen. Nach 1400 ms. tauchte der Zielpunkt für eine Feedbackdauer von 1500 \pm 200 ms wieder auf und sollte dabei fixiert werden, bevor das Auge in einem Sinus mit ½ Sinusschwingung zurück zur Mitte geführt wurde (vgl. Abbildung 10). Der Zielpunkt erschien dabei an derselben Stelle wie zuvor der exzentrische Stimulus. Die Maximalgeschwindigkeit dieser Funktion betrugt 15° / sec.

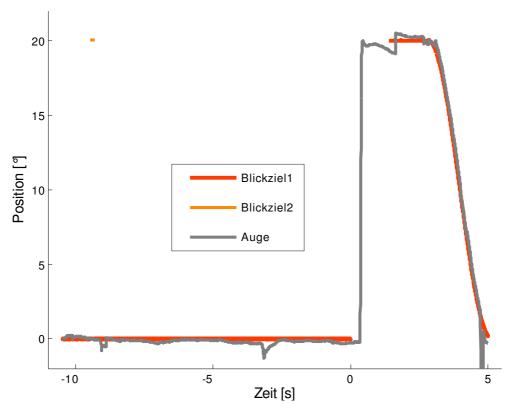


Abbildung 10: Memorysakkaden-Paradigma: Die Sakkade wird nach Erlöschen des Fixierpunktes zum Zielpunkt ausgeführt

2.4.2. Sakkadentraining

Das 2-stündige Sakkadentraining bestand aus 10 Blöcken mit jeweils 100 Prosakkadendurchgängen in dieselbe Richtung. Erst vier Wochen später bei der zweiten Messung wurde die Trainingsrichtung geändert. Ein Durchgang bestand aus einer Fixationsdauer von 1250 \pm 250 ms, einem Gap von 200 ms und der

Ausführungsdauer von 1250 ± 250 ms. Danach wurde das Auge in einer Sinusfunktion mit einer ½ Sinusschwingung und einer Maximalgeschwindigkeit von 15° / sec in die Mitte zurückgeführt, um eine Sakkade in die nicht zu trainierende Richtung zu vermeiden. Es wurden jeweils 40*10° und 40*20° Sakkaden sowie jeweils 10*5° und 10*15° Sakkaden in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Nach 5 Blöcken wurde eine Pause von 5 - 10 Minuten eingelegt. Kleinere Pausen von 2 - 3 Minuten konnte der Proband je nach Bedarf zwischen den Blöcken machen beziehungsweise wurden vom Versuchsleiter auf Grundlage seines persönlichen Eindrucks angeregt.

2.5. Datenauswertung

2.5.1. Auswertung der Sakkadentests

Alle EyeLinkII-Daten wurden halbautomatisch mit MATLAB 7 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ausgewertet. Nach der Kalibrierung wurden die Daten mit einem 100 Hz Gaussfilter gefiltert und nach einer initialen Augengeschwindigkeit von 30 %sec abgesucht. In einem 60 ms Zeitfenster danach wurde die Maximalgeschwindigkeit (PV) ermittelt. Ausgehend von dieser wurde zu beiden Seiten der Punkt bestimmt an dem die Geschwindigkeit 20° / sec. betrug und der Zeitraum dazwischen als Sakkade markiert (Rambold et al., 2002). Die Amplitude musste zwischen 0,2° und 50° betragen um als Sakkade gewertet zu werden. Alle Sakkaden wurden interaktiv nachkontrolliert und ggf. korrigiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 13 (SPSS Inc., München, Deutschland). Die statistische Signifikanzprüfung wurde mit einer ANOVA im Messwiederholungsdesign anhand von Median und den Zwischensubjektfaktoren Bedingung (schlaf / wach), trainierter Seite (trainiert / untrainiert) und Trainingsrichtung (rechts / links), sowie den Innersubjektfaktoren Messzeitpunkt (Test 0 / 1 / 2) und Reihenfolge (1. / 2. Messung) durchgeführt. Die Anzahl der Freiheitsgrade wurde nach Greenhouse-Geisser bzw. nach Huyn-Feldt korrigiert. Zusätzlich wurden über die Innersubjektfaktoren gepaarte T-Tests gerechnet.

Es wurde jeweils die erste Sakkade auf das Blickziel zur Auswertung genutzt. In der Auswertung der Pro- und Antisakkaden wurden die SRT, die Zielgenauigkeit, die Maximalgeschwindigkeit (Peak Velocity), die Anzahl der benötigten Sakkaden bis das Blickziel erreicht wurde, die Anzahl der Fehler-Sakkaden, die Anzahl der

antizipatorischen Sakkaden, die Anzahl der korrekten Sakkaden sowie bei den Prosakkaden die Anzahl der Express-Sakkaden analysiert.

2.5.1.1. Prosakkaden

Bei der statistischen Auswertung fand eine Klassifizierung der Sakkaden nach SRT und Zielgenauigkeit statt. Bei der SRT wurde zwischen antizipatorischen Sakkaden (SRT < 70 ms), Express-Sakkaden (SRT 70 > 135ms) und regulären Sakkaden (SRT 135 > 400 ms) unterschieden. Die zu langsamen Sakkaden (SRT > 400 ms) wurden ebenfalls gefiltert und gingen nicht in die Auswertung mit ein. Bei der Zielgenauigkeit wurde unterschieden zwischen den Fehler-Sakkaden (Zielgenauigkeit < 0), initial zu kleinen Sakkaden (Zielgenauigkeit 0 > 0,5), korrekten Sakkaden (Zielgenauigkeit 0,5 > 1,5) und zu großen Sakkaden (Zielgenauigkeit > 1,5)

Es erfolgten verschiedene Auswertungen getrennt nach trainierter Seite (trainiert / untrainiert), Trainingsrichtung (rechts/links), Reihenfolge (erste/zweite Messung). In jeder Auswertung wurde nach Bedingung (schlaf / wach) und Messzeitpunkt (Test 0 / 1 / 2) aufgeschlüsselt.

2.5.1.2. Antisakkaden

Der Klassifizierung der Antisakkaden haben wir zu Grunde gelegt, dass es sich hierbei um Willkürsakkaden handelt, somit ist eine Generierung von Expess-Sakkaden nicht möglich. Daraus ergaben sich folgende SRT-Klassen: antizipatorische Sakkaden (SRT < 135 ms), reguläre Sakkaden (SRT 135 > 500ms), zu langsame Sakkaden (SRT > 500 ms). Zielgenauigkeitsklassen: Fehler-Sakkaden (Zielgenauigkeit < 0), initial zu kleine Sakkaden (Zielgenauigkeit 0 > 0,5), korrekte Sakkaden (Zielgenauigkeit 0,5 > 1,5), zu große Sakkaden (Zielgenauigkeit > 1,5).

Die Auswertung der Faktoren erfolgte nach demselben Schema wie die der Prosakkaden.

2.5.1.3. Memorysakkaden

Auch der Klassifizierung der Memorysakkaden lag zugrunde, dass es sich um Willkürsakkaden handelt. Um als korrekte Sakkade gezählt zu werden mußte die SRT zwischen 80 und 900 ms betragen, sowie die Zielgenauigkeit zwischen 0,3

und 2 liegen. Auf die Unterteilung in weitere Klassen wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

Die Auswertung erfolgte aufgeschlüsselt nach Bedingung (schlaf / wach), Messzeitpunkt (Test 0 / 1 / 2) und Reihenfolge (erste / zweite Messung). Die weitere Aufschlüsselung erwies sich im Hinblick auf ihre Aussagekraft auf Grund der geringen Fallzahlen als schwierig. Probehalber wurden weitere Auswertungen nach Memorisierungszeit (≤ 20 sec / ≥ 25 sec), trainierter Seite (trainiert/untrainiert), und Amplitude (10 / 20 Grad) durchgeführt. Bei der Auswertung der Memorysakkaden konnte lediglich die SRT und die Zielgenauigkeit betrachtet werden.

2.5.1.4. Express-Sakkaden

Bei den Prosakkaden wurden die Express-Sakkaden gesondert betrachtet. Als Express-Sakkaden wurden Sakkaden klassifiziert, deren SRT 70 bis 135 ms betrug und deren Zielgenauigkeit zwischen 0,5 und 1,5 lag. Für die Auswertung wurden die drei Faktoren Bedingung (Schlaf / Wach), Messzeitpunkt (Test 0 / 1 / 2) sowie Reihenfolge (erste / zweite Messung) berücksichtigt. Auch hier wurde mit einer ANOVA im Messwiederholungsdesign gearbeitet und anschließend T-Tests gepaarter Stichproben durchgeführt.

2.5.2. Auswertung der Sakkadentrainings

Alle EOG-Daten der Sakkadentrainings wurden mithilfe von MATLAB 7 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) halbautomatisch ausgewertet und manuell nachkontrolliert. Es wurden dieselben Definitionskriterien wie bei der Auswertung der Prosakkadentests angewandt und die einzelnen Trainingsblöcke auf die selbe Art miteinander verglichen.

2.5.3. Auswertung des Schlafes

Die Schlafnächte (sowohl Probe- als auch Versuchsnächte) wurden nach dem Schlafscoring System von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) anhand der EEG-Ableitungen der Positionen C3 und C4 sowie des EOG und EMG ausgewertet. Es wurde besonderer Wert auf die Markierung der Bewegungsartefakte während des REM-Schlafes gelegt, um eine genaue Sakkadenauswertung des REM-Schlafes zu ermöglichen.

3. Ergebnisse

Aufgrund mangelnden Schlafes in der 2. Nacht (Erholungsnacht nach Schlafdeprivation) musste ein Proband von der Auswertung ausgeschlossen werden. Demzufolge stehen 9 Probanden, die während der ersten Messung die Wachbedingung absolviert haben, 10 Probanden gegenüber, die während der ersten Messung die Schlafbedingung absolviert haben. Alle im Text genannten Ergebnisse sind in Mittelwert \pm Standardfehler angegeben, als Signifikanzschwelle wurde die übliche Grenze von p < 0,05 verwendet.

3.1. Ergebnisse der Auswertung der Sakkadentests

Für keines der ausgewerteten Sakkaden-Merkmale (SRT, Zielgenauigkeit, Geschwindigkeit, Fehlerrate der Antisakkaden, Express-Sakkadenrate) konnte ein signifikanter Effekt für die trainierte Seite festgestellt werden (p > 0,2). Sakkaden der trainierten und untrainierten Seite wurden daraufhin für die weitere Auswertung zusammengefasst.

3.1.1. Sakkadenreaktionszeit

Die Sakkadenreaktionszeit (SRT) lag zum ersten Messzeitpunkt (Test 0 Messung 1) mit $198,25\pm8,56$ ms für Prosakkaden, $311,77\pm9,65$ ms für Antisakkaden und $427,70\pm24,79$ ms für Memorysakkaden in dem in der Literatur beschriebenen Bereich. Die genauen SRT-Werte für alle Bedingungen sind in Tabelle 2 angegeben.

			Test 0	Test 1	Test 2
Messung 1	Pro- sakkaden	Schlaf	198,50 (10,30)	184,90 (6,50)	185,50 (7,86)
		Wach	198,00 (6,81)	194,22 (6,47)	176,78 (5,06)
	Anti- sakkaden	Schlaf	309,20 (9,45)	292,30 (9,12)	288,40 (10,16)
		Wach	314,33 (9,85)	312,44 (11,68)	292,78 (11,70)
	Memory- sakkaden	Schlaf	435,21 (24,01)	394,84 (22,89)	378,94 (20,73)
		Wach	420,18 (25,57)	452,43 (18,94)	394,36 (17,64)
Messung 2	Pro- sakkaden	Schlaf	181.44 (6.56)	180,78 (6,54)	181,78 (7,62)
		Wach	188,00 (8,24)	180,60 (5,42)	175,90 (5,69)
	Anti- sakkaden	Schlaf	285,56 (8,56)	298,00 (7,63)	290,78 (9,43)
		Wach	273,40 (10,01)	277,19 (9,40)	273,20 (12,07)
	Memory- sakkaden	Schlaf	420,80 (23,10)	406,02 (27,24)	421,29 (20,99)
		Wach	431,62 (38,64)	408,59 (14,50)	381,02 (28,93)

Tabelle 2: SRT[Mittelwert (Standardfehler)] aller drei Sakkadenklassen in ms zu den verschiedenen Test- bzw. Messzeitpunkten

3.1.1.1. Erste Messung

Die ANOVA-Auswertung zeigt für alle drei Sakkadenklassen sowohl einen Haupteffekt für den Messzeitpunkt (Test 0/1/2) Prosakkaden: F(2, 16) = 13,99 p = 0,001, Antisakkaden: F(2, 16) = 19,05 p = 0,001, Memorysakkaden: F(2, 15) = 14,93 p = 0,001, als auch einen Interaktionseffekt zwischen Messzeitpunkt (Test 0/1/2) und Gruppe (schlaf/wach), Prosakkaden: F(2, 16) = 3,90 p = 0,044, Antisakkaden: F(2, 16) = 3,34 p = 0,047, Memorysakkaden: F(2, 15) = 5,38 p = 0,010.

Reguläre Prosakkaden

Beim Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte in gepaarten T-Tests zeigte sich bei den Prosakkaden für die Schlafgruppe ein signifikanter SRT-Abfall am Morgen nach dem Training (Test 1) (T(9) = 2,58 p = 0,030) der an Tag 2 (Test 2) nicht weiter zunimmt (p > 0,84) aber auf dem niedrigen Niveau bleibt. Die Wachgruppe zeigte für Test 1 keinen SRT-Abfall (p > 0,42), sondern wies erst an Test 2 nach der Schlafnacht eine signifikant niedrigere SRT auf (T(8) = 5,75 p = 0,001) (vgl. dazu Abbildung 11). In beiden Gruppen ließ sich auch 4 Wochen später noch ein Langzeiteffekt nachweisen, die SRT lag in beiden Gruppen auf dem selben Niveau wie bei Test 2 der 1. Messung (Schlafgruppe: T(9) = -0,696 p = 0,504, Wachgruppe: T(8) = -1,796 p = 0,110). Signifikant wird dieser Effekt im Vergleich zu Test 0 Messung 1 jedoch nur in der Wachgruppe (T(8) = 3,124 p = 0,014).

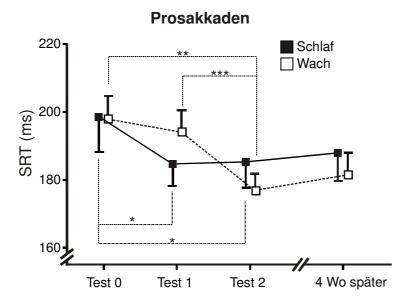


Abbildung 11: SRT-Veränderung der Prosakkaden über die verschiedenen Messzeitpunkte, signifikante Veränderungen sind mit Sternchen markiert (* \leq 0,05, ** \leq 0,01,*** \leq 0,001)

Antisakkaden

Die gepaarten T-Tests zeigten die gleichen Effekte wie für die Prosakkaden beschrieben. In der Schlafgruppe fand eine signifikante Reduktion der SRT am Morgen nach dem Training (Test 1) statt (T(9) = 4,10 p = 0,003). Am Morgen danach (Test 2) konnte keine weitere SRT-Reduktion festgestellt werden (p > 0,49), die SRT blieb auf dem signifikant niedrigeren Niveau. In der Wachgruppe zeigte sich am Morgen nach Schlafentzug (Test 1) keine SRT-Abnahme (p > 0,75), diese erfolgte erst nach der Schlafnacht am 2 Morgen (Test 2) (T(8) = 6,81 p = 0,001). Es bestand ein Langzeiteffekt über 4 Wochen, der zeigt, dass das SRT-Niveau in beiden Gruppen auch an Test 0 des zweiten Messzeitpunktes noch auf dem signifikant niedrigerem Niveau im Vergleich zu Test 0 Messung 1 liegt (Schlafgruppe: T(9) = 4,53 p = 0,001, Wachgruppe: T(8) = 5,80 p = 0,001). Abbildung 12 veranschaulicht die oben beschriebenen Effekte; Zusätzlich zeigt sie, dass sich die beiden Gruppen in der ersten Messung in Bezug auf die SRT auf dem gleichen Ausgangsniveau befanden.

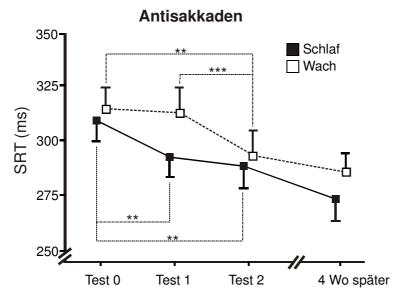


Abbildung 12: SRT-Veränderung der Antisakkaden über die verschiedenen Messzeitpunkte, signifikante Veränderungen sind mit Sternchen markiert (* \leq 0,05, ** \leq 0,01,*** \leq 0,001)

Memorysakkaden

Bei den gepaarten T-Tests zeigte sich ein im Ansatz den Effekten der Pro- und Antisakkaden entsprechender Effekt. Die Schlafgruppe zeigte eine direkte SRT-Abnahme an Test 1 (T(9) = 3,08 p = 0,013), jedoch reduzierte sich im Gegensatz zu den anderen beiden Parametern die SRT an Test 2 noch weiter (T(9) = 2,31 p = 0,047). Die SRT-Entwicklung in der Wachgruppe zeigte an Test 1 keine Reduktion (p > 0,15), Abbildung 13 sogar eine tendenzielle SRT-Verlängerung nach Schlafentzug, nach der Schlafnacht an Test 2 war eine signifikante SRT-Reduktion zu beobachten (T(7) = 3,49 p = 0,010), diese war aber im Vergleich zu Test 0 nicht über die gesamte Messung signifikant (p > 0,10). Ein Langzeiteffekt über 4 Wochen war nicht zu erkennen (p > 0,87).

Die beschriebenen Effekte, aber auch die nicht signifikanten Tendenzen werden in Abbildung 13 veranschaulicht. Ebenso zeigt diese, dass sich die beiden Gruppen vor der ersten Messung auf demselben Ausgangsniveau befanden.

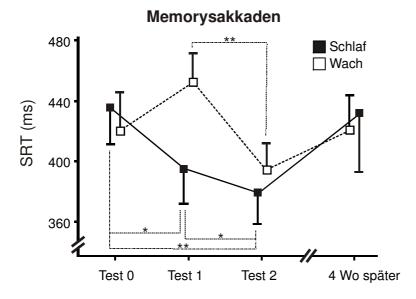


Abbildung 13: SRT-Veränderung der Memorysakkaden über die verschiedenen Messzeitpunkte, signifikante Veränderungen sind mit Sternchen markiert (* \leq 0,05, ** \leq 0,01,*** \leq 0,001)

3.1.1.2. Zweite Messung

Bei der Wiederholung des Experiments nach 4 Wochen in der zweiten Messung fanden in keinem Paradigma weder in der Schlaf- noch in der Wachgruppe weitere signifikante Veränderungen statt (Prosakkaden: p > 0,098, Antisakkaden: p > 0,298, Memorysakkaden: p > 0,169). Deshalb wird hier auf die zweite Messung nicht genauer eingegangen und diese in den Grafiken nicht dargestellt.

3.1.2. Express-Sakkaden

Als Express-Sakkaden wurden alle Sakkaden definiert, deren SRT zwischen 70 und 135 ms betrug. Die Anzahl der Express-Sakkaden lag zu Beginn der Tests in beiden Gruppen auf dem selben Niveau (vgl. Abbildung 14), somit sind gruppenspezifische Unterschiede, die das Verhalten der Express-Sakkadenrate begründen, ausgeschlossen. Die Anzahl der Express-Sakkaden nahm in der Wachbedingung von Test 0 zu Test 2 signifikant zu. Dieser Anstieg zeigte sich sowohl in der ersten (T(8) = -2.71 p = 0.027), als auch in der zweiten Messung (T(9) = -3.24 p = 0.010) wie in Abbildung 14 zu sehen ist. Die ANOVA zeigte für beide Messungen in der Wachbedingung einen signifikanten Haupteffekt für den Messzeitpunkt (Test 0/1/2) (1. Messung: F(2, 7) = 7,423 p = 0,022, 2. Messung: $F(2, 8) = 4{,}399 p = 0{,}031$). In der Schlafbedingung fand in beiden Messungen kein Anstieg der Express-Sakkadenrate statt (p > 0,08). Es zeigte sich ein Langzeiteffekt für den Anstieg der Express-Sakkadenrate. In der Gruppe, die zuerst wach war, war die Anzahl der Express-Sakkaden auch 4 Wochen später noch auf demselben signifikant erhöhten Niveau (T(8) = 2,324 p = 0,049) (Vergleich Test 0 erste Messung mit Test 0 zweite Messung).

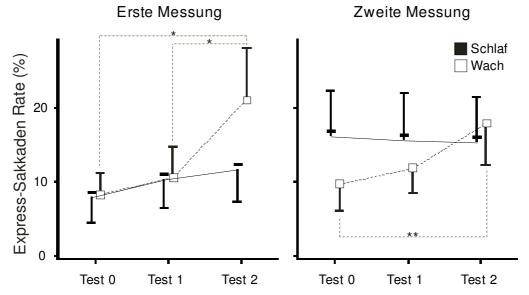


Abbildung 14: Express-Sakkaden Rate als Prozent aller korrekten Sakkaden

3.1.3. Sakkadengenauigkeit

Die Zielgenauigkeit der Pro-, Anti- und Memorysakkaden befand sich im normalen in der Literatur berichteten Bereich sowie im Bereich eigener Laborwerte (Hertel et al., 2009) (Prosakkaden: 0,94 \pm 0,01, Antisakkaden: 0,73 \pm 0,06, Memorysakkaden: 0,88 \pm 0,05). In keinem der Paradigmen zeigte sich ein signifikanter Trainingseffekt oder ein Effekt des Schlafentzuges (ANOVA: p > 0,30). Tabelle 3 zeigt die Zielgenauigkeitwerte aller drei Sakkadentypen und deren Entwicklung über die Tests.

			Test 0	Test 1	Test 2
Messung 1	Pro- sakkaden	Schlaf	0,93 (0,01)	0,94 (0,01)	0,93 (0,01)
		Wach	0,95 (0,01)	0,94 (0,01)	0,93 (0,02)
	Anti- sakkaden	Schlaf	0,76 (0,06)	0,74 (0,05)	0,70 (0,04)
		Wach	0,80 (0,05)	0,83 (0,06)	0,72 (0,05)
	Memory- sakkaden	Schlaf	0,82 (0,04)	0,86 (0,07)	0,90 (0,05)
		Wach	0,82 (0,04)	0,90 (0,05)	0,85 (0,05)
Messung 2	Pro- sakkaden	Schlaf	0,93 (0,02)	0,93 (0,01)	0,95 (0,01)
		Wach	0,93 (0,02)	0,94 (0,01)	0,92 (0,01)
	Anti- sakkaden	Schlaf	0,76 (0,05)	0,69 (0,06)	0,67 (0,05)
		Wach	0,70 (0,06)	0,71 (0,07)	0,68 (0,05)
	sakkaden	Schlaf	0,88 (0,04)	0,92 (0,05)	0,90 (0,05)
		Wach	0,92 (0,05)	0,94 (0,06)	0,93 (0,04)

Tabelle 3: Zielgenauigkeit als Gain (Zielsprungamplitude zu Blicksprungamplitude) aller drei Sakkadentypen [Mittelwert (Standardfehler)] zu den verschiedenen Test- und Messzeitpunkten

3.1.4. Sakkadengeschwindigkeit

Die ANOVA zeigt in der ersten Messung einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen der Gruppe (schlaf/wach) und dem Messzeitpunkt (Test 0/1/2) in allen Sakkadenklassen (Prosakkaden: F(2, 16) = 11,47 p = 0,001, Antisakkaden: F(2, 16) = 6,45 p = 0,005, Memorysakkaden: F(2, 16) = 5,51 p = 0,009). In den Post-Hoc T-Tests zeigte sich ein signifikanter Abfall der Peak Velocity nach Schlafentzug (Prosakkaden: F(8) = 5,62 p = 0,001, Antisakkaden: F(8) = 4,46 p = 0,002, Memorysakkaden: F(8) = 3,12 p = 0,014). Die Werte in Tabelle 4 zeigen die Originalwerte der Maximalgeschwindigkeit für F(8) = 1,0000 Sakkaden in Winkelgrad / Sekunde.

			Test 0	Test 1	Test 2
Messung 1	Pro-	Schlaf	296,6 (3,6)	301,6 (3,5)	300,7 (3,5)
	sakkaden	Wach	289,6 (8,3)	272,8 (7,0)	284,3 (7,6)
	Anti- sakkaden	Schlaf	255,8 (8,7)	263,2 (7,5)	261,1 (8,0)
		Wach	243,7 (11,1)	224,4 (11,2)	227,8 (12,6)
	Memory- sakkaden	Schlaf	262,0 (8,2)	268,8 (7,7)	267,1 (7,5)
		Wach	263,1 (10,0)	243,6 (13,1)	246,3 (14,4)
Messung 2	Pro- sakkaden	Schlaf	279.2 (7.7)	284,4 (5,6)	287,0 (7,3)
		Wach	287.3 (6.2)	281,1 (5,3)	299,5 (4,6)
	Anti- sakkaden	Schlaf	227.9 (11.8)	236,3 (10,3)	229,8 (16,1)
		Wach	251.4 (7.4)	231,8 (10,5)	254,9 (10,5)
	Memory- sakkaden	Schlaf	228,5 (14,9)	234,4 (12,7)	232,9 (16,2)
		Wach	252,9 (9,2)	252,9 (8,4)	264,2 (7,1)

Tabelle 4: Maximalgeschwindigkeit aller drei Sakkadentypen für 10°Sakkaden [Mittelwert (Standardfehler)] in Winkelgrad / Sekunde zu den verschiedenen Test- und Messzeitpunkten

3.1.5. Fehlerrate der Antisakkaden

Die Fehlerrate der Antisakkaden bewegte sich im Normalbereich (15,5% \pm 0,5%) und wurde durch Schlafentzug in keiner Messung beeinflusst. Tabelle 5 stellt die Fehlerrate zu den einzelnen Messzeitpunkten dar. Die ANOVA zeigt keinen Haupteffekt für den Messzeitpunkt (1. Messung: p > 0,16, 2. Messung: p > 0,58) oder einen Interaktionseffekt zwischen der Gruppe (schlaf/wach) und dem Messzeitpunkt (Test 0/1/2) (1. Messung: p > 0,48, 2. Messung: p > 0,27).

		Test 0	Test 1	Test 2
Messung 1	Schlaf	0,15 (0,02)	0,15 (0,02)	0,15 (0,01)
	Wach	0,13 (0,01)	0,14 (0,01)	0,16 (0,02)
Messung 2	Schlaf	0,14 (0,02)	0,15 (0,02)	0,17 (0,03)
	Wach	0,17 (0,02)	0,18 (0,03)	0,16 (0,01)

Tabelle 5: Fehlerrate der Antisakkaden in Prozent [Mittelwert (Standardfehler)] zu den verschiedenen Test- und Messzeitpunkten

3.2. Ergebnisse der Auswertung der Sakkadentrainings

Um herauszufinden, ob der Trainingseffekt während des Trainings oder im Zeitraum danach eintrat, wurden die Sakkadentrainingseinheiten ebenfalls ausgewertet (vgl. Abbildung 15). Die Auswertung zeigte, dass kein direkter Trainingseffekt in Bezug auf die SRT während der Trainingszeit auftrat. Die ANOVA zeigt für keine der beiden Messungen einen signifikanten Haupteffekt für die Trainingsnummer (1 - 10) (p > 0,41) oder einen Interaktionseffekt zwischen Trainingsnummer (1 - 10) und Gruppe (Schlaf / Wach) (p > 0,57).

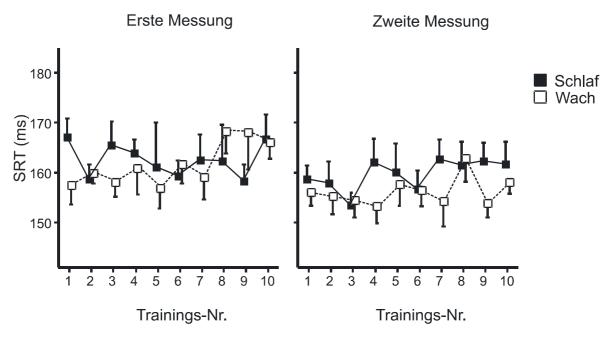


Abbildung 15: SRT-Entwicklung über die Trainingsblöcke, es zeigt sich kein Trainingseffekt während der Trainingszeit

3.3. Ergebnisse der Schlafauswertung

Die Auswertung der Schlafnächte zeigte eine durchschnittliche Schlafdauer von 7,65 Std. in der Probenacht sowie 7,63 Std. in der Versuchsnacht. Tabelle 6 zeigt die prozentualen Anteile der verschiedenen Schlafstadien, der Wach-Phasen sowie der Bewegungs-Phasen an der Gesamtschlafzeit und die Schlaflatenz.

	Probenacht	Versuchsnacht
Wach	6,0 (1,6)	5,3 (2,8)
Stadium I	8,3 (1,3)	6,4 (1,10
Stadium II	51,0 (1,6)	47,1 (1,9)
Stadium III	9,7 (0,7)	11,1 (0,9)
Stadium IV	6,3 (1,0)	8,1 (1,2)
REM	16,2 (1,4)	19,9 (1,4)
Movement time	2,4(0,4)	1,9(0,2)
Schlaflatenz (min)	18,0 (3,2)	13,6 (4,6)

Tabelle 6: Prozentuale Anteile der Schlafstadien [Mittelwert (Standardfehler)] an der Gesamtschlafzeit in der Probe- und Versuchsnacht

Insgesamt zeigten alle Probanden eine regelrechte Schlafarchitektur und Schlafkontinuität auch unter Laborbedingungen.

4. Diskussion

4.1. Hauptergebnis (bezogen auf Fragestellung / Hypothese)

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen von Schlaf auf sakkadische Augenbewegungen nach intensivem richtungsspezifischem Prosakkadentraining untersucht. Dabei fanden insbesondere zwei Formen von Sakkaden Berücksichtigung: Visuell geführte Prosakkaden und Antisakkaden. Beide Formen werden neuronal getrennt angesteuert und kontrolliert.

Als Hauptergebnis fand sich, dass die sakkadische Reaktionszeit (SRT) langanhaltend reduziert werden konnte. Diese Reduktion trat nicht ein bevor nach dem Training eine Schlafnacht erfolgte. Dementsprechend Latenzverkürzung nach dem Training und anschließender Kontrollbedingung (Wachphase, Schlafentzug) erst dann auf, wenn eine Erholungsschlafnacht erfolgt war. Vier Wochen später war die Reaktionszeit noch immer auf demselben signifikant verkürzten Niveau. Der Trainingseffekt war nicht auf den trainierten Sakkadentyp (Prosakkaden in eine Richtung) begrenzt. Er ließ sich sowohl bei Sakkaden anderer Amplitude und Richtung, als auch bei anderen Sakkadentypen (Antisakkaden) nachweisen. Während der gesamten Trainingsperiode wiesen die Daten über den Trainingsverlauf keine Änderung der SRT auf. Dies lässt darauf schließen, dass der Effekt erst während des Schlafes eintrat. Es ist somit nicht nur die seit dem Training verstrichene Zeit für die Konsolidierung entscheidend, sondern auch der Schlaf. Die Reduktion der SRT zeigt somit ähnliche Eigenschaften wie andere Systeme, die ebenso einen Mechanismus zum Erwerb neuer Fähigkeiten durch langsames Lernen aufweisen (Karni et al., 1998; Stickgold et al., 2000b). Die SRT-Reduktion ließ sich auch vier Wochen später noch nachweisen, eine weitere Reduktion in einer zweiten Messung war jedoch nicht möglich. Die über mehrere Trainingstage erreichte SRT-Reduktion in der Affenstudie (Pare und Munoz, 1996) lag mit 10 - 30 ms in dem selben Größenbereich und zeigt auch hier keine weitere Reduktion.

4.2. Latenzverkürzung durch Training

Obwohl viele Studien die SRT untersuchen, beschränken sich die meisten auf das Auftreten und die Eigenschaften von Express-Sakkaden oder auf die Effekte von Schlafentzug, dann jedoch ohne Training (Zils et al., 2005).

4.2.1. Tierexperimente

Viele Sakkadenstudien wurden an Affen durchgeführt. Die meisten beziehen sich wie beim Menschen auf das Vorkommen von Express-Sakkaden. In einer Studie wurde bisher über eine Reduktion der SRT von regulären Sakkaden (135 – 400 ms) nach Training berichtet. Dieses Training fand in mehreren Sitzungen an aufeinanderfolgenden Tagen statt und die Reduktion der SRT lag ebenso wie in unserer Studie in einem Bereich von 10 – 30 ms (Pare und Munoz, 1996). Die Ergebnisse der Affenstudie sind demnach in ihrer Größe vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie. Der Einfluss von Schlaf wurde in der Affenstudie jedoch nicht untersucht. Es wurden keine Angaben über den Verlauf der SRT innerhalb einer Trainingssession gemacht, die einen Rückschluss auf eine fastlearning Komponente zulassen könnten. Lediglich in einer Express-Sakkaden Studie berichtet Fischer über einen Anstieg der Express-Sakkadenrate bereits während des Trainings (Fischer et al., 1984). Dieser Effekt erwies sich jedoch innerhalb von 7 Tagen als reversibel, im Gegensatz zu dem hier von uns gefundenen Effekt, der über 4 Wochen anhielt.

4.2.2. Humanexperimente

Dies ist die erste Studie, die sich mit der SRT-Reduktion von regulären Prosakkaden nach Training beim Menschen beschäftigt. In bisherigen Studien wurden lediglich die Auswirkungen von Schlafentzug auf sakkadische Augenbewegungen untersucht, bzw. die Trainierbarkeit und das Auftreten von Express-Sakkaden. Der Einfluss von Training auf reguläre Sakkaden blieb jedoch unberücksichtigt. Obwohl die sakkadische Augenbewegungsaufgabe eine andere neuronale Grundlage hat als die visuelle Unterdrückungsaufgabe, die in früheren Studien genutzt wurde (Gais et al., 2000), ist die Ähnlichkeit zwischen den beiden Aufgabentypen beachtlich. Beide Aufgaben repräsentieren hoch trainierte visuelle bzw. visuell-motorische Fähigkeiten und in beiden Aufgaben tritt die Verbesserung erst nach einer großen Anzahl von Trainingsdurchgängen ein. Die bei beiden Aufgaben eintretenden Optimierungen sind vom Typ des langsamen Lernens und zeigen keine Verbesserung während des Trainings.

4.2.3. Schlafabhängigkeit

Bei den meisten Lernaufgaben konnte eine gewisse Verbesserung während des Trainings oder während der nachfolgenden Wachperiode beobachtet werden.

Allerdings profitieren auch diese Aufgabentypen von nachfolgendem Schlaf (Fischer et al., 2002) und hängen im Allgemeinen von komplexen Interaktionen verschiedener Gehirnregionen ab (z.B. vom primären Motorcortex, motorische Areale und Cerebellum werden mit motorischen Gedächtnisaufgaben assoziiert, Hippocampus und Neocortex beinhalten Systeme für das deklarative Gedächtnis). Des Weiteren wird bei diesen Aufgaben normalerweise kein hoch trainierter, bereits existierender Antwortweg optimiert, sondern es wird das Lernen eines neuen Antwortweges induziert. Somit scheint die Optimierung von bestehenden synaptischen Verbindungen – im Gegensatz zu der Schaffung neuer synaptischer Verbindungen – vom Schlaf in besonderer Weise zu profitieren. Diese synaptische Optimierung durch Schlaf hat Ähnlichkeit mit den Effekten, die sich im visuellen Cortex während der fetalen und frühen kindlichen Entwicklung beobachten lassen (Jha et al., 2005). Das Intervall zwischen Training und Erholungsschlaf in der Schlafentzugsbedingung der vorliegenden Studie betrug lediglich 18 Stunden und war somit beträchtlich kürzer als das 30 Stunden Intervall, das in einer früheren Studie mit einer visuellen Text-Unterdrückungsaufgabe zur Anwendung kam (Stickgold et al., 2000a). Stickgold startete mit einem Lerntraining am Morgen, ließ seine Probanden 8 Stunden später schlafen bzw. wach bleiben und testete den Trainingserfolg 72 Stunden später, nachdem auch für die Wachgruppe eine Erholungsnacht erfolgt war. Dieser trat nur in der Schlafgruppe ein und war in der Wachgruppe, auch nach der Erholungsnacht, nicht nachzuweisen. Daraus zieht er die Schlussfolgerung, dass der Schlaf innerhalb von 30 Stunden nach dem Training erfolgen muss. In unserer Studie wurde abends trainiert und sowohl 8 als Stunden nach dem Training getestet. Die Probanden Schlafdeprivationsgruppe waren zwar insgesamt 36 Stunden wach, durften jedoch 18 Stunden nach Trainingsende schlafen. Beide Studien stimmen somit darin überein, dass Schlaf nach Training notwendig ist. Es bleibt jedoch offen, ob eine längere Schlafdeprivation in dem Studiendesign der aktuellen Studie zu einer kompletten Unterdrückung der nach dem Training eingetretenen Verbesserung führen würde, wie es in der oben genannten Studie der Fall war. Die dieser Studie zugrundeliegende Hypothese von einem Zeitfenster, in dem der Schlaf erfolgen muss, um zu einer Verbesserung des Trainingserfolgs zu führen, lässt sich daher aufgrund des aktuellen Wissenstandes und unsere Daten weder bestätigen, noch widerlegen.

4.3. Einflussgrößen (Müdigkeit etc.)

Eine einfache Erklärung für die fehlende Verbesserung der SRT nach Schlafentzug wäre die Tatsache, dass die Probanden in einem Status von Müdigkeit getestet wurden. Trainings-assoziierte Verbesserungen der SRT könnten durch Müdigkeits-assoziierte Verschlechterungen der SRT überlagert sein. In einer Vorgängerstudie nahmen Probanden an einem ähnlichen Versuchaufbau teil, bei dem lediglich das intensive Prosakkadentraining fehlte (Zils et al., 2005). Eine Re-Analyse dieser Daten gemäß des hier benutzten Studienprotokolls konnten keinen Unterschied in der SRT zwischen der Schlafund Schlafdeprivationsbedingung feststellen. Somit kann ein Effekt akuter Müdigkeit auf die SRT ausgeschlossen werden und die Verbesserung der SRT nach Training einem während des Schlafes stattfindenden Prozess zugeschrieben werden. SRT-Verkürzung nach Training. Schlafdeprivationsbedingung am Morgen nach Schlafentzug nicht nachweisbar war, wird nach einer weiteren Nacht, während der die Probanden schlafen durften (Erholungsnacht), nachweisbar. Demnach kann, unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Zils (Zils et al., 2005), angenommen werden, dass während des Trainings Prozesse im visuell-okulomotorischen System induziert werden, die während des nachfolgenden Schlafes – zu einer Verkürzung der SRT führen. Ohne Training, wie in der vorangegangenen Studie, finden diese Anderungen nicht statt, folglich kann die SRT auch nicht durch Schlaf oder Schlafentzug alleine beeinflusst werden. Ein Konzept, das diese verschobene Verbesserung erklären könnte, ist das "Modell des Synapsenmarkierens" (synaptic tagging) von Morris, welches davon ausgeht, dass Synapsen, die während des Trainings benutzt werden, dabei für spätere, im Schlaf eintretende Änderungen, sensibilisiert werden (Morris, 2006).

4.4. Vergleich langsames / schnelles Lernen

In den hier vorgestellten Experimenten zeigte sich ein schlafabhängiger langsamer Lerneffekt. Dieser setzte erst in einem bestimmten Zeitabstand zu dem stattgefundenem Training ein. Die Schlafabhängigkeit zeigte sich dadurch, dass der Effekt erst nach einer Schlafnacht auftrat. Ein schneller Lerneffekt konnte mit der hier durchgeführten Auswertung der einzelnen Trainingsblöcke nicht gefunden werden. Es zeigte sich keine Veränderung der SRT während des Trainings. Die meisten bisher durchgeführten Studien beschäftigen sich wie bereits erwähnt mit

Express-Sakkaden. Hier wurde in der bereits zitierten Affenstudie (Fischer et al., 1984) ein schneller Lerneffekt in der Trainingsauswertung gefunden.

4.5. Spezifität (Pro-/ Anti-/ Memorysakkaden)

Das Verhalten der SRT bei den Memorysakkaden entsprach nur näherungsweise dem der Pro- und Antisakkaden. Aber auch hier zeigte sich eine SRT-Verkürzung nach Training. Die geringere Anzahl von durchgeführten Memorysakkaden (38 vs. 240 pro Test) macht ein statistisch signifikantes Ergebnis unwahrscheinlicher.

4.6. Hirnstrukturen

Die beiden genannten Aufgabentypen [das in dieser Studie angewendete Sakkadenparameter sowie die von Stickgold angewendete visuelle Unterdrückungsaufgabe (Stickgold et al., 2000a)] sind bisher die einzig bekannten, die auf Schlaf nach dem Training angewiesen sind, damit ein eintritt. Während Areale zur Bearbeitung der visuellen Trainingseffekt Unterdrückungsaufgabe im primär visuellen Cortex lokalisiert sind (Schwartz et al., 2002), besteht das sakkadische System aus einem weit verzweigten corticalen und subcorticalen Netzwerk. Dieses beinhaltet Regionen des okzipitalen, parietalen und frontalen Cortex, der Basalganglien, des Colliculus superior, sowie den Hirnstamm und das Cerebellum [zur Übersicht siehe (Pierrot-Deseilligny et al., 2004; Krauzlis, 2005)]. Dieser Unterschied könnte einen Hinweis geben, warum bei der visuellen Unterdrückungsaufgabe der Trainingseffekt auf die Trainingseffekt trainierte Aufgabe begrenzt ist. wohingegen der Sakkadengenerierung auf verschiedene Stimuluspositionen und Sakkadentypen übertragbar ist. Obwohl die Probanden das Prosakkadentraining nur in eine Richtung absolvierten, konnte ein Trainingseffekt für beide Seiten beobachtet werden. Die SRT-Reduktion erfolgte nicht nur in dem trainierten Prosakkaden-Paradigma, sondern auch in dem untrainierten Antisakkaden-Paradigma. das einen anderen neuronalen Verschaltungsweg benutzt. Der Transfer des Trainingseffektes auch auf nicht-trainierte Sakkadenrichtungen und andere Sakkadentypen deutet darauf hin, dass die verantwortliche Struktur (a) entweder dem sakkadischen Netzwerk übergeordnet ist und für die Erkennung und Bewegungsplanung verantwortlich ist, oder (b) zum "final common pathway" der Sakkadengenerierung im Cerebellum und Hirnstamm gehört. Die SRT ist abhängig vom frontalen und parietalen Augenfeld sowie vom Colliculus superior. Diese Strukturen sind wichtig zur Kontrolle der Sakkadeneinleitung und für die visuell-räumliche Aufmerksamkeit (Heide und Kompf, 1998) und könnten ihre funktionelle Beteiligung an der Sakkadengenerierung bei täglichem Training ändern (Fischer et al., 1984). Weiterhin sind das Cerebellum und die Basalganglien, die beide am Generierungsweg der Sakkaden beteiligt sind, in die Mechanismen der prozeduralen Gedächtnisbildung involviert (Torriero et al., 2007). Die Sakkadengenauigkeit wird vom Cerebellum kontrolliert (Botzel et al., 1993; Heide und Kompf, 1998; Zils et al., 2005). Aufgrund der Tatsache, dass das Cerebellum durch Schlafentzug beeinträchtigt wird (Bell-McGinty et al., 2004), war zu erwarten, dass sich in den hier durchgeführten Experimenten ebenso wie bei Zils (Zils et al., 2005) zielungenaue (dysmetrische) Sakkaden im Prosakkaden-Paradigma nach Schlafentzug finden. Die Schlafdeprivation führte jedoch zu keiner Dysmetrie, so dass man spekulieren könnte, dass diese durch das intensive Prosakkadentraining kompensiert wird.

Die Maximalgeschwindigkeit konnte durch das Training nicht verbessert werden und scheint bereits auf einem optimalen Level zu arbeiten. Die Verlangsamung der Maximalgeschwindigkeit in allen drei Paradigmen nach Schlafentzug bestätigt die Ergebnisse von Zils (Zils et al., 2005), die ebenso wie frühere Studien eine Anfälligkeit gegenüber Schlafentzug bzw. Müdigkeit zeigen (De Gennaro et al., 2000). Die Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit in allen drei Sakkadenklassen spricht für einen unmittelbar prämotorischen Einfluss auf die Sakkadengenerierung, z. B. eine Störung in der Formatio reticularis im Hirnstamm. Dort befinden sich die EBN in der PPRF des Hirnstammes, die die Sakkadengeschwindigkeit durch ihre Feuerrate kodieren (Keller, 1974). Aus den Daten geht somit hervor, dass die PPRF gegenüber Schlafentzug sensibel ist. Auch durch Training kann die durch den Schlafentzug herbeigeführte Funktionsreduktion nicht kompensiert werden.

4.7. Express-Sakkaden

Express-Sakkaden bilden eine unabhängige Population von Sakkaden (durchschnittlich ca. 5–15% aller Sakkaden), die auftreten können, wenn der Fixationspunkt ungefähr 200 ms erlischt, bevor der neue Zielpunkt aufleuchtet (Gap-Paradigma). Sie weisen eine sehr kurze Reaktionszeit auf (ca. 70-130 ms) und es wird angenommen, dass ein Ausführungsschritt bereits während des Gap

geleistet wird und sich damit die SRT von Express-Sakkaden verkürzt (Mayfrank et al., 1986; Fischer und Weber, 1993).

Frühere Studien vor allem an Affen haben gezeigt, dass Express-Sakkaden trainierbar sind (Fischer et al., 1984; Fischer und Ramsperger, 1986) und dass das Auftreten von Express-Sakkaden mit einem Zustand reduzierter visueller Aufmerksamkeit einhergeht. Ebenso steht fest, dass bei einem Defekt des SC keine Express-Sakkaden mehr möglich sind (Schiller et al., 1987) und der rostrale Pol des SC wichtig für die Ablösung der visuellen Fixierung ist (Munoz und Wurtz, 1992). Insgesamt scheint die Fähigkeit, Express-Sakkaden zu generieren, mit der Fähigkeit, die visuelle Fixierung aufzulösen, einherzugehen. Dieser Prozess scheint von der visuellen Aufmerksamkeit beeinflusst zu werden (Weber und Fischer, 1995).

Die Ergebnisse der Express-Sakkaden-Auswertung zeigten einen signifikanten Anstieg der Anzahl an Express-Sakkaden unter der Wachbedingung von Test 0 zu Test 2. In der Schlafbedingung findet kein Anstieg der Express-Sakkadenrate statt. Die Gruppe, die zuerst wach war, zeigt einen Langzeiteffekt über vier Wochen hinweg, hier ist die Anzahl der Express-Sakkaden auch vier Wochen später noch auf demselben signifikant erhöhten Niveau.

Dieser Effekt könnte durch eine reduzierte Aufmerksamkeit am Morgen nach Schlafentzug bedingt sein. Somit würde nicht das Training, sondern Test 1 den Zeitpunkt des Lernens darstellen. Die noch höhere Express-Sakkadenrate für Test 2 deuten auf einen langsamen Lerneffekt hin, der entweder zeit- und / oder schlafabhängig ist (Sprenger et al., 2009).

Der Effekt lässt vermuten, dass das Synapsenmarkieren (Morris, 2006) während Test 1 in einem Moment reduzierter Aufmerksamkeit geschieht und in der darauffolgenden Schlafnacht die Konsolidierung stattfindet.

4.8. Offengebliebene Fragen und Vorschläge für weitere Studien Beim Vergleich dieser Studie mit der Studie von Stickgold (Stickgold et al., 2000a) bleibt die Frage offen, wie lang das Intervall der Schlafdeprivation sein darf, damit langsames Lernen in dieser Form möglich ist. Es bleibt unklar, ob die beiden Studien eine einheitliche Aussage treffen und es das beschriebene Zeitfenster in

beiden Paradigmen gibt. Oder bergen die Studien einen Widerspruch in sich? Existiert das Zeitfenster in unserer Studie?

Ebenso konnte nicht geklärt werden, um welche Gehirnstruktur es sich bei der Markierung im Schlaf genau handelt und welche Struktur im Schlaf aktiv wird. Die Beantwortung dieser Frage wäre vielleicht mit einer fMRT-Studie möglich.

Um herauszufinden, ob der Lerneffekt der Express-Sakkaden auf andere Reaktionen des alltäglichen Lebens übertragbar ist, sollte ein anderes Beispiel für unbewusstes Lernen gewählt werden, wie z.B. die Reaktionsentwicklung an der Skelettmuskulatur. Als Beispiel wäre der Start eines Sprinters denkbar, der auf den akustischen Reiz der Startpistole reagieren muss. Der Start findet auch unbewusst innerhalb von Millisekunden statt. Auch hier kann man davon ausgehen, dass es sich um unbewusstes, prozedurales Lernen handelt, welches genau wie die Express-Sakkaden von ungerichteter Aufmerksamkeit profitiert.

Würde sich diese Theorie bestätigen, müssten die kompletten Lern- und Trainings-Konzepte für unbewusstes Lernen neu überdacht und neu gestaltet werden.

Zhang zeigte, dass trainierte Ballsportler eine höhere Express-Sakkadenrate und kürzere Sakkadenreaktionszeiten regulärer Sakkaden sowohl zu vorhersehbaren als auch zu unvorhersehbaren Blickzielen aufweisen als untrainierte Personen (Zhang und Watanabe, 2005). Hier wäre zu prüfen, ob die Reaktionszeit untrainierter Personen durch ein Sakkaden- bzw. Express-Sakkadentraining verkürzt werden kann und damit auch ihre Reaktionszeit im Ballsport verbessert werden kann.

5. Zusammenfassung

Schlaf fördert bekanntermaßen motorisches Lernen. In dieser Studie wurden rasche Blicksprünge (Sakkaden) als motorischer Parameter im Rahmen eines Lernparadigma verwendet, um den Einfluss von Schlaf und Schlafentzug auf motorisches Lernen zu untersuchen. (Die aus dieser Arbeit hervorgegangenen Veröffentlichungen sind unter Veröffentlichungen aufgeführt.)

Folgende Fragen sollten mit dieser Studie beantwortet werden:

- 1.) Führt Training visuell geführter Sakkaden in eine bestimmte Blickfeldhälfte zu einer richtungsspezifischen Änderung der Sakkadenparameter (Latenz) in die entsprechende Richtung?
- 2.) Wird ein solcher Lerneffekt durch Schlaf konsolidiert?
- 3.) Beziehen sich die gefundenen Lern- und Adaptationseffekte nur auf den trainierten Sakkadentyp?

Unsere Hypothese war, dass die durch mehrstündiges Training von visuell geführten Sakkaden in dieselbe Blickfeldhälfte encodierten prozeduralen Gedächtnisprozesse durch Schlaf konsolidiert werden. Dies würde sich nach dem Aufwachen in einer Fazilitierung des trainierten Sakkadentyps widerspiegeln (weiterhin verkürzte Sakkadenlatenz).

In dieser Studie wurden die Probanden mit einem Prosakkaden-Paradigma (reflexive Sakkade zu einem visuellen Ziel) trainiert. Die Durchführung von Pro-, Anti- und Memorysakkaden wurde vor dem Training, nach einem Nachtschlaf bzw. einem Schlafentzug, einer anschließenden Erholungsnacht und nochmals vier Wochen später getestet.

Wir konnten zeigen, dass bei einer visuellen Sakkadenaufgabe der Lerneffekt erst nach Schlaf eintritt. Eine Verkürzung der Sakkadenreaktionszeit während des Trainings konnte nicht nachwiesen werden. Wir fanden eine verzögerte Reduktion der Sakkadenreaktionszeit, die auf einen langsamen Lernprozess hindeutet: Die Reduktion trat erst nach der ersten Schlafnacht nach Training ein, d.h. in der Schlafdeprivationsgruppe erst nach der anschließenden Erholungsnacht. Diese Verbesserung blieb über die folgenden 4 Wochen bestehen. Diese Ergebnisse waren unabhängig von Müdigkeit und trafen auch auf Antisakkaden zu, nicht aber auf Memorysakkaden. Somit scheinen während des Trainings induzierte

Zusammenfassung

Veränderungen im Sakkadengenerierungsweg während des Schlafes umgesetzt zu werden. Erst anschließend führen sie zu einer Verkürzung der SRT. Da dies nicht erfolgt, wenn dem okulomotorischen Lernen eine Schlafentzugsnacht folgt, scheint es ein schlafabhängiger Lernvorgang zu sein.

Der signifikante Anstieg der Anzahl von Express-Sakkaden in der Wachbedingung nach der Erholungsnacht lässt sich ggf. mit einer reduzierten Aufmerksamkeit am Morgen nach Schlafentzug erklären. Die hohe Express-Sakkadenrate an Test 2 deutet auf einen langsamen Lerneffekt hin, der entweder zeit- und / oder schlafabhängig ist. Dies lässt vermuten, dass sich der Organismus nach Schlafentzug in einem Ausnahmezustand befindet, der (okulo)-motorisches Lernen fördert, wenn in der darauffolgenden Schlafnacht die Konsolidierung stattfindet.

6. Literaturverzeichnis

- Babkoff, H., Caspy, T., Mikulincer, M.: Subjective sleepiness ratings: the effects of sleep deprivation, circadian rhythmicity and cognitive performance. Sleep 14, 534-539 (1991)
- 2. Becker, W., Fuchs, A. F.: Further properties of the human saccadic system: eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. Vision Res 9, 1247-1258 (1969)
- 3. Bell-McGinty, S., Habeck, C., Hilton, H. J., Rakitin, B., Scarmeas, N., Zarahn, E., Flynn, J., DeLaPaz, R., Basner, R., Stern, Y.: Identification and differential vulnerability of a neural network in sleep deprivation. Cereb Cortex 14, 496-502 (2004)
- 4. Blanke, O., Seeck, M.: Direction of saccadic and smooth eye movements induced by electrical stimulation of the human frontal eye field: effect of orbital position. Exp Brain Res 150, 174-183 (2003)
- 5. Bocca, M. L., Denise, P.: Total sleep deprivation effect on disengagement of spatial attention as assessed by saccadic eye movements. Clin Neurophysiol 117, 894-899 (2006)
- 6. Botzel, K., Rottach, K., Buttner, U.: Normal and pathological saccadic dysmetria. Brain 116 (Pt 2), 337-353 (1993)
- 7. Crevits, L., Simons, B., Wildenbeest, J.: Effect of sleep deprivation on saccades and eyelid blinking. Eur Neurol 50, 176-180 (2003)
- 8. De Gennaro, L., Ferrara, M., Urbani, L., Bertini, M.: Oculomotor impairment after 1 night of total sleep deprivation: a dissociation between measures of speed and accuracy. Clin Neurophysiol 111, 1771-1778 (2000)
- 9. Doma, H., Hallett, P. E.: Dependence of saccadic eye-movements on stimulus luminance, and an effect of task. Vision Res 28, 915-924 (1988a)
- 10. Doma, H., Hallett, P. E.: Rod-cone dependence of saccadic eye-movement latency in a foveating task. Vision Res 28, 899-913 (1988b)
- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., Ungerleider, L. G.: Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. Proc Natl Acad Sci U S A 99, 1017-1022 (2002)
- 12. Edelman, J. A., Valenzuela, N., Barton, J. J.: Antisaccade velocity, but not latency, results from a lack of saccade visual guidance. Vision Res 46, 1411-1421 (2006)
- 13. Ellenbogen, J. M., Hulbert, J. C., Stickgold, R., Dinges, D. F., Thompson-Schill, S. L.: Interfering with theories of sleep and memory: sleep,

- declarative memory, and associative interference. Curr Biol 16, 1290-1294 (2006)
- 14. Ettinger, U., Antonova, E., Crawford, T. J., Mitterschiffthaler, M. T., Goswani, S., Sharma, T., Kumari, V.: Structural neural correlates of prosaccade and antisaccade eye movements in healthy humans. Neuroimage 24, 487-494 (2005)
- 15. Ferrara, M., De Gennaro, M. F. L., Bertini, M.: Voluntary oculomotor performance upon awakening after total sleep deprivation. Sleep 23, 801-811 (2000)
- 16. Fischer, B., Boch, R., Ramsperger, E.: Express-saccades of the monkey: effect of daily training on probability of occurrence and reaction time. Exp Brain Res 55, 232-242 (1984)
- 17. Fischer, B., Ramsperger, E.: Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. Exp Brain Res 57, 191-195 (1984)
- 18. Fischer, B., Ramsperger, E.: Human express saccades: effects of randomization and daily practice. Exp Brain Res 64, 569-578 (1986)
- 19. Fischer, B., Weber, H.: Significance of attentive fixation for the selection of saccade targets in different parts of the visual field of the rhesus monkey. Exp Brain Res 73, 577-582 (1988)
- 20. Fischer, B., Weber, H.: Express saccades and visual attention. Behavioral and Brain Sciences 16, 553-610 (1993)
- 21. Fischer, S., Drosopoulos, S., Tsen, J., Born, J.: Implicit learning -- explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction. J Cogn Neurosci 18, 311-319 (2006)
- 22. Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., Born, J.: Sleep forms memory for finger skills. Proc Natl Acad Sci U S A 99, 11987-11991 (2002)
- 23. Ford, K. A., Goltz, H. C., Brown, M. R., Everling, S.: Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related FMRI. J Neurophysiol 94, 429-440 (2005)
- 24. Fransson, P. A., Patel, M., Magnusson, M., Berg, S., Almbladh, P., Gomez, S.: Effects of 24-hour and 36-hour sleep deprivation on smooth pursuit and saccadic eye movements. J Vestib Res 18, 209-222 (2008)
- 25. Fuller, J. H.: Eye position and target amplitude effects on human visual saccadic latencies. Exp Brain Res 109, 457-466 (1996)
- 26. Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T. T., Darsaud, A., Desseilles, M., Rauchs, G., Schabus, M., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Maquet, P., Peigneux, P.: Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. Proc Natl Acad Sci U S A 104, 18778-18783 (2007)

- 27. Gais, S., Lucas, B., Born, J.: Sleep after learning aids memory recall. Learn Mem 13, 259-262 (2006)
- 28. Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., Born, J.: Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. Nat Neurosci 3, 1335-1339 (2000)
- 29. Glenville, M., Broughton, R., Wing, A. M., Wilkinson, R. T.: Effects of sleep deprivation on short duration performance measures compared to the Wilkinson auditory vigilance task. Sleep 1, 169-176 (1978)
- 30. Godoy, J., Luders, H., Dinner, D. S., Morris, H. H., Wyllie, E.: Versive eye movements elicited by cortical stimulation of the human brain. Neurology 40, 296-299 (1990)
- 31. Goel, N., Rao, H., Durmer, J. S., Dinges, D. F.: Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Semin Neurol 29, 320-339 (2009)
- 32. Groner, R., Groner, M. T.: Attention and eye movement control: an overview. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 239, 9-16 (1989)
- 33. Harrison, Y., Horne, J. A.: Sleep deprivation affects speech. Sleep 20, 871-877 (1997)
- 34. Heide, W., Kompf, D.: Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. Exp Brain Res 123, 164-171 (1998)
- 35. Hertel, S., Sprenger, A., Klein, C., Kompf, D., Helmchen, C., Kimmig, H.:
 Different saccadic abnormalities in PINK1 mutation carriers and in
 patients with non-genetic Parkinson's disease. J Neurol 256, 11921194 (2009)
- Hikosaka, O., Wurtz, R. H.: Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. J Neurophysiol 53, 266-291 (1985)
- 37. Hikosaka, O., Wurtz, R. H.: Saccadic eye movements following injection of lidocaine into the superior colliculus. Exp Brain Res 61, 531-539 (1986)
- 38. Hopp, J. J., Fuchs, A. F.: The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. Prog Neurobiol 72, 27-53 (2004)
- 39. Horne, J.: Why we sleep: the functions of sleep in humans and other mammals. (1988)
- 40. Ikegami, K., Ogyu, S., Arakomo, Y., Suzuki, K., Mafune, K., Hiro, H.,
 Nagata, S.: Recovery of cognitive performance and fatigue after one
 night of sleep deprivation. J Occup Health 51, 412-422 (2009)
- 41. Jha, S. K., Jones, B. E., Coleman, T., Steinmetz, N., Law, C. T., Griffin, G., Hawk, J., Dabbish, N., Kalatsky, V. A., Frank, M. G.: Sleep-

- dependent plasticity requires cortical activity. J Neurosci 25, 9266-9274 (2005)
- 42. Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., Ungerleider, L. G.: The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 95, 861-868 (1998)
- 43. Keller, E. L.: Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. J Neurophysiol 37, 316-332 (1974)
- 44. Keller, E. L., Slakey, D. P., Crandall, W. F.: Microstimulation of the primate cerebellar vermis during saccadic eye movements. Brain Res 288, 131-143 (1983)
- 45. Kleitman, N.: Deprivation of sleep. 2, 215-229 (1963)
- 46. Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., Karni, A.: Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. Nat Neurosci 10, 1206-1213 (2007)
- 47. Korman, M., Raz, N., Flash, T., Karni, A.: Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. Proc Natl Acad Sci U S A 100, 12492-12497 (2003)
- 48. Krauzlis, R. J.: The control of voluntary eye movements: new perspectives. Neuroscientist 11, 124-137 (2005)
- 49. Krauzlis, R. J., Liston, D., Carello, C. D.: Target selection and the superior colliculus: goals, choices and hypotheses. Vision Res 44, 1445-1451 (2004)
- 50. Lamond, N., Dawson, D.: Quantifying the performance impairment associated with fatigue. J Sleep Res 8, 255-262 (1999)
- 51. Lee, K. M., Keller, E. L., Heinen, S. J.: Properties of saccades generated as a choice response. Exp Brain Res 162, 278-286 (2005)
- 52. Leigh, R. J., Kennard, C.: Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. Brain 127, 460-477 (2004)
- 53. Leigh, R. J., Zeigh, D. S.: The Saccadic System. 4, 108-168 (2006)
- 54. Ma, T. P., Graybiel, A. M., Wurtz, R. H.: Location of saccade-related neurons in the macaque superior colliculus. Exp Brain Res 85, 21-35 (1991)
- 55. Mayfrank, L., Mobashery, M., Kimmig, H., Fischer, B.: The role of fixation and visual attention in the occurrence of express saccades in man. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 235, 269-275 (1986)

- 56. Morris, R. G.: Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. Eur J Neurosci 23, 2829-2846 (2006)
- 57. Munoz, D. P., Everling, S.: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. Nat Rev Neurosci 5, 218-228 (2004)
- 58. Munoz, D. P., Fecteau, J. H.: Vying for dominance: dynamic interactions control visual fixation and saccadic initiation in the superior colliculus. Prog Brain Res 140, 3-19 (2002)
- Munoz, D. P., Wurtz, R. H.: Role of the rostral superior colliculus in active visual fixation and execution of express saccades. J Neurophysiol 67, 1000-1002 (1992)
- 60. Optican, L. M.: Sensorimotor transformation for visually guided saccades. Ann N Y Acad Sci 1039, 132-148 (2005)
- 61. Pare, M., Munoz, D. P.: Saccadic reaction time in the monkey: advanced preparation of oculomotor programs is primarily responsible for express saccade occurrence. J Neurophysiol 76, 3666-3681 (1996)
- 62. Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., Muri, R. M.: Eye movement control by the cerebral cortex. Curr Opin Neurol 17, 17-25 (2004)
- 63. Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., Rivaud-Pechoux, S.: Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. Brain 126, 1460-1473 (2003)
- 64. Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., Muri, R., Vermersch, A. I.: Cortical control of saccades. Ann Neurol 37, 557-567 (1995)
- 65. Ploner, C. J., Rivaud-Pechoux, S., Gaymard, B. M., Agid, Y., Pierrot-Deseilligny, C.: Errors of memory-guided saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 82, 1086-1090 (1999)
- 66. Pozella, D. J.: Effects of sleep deprivation on shortterm recognition memory. J Exp Psychol Hum Learning Mem 194-200 (1975)
- 67. Rambold, H., Sprenger, A., Helmchen, C.: Effects of voluntary blinks on saccades, vergence eye movements, and saccade-vergence interactions in humans. J Neurophysiol 88, 1220-1233 (2002)
- 68. Rechtschaffen, A., Kales, A.: A Manual of Standarized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. (1968)
- 69. Rivaud, S., Muri, R. M., Gaymard, B., Vermersch, A. I., Pierrot-Deseilligny, C.: Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. Exp Brain Res 102, 110-120 (1994)

- 70. Robinson, F. R., Straube, A., Fuchs, A. F.: Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. J Neurophysiol 70, 1741-1758 (1993)
- 71. Rogers, N. L., Dorrian, J., Dinges, D. F.: Sleep, waking and neurobehavioural performance. Front Biosci 8, s1056-s1067 (2003)
- 72. Rogers, N. L., Szuba, M. P., Staab, J. P., Evans, D. L., Dinges, D. F.: Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. Semin Clin Neuropsychiatry 6, 295-307 (2001)
- 73. Roth, D. A., Kishon-Rabin, L., Hildesheimer, M., Karni, A.: A latent consolidation phase in auditory identification learning: time in the awake state is sufficient. Learn Mem 12, 159-164 (2005)
- 74. Rowland, L. M., Thomas, M. L., Thorne, D. R., Sing, H. C., Krichmar, J. L., Davis, H. Q., Balwinski, S. M., Peters, R. D., Kloeppel-Wagner, E., Redmond, D. P., Alicandri, E., Belenky, G.: Oculomotor responses during partial and total sleep deprivation. Aviat Space Environ Med 76, C104-C113 (2005)
- 75. Russo, M., Thomas, M., Thorne, D., Sing, H., Redmond, D., Rowland, L., Johnson, D., Hall, S., Krichmar, J., Balkin, T.: Oculomotor impairment during chronic partial sleep deprivation. Clin Neurophysiol 114, 723-736 (2003)
- 76. Saslow, M. G.: Latency for saccadic eye movement. J Opt Soc Am 57, 1030-1033 (1967)
- 77. Sato, H., Noda, H.: Saccadic dysmetria induced by transient functional decortication of the cerebellar vermis [corrected]. Exp Brain Res 88, 455-458 (1992)
- 78. Schiller, P. H., Sandell, J. H., Maunsell, J. H.: The effect of frontal eye field and superior colliculus lesions on saccadic latencies in the rhesus monkey. J Neurophysiol 57, 1033-1049 (1987)
- 79. Schwartz, S., Maquet, P., Frith, C.: Neural correlates of perceptual learning: a functional MRI study of visual texture discrimination. Proc Natl Acad Sci U S A 99, 17137-17142 (2002)
- 80. Shelhamer, M., Joiner, W. M.: Saccades exhibit abrupt transition between reactive and predictive; predictive saccade sequences have long-term correlations. J Neurophysiol 90, 2763-2769 (2003)
- 81. Siegel, J. M.: Why we sleep. Sci Am 289, 92-97 (2003)
- 82. Siegel, J. M.: Functional implications of sleep development. PLoS Biol 3, e178 (2005)
- 83. Sprenger, A., Gais, S., Machner, B, Köster, S., Talamo, S., Kimmig, H., Helmchen, C.: Not sleep but sleep deprivation facilitates visuo-motor learning. ECEM, Southampton 2009 (2009)

- 84. Squire, L. R.: Memory systems. C R Acad Sci III 321, 153-156 (1998)
- 85. Stickgold, R., James, L., Hobson, J. A.: Visual discrimination learning requires sleep after training. Nat Neurosci 3, 1237-1238 (2000a)
- 86. Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., Hobson, J. A.: Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. J Cogn Neurosci 12, 246-254 (2000b)
- 87. Sweeney, J. A., Mintun, M. A., Kwee, S., Wiseman, M. B., Brown, D. L., Rosenberg, D. R., Carl, J. R.: Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. J Neurophysiol 75, 454-468 (1996)
- 88. Takagi, M., Zee, D. S., Tamargo, R. J.: Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. J Neurophysiol 80, 1911-1931 (1998)
- 89. Torriero, S., Oliveri, M., Koch, G., Lo, Gerfo E., Salerno, S., Petrosini, L., Caltagirone, C.: Cortical networks of procedural learning: evidence from cerebellar damage. Neuropsychologia 45, 1208-1214 (2007)
- 90. Voogd, J., Barmack, N. H.: Oculomotor cerebellum. Prog Brain Res 151, 231-268 (2005)
- 91. Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., Born, J.: Sleep inspires insight. Nature 427, 352-355 (2004)
- 92. Walker, M. P.: A refined model of sleep and the time course of memory formation. Behav Brain Sci 28, 51-64 (2005)
- 93. Walker, M. P.: Cognitive consequences of sleep and sleep loss. Sleep Med 9 Suppl 1, S29-S34 (2008a)
- 94. Walker, M. P.: Sleep-dependent memory processing. Harv Rev Psychiatry 16, 287-298 (2008b)
- 95. Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., Stickgold, R.: Sleep and the time course of motor skill learning. Learn Mem 10, 275-284 (2003)
- 96. Walker, M. P., Stickgold, R.: Sleep, memory, and plasticity. Annu Rev Psychol 57, 139-166 (2006)
- 97. Walker, M. P., Stickgold, R., Jolesz, F. A., Yoo, S. S.: The functional anatomy of sleep-dependent visual skill learning. Cereb Cortex 15, 1666-1675 (2005)
- 98. Weber, H., Fischer, B.: Gap duration and location of attention focus modulate the occurrence of left/right asymmetries in the saccadic reaction times of human subjects. Vision Res 35, 987-998 (1995)
- 99. Yarbus, A. L.: Eye Movements and Vision. 1, (1967)

- 100. Zhang, J., Watanabe, K.: Differences in saccadic latency and express saccades between skilled and novice ball players in tracking predictable and unpredictable targets at two visual angles. Percept Mot Skills 100, 1127-1136 (2005)
- 101. Zils, E., Sprenger, A., Heide, W., Born, J., Gais, S.: Differential effects of sleep deprivation on saccadic eye movements. Sleep 28, 1109-1115 (2005)

7. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Thomas Münte und Herrn Professor Dr. med. Detlef Kömpf für die Möglichkeit meine Arbeit an diesem Institut durchzuführen, sowie für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Untersuchungsgeräte.

Besonders herzlich danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Christoph Helmchen für die Übernahme dieser Arbeit sowie für die umfassende Betreuung, konstruktive Anregungen und Unterstützung in der Erstellung dieser Dissertation.

Ebenso danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hubert Kimmig, für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Andreas Sprenger, der an der Durchführung und dem Gelingen dieser Arbeit einen maßgeblichen Anteil hat. Er stand mir in allen Fragen der Messtechnik und Statistik zur Seite und hat mich durch seine zuversichtliche und motivierende Art stets unterstützt.

Meinem Betreuer auf der Ebene der Schlafforschung, Herrn Dr. Steffen Gais möchte ich ebenso danken. Fragen zur Erhebung und Auswertung der Schlafdaten wurden von ihm ausführlich beantwortet und im Hinblick auf die aktuelle Schlaf- und Gedächtnisforschung eingehend diskutiert.

Frau Dipl.-Psych. Silke Talamo, die mich mit ihrer positiven und motivierenden Art sehr unterstützt hat, danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Anja Otterbein aus dem Institut für Neuroendokrinologie gilt der Dank für die Bearbeitung der Probandenvergütung.

Ganz herzlich danke ich auch allen Probanden für die Teilnahme an dieser Studie.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die finanzielle Förderung im Rahmen des Teilprojektes 4 der Forschergruppe "Gedächtnisbildung im Schlaf".

Meinen Eltern, meinem Bruder, sowie meinem Verlobten und meinen Freunden sei für ihre stets offenen Ohren und aufmunternden Worte gedankt. Ganz besonders danke ich meinen Eltern, dass Sie mir das Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

8. Lebenslauf

Name Sabine Köster

Geburtsdatum 09.08.1981

Geburtsort Kiel

Nationalität deutsch

Anschrift Wielandstraße 42, 22089 Hamburg



Schulausbildung 1988 – 1992 Grundschule Suchsdorf

1992 – 2001 Gymnasium Kronshagen, Abitur

Studium 2001 - 2008 Humanmedizinstudium an der Universität

zu Lübeck

Dissertation 2006 – 2010 an der Klinik für Neurologie der Universität

zu Lübeck

Beruflicher Werdegang: 2008-2010: Weiterbildungsassistentin Augenheilkunde

Augenabteilung Krankenhaus St. Joseph Stift, Bremen

Seit 2010: Weiterbildungsassistentin Augenheilkunde

an der Klinik für Augenheilkunde der Universität zu Lübeck

Hamburg, 21.11.2010

9. Veröffentlichungen

9.1. Aus dieser Arbeit hervorgegangene Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriften

Gais, S., Köster, S., Sprenger, A., Bethke, J., Heide, W., Kimmig, H. Sleep deprivation delays saccadic learning. Neurobiology of Learning and Memory 90, 610-15 (2008)

Abstracts (publizierte Kongressbeiträge)

Köster, S., Sprenger, A., Bethke, J., Born, J., Heide, W., Gais, S., Kimmig, H. Schlafentzug maskiert okulomotorisches Lernen. Akt Neurol (33) (2006)

Kimmig, H., Köster, S., Sprenger, A., Bethke, J., Gais, S. Schlafentzug fördert das 'Lernen' von Express-Sakkaden. Klin.Neuro (38) 58 (2007)

Kimmig, H., Köster, S., Sprenger, A., Bethke, J., Talamo, S., Heide, W., Gais, S. Sleep deprivation delays saccadic learning. Klin. Neuro (39) 93 (2008)

Talamo S, Sprenger A, Machner B, Köster S, Bethke J, Gais S, Kimmig H, Helmchen C. Schlafentzug fördert visuomotorisches Lernen. Klin Neuro 2009 (40) 67

Sprenger A, Gais S, Machner B, Köster S, Talamo S, Kimmig H, Helmchen C. Not sleep but sleep deprivation facilitates visuo-motor learning. European Conference on Eye Movements ECEM, Southampton 2009.

9.2. Weitere Veröffentlichungen

Sprenger, A., Neppert, B., Koster, S., Gais, S., Kompf, D., Helmchen, C., Kimmig, H. Long-term eye movement recordings with a scleral search coil-eyelid protection device allows new applications. J Neurosci Methods 170, 305-9 (2008)

Sprenger, A., Neppert, B., Köster, S., Gais, S., Kömpf, D., Helmchen, C., Kimmig, H. Long-term eye movement recordings with a scleral search coil-eyelid protection device. Klin.Neuro (39)67 (2008)