

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

**Die Rolle des Tiefschlafs für die Resistenz
deklarativer Gedächtnisinhalte
gegen Interferenz**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Simon Christian Biggel
aus Tettnang

Lübeck 2012

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Michael Hüppe

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2013

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.01.2013

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
1 EINLEITUNG.....	7
1.1 Schlaf.....	7
1.1.1 Funktion	7
1.1.2 Schlafstadien und ihre Charakteristika.....	9
1.2 Gedächtnis	12
1.2.1 Klassifikation	12
1.2.2 Gedächtnisbildung	14
1.2.3 Lokale Konsolidierung.....	15
1.2.4 Systemische Konsolidierung.....	15
1.2.5 Gedächtnis und Schlaf	16
1.2.6 Auswirkungen unterschiedlicher Schlafdauern auf die Gedächtnisleistung	17
1.2.7 Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf	19
1.2.8 Vergessensformen.....	22
1.2.9 Interferenz und Gedächtniskonsolidierung im Schlaf	24
2 MATERIAL UND METHODEN.....	26
2.1 Probandenkollektiv.....	26
2.2 Studiendesign	26
2.3 Gedächtnistests	27
2.4 Kontrollvariablen.....	28
2.4.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest	29
2.4.2 Fragebogen zur Befindlichkeit und Stanford Schläfrigkeitsskala	29
2.4.3 Vigilanztest	30
2.4.4 Polysomnographie	30
2.5 Versuchsablauf.....	32
2.6 Statistische Analyse	33
3 ERGEBNISSE.....	35
3.1 Schlaf.....	35
3.2 Gedächtnistest.....	36
3.2.1 Lernen des Memory-Spiels	37
3.2.2 Lernen des Interferenz-Memorys	38
3.2.3 Abfrage des Memory-Spiels	39
3.3 Zusammenhang von Gedächtnisleistung und Schlafdaten	43

3.4 Kontrollvariablen.....	45
3.4.1 Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS).....	46
3.4.2 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT).....	47
3.4.3 Vigilanztest	47
3.4.4 Fragebogen zur Befindlichkeit.....	49
4 DISKUSSION.....	52
5 ZUSAMMENFASSUNG	66
6 LITERATURVERZEICHNIS	67
7 ANHANG.....	76
7.1 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	76
7.2 Probanden Selbstauskunft und rechtlicher Hinweis.....	78
7.3 Fragebogen zu Probandendaten	79
7.4 Regensburger Wortflüssigkeitstest	80
7.5 Fragebogen zur Befindlichkeit	82
7.6 Stanford Schläfrigkeitsskala	83
7.7 Veröffentlichung der Arbeitsergebnisse	83
8 DANKSAGUNG.....	-
9 LEBENSLAUF	-

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	Serotonin
Abb.	Abbildung
Ach	Acetylcholin
AMPA	Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure
C3-4	Positionsbezeichnung für EEG-Elektroden
CA3	Region im Hippocampus (Cornu ammonis)
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
F3-4	Positionsbezeichnung für EEG-Elektroden
fMRT	funktioneller Magnetresonanztomographie
FZB	Fragebogen zur Befindlichkeit
GH	Wachstumshormon
GRND	Erdungselektrode
Hz	Hertz, Einheit für die Frequenz
LTP	Langzeitpotenzierung
M1-2	Positionsbezeichnung von EMG-Elektroden
NA	Noradrenalin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Säure
NREM	Begriff, der alle Schlafstadien außer REM zusammenfasst (engl.: non-REM)
O1-2	Elektroden für das EOG
P3-4	Positionsbezeichnung für EEG-Elektroden
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R	Referenzelektrode des Elektroenzephalogramms

REM	Bezeichnung einer bestimmten Schlafphase (engl.: Rapid Eye Movement)
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
S1-4	Schlafstadium 1–4
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SL	Einschlaflatenz (engl: sleep latency)
SSS	Stanford Schläfrigkeitsskala
SWS	Tiefschlaf (engl.: Slow-Wave-Sleep)
T1-2	1. bzw. 2. Testzeitpunkt während der Versuchsnächte
TST	Gesamtschlafzeit (engl. total sleep time)

1 Einleitung

Eine der wichtigsten Aufgaben des Schlafs ist seine gedächtnisfördernde Wirkung. Diese beinhaltet nicht nur eine Verbesserung der Erinnerungsleistung sondern möglicherweise auch eine protektive Funktion für bereits erlernte Informationen. Die vorliegende Studie untersucht, ob Schlaf neu enkodiertes Lernmaterial effektiver schützen und in eine Form überführen kann, die resistenter gegenüber experimentell zugeführter Interferenz ist, als eine entsprechende Wachphase. Darüber hinaus wird die Rolle der verschiedenen Schlafstadien in diesem Zusammenhang näher beleuchtet.

1.1 Schlaf

1.1.1 Funktion

Bis heute existieren zahlreiche Definitionen des Begriffs „Schlaf“. Eine davon beschreibt Schlaf als einen Zustand, den eine verminderte Reaktion auf externe Reize auszeichnet und in dem der Organismus eine charakteristische, entspannte Körperhaltung einnimmt, in der die Muskulatur relaxiert ist (Peigneux, 2001). Ungefähr ein Drittel des Lebens befindet sich der menschliche Organismus in diesem Zustand, auch wenn die Anforderungen einer modernen Gesellschaft diesen Anteil zunehmend rückgängig werden lassen (Kronholm et al., 2008). Der Wechsel zwischen Schlaf- und Wachzustand unterliegt dabei einem 24-stündigen zirkadianen Rhythmus (Green et al., 2007; Tosini et al., 2008). Das Koordinationszentrum, das diesen Rhythmus generiert, liegt in einem beidseitig vorhandenen Hirnkern mit jeweils etwa 10 000 Neuronen im vorderen Hypothalamus und wird als Nucleus suprachiasmaticus bezeichnet (Green und Menaker, 2003; Foster und Wulff, 2005).

Auch wenn die genaue Funktion des Schlafes bis heute nicht vollständig definierbar ist, werden verschiedene Zusammenhänge diskutiert. Die grundsätzliche Notwendigkeit des Schlafes und seine essentielle Rolle für das Leben wird deutlich, wenn man die Folgen von dauerhaftem Schlafentzug betrachtet. So wurde in Tierstudien mit Ratten gezeigt, dass Schlafentzug nach 11 bis 32 Tagen zum Tod führen kann. Die Tiere in diesen Studien zeigten darüber hinaus Hautläsionen und Gewichtsverlust trotz vermehrter Nahrungsaufnahme (Horne, 1988; Everson et al., 1989). Auch auf den menschlichen Organismus wirkt sich dauerhafter Schlafentzug negativ aus. Besonders deutlich wird dies

an Patienten, die unter angeborenen Schlafstörungen leiden und dadurch als Folgeerscheinung verschiedenste körperliche und geistige Pathologien aufweisen (Schenkein und Montagna, 2006). Auch durch experimentellen Schlafentzug bei gesunden Personen werden negative Folgen wie Konzentrationsschwäche, Gereiztheit oder Gedächtnisstörungen deutlich (Cipolli, 1995). Neben einer regenerierenden Funktion (Berger und Phillips, 1995) hat Schlaf auch einen erheblichen Einfluss auf den Stoffwechsel des Organismus und damit verbundene Fehlfunktionen oder Fehlregulationen (Schultes et al., 2005; Marshall et al., 2008; Patel und Hu, 2008; Buxton et al., 2010). Darüber hinaus zeigen sich beachtliche Wechselwirkungen mit dem Immunsystem (Everson, 1993). So hat fehlender Schlaf einen direkten Einfluss auf zirkulierende Immunkomplexe, sekundäre Antikörperreaktionen und die zelluläre Antigenaufnahme (Mullington et al., 2001). Deutlich wird dieser Zusammenhang auch dadurch, dass eine durchwachte Nacht die Aktivität menschlicher Natürlicher Killerzellen um bis zu 28 % reduziert (Irwin et al., 1996). Weiterhin wird eine energiesparende Funktion des Schlafes diskutiert, die sich durch eine verminderte Körpertemperatur, verringerte Muskelaktivität und eine großteils eingeschränkte Stoffwechselaktivität zeigt (Dworak et al., 2010).

Auch eine Erholungsfunktion speziell für das Nervensystem wird als Teilfunktion des Schlafes angenommen (Oswald, 1980; Siegel, 2005). Zusätzlich scheint die Regulation der Körpertemperatur in direktem Zusammenhang mit dem Schlaf zu stehen (Lack et al., 2008). Das Ziel zahlreicher Studien ist derzeit die weitergehende Erforschung der womöglich wichtigsten Aufgabe des Schlafs. Dabei wird, wie auch in dieser Studie, der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtnisfunktion untersucht (Born und Wagner, 2004; Wagner et al., 2004; Stickgold, 2005).

Schlaf ist kein einheitlicher Zustand (Loomis et al., 1937), sondern lässt sich nach Rechtschaffen und Kales (1968) in 5 verschiedene Stadien unterteilen. Die Differenzierung der einzelnen Schlafstadien gelingt mit Hilfe polysomnographischer Aufzeichnungen bestehend aus Elektroenzephalogramm (EEG), Elektromyogramm (EMG) und Elektrookulogramm (EOG). Die Grundvoraussetzung für diese Erkenntnis wurde schon 1929 gelegt, als Hans Berger erstmals charakteristische Muster in der Aufzeichnung von menschlichen Hirnstromkurven während des Schlafs machte (Gloor, 1969).

1.1.2 Schlafstadien und ihre Charakteristika

Die 5 Schlafstadien werden folgendermaßen benannt: S1, S2, S3, S4 und REM. Diese wiederum lassen sich zu 2 Gruppen zusammenfassen. Dabei steht der NREM-Schlaf, mit den Stadien S1, S2, S3 und S4, wobei die aufsteigende Stadiennummerierung der Zunahme der Schlaftiefe entspricht, dem REM-Schlaf gegenüber.

Den vorausgehenden Wachzustand zeichnet ein meist erhöhter Muskeltonus im Elektromyogramm (EMG) und das vermehrte Auftreten von Augenbewegungen im Elektrookulogramm (EOG) aus. Im Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt sich gemischt-frequente EEG-Aktivität mit einem Überwiegen von α -Wellen mit einer Frequenz von 8 bis 13 Hz und einer niedrigen Amplitude. Sind die Augen noch geöffnet, findet man höher frequente β -Wellen mit einer Frequenz von 13 bis 30 Hz.

Charakteristisch für das Schlafstadium S1 sind rollende Augenbewegungen und ein Absinken des Muskeltonus im Vergleich zum Wachzustand. Der Anteil der α -Wellen nimmt weniger als 50 % im EEG ein und es dominieren Frequenzen von 2 bis 7 Hz mit einer Amplitude von 50 bis 75 μ V. Gegen Ende des Schlafstadium S1 können so genannte Vertexwellen mit einer relativ großen Amplitude von maximal 250 μ V und einer Frequenz von 4 bis 5 Hz auftreten.

Kennzeichnend für das Schlafstadium S2 ist das Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen. Die 1933 erstmals entdeckten Schlafspindeln zeigen eine hohe Frequenz von 12 bis 14 Hz bei einer niedrigen Amplitude und dauern zwischen 0,5 Sekunden und 2 Sekunden an. Die hochamplitudigen K-Komplexe setzen sich aus einer negativen Auslenkung und einem folgenden positiven Ausschlag zusammen. Augenbewegungen und Muskelaktivität sind in diesem Stadium weiter reduziert.

Die folgenden Schlafstadien S3 und S4 werden unter dem Begriff Tiefschlaf (slow-wave-sleep, SWS) zusammengefasst und zeichnen sich durch eine hohe Weckschwelle aus. Charakteristikum beider Stadien sind die δ -Wellen mit hohen Amplituden von mindestens 75 μ V und einer Frequenz von 1 bis 4 Hz. Ab einem Anteil von 20% δ -Wellen spricht man von Stadium 3. Stadium 4 ist durch einen δ -Wellenanteil von mindestens 50% definiert. Auch in diesen Stadien können noch Schlafspindeln und K-Komplexe auftreten. Augenbewegungen sind in den Stadien S3 und S4 nicht mehr vorhanden. Der Muskeltonus ist gegenüber S2 weiter verringert.

Der erst 1953 entdeckte REM-Schlaf (Aserinsky und Kleitmann, 1953) erhielt seinen Namen durch die charakteristischen Augenbewegungen, die sich im EOG darstellen lassen. Im EEG tritt ein dem Wachzustand ähnelndes Muster mit gemischten Frequenzen und

niedrigen Amplituden auf. Dieses Phänomen ist auch der Grund dafür, dass der REM-Schlaf auch paradoxer Schlaf genannt wird (Jouvet und Michel, 1959). Den Beginn des REM-Schlafes können so genannte Sägezahnwellen im EEG ankündigen. K-Komplexe und Schlafspindeln fehlen während dieser Phase. Das EMG zeigt im REM-Schlaf eine sehr niedrige Muskelaktivität.

Die Schlafstadien werden während des Schlafes in charakteristischer zeitlicher Abfolge nacheinander durchlaufen, was man als Schlafarchitektur bezeichnet. Dabei werden zunächst die 4 NREM Stadien in aufsteigender Reihenfolge durchlaufen, bevor sich diese Reihenfolge im Stadium 4 wieder umkehrt. Meist noch bevor wieder das Schlafstadium 1 erreicht wird, folgt auf Stadium 2 dann die REM-Schlaf-Phase. Danach beginnt dieser ungefähr 90-minütige Zyklus wieder von neuem und wird pro Nacht ungefähr 4 bis 6 Mal wiederholt. Dabei müssen nicht zwangsläufig sämtliche Schlafstadien in jedem Zyklus vorkommen. Auch die Laufzeitdauer der einzelnen Schlafstadien innerhalb eines Zyklus verändert sich innerhalb einer Nacht. Innerhalb der ersten Nachthälfte dominiert hauptsächlich der Slow-Wave-Sleep (SWS) auf Kosten verkürzter REM-Schlafphasen, während in der zweiten Nachthälfte verlängerte REM-Schlafphasen auftreten und SWS in den Hintergrund rückt (Yaroush et al., 1971; Gais et al., 2000). Eine Übersicht über den Verlauf der Schlafstadien während einer Nacht liefert das Hypnogramm (s. Abb. 1).

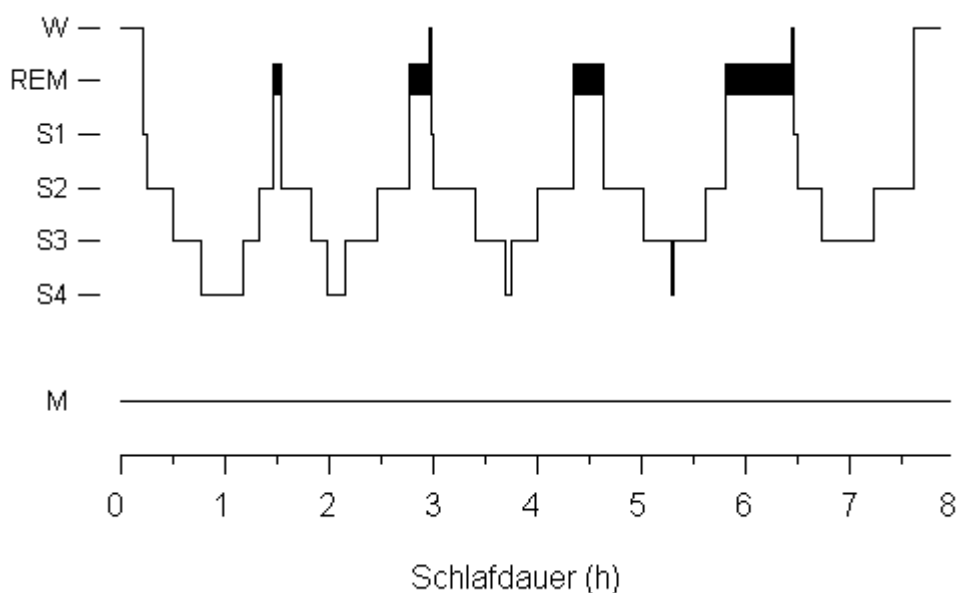


Abbildung 1: Hypnogramm mit prototypischer Schlafarchitektur

Die Heterogenität des Schlafes spiegelt sich nicht nur in der Schlafarchitektur wieder, sondern wird auch im Hinblick auf Hormonspiegel und Neurotransmitterkonzentrationen deutlich. So zeigt beispielsweise die Konzentration von Acetylcholin, das an der Regulation des NREM/REM-Zyklus beteiligt ist (Hobson et al., 1998), im Tiefschlaf ein Minimum und ist während der REM-Schlaf-Phase genauso erhöht wie während des Wachzustands (Hasselmo, 1999; Gais und Born, 2004). Auch andere endogene Substanzen, wie Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT), Wachstumshormon (GH) und Cortisol zeigen vergleichbare Schwankungen in Bezug auf unterschiedliche Schlafstadien (s. Abb. 2 und 3) (Bierwolf et al., 1997; Born und Fehm, 1998; Plihal und Born, 1999). Die Korrelation dieser Substanzen mit den einzelnen Schlafstadien steht darüber hinaus auch in engem Zusammenhang mit der gedächtnisfördernden Funktion des Schlafes und wird in Kapitel 1.2.7 gesondert betrachtet.

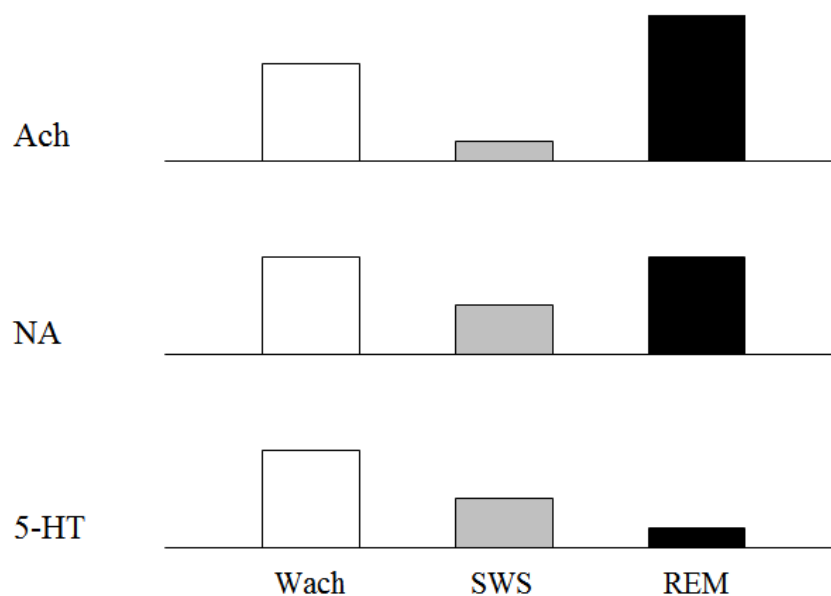


Abbildung 2: Graphische Darstellung der charakteristischen Konzentrationen von Acetylcholin (Ach), Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) im Wachzustand, REM-Schlaf und Tiefschlaf (nach Hasselmo, 1999).

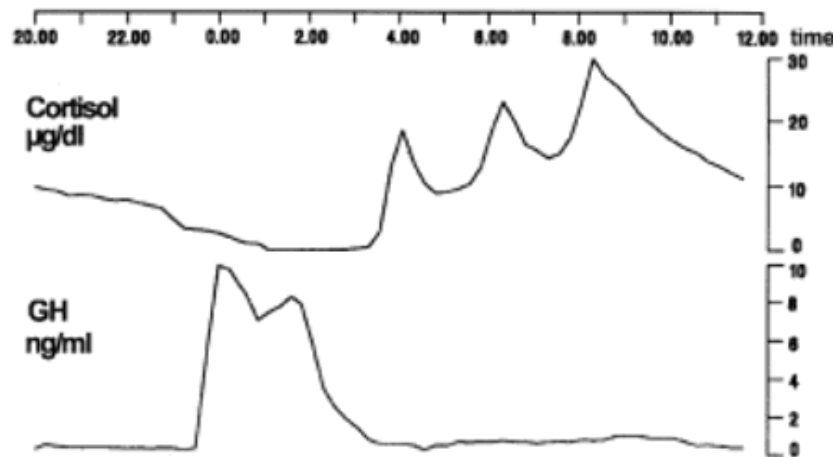


Abbildung 3: Darstellung der typischen Konzentrationsverläufe von Cortisol und Wachstumshormon (GH) im Laufe einer Nacht (aus Born und Fehm, 1998).

1.2 Gedächtnis

1.2.1 Klassifikation

Die Gedächtnisbildung ist eine der wichtigsten kognitiven Leistungen des Menschen und beschreibt allgemein die Fähigkeit zur Speicherung erworbener Informationen, die als Erinnerung wieder abrufbar und reproduzierbar sind. Das Gedächtnis ist kein homogenes System und lässt sich nach unterschiedlichen Dimensionen klassifizieren (Tulving, 1999). Richard Atkinson und Richard Shiffrin entwickelten 1968 eine Gedächtniseinteilung in der zeitlichen Dimension. In ihrem Mehrspeichermodell differenzierten sie zwischen einem sensorischen Speicher, einem Kurzzeitspeicher und einem Langzeitspeicher. Zunächst gelangen Informationen in den sensorischen Speicher, wo sie für eine Dauer von unter einer Sekunde gespeichert werden. Es folgt eine Übertragung ins Kurzzeitgedächtnis, welches zeitlich auf ungefähr 20 bis 30 Sekunden und inhaltlich auf 7 ± 2 Einheiten begrenzt ist (Miller, 1956). Eine dauerhafte Speicherung ist nur durch einen anschließenden Transfer in das Langzeitgedächtnis möglich.

Neben dieser Einteilung wurde in den 1990er Jahren auch eine inhaltliche Gliederung in ein deklaratives und ein non-deklaratives Gedächtnis entwickelt (Squire und Zola, 1996). Erkenntnisse dazu lieferte eine klinische Beobachtung, bei der ein Patient mit Hippocampus-Schädigung unfähig war, Lerninhalte aus einem bestimmten Wissensbereich, dem sogenannten deklarativen Bereich, neu zu erlernen, wohingegen das Erlernen anderer Inhalte unbeeinflusst blieb (Scoville und Milner, 1957). Das deklarative Gedächtnis beinhaltet bewusst verfügbares und verbalisierbares Wissen und wird daher

auch als explizites Wissen bezeichnet. Innerhalb des deklarativen Gedächtnisses wird weiter unterschieden zwischen einem episodischen Subsystem, das z.B. biographische Ereignisse oder Erinnerungen innerhalb einer bestimmten Lernumgebung einschließt und einem semantischen Gedächtnis, welches allgemeine Fakten, wie z.B. das Wissen um die Hauptstadt eines Landes, beinhaltet (Tulving, 1985; Budson und Price, 2005). Das zentrale anatomische Korrelat des deklarativen Gedächtnisses ist der Hippocampus (Squire und Zola, 1996). Dieser Zusammenhang ist auch essentiell für das Verständnis und die Ergebnisse dieser Arbeit und wird im Kapitel 1.2.4 nochmals explizit betrachtet.

Als hippocampusunabhängig wird dagegen das non-deklarative Gedächtnis definiert. Das Wissen und die Fähigkeiten dieses impliziten Gedächtnisses stehen unbewusst zur Verfügung und lassen sich in 3 Subsysteme unterteilen. Das prozedurale Gedächtnis beschreibt z.B. komplexe senso-motorische Fertigkeiten (z.B. Fahrradfahren), die später intuitiv genutzt werden können. Priming dagegen beschreibt den Einfluss eines zuvor verarbeiteten bewussten oder unbewussten Stimulus auf die Verarbeitung eines nachfolgenden Stimulus (Piosczyk et al., 2009). Das dritte Subsystem bilden klassische Konditionierungsvorgänge, die auf Pawlows Tierexperimente zurückgehen. Dieses Phänomen beschreibt die Beobachtung, bei der ein neutraler Reiz zeitlich ausreichend häufig mit einem reflexauslösenden zweiten Reiz zusammen präsentiert wird, so dass der zuvor neutrale Reiz später auch alleine, ohne den zweiten Reiz, den Reflex auslöst. Eine Übersicht über die Gedächtnisklassifikation zeigt Abbildung 4. Im Unterschied zum deklarativen Gedächtnis findet sich beim non-deklarativen Gedächtnis keine einheitliche anatomische Struktur im zentralen Nervensystem, der es zugeordnet werden kann (Pascual-Leone et al., 1993; Doyon et al., 1997; Exner et al., 2002). In diesem Zusammenhang muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Gedächtnisaufgaben, die in den verschiedenen Studien eingesetzt werden, nie streng nur auf ein Gedächtnissystem zugeschnitten sein können und immer mehrere Systeme in unterschiedlichem Maß ansprechen (Born et al., 2006).

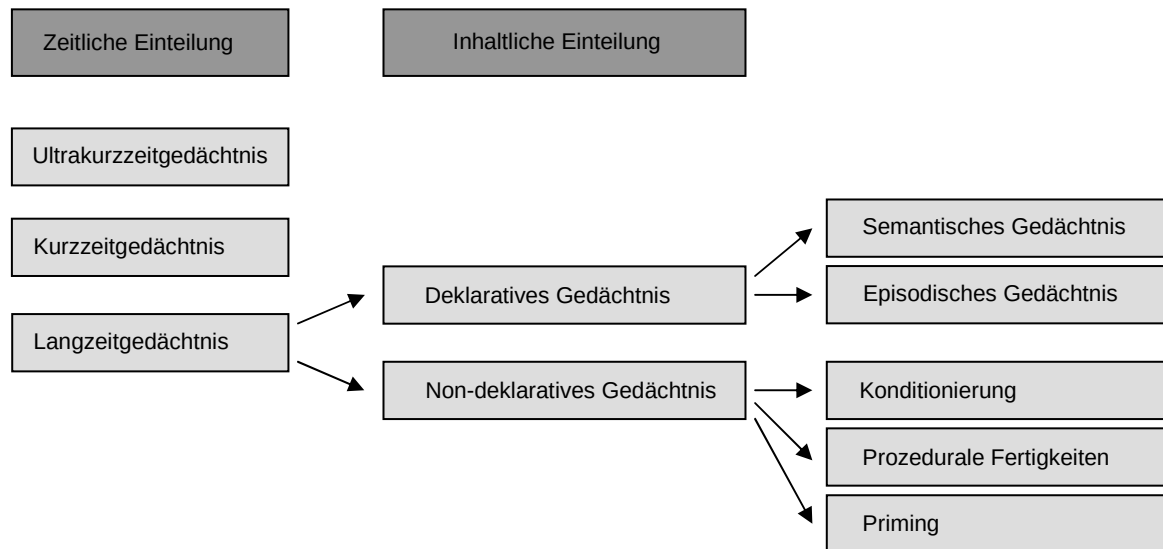


Abbildung 4: Gedächtnisklassifikation modifiziert nach Squire und Zola (1996). Differenzierung zwischen einer zeitlichen und einer inhaltliche Dimension in Bezug auf das Langzeitgedächtnis.

1.2.2 Gedächtnisbildung

Der Prozess der Gedächtnisbildung ist ein dreistufiger Informationsverarbeitungsprozess. Zunächst müssen neue Informationen aufgenommen und erstmalig verarbeitet werden (Enkodierung). Schon zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts wurde postuliert, dass der Enkodierung eine Speicherung (Konsolidierung) folgen muss, damit neu erlernte Gedächtnisinhalte, die zunächst noch fragil und sehr anfällig gegenüber Interferenzen sind, in eine stabile Form überführt werden können (s. Abschnitt 1.2.4) (Müller und Pilzecker, 1900). Die letzte Stufe besteht aus der Wiedergabe des zuvor enkodierten und konsolidierten Materials und wird als Abruf bezeichnet. Strukturelle und funktionelle Änderungen in neuronalen Netzwerken bilden beim Prozess der Konsolidierung im Rahmen der Gedächtnisbildung die neurophysiologische Grundlage, neu erworbene und anfangs labile Gedächtnisspuren in eine stabile Form zu übertragen (McGaugh, 1966). Der Vorgang der Konsolidierung neu erworbener Gedächtnisinhalte findet dabei hauptsächlich während des Schlafs statt (Maquet, 2001; Peigneux et al., 2001; Walker und Stickgold, 2004; Born et al., 2006). Dabei werden eine lokale bzw. zelluläre und eine systemische Konsolidierung unterschieden, was im folgenden Abschnitt ausgeführt wird.

1.2.3 Lokale Konsolidierung

Der langsamen systemischen Konsolidierung stehen die schnellen lokalen, synaptischen Konsolidierungsprozesse gegenüber. Diese Form der Konsolidierung findet in den ersten Sekunden und Minuten an den involvierten Neuronen statt und beschreibt einen Mechanismus der synaptischen Plastizität, bei der die neuronale Konnektivität durch Bildung neuer Synapsen oder Restrukturierung bereits bestehender Synapsen modifiziert wird (Dudai, 2004; Frankland und Bontempi, 2005).

Die theoretische Grundlage dieses Phänomens liefert das Hebb'sche Postulat (1949), welches besagt, dass die Synapsen zweier Neurone, die häufig gemeinsam aktiv sind und somit eine starke neuronale Aktivität aufweisen, so verändert werden können, dass sie langfristig stabilisiert und gestärkt werden. Das Prinzip der Langzeitpotenzierung (LTP) ist eine Weiterentwicklung dieser These und beschreibt die Mechanismen, die dazu führen, dass die wiederholte Reizung eines prä- und eines postsynaptischen Neurons eine Potenzierung der Verbindung zur Folge hat (Bliss und Lomo, 1973). Wichtige Elemente dieser Theorie sind die präsynaptische Freisetzung des Transmitters Glutamat sowie die strukturelle und quantitative Veränderungen von dessen Zielrezeptoren, den N-Methyl-D-Aspartat-Säure (NMDA) - und den Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure - Rezeptoren (AMPA), die in der postsynaptischen Membran der jeweiligen Neurone lokalisiert sind.

1.2.4 Systemische Konsolidierung

Deklarative Gedächtnisinhalte werden durch neokortikale und hippocampale Netzwerke enkodiert. Der Hippocampus zeichnet sich dabei durch eine starke Plastizität aus, welche eine primäre schnelle Informationsaufnahme ermöglicht. Diese Eigenschaft geht jedoch mit einer hohen Interferenzanfälligkeit und einer begrenzten Kapazität einher. Zur Sicherstellung der fortlaufenden, interferenzfreien Enkodierung neuer Informationen sowie deren suffiziente, langfristige Speicherung ist ein zweites Speichersystem im Neokortex notwendig.

Dem Hippocampus wird demnach die Rolle eines Zwischenspeichers oder Puffers zugeschrieben (McClelland et al., 1995; Riedel et al., 1999). Der Transfer in den Neokortex, durch den die Inhalte dann hippocampusunabhängig werden, findet im Schlaf statt. Dieser Zeitraum ist dahingehend prädestiniert, da dies einen Zustand mit deutlich verminderten neuen, externen Reizen darstellt. Während der Wachphasen werden somit Informationen kurzfristig im Hippocampus zwischengespeichert, bevor sie im Schlaf mit

Hilfe sogenannter Reaktivierungsprozesse (s. Abschnitt 1.2.7) zur langfristigen Speicherung in neokortikale Bereiche transferiert werden (Frankland und Bontempi, 2005). Das Prinzip der systemischen Konsolidierung wird in Abbildung 5 zusammenfassend schematisch dargestellt.

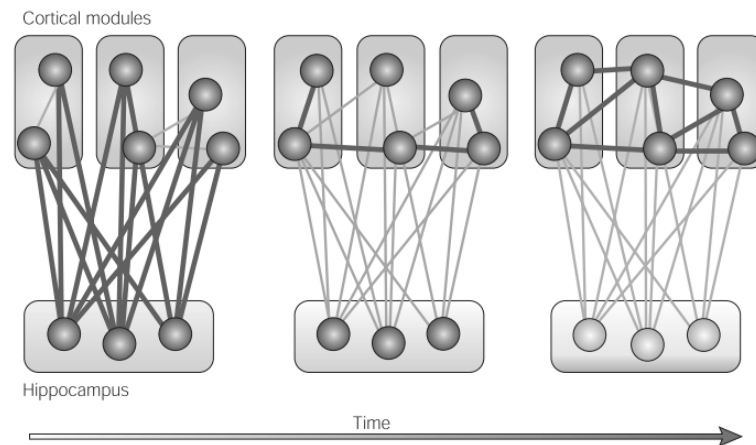


Abbildung 5: Schema der systemischen Konsolidierung: Das Enkodieren von Informationen findet zunächst in spezialisierten und kortikal unterschiedlich verteilten Regionen („cortical moduls“) statt. Der Hippocampus fusioniert die dabei entstehenden Teilaspekte der Informationen in den unterschiedlichen Regionen zu einer zusammenhängenden Gedächtnisspur. Repetitive Reaktivierungen dieses hippocampo-kortikalen Netzwerks führen zu einer zunehmenden Stärkung der Verbindungen zwischen den einzelnen kortikalen Regionen untereinander und ermöglichen gleichzeitig die Bildung neuer kortiko-kortikaler Verbindungen. Dieser Vorgang führt dann langfristig dazu, dass die Informationen hippocampusunabhängig werden und schafft daraufhin zugleich die Voraussetzung für die Einbindung dieser Informationen in Netzwerke bereits bestehenden Wissens (aus Frankland und Bontempi, 2005).

1.2.5 Gedächtnis und Schlaf

Die Erkenntnis, dass Schlaf einen förderlichen Einfluss auf die Gedächtnisleistung hat, wurde erstmals 1924 systematisch erforscht (Jenkins und Dallenbach, 1924). Dabei lernten zwei Probandengruppen sinnlose Silben auswendig. Anschließend schlief eine Gruppe acht Stunden, während die andere Gruppe wach bleiben musste. Bei der darauf folgenden Abfrage des Gelernten wurde beobachtet, dass die Probanden, die zuvor geschlafen hatten, mehr Informationen erinnern konnten als die Vergleichsgruppe. Diese Ergebnisse wurden im Laufe der Zeit mehrfach mit unterschiedlichem Lernmaterial bestätigt (z.B. van Ormer, 1932; Fowler et al., 1973; Idzikowski, 1984; Plihal und Born, 1997).

Auf Grundlage dieser Ergebnisse richtete sich der Fokus der Schlafforschung daraufhin verstärkt auf den genauen Zusammenhang zwischen verschiedenen Lernmaterialien und Gedächtnisinhalten gegenüber einzelnen Schlafstadien. Einen Durchbruch stellte die Arbeit von Plihal und Born (1997) dar, bei der der Einfluss von REM- und Tiefschlaf auf

deklarative und prozedurale Gedächtnisinhalte untersucht wurde. Dabei wurden die Leistungen bei deklarativen und prozeduralen Gedächtnisaufgaben in der tiefschlafreichen ersten Nachthälfte und der REM-Schlafreichen zweiten Nachthälfte untersucht. Aus den Ergebnissen wurde die „Zwei-Prozess-Hypothese“ abgeleitet, derzufolge die Gedächtniskonsolidierung prozeduraler Inhalte hauptsächlich an REM-Schlaf gebunden ist und die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnissystems besonders vom Tiefschlaf (SWS) profitiert (Plihal und Born, 1997; Gais und Born, 2004; Marshall et al., 2006).

Nicht unerwähnt bleiben soll ein inhaltlich anderer Erklärungsansatz für den Zusammenhang zwischen den Schlafstadien und unterschiedlichen Gedächtnisinhalten. Einige Autoren formulierten die so genannte Sequenzhypothese, die besagt, dass im Zusammenhang mit der Konsolidierung nicht die einzelnen Schlafstadien entsprechenden Gedächtnissystemen zugeordnet werden können, sondern dass der charakteristischen Abfolge der Schlafstadien innerhalb einer Nacht die entscheidende Rolle zukommt (Ficca und Salzarulo, 2004). Dieser Theorie zufolge müssen besonders die Interaktionen zwischen den einzelnen Schlafstadien innerhalb eines Schlafzyklus beachtet werden.

1.2.6 Auswirkungen unterschiedlicher Schlafdauern auf die Gedächtnisleistung

Die Untersuchung der quantitativen zeitlichen Komponente in Bezug auf die gedächtnisfördernde Funktion des Schlafes ist das Ziel verschiedener Studien. So ergibt sich zum einen die Frage nach der notwendigen Schlafmenge, die für eine Verbesserung der Abrufleistung und damit der Gedächtnisleistung primär erforderlich ist und zum anderen die Frage nach der Art der Korrelation zwischen Schlafdauer und Gedächtnisverbesserung.

Zahlreiche Studien zeigten den positiven Effekt des Schlafs nach der ersten Nachthälfte (Gais und Born, 2004; Marshall et al., 2006). So schliefen die Versuchspersonen in einer Studie von Plihal und Born (1997) durchschnittlich 189 Minuten und zeigten danach signifikant bessere Gedächtnisleistungen in Bezug auf zuvor gelernte deklarative Lerninhalte als nach einer entsprechenden Wachphase.

Die Forschergruppe um Lahl et al. (2008) befasste sich mit der Frage, ob kurze nachmittägliche Schlafabschnitte bereits zu einer Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung führen. Es wurden zwei unterschiedliche Schlafszenarien innerhalb eines 60-minütigen Intervalls generiert. 10 Minuten wurden jeweils für das Entfernen der Elektroden kalkuliert. In der sogenannten long-nap-Variante verbrachten die Teilnehmer die restlichen 50 Minuten nach dem Lernen gänzlich im Bett, woraus sich eine

durchschnittliche tatsächliche Schlafdauer von 25 Minuten ergab. Auch in der short-nap-Variante legten sich die Probanden zunächst ins Bett, wurden jedoch bereits nach einer Schlafdauer von 5 Minuten wieder erweckt und verbrachten den Rest des 50-minütigen Abschnitts wach. Demnach wurden in dieser Arbeit Schlafperioden von 25 Minuten und 5 Minuten auf die Fragestellung hin analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass Probanden in beiden Schlafszenarien signifikant besser abschnitten als nach einer entsprechenden Wachzeit. Bei der gezielten Betrachtung der Schlafprobanden im Vergleich beider Schlafmodellen fiel auf, dass die durchschnittliche Schlafdauer von 25 Minuten bei den long-nap-Probanden zu einem signifikant erfolgreicherem Erinnern führte als die 5-minütige Schlafzeit der short-nap-Teilnehmer.

Auch eine Arbeit von Tucker und Fishbein (2008) bestätigte den positiven Nutzen einer kurzen, in diesem Fall 45-minütigen Schlafepisode am Nachmittag hinsichtlich der Verbesserung der Erinnerungsleistung bei deklarativen Lerninhalten. Allerdings wurde dabei festgestellt, dass dies nur auf Inhalte anwendbar war, die zuvor mittels wiederholten Lernens suffizient enkodiert wurden.

Different Resultate lieferte eine andere Studie, die den positiven Effekt einer kurzen Schlafperiode am Nachmittag nicht bestätigen konnte (Backhaus und Junghanns, 2006). Dabei lernten Probanden am Nachmittag in einer ersten Aufgabe Wortpaare und in einer zweiten Namen zu entsprechenden Gesichtern, welche auf Fotos präsentiert wurden. Darüber hinaus wurde eine Aufgabe zu prozeduralem Gedächtnismaterial bearbeitet. Anschließend blieb eine Probandengruppe wach, wohingegen eine zweite Gruppe eine Stunde in einem Bett verbringen sollte. Während dieser Stunde sollten die Probanden mindestens 15 Minuten schlafen. Bei der Betrachtung der Abfrageergebnisse des prozeduralen Materials zeigte sich eine signifikante Verbesserung nach dem Schlafintervall. Bei der Abfrage des deklarativen Materials konnte dagegen keine signifikante Differenz zwischen der Wach- und der Schlafgruppen festgestellt werden. Bei der Untersuchung der Ergebnisse innerhalb der Schlaf-Gruppe fiel jedoch auf, dass Probanden mit SWS signifikant besser erinnern konnten als Probanden ohne Tiefschlaf. Diese Beobachtung konnte auch in einer anderen Arbeit (Schabus et al., 2005) bestätigt werden. Auch hier konnten Schlaf-Probanden nach einer Bettzeit von 60 Minuten deklarative Gedächtnisinhalte signifikant besser erinnern, wenn sie SWS-Phasen aufwiesen.

Die Untersuchung von Backhaus und Junghans zeigte jedoch auch, dass eine kurze Schlafperiode von durchschnittlich 45 Minuten am Nachmittag im Vergleich zu einer

entsprechenden Wachphase in ihrem Versuchsaufbau nicht ausreichte, um eine gedächtnisfördernde Wirkung von Schlaf nachzuweisen.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass in Bezug auf deklarative Gedächtnisinhalte eine Schlafdauer von 1-2 Stunden für eine optimale Konsolidierung notwendig zu sein scheint. Innerhalb dieser Zeit gibt es offensichtlich einen dosisabhängigen positiven Effekt des Schlafs, wohingegen eine längere Schlafdauer keinen zusätzlichen Nutzen zeigt (Diekelmann et al., 2009). Bei prozeduralen Gedächtnisinhalten dagegen gibt es anscheinend eine direkte Abhängigkeit, bei der eine größere Menge Schlaf auch zu einer besseren Abrufleistung führt. Der Einfluss der Schlafdauer auf die Gedächtnisschutzfunktion des Schlafes vor dem Einfluss von Interferenz wird im Abschnitt 1.2.9 näher betrachtet.

1.2.7 Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf

Die neuronalen, systemischen Grundlagen der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf können mit der Reaktivierungshypothese beschrieben werden. Diese sagt aus, dass die verdeckte und unbewusste Reaktivierung von Neuronenpopulationen, die schon während des Lernens aktiv waren, sowie der Dialog zwischen Hippocampus und Neocortex, als zentrale Mechanismen für die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf gelten (Stickgold, 2001; Maquet, 2001; Gais und Born, 2004; Marshall und Born, 2007; Rasch et al., 2007). Dieses Modell begründet sich ursprünglich auf Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien (Pavlides und Winson, 1989; Qin et al., 1997; Buzsáki, 1998; Sutherland und McNaughton, 2000; Louie und Wilson, 2001).

Wilson und McNaughton (1994) ließen Ratten in einem Labyrinth Wege zu einer Futterstelle einüben und trainieren. Parallel dazu wurde die Aktivität von so genannten „place cells“ im Hippocampus abgeleitet (s. Abb. 6). Dies sind Neuronenverbände, die spezifisch für die Orientierung im Raum und die unmittelbare Umgebung des Tiers kodieren. Während die Tiere den korrekten Weg im Labyrinth verinnerlichten und enkodierten, trat innerhalb der place cells ein spezifisches Erregungsmuster auf. In der darauf folgenden Schlafphase zeigte sich im Tiefschlaf eben dieses Erregungsmuster innerhalb dieser Neurone erneut (Skaggs und McNaughton, 1996).

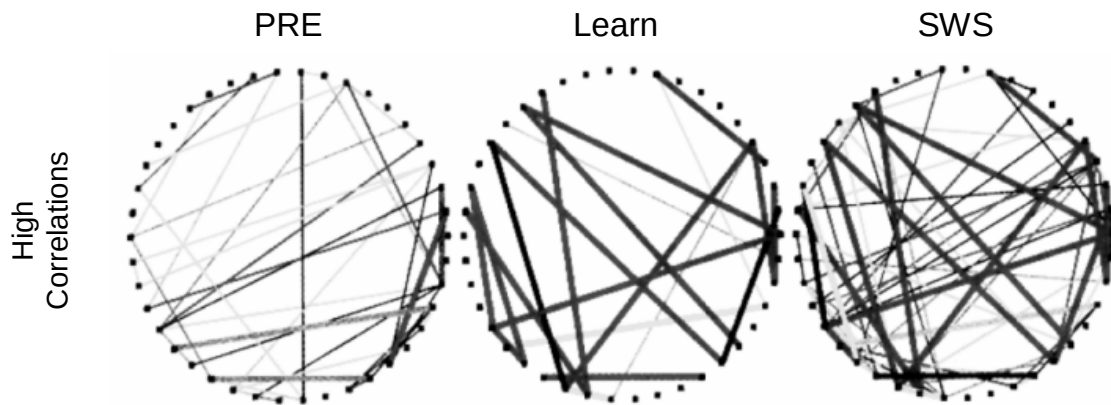


Abbildung 6: Darstellung des Aktivitätsmusters hippocampaler „place cells“ bei Ratten jeweils vor dem Lernvorgang (PRE), während des Lernens (Learn) sowie im nachfolgenden Tiefschlaf (SWS). Die einzelnen Punkte repräsentieren dabei verschiedene place cells des Hippocampus. Verbindungslinien stellen assoziierte Aktivitäten entsprechender Neurone dar. Die Linienstärke korreliert dabei mit der Stärke der jeweiligen Assoziation. Zellen, die während des Lernvorgangs (Learn) synchron aktiviert waren, zeigten auch im darauffolgenden Tiefschlaf (SWS) eine Korrelation ihrer Aktivität. Diese Verbindung war vor dem Lernvorgang noch nicht existent (aus Wilson und McNaughton, 1994).

Auch Humanstudien liefern Daten, die die Reaktivierungshypothese unterstützen. So wurden mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET), einem bildgebenden Verfahren, welches biochemische und physiologische Funktionen abbilden kann, Aufzeichnungen während der Enkodierung einer Lernaufgabe durchgeführt. Nach dem Erlernen von prozeduralem Lernmaterial wurden in der anschließenden Schlafphase während der REM-Schlaf-Abschnitte in der PET-Bildgebung Reaktivierungen im linken prämotorischen Cortex und im Cuneus sichtbar (Maquet et al., 2000). In einer weiteren Studie wurde dieser Zusammenhang mit deklarativem Gedächtnismaterial wiederholt und bestätigt. Nach der Lernphase konnte während des Tiefschlafes der anschließenden Nacht Reaktivierungen im Hippocampus detektiert werden (Peigneux et al., 2004). Die Erkenntnisse dieser Studien über die Interaktion von REM-Schlaf mit dem prozeduralem Gedächtnis und Tiefschlafphasen mit dem deklarativen Gedächtnis konnten auch als eine Bestätigung der „Zwei-Prozess-Hypothese“ (s. Abschnitt 1.2.5) gewertet werden. In einer Studie von Mölle et al. (2004) wurde darüber hinaus gezeigt, dass während des Enkodierens einer deklarativen Lernaufgabe eine Synchronisierung der neuronalen Aktivität in bestimmten Cortexarealen auftritt, die sich während des anschließenden Schlafes wiederholt.

Den kausalen Zusammenhang zwischen Reaktivierung und Konsolidierung zeigte eine Studie von Rasch et al. (2007), bei der eine experimentell induzierte und manipulierte Reaktivierung durchgeführt wurde. Probanden wurde dabei ein Duftstoff während der Enkodierungsphase von hippocampusabhängigem Lernmaterial präsentiert. Durch die erneute Präsentation des mit den Lerninhalten assoziierten Geruchs während der Tiefschlafabschnitte der anschließenden Schlafphase, wurde eine experimentelle Reaktivierung im Hippocampus induziert. Die Erinnerungsleistungen der Probanden wurden nach der Schlafphase überprüft und mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, die während des Experiments keine Duftstoffe erhalten hatte. Die Ergebnisse machten deutlich, dass die Probanden, bei denen während des Versuchs durch die Präsentation des Dufts Reaktivierungen induziert wurden, signifikant bessere Ergebnisse in der Abfrage des Lernmaterials zeigten als die Kontrollgruppe. Als weiterer Aspekt des Versuchs gelang mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) auch ein bildgeberischer Nachweis, der während des Tiefschlafs im Vergleich zum Wachzustand verstärkten Empfänglichkeit des Hippocampus für olfaktorische Stimuli. Damit wurde darüber hinaus gezeigt, dass die geruchsabhängige Induzierung einer Reaktivierung und einer Konsolidierung im Wachzustand nicht möglich ist.

Der Reaktivierungsvorgang als Partialkomponente der systemischen Konsolidierung basiert auf einem komplexen Zusammenwirken verschiedener elektrophysiologischer und neuronaler Teilprozesse (s. Abschnitte 1.2.3 und 1.2.4). So entsteht während der Reaktivierung der durch zeitgleich auftretende hippocampale sharp-wave/ripple-Aktivität stimulierte Informationstransfer über den entorhinalen Cortex in Richtung Neocortex (O'Neill, 2010). In diesem zweiten Speicher werden die Inhalte mit bereits bestehenden Inhalten verknüpft, langfristig integriert und somit systemisch konsolidiert (McClelland et al., 1995; Buzsáki, 1996). Darüber hinaus kann das Zusammenspiel neu enkodierter Informationen mit der Reorganisation bestehender kortikaler Inhalte sogar zu völlig neuen Erkenntnissen oder Einsichten führen und damit einen Wissenszuwachs bewirken (Wagner et al., 2004).

Das verstärkte Auftreten von Spindelaktivität, die der Thalamus generiert, wird dabei als Zeichen für die Übertragung in den Neokortex gedeutet (Siapas und Wilson, 1998) und bildet gleichzeitig durch die Vermittlung von Ionenkonzentrationsänderungen die Grundlage für synaptische Plastizität (s. Abschnitte 1.2.3 und 1.2.4) (Contreras et al., 1997). Im Neocortex generierte sogenannte slow oscillations übernehmen sowohl die zeitliche Koordination des Vorgangs wie auch die Synchronisierung zwischen der

Reaktivierung im Hippocampus und der Generierung von Spindelaktivität im Thalamus. Die herausragende Rolle dieser langsamen Wellen (slow oscillations) im EEG, die sich von frontalen Regionen fortschreitend über den gesamten Kortex verbreiten, wurde in einer Studie von Marshall et al. verdeutlicht. Dabei verbesserte die nächtliche externe Induktion von elektromagnetischen Wellen, mit der gleichen Frequenz wie die der slow oscillations, die Abfrage zuvor gelernter deklarativer Gedächtnisaufgaben am nächsten Morgen (Marshall et al., 2006).

Außerdem wurde experimentell nachgewiesen, dass die charakteristischen Hormon- und Neurotransmitterkonzentrationen, die während des Delta-Schlafes vorherrschen (s. Abschnitt 1.1.2), die Gedächtniskonsolidierung erleichtern oder überhaupt erst ermöglichen (Plihal und Born, 1999; Born und Wagner, 2004; Gais und Born, 2004). So erlaubt z.B. erst der niedrige Acetylcholinpiegel, der im NREM-Schlaf auftritt, den Informationstransfer vom Hippocampus zum Neokortex (Hasselmo, 1999; Gais et al., 2004).

Neben diesem Modell für deklarative Gedächtnisinhalte wird auch bei bestimmten non-deklarativen Inhalten von einer systemischen Konsolidierung ausgegangen. Diese ist bisher allerdings weit weniger genau beschrieben worden.

1.2.8 Vergessensformen

Es existieren verschiedene Erklärungsansätze und Theorien zum Vergessen von Gedächtnisinhalten. Eine mögliche Theorie geht davon aus, dass Gedächtnisinhalte im Laufe der Zeit passiv geschwächt werden (trace decay theory). Grundlage dieses Ansatzes ist die Spurenerfallstheorie von Ebbinghaus (1885), die davon ausgeht, dass bestimmte Gedächtnisspuren, die nicht verwendet werden, sukzessiv schwächer und schlechter abrufbar werden. Die Vorstellung eines passiven Zerfalls wurde jedoch vielfach kritisiert (McGeoch, 1932) und gab Anlass, alternative Modelle zu entwickeln.

Die Interferenztheorie stellt einen weiteren Ansatz zur Erklärung des Vergessens dar. Bereits 1900 wurde in diesem Zusammenhang eine Studie durchgeführt, die den Ausgangspunkt dieser Theorie darstellt (Müller und Pilzecker, 1900). Dabei trainierten zwei Gruppen Lernmaterial, das später abgefragt werden sollte. Vor der Abfrage lernte eine Gruppe weiteres Material, während die Kontrollgruppe keine weiteren Informationen einstudieren musste. Bei der abschließenden Abfrage erinnerte die Kontrollgruppe signifikant mehr Informationen. Dieses Phänomen wird als retroaktive Interferenz bezeichnet. Dem gegenüber steht die proaktive Interferenz, bei der früher Gelerntes später

zu Lernendes negativ beeinflusst (Underwood, 1957). Beide Varianten zeichnet die Tatsache aus, dass sich angelegte Gedächtnisspuren gegenseitig stören und negativ beeinflussen. Eine Erklärung für diesen Zusammenhang ist, dass das Erlernen zusätzlicher Materialien auch zu zusätzlichen Verknüpfungen mit bereits vorhandenen Gedächtnisinhalten führt. Dadurch reduziert sich jedoch deren Spezifität in Bezug auf ursprünglich gelerntes Material und ein Erinnern wird erschwert.

Im Rahmen der Interferenztheorie wurden zahlreiche weitere Faktoren identifiziert, die Einfluss auf das Vergessen haben. So werden Gedächtnisinhalte auch schlechter erinnert wenn eine große Ähnlichkeit zwischen dem primären und dem zusätzlichen bzw. interferierenden Lernmaterial besteht (McGeoch und McDonald, 1931). Auch die Menge und das Lernniveau des zusätzlich studierten Materials zeigen Einfluss auf die Abrufleistung (Tulving und Psotka, 1971). Die Veränderung der Bedingungen, unter denen gelernt oder abgefragt wird, kann ebenfalls zum schlechteren Abruf gelernter Informationen führen (Godden und Baddeley, 1975). Unter abrufinduziertem Vergessen versteht man die Beobachtung, dass das Erinnern von bestimmten Gedächtnisinhalten den anschließenden Abruf verwandter Gedächtnisinhalte negativ beeinflusst und zum Vergessen führt (Anderson et al., 1994). Davon zu unterscheiden sind die tierexperimentell eingesetzten Möglichkeiten der Interferenz, bei denen auf molekularer Ebene die letzten Schritte der Gedächtnisbildung durch Injektion eines Proteinsynthesehemmers beeinflusst werden (Bourtchouladze, 1998; Nader et al., 2000) oder Studien, in denen mittels Elektroschocks in die Gedächtnisbildung eingegriffen wird (Duncan, 1949).

Die dritte Gruppe der Vergessensformen bildet die Theorie der inadäquaten Abrufhinweise. Im Alltag wird dies beobachtet, wenn z.B. der Vorname einer Person nicht erinnert wird obwohl man weiß, dass man diesen eigentlich kennt. Die Theorie dahinter geht davon aus, dass grundsätzlich keine Informationen aus dem Langzeitgedächtnis verloren gehen oder gelöscht werden (Tulving und Psotka, 1971). Das Vergessen beruht demnach lediglich auf dem Misslingen des Abrufs gesuchter Inhalte aus dem Gedächtnisspeicher durch das Fehlen geeigneter Abrufreize. Umgangssprachlich wird dies als „Auf-der-Zunge-liegen“ oder „Tip of the tongue“ – Phänomen (Brown, 1991) bezeichnet und beschreibt die Beobachtung, dass Informationen aus dem Langzeitgedächtnis nicht zugänglich sind, da der Kontext der Speicherung vergessen wurde und damit ein adäquater Abrufreiz fehlt (Tulving und Osler, 1968). Umgekehrt werden vermeintlich längst vergessene Erinnerungen unter bestimmten externen

Konstellationen und damit geeigneten Abrufreizen plötzlich wieder erinnert. Dies verdeutlicht auch die wichtige Rolle des externen Kontextes beim Lernen oder beim Abruf.

1.2.9 Interferenz und Gedächtniskonsolidierung im Schlaf

Wie schützt das menschliche Gehirn bereits bestehende Gedächtnisinhalte davor, dass sie beim Erlernen neuer Informationen nicht automatisch überschrieben oder gelöscht werden? In den 1970er und 1980er Jahren wurden verschiedene Modelle entwickelt, die sich damit beschäftigten, wie das menschliche Gehirn Informationen verarbeitet und im Gedächtnis speichert. Bei diesen Forschungen stellte sich bald die Frage, wie das Gehirn mit der stetigen Zunahme an neuen Gedächtnisinhalten im Laufe der Zeit eine so genannte katastrophale Interferenz, welche mit dem vollständigen Verlust der bereits gespeicherten Informationen einhergehen würde, verhindern kann. Neben vielen anderen Erklärungsansätzen wurde auch die Rolle des Schlafes in diesem Zusammenhang untersucht. Trotzdem haben sich bisher erst relativ wenige Studien damit befasst, ob die Konsolidierungsvorgänge deklarativer Gedächtnisinhalte (s. Abschnitt 1.2.4) im Schlaf auch mit einem protektiven Effekt gegenüber Interferenzen einhergehen. Ellenbogen et al. haben in diesem Zusammenhang bereits Studien präsentiert, in denen dieser Zusammenhang untersucht wurde (Ellenbogen et al., 2006; Ellenbogen et al., 2009).

In diesen Studien kam das typische A-B/A-C-Interferenzprinzip zum Einsatz, welches oftmals bei Interferenz-Studien zur Anwendung kommt. Dabei lernen sämtliche Probanden zunächst eine erste Auswahl an Wortpaaren auswendig (z.B. Decke-Stadt bzw. A-B). Im späteren Verlauf wird dann eine neue Assoziation mit dem ersten Wort, d.h. ein neues Wortpaar (z.B. Decke-Haus bzw. A-C), gelernt. Die A-C-Wortpaare wirken dabei als retroaktive Interferenz auf die zuvor gelernten A-B-Wortpaare (vgl. auch Abschnitt 1.2.8). Abschließend soll abermals die A-B Wortliste abgefragt werden, um die Gedächtnisleistung unter dem Einfluss der Interferenz zu überprüfen. In der konkreten Studie wurde also vorab ebenfalls eine erste Wortliste (A-B) gelernt. Anschließend folgte ein zwölfstündiges Intervall, in dem die Hälfte der Probanden schlafen durfte (Schlaf-Gruppe) und die andere Hälfte wach blieb (Wach-Gruppe). Sowohl die Schlaf- als auch die Wach-Gruppe wurden anschließend weiter unterteilt in jeweils eine Interferenz-Gruppe und eine Gruppe ohne Interferenz. Vor der Abfrage der zwölf Stunden zuvor gelernten Wörter musste die eine Hälfte der Schlaf- und der Wach-Probanden, d.h. die jeweiligen Interferenz-Gruppen, zusätzlich eine weitere Auswahl an Wortpaaren (A-C) im Sinne retroaktiver Interferenz lernen, während bei den anderen Schlaf- und Wach-Probanden

direkt die Abfrage der anfangs gelernten Wortpaare (A-B) erfolgte. Zunächst konnte mit dem Vergleich der Abfrageergebnisse der A-B-Wortpaare der beiden interferenzfreien Gruppen der positive Effekt des Schlafes auf die Gedächtnisleistung gezeigt werden, da die Schlaf-Gruppe die Wortliste (A-B) deutlich besser erinnern konnte. Außerdem wurden die beiden Interferenz-Gruppen (Schlaf vs. Wach) separat verglichen. Bei diesem Vergleich wurde der positive Effekt des Schlafes noch signifikanter belegt und die Interferenz-Schlaf-Gruppe profitierte gegenüber der Interferenz-Wach-Gruppe, noch eindrucksvoller von der Schlafperiode als die interferenzfreie Schlaf-Gruppe gegenüber der entsprechenden Wach-Gruppe. Die Studie konnte demnach illustrieren, dass Schlaf Gedächtnisinhalte vor nachfolgender Interferenz schützt.

Auf Grundlage dieser Studien wurde am Institut für Neuroendokrinologie an der Universität zu Lübeck eine weitere Untersuchung der Wechselwirkung von Interferenz auf Gedächtnisinhalte im Zusammenhang mit Schlaf durchgeführt. In dieser Studie erfolgte nach der Aufteilung der Probanden in eine Schlaf- und eine Wach-Gruppe anfangs der Lernprozess deklarativen Lernmaterials. Diesem schloss sich ein 40-minütiges Intervall an, in dem Probanden der einen Gruppe schliefen und die der zweiten Gruppe wach blieben. Hinterher enkodierten beide Probandengruppen Interferenzmaterial, bevor nach einer kurzen Pause die eingangs erlernten Inhalte erneut abgefragt wurden. Bei der Auswertung der dabei gewonnenen Daten zeigte sich jedoch, dass Schlaf- und Wach-Probanden keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse bei der Abfrage der Lerninhalte lieferten. Damit stellte sich die Frage, ob ein 40-minütiges Schlafintervall möglicherweise nicht ausreicht, um Gedächtnisinhalte vor nachfolgender Interferenz zu schützen (s. Abschnitt 1.2.6).

Aufbauend auf diesem Gedanken ergibt sich, bei prinzipiell vergleichbarem Studiendesign, die Arbeitshypothese der vorliegenden Studie. Dabei stellt sich die Frage, ob ein 90-minütiges Schlafintervall ausreicht, um zuvor neu gelernte deklarative Gedächtnisinhalte besser vor experimentell zugeführter Interferenz zu schützen als eine entsprechende Wachperiode. Außerdem sollte in diesem Kontext die spezielle Rolle des REM-Schlafs herausgearbeitet und näher untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

An der Studie nahmen insgesamt 7 weibliche und 7 männliche Probanden im Alter von 18 bis 29 Jahren (Mittelwert und Standardabweichung: $23,43 \pm 3,72$ Jahre) teil. Eine Probandin musste auf Grund technischer Schwierigkeiten bei den Gedächtnistests nachträglich ausgeschlossen werden.

Sämtliche Versuchsteilnehmer waren Nichtraucher, wiesen keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen auf und nahmen keine Medikamente außer orale Kontrazeptiva ein. Zudem war ein regelmäßiger Schlafrhythmus (zwischen 23:00 Uhr und 8:00 Uhr) Voraussetzung für die Teilnahme, und die Personen durften innerhalb der letzten 2 Monate vor den Versuchen keinen Nachtdienst geleistet haben.

Die Probanden wurden instruiert, an den Versuchstagen morgens vor 8:00 Uhr aufzustehen und im Verlauf des Tages weder Alkohol noch koffeinhaltige Getränke zu sich zu nehmen. Weiterhin sollten sie tagsüber nicht schlafen und keine außergewöhnlichen körperlichen und geistigen Anstrengungen, wie sportliche Wettkämpfe oder Prüfungen, absolvieren. Darüber hinaus war die Teilnahme an anderen Studien, die ähnliche Tests verwendeten, nicht gestattet. Die Durchführung der Studie erfolgte im Institut für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck. Bei erstmaliger Teilnahme an einer Schlafstudie absolvierten die Probanden vorab eine Probenacht, in der sie sich an das Schlafen unter Laborbedingungen gewöhnen konnten. Alle Studienteilnehmer gaben vor den Experimenten eine schriftliche Einwilligungserklärung ab, ohne dass sie über das Ziel der Studie informiert wurden (s. Anhang 7.2 Probanden Selbstauskunft und rechtlicher Hinweis). Nach Abschluss der Studie wurde die Teilnahme mit einer Aufwandsentschädigung vergütet. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt.

2.2 Studiendesign

Für die Studie nahm jeder Proband an zwei Experimentalnächten teil (within-subject-design), d.h. jeder Proband durchlief beide möglichen Bedingungen des Versuchs. Zwischen den beiden Nächten sollte ein zeitlicher Abstand von mindesten 14 Tagen liegen, um mögliche Interferenzen auszuschließen. Die beiden Experimentalnächte unterschieden sich dadurch, dass die Probanden in der Wach-Bedingung nach dem Lernen zwischen

23:00 Uhr und 00:30 Uhr wach bleiben mussten, wohingegen sie in der Schlaf-Bedingung unter polysomnographischer Ableitung im gleichen Zeitraum schlafen durften. Die Einteilung in die Schlaf- oder Wach-Bedingung am jeweiligen Versuchstag wurde randomisiert nach der Reihenfolge der Anmeldung ermittelt. Das allgemeine Versuchsdesign ist in Abbildung 7 dargestellt.

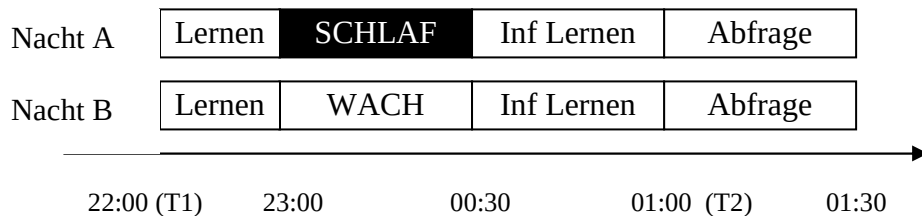


Abbildung 7: Studiendesign: Nacht A entspricht der Schlaf-Bedingung und Nacht B der Wach-Bedingung

2.3 Gedächtnistests

Die Gedächtnisleistung der Probanden wurde mit Hilfe eines computerbasierten Memory-Spiels erfasst. Dabei wurden auf einem Computerbildschirm 30 Spielkarten, bei denen jeweils 2 ein Kartenpaar mit entsprechend identischem Motiv bildeten, zufällig in einer 5 mal 6 Felder messenden Matrix verteilt und verdeckt dargestellt. Im Verlauf eines Durchgangs sollten die Probanden die Positionen der Kartenpaare zunächst erlernen und anschließend in einem Abruf, welcher der Lernkontrolle diente, korrekt wiedergeben.

Das Memory-Spiel war dabei in zwei Parallelversionen (A, B) mit jeweils 15 verschiedenen Kartenpaaren vorhanden, um an den beiden Versuchstagen jeweils unterschiedliches Material einsetzen zu können. Die Zuteilung der zwei Versionen auf die beiden Versuchstage eines Probanden erfolgte dabei randomisiert. Außerdem kamen zu beiden Versionen (A, B) entsprechende Interferenz-Memory-Spiele zum Einsatz. Sie unterschieden sich von den ursprünglichen Versionen dahingehend, dass eine der Karten eines Kartenpaares die gleiche Position wie im ursprünglichen Memory einnahm und die zweite Karte eine neue Position erhielt. Hatten die Karten eines Kartenpaares in der ursprünglichen Version z.B. die Positionen 1 und 2, waren die Positionen im entsprechenden Interferenz-Memory z.B. 1 und 3.

Der Gedächtnistest begann für die Teilnehmer um ca. 22:00 Uhr (Zeitpunkt T1) zunächst mit einer schriftlichen Erklärung des Spielprinzips. Darauf folgte ein Probedurchgang mit einem praktischen Beispiel anhand von 2 Kartenpaaren.

Der eigentliche Test wurde mit dem Lerndurchgang eingeleitet, bei dem das Programm nacheinander beide Karten eines Kartenpaares aufdeckte und dem Proband damit die Position innerhalb des Spiels präsentierte. Anschließend wurden die Karten des Paares wieder verdeckt und die Positionen der Karten des nächsten Paares gezeigt. Nach diesem Prinzip wurden den Probanden alle 15 Kartenpaare in zwei aufeinander folgenden Durchgängen zum Lernen vorgeführt.

Daran schloss sich ein Abrufdurchgang an, welcher der Lernkontrolle diente und bei dem das Programm die Position einer Karte eines Kartenpaares zeigte und die Versuchsperson die Aufgabe hatte mit der Computermaus aus den verbleibenden 29 verdeckten Karten die passende Karte des Paares zu finden. Nach der Wahl der Karte erhielten die Probanden eine kurze Rückmeldung, ob die entsprechende Karte der gesuchten entsprach. Außerdem wurden im Anschluss an den Versuch die Positionen des gesuchten Kartenpaares noch einmal gezeigt. Wurde die Position der zweiten Karte korrekt wiedergegeben, erhielten die Probanden ebenfalls eine entsprechende Rückmeldung. Bei einem fehlerhaften Versuch wurde der Versuchsperson die entsprechend korrekte Kartenposition mitgeteilt. Der Abruf der 15 Kartenpaare wurde so oft wiederholt, bis in einem Abfrage-Durchgang mindestens 60% der Kartenpositionen korrekt wiedergegeben wurden. Der Lernerfolg wurde anhand der Anzahl an richtig erinnerten Karten im letzten Lerndurchlauf bemessen. Das Interferenz-Memory, welches um ca. 0:30 Uhr eingesetzt wurde, unterschied sich im Ablauf darin, dass im Abrufdurchgang der Kartensatz, unabhängig des prozentualen Erfolgsergebnisses, nur ein Mal abgefragt wurde, um für alle Probanden das gleiche Maß an objektiver sensorischer Interferenz sicher zu stellen.

Zum Abschluss der Experimentalnacht wurde um ca. 1:00 Uhr (Zeitpunkt T2) nochmals das zuerst gelernte, ursprüngliche Memory geprüft. Dabei entfiel eine erneute Präsentation der Kartenpositionen und die Paare wurden direkt in einem einzigen Durchgang abgefragt. Außerdem erhielten die Probanden in diesem Durchgang keine Rückmeldung, ob sie die einzelnen Kartenpositionen richtig zugeteilt hatten und die korrekten Kartenpositionen wurden nicht noch einmal angezeigt.

2.4 Kontrollvariablen

Mit dem Ziel, mögliche Störgrößen, die die Gedächtnisleistung der Probanden einschränken könnten, zu erkennen und zu quantifizieren, wurden sowohl vor der Lernphase um ca. 22:00 Uhr als auch vor der Abfrage um ca. 01:00 Uhr verschiedene

Kontrolltests durchgeführt. Damit sollte sichergestellt werden, dass bei den Probanden in der Wach- und Schlaf-Bedingung zu den beiden Zeitpunkten jeweils vergleichbare Voraussetzungen für die Überprüfung der kognitiven Leistungen vorlagen.

2.4.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) nach Aschenbrenner et al. (2000) ist ein Test, bei dem die „Wortflüssigkeit“ als Indikator für divergentes Denken gemessen wird. Da der Lösungsweg zahlreiche kognitive Leistungen wie Gedächtnisleistung, Kreativität oder Motivation erfordert, können entsprechende Defizite mit diesem Test aufgedeckt werden (s. Anhang 7.4).

Bei der Durchführung des Tests wurden die Probanden aufgefordert, innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben auf einem Blatt zu notieren. Die dabei erstellte Wortliste durfte keine mehrfache Aufzählung desselben Wortes oder wiederholte Verwendungen des gleichen Wortstammes enthalten. Ausgeschlossen war darüber hinaus die Auflistung von Eigennamen. Der Test wurde in vier unterschiedlichen Versionen eingesetzt. Wobei jede Version einen anderen Anfangsbuchstaben (B, K, M, P) für die zu notierenden Wörter enthielt. Um Trainingseffekte zu vermeiden, wurden zu jedem Zeitpunkt unterschiedliche Testversionen verwendet, die für die verschiedenen Zeitpunkte balanciert zugeordnet wurden.

2.4.2 Fragebogen zur Befindlichkeit und Stanford Schläfrigkeitsskala

Zur Ermittlung der aktuellen Verfassung erhielten die Probanden den Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB) sowie das Formular zur Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) (s. Anhang 7.5 und 7.6).

Beim Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB) mussten die Probanden angeben, in welchem Ausmaß bestimmte Eigenschaften („schläfrig“, „aktiviert“, „angespannt“, „müde“, „gelangweilt“, „motiviert“, „konzentriert“) auf ihre aktuelle Verfassung zutreffen. Dabei musste jeder Eigenschaft ein Wert von 1 bis 5 auf einer Skala zugeteilt werden, wobei 1 bedeutete, dass die Eigenschaft „gar nicht“ zutrifft und 5, dass die Eigenschaft „sehr“ zutrifft.

Die Stanford Schläfrigkeitsskala nach Hoddes et al. (1973) ist eine Methode, die subjektive Einschätzung der Probanden zur Schläfrigkeit zu erfassen. Dabei werden die Probanden aufgefordert, aus sieben Aussagen zur Schläfrigkeit („Ich fühle mich aktiv, vital, aufmerksam und hellwach“, „Ich funktioniere sehr gut, aber nicht mit Spitzenleistung; ich

kann mich konzentrieren“, „Ich bin wach, aber entspannt; ich kann reagieren, bin aber nicht voll aufmerksam“, „Ich bin etwas müde, fühle mich schlapp“, „Ich fühle mich müde und verlangsamt; habe keine Lust mehr wach zu bleiben“, „Ich fühle mich schläfrig, benebelt; kämpfe mit dem Schlaf; würde mich lieber hinlegen“ und „Ich kann nicht länger gegen den Schlaf ankämpfen, werde bald einschlafen; habe traumähnliche Gedanken“) die auszusuchen, die am besten auf ihren aktuellen Zustand zutrifft (s. Anhang 7.6).

2.4.3 Vigilanztest

Zur Messung und Kontrolle der Wachheit und Aufmerksamkeit im Verlauf der Versuchsnacht wurde ein 10-minütiger Reaktionstest durchgeführt.

Dabei wurde den Probanden ein roter Punkt (Durchmesser: 1 cm) in zufälliger Reihenfolge auf der linken oder rechten Seite eines Computerbildschirms präsentiert. Der Zeitraum zwischen dem Erscheinen des jeweiligen Punktes betrug 2, 4, 6, 8 oder 10 Sekunden. Insgesamt wurde der Punkt 80 Mal präsentiert, davon je 16 Mal mit jedem zeitlichen Abstand und je 8 Mal links und rechts. Die Probanden sollten so schnell wie möglich nach Aufleuchten des Punktes die Taste „X“ auf einer Computertastatur betätigen, wenn sich der Punkt auf der linken Seite befand und die Taste „N“ wenn er auf der rechten Seite erschien. Nach Betätigen der Taste wurde als Kontrolle für den Probanden auf dem Bildschirm die Reaktionszeit in Millisekunden angezeigt, die zwischen dem Auftauchen des Punktes und dem Tastendruck vergangen war. Bei Betätigen der falschen Taste erhielt der Proband eine „Falsch“-Meldung auf dem Bildschirm.

2.4.4 Polysomnographie

Zur Aufzeichnung und späteren Auswertung des Schlafes wurde ein Polysomnogramm, bestehend aus Elektroenzephalogramm (EEG), Elektromyogramm (EMG) und Elektrookulogramm (EOG) verwendet. Entsprechend erfolgte die Ableitung der Polysomnographie mittels 10 Elektroden nach dem modifizierten Standardverfahren von Rechtschaffen und Kales (1968). Dabei wurden für die unipolare Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG) 6 Elektroden an den Positionen C3, C4, F3, F4, P3, P4 und eine Referenzelektrode an der Nasenwurzel angebracht (s. Abb. 8). Im Rahmen der Aufzeichnung des Elektromyogramms (EMG) wurden zwei Elektroden zur bipolaren Messung am Kinn platziert, um die Aktivität der mimischen Muskulatur in diesem Bereich zu erfassen. Für die Messung des Elektrookulogramm (EOG) wurden die eigentlich vier Elektroden zur Registrierung der horizontalen und der vertikalen Augenbewegungen zu

zwei Elektroden zusammengefasst und auf einer Seite über dem lateralen Augenwinkel und auf der anderen Seite unter dem lateralen Augenwinkel positioniert. Eine Erdungselektrode (GRND) wurde in der Mitte der Stirn angebracht.

Um eine optimale Ableitung zu ermöglichen, wurden die Körperstellen, an denen Elektroden platziert werden sollten, zunächst mit Cutasept F (Bode Chemie Hamburg) gereinigt und desinfiziert. Anschließend wurde mit Hilfe einer Peeling-Paste (Everi, Spes medica) die Haut leicht angeraut und mögliche Fremdkörper entfernt. Bei den Elektroden des Elektroenzephalogramms wurde zwischen Kopfoberfläche und Elektrode eine Kontaktpaste (EC2® Genuine Grass Electrode Cream, Grass technologies) angebracht. Beim Befestigen der Elektroden des Elektromyogramms und des Elektrookulogramms wurden anstelle der Kontaktpaste EKG-Kleberinge und ein Kontaktgel (Conductive electrode cream, Med-Tek/Synapse) benutzt. Sämtliche Elektroden wurden mittels HansaPlast Klebestreifen zusätzlich fixiert.

Der zuvor festgelegte Impedanzgrenzwert von $5k\Omega$ wurde beim Platzieren der Elektroden nicht überschritten. Die Ableitung erfolgte digital über einen BrainAmp® Verstärker (Brain Products). Die polysomnographischen Daten wurden später mit dem Programm „Schlaf-Aus“ (Version 1.5.0.1) ausgewertet. Dabei wurden jeweils 30 Sekunden lange Epochen der Aufzeichnung analysiert und nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) den Schlafstadien 1, 2, 3, 4 und REM Schlaf bzw. Wach oder Movement Time zugeordnet. Schlafstadium 3 und 4 wurden zu Tiefschlaf zusammengefasst.

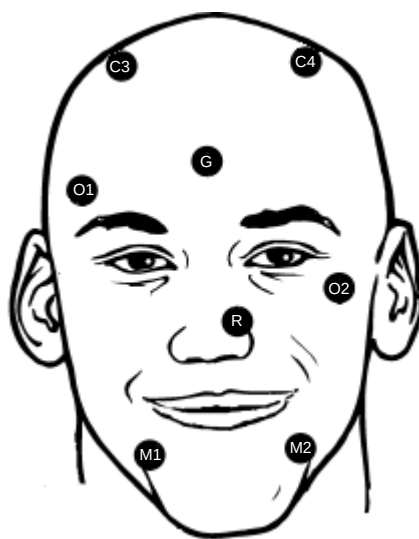


Abbildung 8: Verteilung der Elektroden bei der Polysomnographie: O1, O2: Elektroden für das EOG; G: GRND/Erdungselektrode; R: Referenzelektrode; C3, C4: 2 der insgesamt 6 EEG-Elektroden; M1, M2: EMG-Elektroden

2.5 Versuchsablauf

Vor der Experimentalnacht wurde mit Versuchspersonen, die zum ersten Mal an einer Schlafstudie teilnahmen, eine Probenacht durchgeführt. Dabei sollten sich die Probanden an das ungewohnte Umfeld im Schlaflabor und das Schlafen mit polysomnographischer Aufzeichnung gewöhnen.

Der Versuchstermin begann in der Schlaf-Bedingung um 20:30 Uhr und bei der Wach-Bedingung erst um 21:30 Uhr, da hier das Anbringen der Elektroden entfiel (s. Abb. 9). Zunächst erhielten die Probanden eine schriftliche Aufklärung über den Versuch und eine Einwilligungserklärung (s. Anhang 7.2 Probanden Selbstauskunft und rechtlicher Hinweis). Außerdem wurden auf einem weiteren Fragebogen persönliche Probandendaten erhoben (s. Anhang 7.3. Fragebogen zu Probandendaten). Danach erfolgte das Anlegen der Elektroden für die Polysomnographie (s. Abschnitt 2.4.4).

Um ca. 22:00 Uhr (Zeitpunkt T1) wurden die Probanden in den Versuchsraum geführt und bearbeiteten dort den Befindlichkeitsfragebogen, ein Formular zur Stanford Schläfrigkeitsskala, den Regensburger Wortflüssigkeitstest sowie den Vigilanztest (s. Abschnitt 2.4.1 - 2.4.3). Anschließend um ca. 22:30 Uhr begann für die Probanden die Lernphase des Memory-Spiels (s. Abschnitt 2.3). Nachdem das Programm die 15 Kartenpaare in einem Lern-Durchgang zwei Mal präsentiert hatte, sollten die Versuchsteilnehmer bei der Abfrage der Kartenpaare in einem Durchgang mindestens 9 Paare, d.h. mindestens 60% korrekt wiedergeben. Wurde dieses Ziel nicht erreicht, folgte eine erneute Abfrage der 15 Kartenpositionen. Nach Beendigung der Tests und dem Verbinden der Elektroden mit dem Verstärker sowie der Kalibrierung der polysomnographischen Eingangssignale, gingen die Probanden der Schlaf-Bedingung um 23:00 Uhr zu Bett.

Um ca. 00:30 Uhr, nach 90 Minuten Schlaf, wurden die Probanden aus Schlafphase 2 geweckt. Unmittelbar nach dem Aufstehen wurde das Interferenz-Memory-Spiel (s. Abschnitt 2.3) gelernt. Davor wurde den Probanden kurz das Prinzip der veränderten Kartenpositionen in diesem Memory-Spiel erläutert. Nachdem das Programm den Teilnehmern die Positionen der 15 Kartenpaare zwei Mal präsentiert hatte, folgte ein einzelner Abfrage-Durchgang, der unabhängig der Erfolgsquote nicht wiederholt wurde. Nach dreißig Minuten Pause, in der die Elektroden der Polysomnographie wieder entfernt wurden, erfolgte um ca. 01:00 Uhr (Zeitpunkt T2) der Abruf des ersten Memory-Spiels, das vor dem Schlaf um ca. 22:30 Uhr (Zeitpunkt T1) erlernt wurde. In dieser Runde entfiel die erneute Präsentation der Karten und die Probanden mussten direkt die Kartenpositionen

in einem einzelnen Abfrage-Durchgang wiedergeben. Abschließend erhielten die Versuchspersonen, wie zuvor schon zum Zeitpunkt T1, den Befindlichkeitsfragebogen, das Formular zur Stanford Schläfrigkeitsskala, den Regensburger Wortflüssigkeitstest und den Vigilanztest (s. Abschnitt 2.4.1 - 2.4.3).

Die Termine der Wach-Bedingung liefen prinzipiell gleich ab. Allerdings durften die Probanden nach dem Lernen des ersten Memory-Spiels um ca. 23:00 Uhr nicht schlafen, sondern schauten einen kognitiv und emotional wenig anspruchsvollen Film an, womit ein geistiges Wiederholen des gelernten Materials verhindert wurde. In dieser Zeit durften die Teilnehmer nicht lernen, keine koffeinhaltigen Getränke zu sich nehmen und nichts essen. Nach der Wach-Phase war der Ablauf wieder identisch mit dem Ablauf bei den Schlafprobanden und es folgte ebenfalls um ca. 00:30 Uhr das Lernen des Interferenz-Memorys. Im weiteren Verlauf des Abends erfolgte zum gleichen Zeitpunkt wie in der Schlaf-Bedingung um ca. 01:00 Uhr der Abruf des ersten Memorys.

Uhrzeit	
20:00	Vorbereitungen (Fragebögen kopieren, beschriften, Computer einschalten, Betten überziehen etc.)
20:30 (Schlaf-Bedingung) 21:30 (Wach-Bedingung)	Ankunft Probanden (Einverständniserklärung, Allgemeine Probanden-Daten, Elektroden kleben)
22:00 (Zeitpunkt T1)	Lernen
23:00	Zu Bett gehen und Licht aus (für Schlafprobanden) Film (für Wachprobanden)
	SCHLAF oder WACH ca. 90 min
00:30	Wecken und sofort Interferenz-Memory lernen
	30 min PAUSE (für alle Probanden), Elektroden entfernen (für Schlafprobanden)
01:00 (Zeitpunkt T2)	Abfrage
01:30	Zu Bett gehen und Licht aus (für alle Probanden)
	Fragebögen einsortieren, Elektroden reinigen, aufräumen etc.

Abbildung 9: Versuchsablauf.

2.6 Statistische Analyse

Die ermittelten Daten im Rahmen der Gedächtnis- und der Kontrolltests (SSS, Vigilanztest, RWT und FZB) wurden bei der Unterscheidung zwischen Schlaf- und Wachbedingung mittels t-Tests für abhängige Stichproben untersucht. Die Analyse der Schlaf- und Wachergebnisse zu den verschiedenen Testzeitpunkten erfolgte durch

Varianzanalysen mit Messwiederholungen. Die Unterscheidung der Probanden hinsichtlich des Auftretens von REM-Schlafphasen bildete den Zwischensubjektfaktor „REM-Schlaf/kein REM-Schlaf“. Korrelationen innerhalb der gewonnenen Ergebnisse wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die statistischen Berechnungen erfolgten unter Verwendung von SPSS für Windows Version 18.

3 Ergebnisse

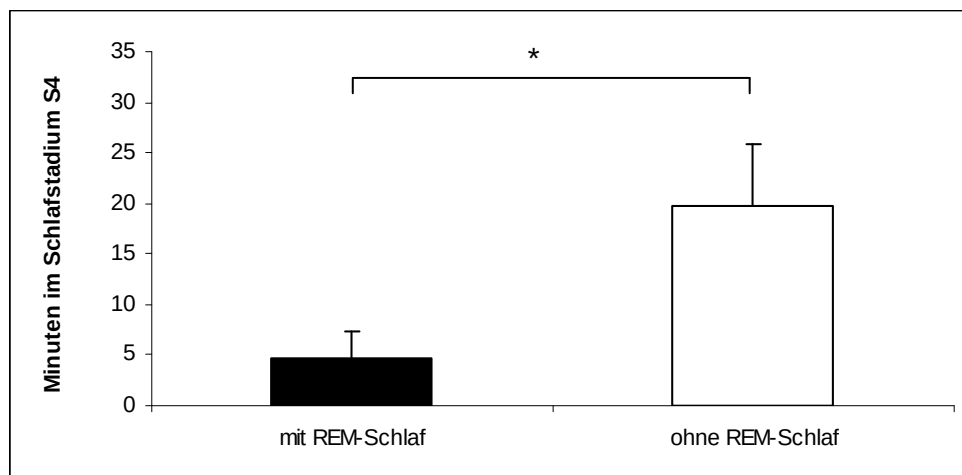
3.1 Schlaf

Die Auswertung der polysomnographischen Aufzeichnung ergab für die Probanden während der Schlafbedingung eine durchschnittliche Gesamtschlafzeit (TST) von $98,57 \pm 4,13$ Minuten. Während dieser Zeit waren die Probanden $5,21 \pm 3,98$ Minuten (entsprechend $4,24 \pm 3,03\%$ der Gesamtschlafdauer) wach, $4,79 \pm 0,66$ Minuten ($4,81 \pm 0,67\%$) in Schlafstadium 1, $44,89 \pm 4,64$ Minuten ($45,20 \pm 3,86\%$) in Schlafstadium 2, $28,18 \pm 3,03$ Minuten ($28,94 \pm 3,36\%$) in Schlafstadium 3, $12,21 \pm 3,80$ Minuten ($13,42 \pm 4,32\%$) in Schlafstadium 4 und $2,93 \pm 1,46$ Minuten ($3,00 \pm 1,55\%$) im REM-Schlaf. Die Zeit bis zum Einschlafen (SL) belief sich durchschnittlich auf $16,04 \pm 3,31$ Minuten (s. Tab. 1).

Eine gesonderte Auswertung der Schlafdaten wurde in Bezug auf das Auftreten von REM-Schlaf vorgenommen. Bei 7 Versuchspersonen wurde während der Aufzeichnung REM-Schlaf registriert. $1,43 \pm 2,34$ Minuten verbrachte diese Probandengruppe wach, $5,71 \pm 1,80$ Minuten im Schlafstadium 1, $52,36 \pm 20,23$ Minuten im Schlafstadium 2, $32,86 \pm 11,85$ Minuten im Schlafstadium 3, $4,64 \pm 7,05$ Minuten im Schlafstadium 4 und $5,86 \pm 6,67$ Minuten im REM-Schlaf. Für die 7 Probanden, bei denen kein REM-Schlaf festzustellen war, ergab sich eine durchschnittliche Wachzeit von $9,00 \pm 21,03$ Minuten. $3,86 \pm 2,85$ Minuten verbrachten Probanden dieser Gruppe im Schlafstadium 1, $37,43 \pm 10,63$ Minuten im Schlafstadium 2, $23,5 \pm 9,35$ Minuten im Schlafstadium 3 und $19,79 \pm 15,96$ Minuten im Schlafstadium 4. Im Vergleich der Schlafdaten beider Probandengruppen fällt auf, dass die Probanden ohne REM-Schlaf kompensatorisch mehr Zeit in Schlafstadium 4 verbrachten ($p = 0,04$; s. Abb. 10). Für alle weiteren erhobenen Schlafparameter ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Tabelle 1: Übersicht über die Schlafdauer und die Verteilung der Schlafstadien aller Probanden

	Minuten ($\pm$ SD)	Prozentual ($\pm$ SD)
Wach	5,21 ($\pm$ 3,98)	4,24 ($\pm$ 3,03)
Schlafstadium 1 (S1)	4,79 ($\pm$ 0,66)	4,81 ($\pm$ 0,67)
Schlafstadium 2 (S2)	44,89 ($\pm$ 4,64)	45,20 ($\pm$ 3,86)
SWS	40,39 ($\pm$ 4,04)	42,36 ($\pm$ 4,91)
REM	2,93 ($\pm$ 1,46)	3,00 ($\pm$ 1,55)
Gesamtschlafdauer (TST)	98,57 ($\pm$ 4,13)	
Einschlaflatenz (SL)	24,19 ($\pm$ 3,31)	

**Abbildung 10:** Vergleich der Dauer im Schlafstadium 4 bei Probanden mit REM-Schlaf und Probanden ohne REM-Schlaf [$* = p < 0,05$].

3.2 Gedächtnistest

Mittels eines computerbasierten Memory-Spiels konnte die Gedächtnisleistung bestimmt werden (s. Abschnitt 2.3). Um ca. 22:00 Uhr zum Zeitpunkt T1 wurde nach dem Erlernen des Memory-Spiels erstmals die Gedächtnisleistung, im Sinne einer Lernkontrolle, überprüft. Später nach der Schlaf- oder Wachphase um ca. 0:30 Uhr erlernten die Probanden das Interferenz-Memory. Der Abruf des zum Zeitpunkt T1 erlernten Memory-Spiels fand um ca. 1:00 Uhr zum Zeitpunkt T2 in Form einer Abfrage statt.

Bei der Analyse der ermittelten Daten wurden jeweils die Ergebnisse der Schlaf- und der Wachbedingung sowie die Ergebnisse der Probanden mit REM-Schlaf gegenüber derer ohne REM-Schlaf verglichen. Außerdem wurden die Daten der Schlaf- und Wachbedingung innerhalb der Probandengruppe mit REM-Schlaf und der Probanden ohne REM-Schlaf gegenübergestellt.

3.2.1 Lernen des Memory-Spiels

Zur Sicherstellung des Lernerfolgs wurde die Abfrage der Kartenpaare so oft wiederholt, bis die Probanden in einem Abfragedurchgang mindestens 9 der 15 Kartenpaare (60%) korrekt wiedergeben konnten.

Im Vergleich der Ergebnisse der Wach- und der Schlafbedingung konnte kein Unterschied in Bezug auf die benötigten Versuche bis zum Erreichen der 60%-Quote festgestellt werden (Schlafbedingung: $2,21 \pm 0,34$ Versuche, Wachbedingung: $1,93 \pm 0,30$ Versuche; $p = 0,486$). Auch die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Paare im letzten Durchgang differierte zwischen den Gruppen nicht (Schlafbedingung: $10,50 \pm 0,42$ Paare, Wachbedingung: $10,43 \pm 0,36$ Paare; $p = 0,873$; s. Abb. 11).

Ebenso konnte bei der differenzierten Betrachtung der Probanden hinsichtlich des Auftretens von REM-Schlaf festgestellt werden, dass die Probanden mit REM-Schlaf und die Probanden ohne REM-Schlaf keine Unterschiede sowohl in der Anzahl der Versuche bis zum Erreichen der 60%-Quote (REM-Schlaf: $2,00 \pm 0,37$ Versuche, kein REM-Schlaf: $2,14 \pm 0,37$; $p = 0,788$), als auch in der Anzahl der richtigen Kartenpaare im letzten Versuch (REM-Schlaf: $10,14 \pm 0,47$ Paare, kein REM-Schlaf: $10,79 \pm 0,47$ Paare; $p = 0,349$; s. Abb. 12) zeigten.

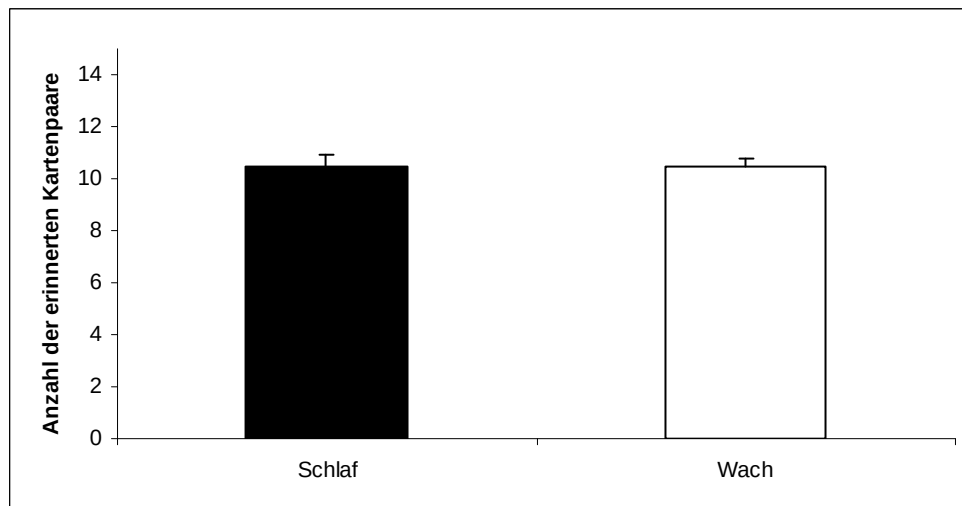


Abbildung 11: Vergleich der erinnerten Kartenpaare im Lern-Durchgang des Memory-Spiels in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht. Abgebildet sind die Mittelwerte und deren Standardfehler.

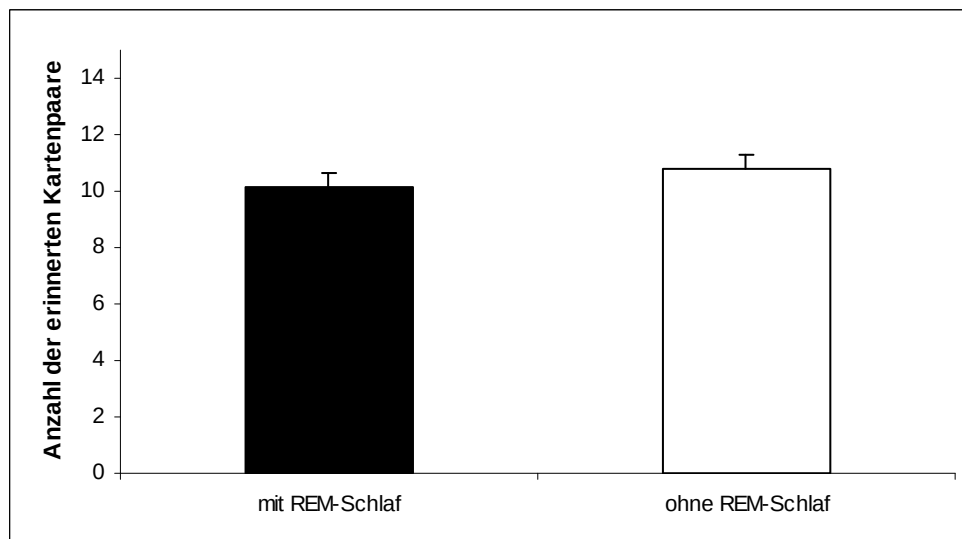


Abbildung 12: Vergleich der erinnerten Kartenpaare im Lern-Durchgang des Memory-Spiels von Probanden mit REM-Schlaf gegenüber derer ohne REM-Schlaf. Abgebildet sind die Mittelwerte und deren Standardfehler.

3.2.2 Lernen des Interferenz-Memorys

Im Gegensatz zum Lernen des eigentlichen Memory-Spiels wurden die Kartenpaare beim Lernen des Interferenz-Memorys, unabhängig von der Erfolgsquote der korrekt ermittelten Kartenpositionen, nur in einem einzigen Durchgang abgefragt.

Die Ergebnisse dieses Durchgangs zeigten einen Trend dahingehend, dass die Wachprobanden das Memory mit durchschnittlich $7,43 \pm 2,31$ richtig identifizierten Kartenpaaren besser gelernt hatten als die Probanden in der Schlafnacht, die durchschnittlich $5,79 \pm 3,12$ Karten richtig wiederholten ($p = 0,059$; s. Abb. 13).

Betrachtet man die Probanden mit REM-Schlaf und die Probanden ohne REM Schlaf, lässt sich kein Unterschied bei der Enkodierung des Interferenz-Memorys feststellen (kein REM-Schlaf: $7,14 \pm 0,88$ Paare, REM-Schlaf: $6,07 \pm 0,88$ Paare; $p = 0,406$; s. Abb. 14).

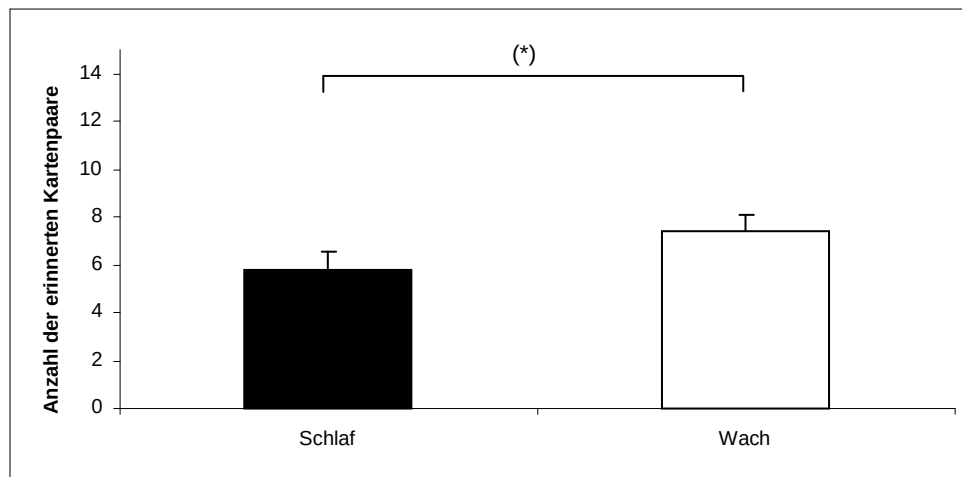


Abbildung 13: Vergleich der erinnerten Kartenpaare beim Erlernen des Interferenz-Memory in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardfehler [(*) = $p < 0,1$].

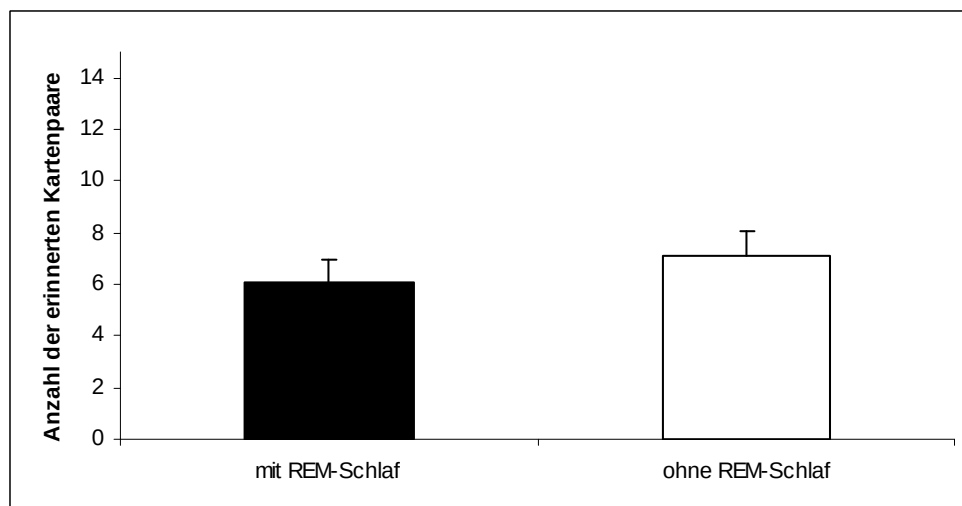


Abbildung 14: Vergleich der erinnerten Kartenpaare beim Erlernen des Interferenz-Memory von Probanden mit REM-Schlaf gegenüber derer ohne REM-Schlaf. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardfehler.

3.2.3 Abfrage des Memory-Spiels

Zur Ermittlung der Gedächtnisleistung wurden zum Zeitpunkt T2 um ca. 1:00 Uhr die Kartenpaare des Memorys, welches zum Zeitpunkt T1 bereits erlernt wurde, in einem einzigen Durchgang erneut abgefragt. Die Analyse der richtig identifizierten Kartenpaare

in diesem Durchgang erfolgte dabei im relativen Bezug zur Anzahl der richtig ermittelten Paare zum Zeitpunkt T1. Dabei zeigte sich, dass die Probanden die Kartenpaare in der Schlafbedingung hoch signifikant besser erinnerten als während der Wachbedingung (Schlafbedingung: $78,42 \pm 5,98\%$, Wachbedingung: $51,95 \pm 4,43\%$; $p = 0,001$; s. Abb. 15 und Tab. 2). Der Vergleich der Probanden mit REM-Schlaf gegenüber den Probanden ohne REM-Schlaf zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied (mit REM-Schlaf: $61,21 \pm 6,01\%$, ohne REM-Schlaf: $69,16 \pm 6,01\%$; $p = 0,368$; s. Abb. 16 und Tab. 3).

Bei der genaueren Betrachtung der Probanden ohne REM-Schlaf fällt auf, dass auch hier die Kartenpaare in der Schlafnacht signifikant besser erinnert wurden als in der Wachnacht (Wachnacht: $52,55 \pm 6,59\%$, Schlafnacht: $85,78 \pm 7,82\%$; $p = 0,005$; s. Abb. 17 und Tab. 3). Innerhalb der Probandengruppe mit REM-Schlaf war jedoch lediglich ein Trend dahingehend auszumachen, dass die korrekten Positionen der Kartenpaare in der Schlafbedingung besser reproduziert werden konnten (Wachnacht: $51,36 \pm 5,91\%$, Schlafnacht: $71,05 \pm 9,05\%$; $p = 0,089$; s. Abb. 18 und Tab. 3).

Außerdem erfolgte eine spezifischere Auswertung der Abfrageresultate in Bezug auf das vorherige Erlernen des Interferenz-Memorys. Wie bereits erwähnt, machte sich ein Trend dahingehend bemerkbar, dass Wachprobanden das Interferenz-Memorys besser gelernt hatten als Probanden in der Schlafnacht (vgl. 3.2.2 Lernen des Interferenz-Memorys). Doch auch wenn der differierende Lernerfolg bezüglich des Interferenz-Memorys als Kovariante in die Analyse mit eingeschlossen wird, bleibt die Abfrage des eigentlichen Memorys nach der Schlafperiode signifikant erfolgreicher als nach dem Wachabschnitt ($p = 0,010$).

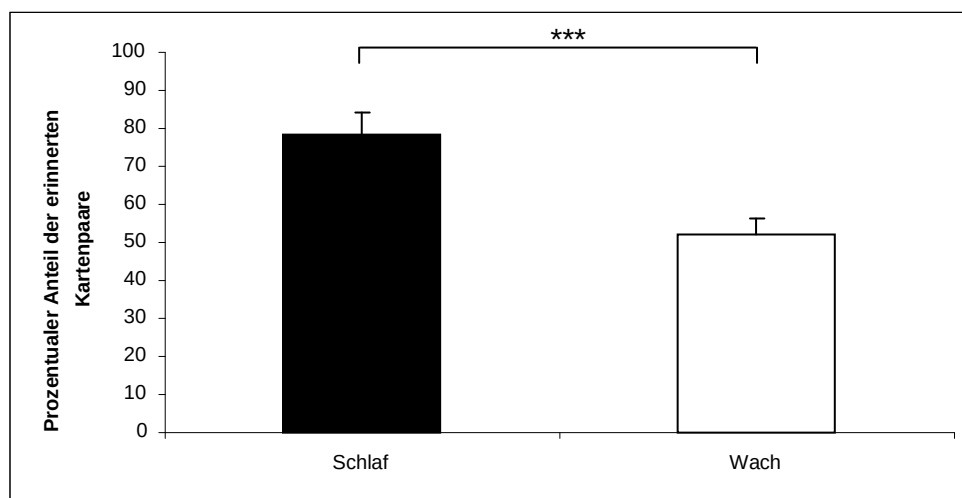


Abbildung 15: Vergleich der erinnerten Kartenpaare bei der Abfrage des Memory-Spiels in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardfehler [*** = $p < 0,001$].

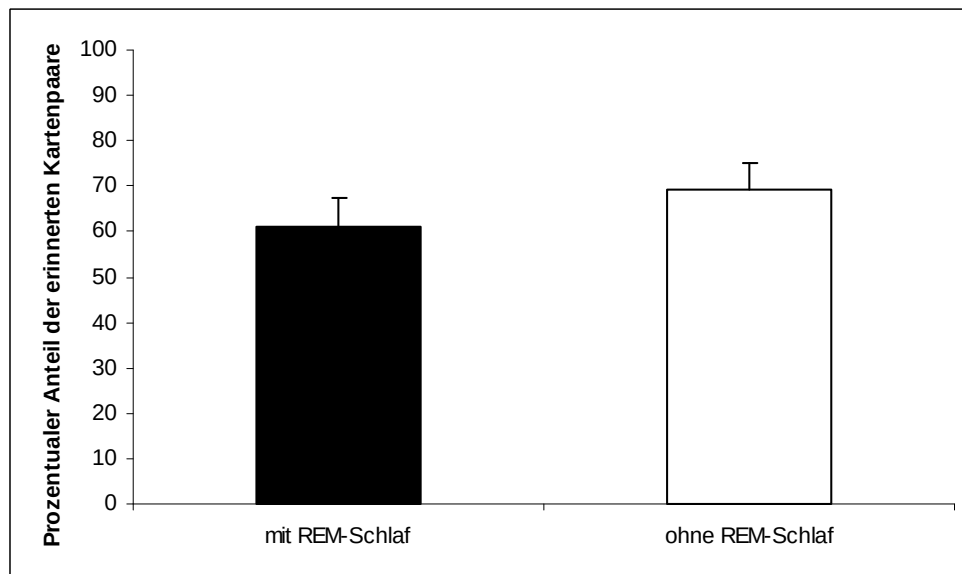


Abbildung 16: Vergleich der erinnerten Kartenpaare bei der Abfrage des Memory-Spiels von Probanden mit REM-Schlaf gegenüber derer ohne REM-Schlaf. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardfehler.

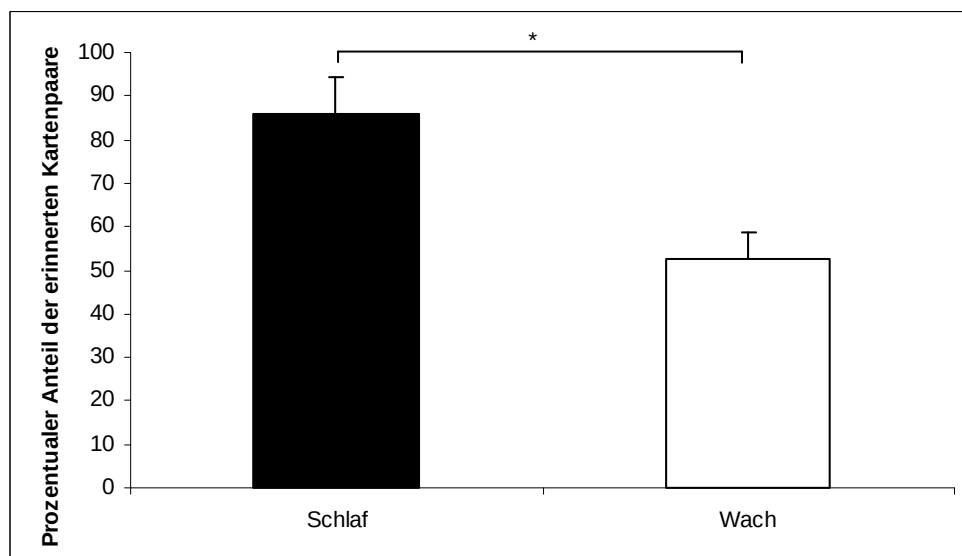


Abbildung 17: Vergleich der erinnerten Kartenpaare bei der Abfrage des Memory-Spiels in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht bei Probanden ohne REM-Schlaf. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardfehler [* = $p < 0,05$].

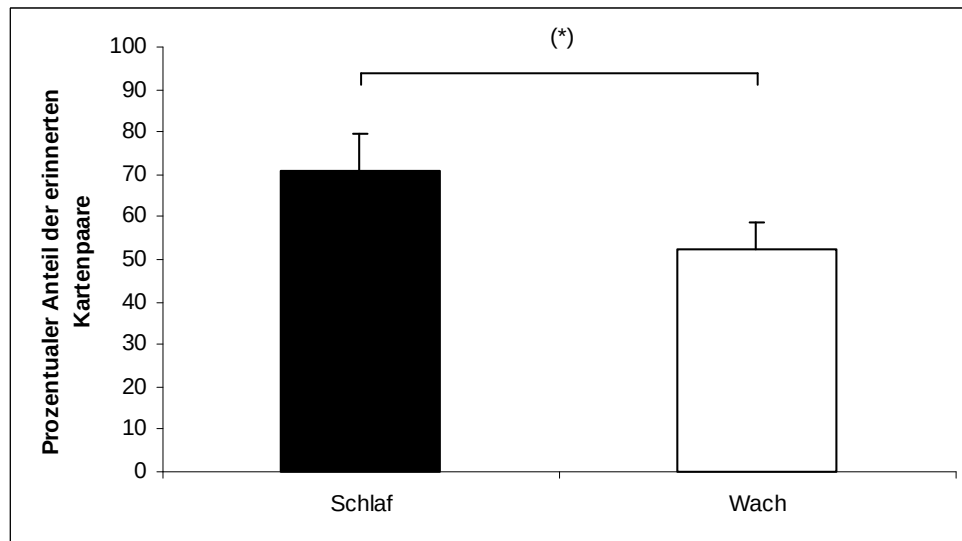


Abbildung 18: Vergleich der erinnerten Kartenpaare bei der Abfrage des Memory-Spiels in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht bei Probanden mit REM-Schlaf. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren Standardfehler [(*) = $p < 0,1$].

Tabelle 2: Erinnernte Kartenpaare beim Lernen und der Abfrage

	Schlafnacht	Wachnacht	Probanden mit REM	Probanden ohne REM
Mittelwert der erinnerten Paare im Lerndurchgang	10,50±0,42	10,43±0,36	10,14± 0,47	10,79±0,47
Mittelwert der erinnerten Paare beim Erlernen der Interferenz-Memoris	5,79±0,79	7,43±0,64	6,07± 0,88	7,14±0,88
Relativer Anteil der richtig erinnerten Kartenpaare im Abfrage-Durchgang	78,42±5,98%	51,95±4,43%	61,21± 6,01%	69,16±6,01%

Übersicht über die Mittelwerte der richtig erinnerten Kartenpaare beim Erlernen des Memorys und des Interferenzmemorys sowie der prozentuale Anteil der korrekt erinnerten Kartenpaare im Abfrage-Durchgang bezogen auf das Lernniveau.

Tabelle 3: Getrennte Betrachtung der erinnerten Kartenpaare beim Lernen und Abfragen bei Probanden mit und ohne REM-Schlaf.

	Mittelwert der erinnerten Paare im Lerndurchgang	Mittelwert der erinnerten Paare beim Erlernen der Interferenz-Memoris	Relativer Anteil der richtig erinnerten Kartenpaare im Abfrage-Durchgang
Probanden mit REM			
Wachnacht	10,43±0,51	7,57±0,91	51,36±6,26
Schlafnacht	9,86±0,60	4,57±1,12	71,05±8,46
Probanden ohne REM			
Wachnacht	10,43±0,51	7,29±0,91	52,55±6,26
Schlafnacht	11,14±0,60	7,00±1,12	85,78±8,46

3.3 Zusammenhang von Gedächtnisleistung und Schlafdaten

Zusätzlich erfolgte die Analyse des Zusammenhangs zwischen den Gedächtnisleistungen der Probanden und ihren Schlafdaten. Dabei wurde zunächst die Korrelation zwischen den einzelnen Schlafstadien und dem Lernerfolg während der Schlafnacht untersucht (s. Tab. 4). Dabei fällt auf, dass eine positive Korrelation zwischen dem Lernerfolg beim Memory-Spiel und dem Anteil an Tiefschlaf sowie dem Anteil am Schlafstadium 4 besteht. Probanden, die einen hohen Tiefschlafanteil während der Schlafbedingung aufwiesen, hatten die Kartenpositionen des Memory-Spiels zuvor signifikant besser gelernt ($p = 0,022$). Dieser Zusammenhang lässt sich auch in Bezug auf das Schlafstadium S4 feststellen ($p = 0,002$). Keine Korrelation konnte zwischen den übrigen Schlafstadien und dem Lernerfolg festgestellt werden (S1: $p = 0,301$, S2: $p = 0,175$, S3: $p = 0,809$, REM: $p = 0,532$).

Weiterhin wurde ein potentieller Zusammenhang zwischen den einzelnen Schlafstadien und dem relativen Erfolg in der Abfrage des Memorys im Vergleich zum Lernniveau überprüft. Hier zeigte sich ein Trend, dass Probanden mit einem hohen Anteil am Schlafstadium S2 ($p = 0,052$) sowie am Schlafstadium S4 ($p = 0,063$) die Kartenpositionen im Abfragedurchgang erfolgreicher reproduzieren konnten. Außerdem konnte ermittelt werden, dass Teilnehmer mit einem höheren Tiefschlafanteil die Kartenpositionen während des Abfragedurchgangs signifikant besser erinnern konnten ($p = 0,008$; s. Abb. 19). Auch hier ließ sich keine signifikante Korrelation in Bezug auf die übrigen Schlafstadien eruieren (S1: $p = 0,127$, S3: $p = 0,249$, REM: $p = 0,162$).

Um die bisher genannten Aspekte bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Schlafstadien und den Lern- bzw. Abfrageergebnissen genauer zu beleuchten, erfolgte eine zusätzliche statistische Untersuchung. Dabei wurde analysiert, ob die Korrelation zwischen erfolgreicherem Lernergebnis und vermehrtem Auftreten von Schlafstadium 4 und die Korrelation zwischen besseren Abfrageergebnissen und Schlafstadium 4 zusammenhängt. Dazu wurde eine partielle Korrelation berechnet, bei der der Lernerfolg aus dem Zusammenhang zwischen Abfrageergebnis und Schlafstadium 4 herausgerechnet wurde. Auch wenn der Lernerfolg auspartialisiert wird, bleibt der Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Schlafstadium 4 und dem erfolgreicherem Erinnern der Kartenpositionen signifikant ($p = 0,030$).

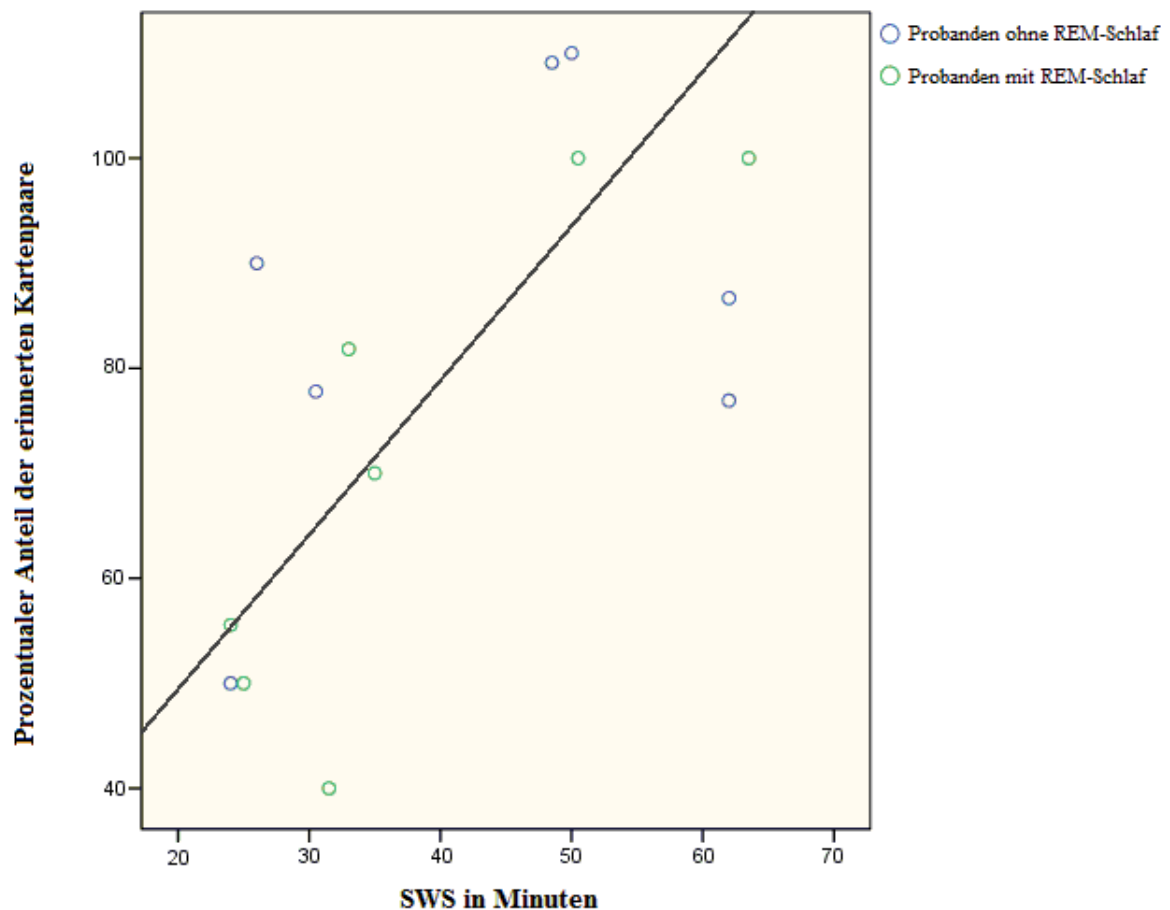


Abbildung 19: Korrelation zwischen der Tiefschlafdauer der Probanden und den erinnerten Kartenpaaren in der Abfrage des Memory-Spiels, aufgeteilt nach Probanden mit REM-Schlaf und Probanden ohne REM-Schlaf.

Tabelle 4: Korrelationen von Lern- und Abfrageerfolg mit den verschiedenen Schlafstadien

	Lernerfolg	Abfragedurchgang
Wachzustand	-0,322 (0,261)	-0,097 (0,741)
Schlafstadium S1	-0,298 (0,301)	-0,428 (0,127)
Schlafstadium S2	-0,384 (0,175)	-0,529 (0,052)
Schlafstadium S3	-0,071 (0,809)	0,330 (0,249)
Schlafstadium S4	0,741 (0,002)	0,509 (0,063)
Tiefschlaf (SWS)	0,603 (0,022)	0,673 (0,008)

Darstellung der unterschiedlichen Korrelationen beim Vergleich des Lern- sowie des Abfrageerfolgs mit den unterschiedlichen Schlafstadien. Die dazugehörigen Signifikanzen sind in Klammern angegeben.

3.4 Kontrollvariablen

Um die Vergleichbarkeit der Bedingungen zu den einzelnen Testzeitpunkten (T1 und T2), in der Schlaf- und Wach-Nacht zu dokumentieren, wurde der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), der Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB), der Vigilanztest sowie die Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) um 22:00 Uhr, vor dem Lern-Durchgang des Memorys (Zeitpunkt T1), und um 01:00 Uhr, vor der Abfrage des Memory-Spiels (Zeitpunkt T2), von den Probanden bearbeitet.

Dazu wurden die Ergebnisse zwischen der Schlaf- und der Wachbedingung, die Ergebnisse zwischen den einzelnen Zeitpunkten T1 und T2 insgesamt sowie zwischen den zwei Zeitpunkten im Vergleich der beiden Bedingungen (Wach: W1, W2 vs. Schlaf: S1, S2) analysiert. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Probanden mit REM-Schlaf und der Probanden ohne REM-Schlaf insgesamt und getrennt innerhalb der Schlaf- und Wachbedingung verglichen.

Insgesamt ist festzustellen, dass bis auf das Item „Aktiviertheit“ im Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB) ($p = 0,047$) bei sämtlichen Kontrollvariablen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Schlaf- und der Wachbedingung erkennbar waren (s. Tab. 4 -7).

Auch im Vergleich der Probanden mit REM-Schlaf und der Probanden ohne REM-Schlaf fielen keine signifikanten Differenzen bei den Angaben auf. Ebenso fanden sich keine

Unterschiede in der getrennten Betrachtung der Schlaf- und Wachnacht innerhalb der Gruppe der Probanden mit REM-Schlaf und der Gruppe ohne REM-Schlaf.

3.4.1 Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS)

Die Stanford-Schläfrigkeitsskala (s. Abschnitt 2.4.2 und Anhang 7.6) diente der subjektiven Einschätzung der Müdigkeit. Die Probanden machten dabei keine signifikant unterschiedlichen Angaben im Vergleich zwischen Schlaf- und Wach-Nacht (Schlafnacht: $3,79 \pm 0,23$, Wachnacht: $3,93 \pm 0,18$; $p = 0,470$; s. Tab. 5). Ein hoch signifikanter Unterschied wurde jedoch beim Vergleich der Schläfrigkeit zu beiden Zeitpunkten T1 und T2 deutlich (Zeitpunkt T1: $3,07 \pm 0,20$, Zeitpunkt T2: $4,64 \pm 0,28$; $p < 0,001$; s. Tab. 5). Zum späten Zeitpunkt T2 waren die Probanden in beiden Bedingungen offensichtlich müder als zum Zeitpunkt T1. Bei der Gegenüberstellung der Gesamtergebnisse beider Nächte zum Zeitpunkt T1 und T2 konnten jedoch keine Unterschiede registriert werden ($p = 1,000$; s. Tab. 5).

Auch bei der Analyse der Ergebnisse der REM-Schläfer und der Probanden ohne REM-Schlaf konnten keine Differenzen bestimmt werden ($p = 0,849$; s. Tab. 5). Keine Signifikanz resultierte auch aus der getrennten Betrachtung der Schlaf- und Wachbedingung innerhalb der REM-Gruppe und der Gruppe ohne REM-Schlaf ($p = 0,511$; s. Tab. 5).

Tabelle 5: Ergebnisse bei der Stanford-Schläfrigkeitsskala

	Mittelwert zum Zeitpunkt T1	Mittelwert zum Zeitpunkt T2	Mittelwert gesamt
Alle Probanden	$3,07 \pm 0,20$	$4,64 \pm 0,28$	
Schlafnacht	$3,00 \pm 0,22$	$4,57 \pm 0,38$	$3,79 \pm 0,23$
Wachnacht	$3,14 \pm 0,24$	$4,71 \pm 0,25$	$3,93 \pm 0,18$
Probanden mit REM	$3,00 \pm 0,29$	$4,79 \pm 0,39$	$3,82 \pm 0,26$
Schlafnacht	$3,00 \pm 0,82$	$4,86 \pm 1,21$	$3,93 \pm 0,33$
Wachnacht	$3,00 \pm 1,00$	$4,71 \pm 0,95$	$3,86 \pm 0,25$
Probanden ohne REM	$3,14 \pm 0,29$	$4,50 \pm 0,39$	$3,89 \pm 0,26$
Schlafnacht	$3,00 \pm 0,17$	$4,29 \pm 1,60$	$3,64 \pm 0,33$
Wachnacht	$3,29 \pm 0,76$	$4,71 \pm 0,95$	$4,00 \pm 0,25$

Übersicht über die Angaben zur Müdigkeit in der Stanford-Schläfrigkeitsskala. Höhere Werte stellen dabei ein größeres Maß an Müdigkeit dar.

3.4.2 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Mit dem Regensburger Wortflüssigkeitstest (s. Abschnitt 2.4.1 und Anhang 7.4) wurde divergentes Denken, als Zeichen für kognitive Leistungsfähigkeit, überprüft. Die dabei erhobenen Werte (s. Tab. 6) zeigten sowohl zwischen der Wach- und der Schlafbedingung ($p = 0,485$) als auch im Vergleich der beiden Zeitpunkten jeweils innerhalb einer Bedingung ($p = 0,738$) keine Unterschiede. Auch bei der Gegenüberstellung der Gesamtergebnisse beider Nächte zum Zeitpunkt T1 und T2 konnten keine Unterschiede registriert werden ($p = 1,000$).

In der Analyse der Ergebnisse der Probanden mit REM-Schlaf und der Probanden ohne REM-Schlaf wurden ebenfalls keine divergierenden Ergebnisse gefunden ($p = 0,221$). Auch die getrennte Betrachtung der Ergebnisse der Schlaf- und Wachbedingung innerhalb der REM-Probandengruppe und der Probandengruppe ohne REM-Schlaf lieferte keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse ($p = 0,157$).

Tabelle 6: Ergebnisse im Regensburger Wortflüssigkeitstest

	Mittelwert zum Zeitpunkt T1	Mittelwert zum Zeitpunkt T2	Mittelwert gesamt
Alle Probanden	19,57±1,39	19,57±1,35	
Schlafnacht	19,21±1,62	18,93±1,41	19,07±1,38
Wachnacht	19,93±1,69	20,21±1,60	20,07±1,58
Probanden mit REM	20,36±1,97	22,21±1,91	21,29±1,88
Schlafnacht	19,29±6,75	20,29±6,90	19,79±1,96
Wachnacht	21,43±5,44	24,14±6,04	22,79±2,23
Probanden ohne REM	18,79±1,97	16,93±1,91	17,86±1,88
Schlafnacht	19,14±5,27	17,57±2,88	18,36±1,96
Wachnacht	18,43±7,09	16,29±5,94	17,36±2,22

Übersicht über die Anzahl der notierten Wörter beim Wortflüssigkeitstest.

3.4.3 Vigilanztest

Die Wachheit und Aufmerksamkeit der Probanden während der Experimentalnächte wurde mittels Vigilanztest (s. Abschnitt 2.4.3) kontrolliert. Dabei wurde eine möglichst schnelle Reaktion der Probanden auf das Erscheinen eines roten Punktes auf der rechten oder linken Seite eines Bildschirms mittels Tastendruck verlangt. Die hierbei ermittelten Daten wurden

nach drei Gesichtspunkten analysiert. Dazu zählte die reine Reaktionszeit zwischen Erscheinen des Punktes und dem Tastendruck des Probanden. Unter diesem Aspekt zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich der Wach- und der Schlafbedingung ($p = 0,262$; s. Tab. 7). Signifikant langsamer waren die Durchschnittsreaktionszeiten jedoch zum Zeitpunkt T2 im Kontrast zum Zeitpunkt T1 (Reaktionszeit T1: $354,94 \pm 11,70$ ms, Reaktionszeit T2: $375,25 \pm 13,17$ ms; $p = 0,004$; s. Tab. 7). Diese Verlangsamung war in der Schlaf- wie auch in der Wachbedingung praktisch gleichermaßen ausgeprägt ($p = 0,060$; s. Tab. 6). Der Vergleich zwischen Probanden mit REM Schlaf und Probanden ohne REM Schlaf erbrachte insgesamt keine unterschiedlichen Ergebnisse ($p = 0,711$; s. Tab. 7). Ebenfalls ohne signifikante Unterschiede war der Vergleich der Schlaf und der Wachbedingung innerhalb der REM-Gruppe und der Nicht-REM-Gruppe ($p = 0,384$; s. Tab. 7).

Als Verpasser gewertet und extra analysiert wurden Versuche, bei denen die Reaktionszeit einen Wert von 500 Millisekunden überschritt. Die Untersuchung dieser Daten offenbarte keine Unterschiede zwischen der Schlaf- und der Wachnacht insgesamt ($p = 0,120$; s. Tab. 7). Es zeigte sich jedoch ein Trend dahingehend, dass die Probanden zum Zeitpunkt T2 eine Reaktion öfter verpassten als zum Zeitpunkt T1 ($p = 0,076$; s. Tab. 7). Die Gegenüberstellung der zwei Zeitpunkte zwischen den Bedingungen blieb ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,504$; s. Tab. 7).

Genauso zeigten die REM-Schläfer und Nicht-REM-Schläfer sowohl insgesamt ($p = 0,355$; s. Tab. 7) als auch beim getrennten Vergleich der Schlaf- und der Wachbedingung innerhalb der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Verpasser ($p = 0,382$; s. Tab. 7).

Das Betätigen der falschen Taste nach Erscheinen des Punktes wurde als Fehler kategorisiert und ebenfalls gesondert betrachtet. Hier wurden keine Unterschiede festgestellt zwischen den beiden Bedingungen insgesamt ($p = 0,680$; s. Tab. 7) und bei der Gegenüberstellung der beiden Zeitpunkte zwischen den unterschiedlichen Bedingungen ($p = 0,257$; s. Tab. 7). Als hoch signifikant stellte sich der Unterschied beim Vergleich der beiden Zeitpunkte untereinander dar ($p < 0,001$). So war die Fehlerquote zum späteren Zeitpunkt T2 höher als zum Zeitpunkt T1 (Zeitpunkt T1: $3,97 \pm 0,45$ Fehler, Zeitpunkt T2: $2,55 \pm 0,35$ Fehler; s. Tab. 7). Bei der Gegenüberstellung der Probanden mit REM-Schlaf und der Probanden ohne REM-Schlaf waren sowohl insgesamt ($p = 0,563$; s. Tab. 7) als auch im Vergleich der Schlaf- und der Wachbedingung innerhalb der beiden Gruppen ($p = 0,556$; s. Tab. 7) keine signifikanten Differenzen in der Anzahl der Fehler zu erkennen.

Tabelle 7: Übersicht zu den Ergebnissen des Vigilanztests

	Mittelwert Reaktionszeit (in ms)	Mittelwert Anzahl der Verpasser (in %)	Mittelwert Anzahl der Fehler (in %)
Alle Probanden			
Zum Zeitpunkt T1	354,94±11,70	5,00±1,75	3,97±0,45
Zum Zeitpunkt T2	375,25±13,17	7,01±2,05	2,55±0,35
Wachnacht	361,02±11,29	4,96±1,34	3,35±0,42
Schlafnacht	369,17±13,93	7,05±2,39	3,17±0,44
Probanden mit REM-Schlaf			
Zum Zeitpunkt T1	365,24±16,55	7,23±2,48	4,02±0,63
Zum Zeitpunkt T2	374,21±18,63	8,30±2,89	2,95±0,50
Wachnacht	362,52±15,96	6,34±1,90	3,93±0,59
Schlafnacht	376,93±19,69	9,20±3,37	3,04±0,63
Probanden ohne REM-Schlaf			
Zum Zeitpunkt T1	344,65±16,55	2,77±2,48	3,93±0,63
Zum Zeitpunkt T2	376,28±18,63	5,71±2,89	2,14±0,50
Wachnacht	359,53±15,96	3,57±1,90	2,77±0,59
Schlafnacht	61,41±19,69	4,91±3,37	3,30±0,63

3.4.4 Fragebogen zur Befindlichkeit

Der Fragebogen zur Befindlichkeit (s. Abschnitt 2.4.2 und Anhang 7.5) lieferte Daten zur individuellen Verfassung der Probanden. Die Probanden ließen im Vergleich der Wachbedingung mit der Schlafbedingung keinen Unterschied in ihren Angaben zur Befindlichkeit erkennen (Anspannung: $p = 0,337$, Konzentration: $p = 0,183$, Langeweile: $p = 0,158$, Schläfrigkeit: $p = 0,531$, Müdigkeit: $p = 0,324$, Motivation: $p = 0,684$; s. Tab. 8). Lediglich bei der Auswertung der Daten zur Aktiviertheit ergab sich, dass die Probanden in der Wachbedingung aktivierter waren ($p = 0,047$; s. Tab. 8).

Bei der Gegenüberstellung der Daten zur Schlaf- und Wachbedingung innerhalb der Gruppe der Probanden mit REM-Schlaf und der Gruppe ohne REM-Schlaf fanden sich keine Unterschiede bei sämtlichen Angaben des Fragebogens (Aktiviertheit: $p = 0,589$,

Anspannung: $p = 0,337$, Konzentration: $p = 1,000$, Langeweile: $p = 0,558$, Schläfrigkeit: $p = 0,077$, Müdigkeit: $p = 0,261$, Motivation: $p = 1,000$; s. Tab. 8).

Auch bei der Betrachtung der Gesamtheit der Daten aus beiden Nächten zeigten sich keine signifikant divergenten Angaben in der Gruppe der REM-Schläfer und der Gruppe ohne REM-Schlaf (Schläfrigkeit: $p = 0,909$, Aktiviertheit: $p = 0,209$, Anspannung: $p = 0,663$, Müdigkeit: $p = 0,789$, Langeweile: $p = 0,628$, Motivation: $p = 0,824$, Konzentration: $p = 0,517$; s. Tab. 8).

Die Auswertung des Vergleichs zwischen den Ergebnissen zum Zeitpunkt T1 und zum Zeitpunkt T2 erbrachte bei den Angaben zur Anspannung, Konzentration und Langeweile jeweils keine abweichenden Angaben (Anspannung: $p = 0,796$, Konzentration: $p = 0,115$, Langeweile: $p = 0,055$; s. Tab. 7). Allerdings waren die Probanden zum Zeitpunkt T2 signifikant weniger motiviert und aktiviert sowie deutlich schläfriger und müder als zum Zeitpunkt T1 (Motivation: $p = 0,007$, Schläfrigkeit: $p = 0,001$, Aktiviertheit: $p = 0,023$, Müdigkeit: $p = 0,001$; s. Tab. 8).

Aus der Gegenüberstellung der Gesamtergebnisse zum Zeitpunkt T1 und T2 zwischen beiden Nächten resultierten bei allen Items keine unterschiedlichen Ergebnisse (Schläfrigkeit: $p = 0,543$, Aktiviertheit: $p = 1,000$, Anspannung: $p = 0,836$, Müdigkeit: $p = 0,454$, Langeweile: $p = 0,721$, Motivation: $p = 1,000$, Konzentration: $p = 1,000$; s. Tab. 8).

Tabelle 8: Übersicht zu den Angaben im Fragebogen zur Befindlichkeit

	Schläfrigkeit	Aktiviertheit	Anspannung	Müdigkeit	Langeweile	Motivation	Konzentration
Alle Probanden							
Zeitpunkt T1	2,75±0,26	2,79±0,20	1,64±0,15	3,25±0,21	2,50±2,34	3,39±0,18	2,89±0,20
Zeitpunkt T2	4,07±0,15	2,14±0,12	1,68±0,13	4,25±0,13	2,93±0,24	2,46±0,24	2,54±0,19
Wachnacht	3,46±0,18	2,61±0,11	1,75±0,17	3,86±0,14	2,89±0,25	2,89±0,15	2,61±0,14
Schlafnacht	3,36±0,17	2,32±0,14	1,57±0,13	3,64±0,19	2,54±0,24	2,96±0,21	2,82±0,21
Probanden mit REM							
Zeitpunkt T1	3,39±0,22	2,32±0,15	1,61±0,17	3,79±0,18	2,61±0,31	2,96±0,22	2,61±0,23
Zeitpunkt T2	2,57±0,37	2,64±0,28	1,43±0,18	3,14±0,30	2,43±0,34	3,29±0,25	2,86± 0,28
Zeitpunkt T2	4,21±0,21	2,00±0,17	1,79±0,24	4,43±0,19	2,79±0,34	2,64±0,34	2,36±0,26
Wachnacht	3,29±0,25	2,71±0,15	1,79±0,24	3,86±0,20	2,86±0,36	2,93±0,21	2,50±0,20
Schlafnacht	3,21±0,24	2,14± 0,20	1,43±0,18	3,71±0,27	2,36±0,34	3,00±0,29	2,71±0,29
Probanden ohne REM-Schlaf							
Zeitpunkt T1	3,43±0,22	2,61±0,15	1,71±0,17	3,71±0,18	2,82±0,31	2,89±0,22	2,82±0,23
Zeitpunkt T1	2,93±0,37	2,93±0,28	1,71±0,18	3,36±0,30	2,57±0,34	3,50±0,25	2,93±0,28
Zeitpunkt T2	3,93±0,21	2,29±0,17	1,71±0,24	4,07±0,19	3,07±0,34	2,29±0,34	2,71±0,26
Wachnacht	3,64±0,25	2,50±0,15	1,71±0,24	3,86±0,20	2,93±0,36	2,86±0,21	2,71±0,20
Schlafnacht	3,50±0,24	2,50±0,20	1,71±0,18	3,57±0,27	2,71± 0,34	2,93±0,29	2,93±0,29

4 Diskussion

Bereits seit langem ist die positive Wirkung des Schlafs auf die Gedächtnisfunktion des Menschen bekannt (Jenkins und Dallenbach, 1924). Verschiedenste Aspekte und Korrelationen wurden in diesem Zusammenhang bereits näher beleuchtet und erforscht. Relativ wenige Erkenntnisse existieren dagegen über einen möglicherweise schützenden Effekt des Schlafes für das deklarative Gedächtnis gegenüber dem Einfluss von Interferenz. In dieser Arbeit wurde daher der Fokus auf genau diesen Zusammenhang gelegt.

Das Erlernen der deklarativen Gedächtnisinhalte erfolgte dabei in Form von Memory-Spielen. Nach einer Wach- oder Schlafphase wurden interferierende Informationen im Sinne einer retroaktiven Interferenz mittels eines weiteren Memory-Spiels enkodiert, bevor das ursprüngliche Memory-Spiel erneut abgefragt wurde. Dabei stellte sich die Frage, ob die Informationen des ursprünglichen Memorys durch die Schlafphase gefestigt und konsolidiert werden würden und dadurch bereits in einer Form vorliegen würden, in der sie stabiler gegenüber den Interferenzinformationen sind, als nach einer reinen Wachphase. Es wurde erwartet, dass sich auch hier der positive Effekt des Schlafs auf die Gedächtnisfunktion zeigt und die Probanden die zuvor gelernten Inhalte unter dem Einfluss von Interferenz nach einem Schlafabschnitt besser erinnern als nach einer entsprechenden Wachphase.

Wie erwartet, zeigte die Auswertung der Studie, dass die Schlafgruppe signifikant bessere Ergebnisse beim Abruf des eingangs gelernten Memorys erreichte als die Wachgruppe. Demnach bleiben deklarative Gedächtnisinhalte im Wachzustand hoch anfällig für Interferenz, wohingegen sie nach dem Schlaf in einer resistenteren Form vorliegen. Die Schlafperiode hat folglich zuvor gelernte Informationen besser vor dem Einfluss von Interferenz geschützt als eine entsprechende Wachperiode. Zudem erfolgte eine differenzierte Analyse der Ergebnisse der Teilnehmer in Bezug auf deren Schlafarchitektur. So wurden die Resultate der Probanden, die während der Schlafperiode REM-Schlaf-Episoden aufwiesen mit denen, die keinen REM-Schlaf hatten, verglichen. Dabei fällt auf, dass sich die Gedächtnisleistungen beider Gruppen nicht signifikant unterscheiden und demnach dem REM-Schlaf in diesem Versuch kein Einfluss auf die schützende Funktion des Schlafes für deklarative Gedächtnisinhalte attestiert werden kann. Die Ergebnisse der Studie stellen einen weiteren Beitrag zum Verständnis der Beeinflussung des Gedächtnisses durch Schlaf dar. Zunächst können sie grundsätzlich als

Bestätigung der allgemeine Theorie einer gedächtnisfördernden Wirkung von Schlaf interpretiert werden (Maquet, 2001; Mednick et al., 2003; Born und Wagner, 2004; Wagner et al., 2004; Stickgold, 2005; Gais et al., 2006). Auch wenn es bis heute Kritiker dieser Auffassung gibt (Vertes, 2004), zeigte die Auswertung der Daten, dass die Schlafperiode zu einer signifikanten Verbesserung der Gedächtnisleistung geführt hat. Während dieser Periode finden vermutlich Konsolidierungsvorgänge statt, die letztendlich zu einer Festigung des Gedächtnisses führen und die spätere Erinnerungsleistung verbessern können.

Bei der Betrachtung der Studienergebnisse stellt sich die Frage, welche Mechanismen der verbesserten Gedächtnisleistung der Schlafprobanden zugrunde liegen. In einer Vielzahl anderer Studie zur Gedächtniskonsolidierung im Schlaf wurden bis heute unterschiedliche Modelle entwickelt, die versuchen, diese Prozesse zu erklären. Und auch die Erkenntnisse der vorliegenden Studie lassen sich sehr gut auf diese Modelle übertragen.

Dass neu gelernte Informationen zunächst in einer fragilen Form vorliegen und erst über einen Konsolidierungsprozess gefestigt werden müssen, ist eine Erkenntnis, die schon lange ausgemacht wurde (Müller und Pilzecker, 1900). Auch die Tatsache, dass dieser Konsolidierungsprozess hauptsächlich während des Schlafs stattfindet, wurde bereits mehrfach bestätigt (Maquet, 2001; Peigneux et al., 2001; Walker und Stickgold, 2004; Born et al., 2006). Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage zum Verständnis der in dieser Studie ermittelten Resultate und sind erste Erklärungsansätze dafür, dass die Gedächtnisinhalte nach der Wach-Phase anfällig für Interferenz waren und dass eine Schlafphase bessere Abrufleistungen ermöglichen konnte.

Auch die Erkenntnisse um die Beteiligung unterschiedlicher zentralnervöser Strukturen im Rahmen der Lern-, Konsolidierungs- und Abrufprozesse sind zum Verständnis der Studie essentiell. So werden deklarative Informationen, wie sie auch in dieser Arbeit in Form des Memory-Spiels verwendet wurden, zunächst in einem ersten Prozess in neocortical und vor allem auch in hippocampale Netzwerke enkodiert (Squire und Zola, 1996). McClelland et al. (1995) schreiben dem Hippocampus neben seiner hohen Aufnahmefähigkeit jedoch auch ein begrenztes Speichervolumen und eine starke Interferenzanfälligkeit zu und gehen daher von zwei komplementären Lernsystemen aus. Das so genannte Zwei-Speicher-Modell (Hasselmo, 1999) beschreibt genauer, dass die primäre Enkodierung in der CA3-Region des Hippocampus stattfindet. Der Hippocampus übernimmt dabei die Aufgabe eines ersten Zwischenspeichers, in den die neu aufgenommenen deklarativen Informationen zwischengelagert werden (McClelland et al., 1995; Riedel et al., 1999). Für

eine langfristige Speicherung der Informationen und ihre Umwandlung in eine stabilere Form, die resistenter gegenüber Interferenz ist, wird ein zweiter Speicher benötigt. Neokortikalen Netzwerken scheint hierbei diese Aufgabe zuzukommen. Die dafür erforderlichen Transfer- und Übertragungsvorgänge finden infolge der so genannten Reaktivierung während der Schlafphase statt (Gais und Born, 2004). Dabei werden selektiv während der Tiefschlafphasen neuronale Netzwerke, die bereits während des Erlernens der deklarativen Gedächtnisinhalte aktiv waren, erneut aktiviert (Plihal und Born, 1997; Huber et al., 2004; Peigneux et al., 2004; Born et al., 2006). Diese Reaktivierung zentraler Neuronenverbände stellt dabei die Grundlage der Gedächtniskonsolidierung dar (Stickgold und Walker, 2005). Und auch in dieser Arbeit ist eine reaktivierungsbedingte Stärkung zuvor neu enkodierter Informationen, die damit resistenter gegenüber dem zusätzlich erlernten Interferenzmemory wurden, als möglicher zugrundeliegender Mechanismus für erfolgreichere Gedächtnisleistungen nach einer Schlafperiode denkbar.

Dieser direkte Zusammenhang zwischen Reaktivierung und Konsolidierung wurde eindrücklich in einer Studie von Rasch et al. (2007) gezeigt. Dabei wurde die Enkodierung neuer, deklarativer Informationen unter Einfluss eines Duftstoffs durchgeführt. Während des Tiefschlafs der anschließenden Schlafphase erfolgte die erneute Präsentation des Geruchs, was eine verstärkte neuronale Aktivität im Hippocampus verursachte und anschließend zu einer besseren Abrufleistung führte als in einem entsprechenden Versuchsaufbau ohne Geruchsapplikation. Die erhöhte neuronale Aktivität durch Geruchspräsentation im Schlaf konnte in diesem Zusammenhang auch mittels funktioneller Magnetresonanztomographie gezeigt werden. Der Geruch wurde unbewusst mit den erlernten Informationen verknüpft und führte bei seiner erneuten Präsentation im Schlaf zu einer Reaktivierung eben dieser zuvor gelernten Inhalte. Der Zusammenhang zwischen der experimentellen Induzierung einer erhöhten hippocampalen Aktivität im Sinne einer Reaktivierung und der verbesserten Abrufleistung durch effektivere Konsolidierung, zeigte schlussendlich den kausalen Zusammenhang zwischen Reaktivierung und Gedächtniskonsolidierung.

In den Tiefschlafphasen erfolgt parallel unter dem Einfluss des Zusammenspiels verschiedenster Mechanismen der aktive Informationstransfer über den entorhinalen Cortex in den Neokortex zur langfristigen Speicherung (Buzsaki, 1998). Genau dieser Dialog zwischen Hippocampus und Neocortex ist eines der zentralen Elemente des Konsolidierungsprozesses im Schlaf und stärkt damit zuvor angelegte Gedächtnisspuren (Stickgold, 2001; Maquet, 2001; Gais und Born, 2004; Marshall und Born, 2007; Rasch et

al., 2007). Im Neocortex werden die neuen Informationen dann mit bereits bestehenden Inhalten verknüpft und integriert (Wagner, 2004). Die beschriebenen Vorgänge im Rahmen der Konsolidierung und die damit verbundene Festigung der enkodierten Informationen bilden die Grundlage der protektiven Eigenschaften des Schlafs auf deklarative Gedächtnisinhalte.

Einen alternativen Erklärungsansatz liefert in diesem Kontext ein weiteres Modell, das den Vorteil der Schlafprobanden dadurch erklärt, dass nach einer Schlafphase eine bessere Unterscheidung einzelner Informationen und Gedächtnisspuren ermöglicht wird (Shiffrin et al., 1990; Norman und O'Reilly, 2003). Überträgt man dies auf die vorliegende Studie, würde durch Schlaf eine bessere Differenzierung zwischen den Informationen des ursprünglichen Memorys und des Interferenzmemorys erreicht werden. Diese Abgrenzbarkeit der Gedächtnisinhalte könnte schließlich ihren Abruf erleichtern und damit zu einer höheren Erfolgsquote führen.

Ein völlig anderes Erklärungsmodell besagt, dass Schlaf den Probanden möglicherweise hilft, nach einer Schlafphase eine veränderte geistige Grundhaltung gegenüber neuen Informationen zu erlangen, um dadurch die Aufnahmefähigkeit wieder zu erhöhen. Dabei werden überflüssige und störende Inhalte, die unterbewusst angehäuft wurden, während der Schlafphase entfernt. Dadurch können neue Informationen aufgenommen werden, ohne dass sie unterbewusst mit interferierenden Inhalten verknüpft werden. Dies schafft die Voraussetzung für eine uneingeschränkte Aufnahme neuer Informationen (Norman, 2006). Von Kritikern wird oft die Theorie vertreten, dass Schlaf lediglich die Abwesenheit von Interferenzen darstellt (Jenkins und Dallenbach, 1924). Das schlechtere Erinnern in der Wachgruppe würde demnach darauf beruhen, dass die während der Wachperiode zusätzlich auftretenden Interferenzinformationen zuvor Gelerntes negativ beeinflussen oder überschreiben und damit schlechter erinnern lassen. Grundlage dafür ist die Erkenntnis, dass die Menge der Interferenz negativ mit einer anschließenden Abrufleistung korreliert (Postman, 1971; Tulving und Psotka, 1971). Dass dies aber nicht die Erklärung für das bessere Resultat in der Schlafbedingung darstellt, zeigt ein Versuchsaufbau von Ellenbogen et al. (2006). Zwischen Lernen und Abruf des Lernmaterials lag bei einer Probandengruppe eine 12-stündige Wachphase vor, wohingegen bei einer zweiten Versuchsgruppe ein 24-stündiges Intervall vorgegeben wurde, welches sich aus einer Schlaf- und einer Wachphase zusammensetzte. Obwohl das 24-Stunden-Intervall trotz einer Schlafperiode insgesamt einen größeren Wachanteil und demnach mehr Interferenz beinhaltete als das 12-Stunden-Intervall, erzielten die Probanden nach dem 24-Stunden-

Intervall deutlich bessere Ergebnisse. Die reine Abwesenheit von Interferenz während des Schlags kann demnach den positiven Effekt auf das Gedächtnis nicht erklären.

Die Studienergebnisse bestätigen auch die Resultate anderer Arbeiten, die sich mit diesem Thema auseinander gesetzt haben. Vor allem die Forschungsgruppe um Jeffrey Ellenbogen beschäftigte sich mit der Schutzfunktion des Schlags für deklarative Gedächtnisinhalte (Ellenbogen et al., 2006; Ellenbogen et al., 2009). Beide Studien der Forschergruppe kommen inhaltlich zum gleichen Ergebnisse wie die vorliegende Studie und zeigen eindrucksvoll den protektiven Charakter des Schlags für deklarative Gedächtnisinhalte gegenüber Interferenz. Zur Überprüfung deklarativer Gedächtnisinhalte wurden dabei Wortpaarlisten erlernt. Interferenz wurde im Sinne des A-B, A-C Paradigmas verwendet (Barnes und Underwood, 1959; Mensink und Raaijmakers, 1988). Eingangs gelernte verknüpfte Wortpaare (A-B) wurden nach einer 12-stündigen Schlaf- oder Wachphase Interferenz in Form von neuen Wortpaarverknüpfungen (A-C) ausgesetzt. Bei der darauf folgenden Abfrage der anfangs erlernten Wortpaare (A-B), erzielte die Schlafgruppe auch hier signifikant erfolgreichere Abrufleistungen als die vergleichbare Wachgruppe.

Ein auffälliger Unterschied zwischen dem Aufbau der beiden Studien und dem Aufbau der vorliegenden Studie stellt die Schlaf- bzw. Wachdauer zwischen der Lernphase und dem Abruf dar. Wurden in den Studien von Ellenbogen et al. jeweils 12 Stunden für diesen Zeitraum gewählt, so beschränkte man sich in der vorliegenden Studie auf lediglich 90 Minuten. Unter diesem Eindruck ist eine entscheidende Erkenntnis dieser Studie, dass sich die protektive Eigenschaft des Schlags auf das Gedächtnis bereits nach sehr viel kürzerer Zeit manifestiert als sich dies in der Studie von Ellenbogen et al. angedeutet hatte.

Dass dem quantitativen Aspekt, also der Dauer der Tiefschlafphase, eine zentrale Rolle zukommt, zeigt der Vergleich mit einer weiteren Studie aus der Neuroendokrinologie in Lübeck. Bei grundsätzlich vergleichbarem Versuchsdesign wurde hierbei eine durchschnittliche Gesamtschlafdauer von 36 Minuten bei einem Tiefschlafanteil von 17 Minuten erreicht, wobei die Probanden direkt aus dem Tiefschlaf geweckt wurden und keinen vollständigen Schlafzyklus durchlaufen hatten. Bei der Analyse der Abrufergebnisse konnte hier jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Schlafgruppe und Wachgruppe festgestellt werden. Es ist also anzunehmen, dass durchaus eine gewisse Menge an Tiefschlaf notwendig ist, bevor Gedächtnisinhalte konsolidiert und weniger anfällig gegenüber Interferenz werden. Um eine genaue Aussage darüber zu treffen, wie die Menge an Tiefschlaf mit den protektiven Schlafeigenschaften korreliert, sind weitere Studien vonnöten. So stellt sich die Frage, ob etwa ein proportionaler Zusammenhang

vorliegt oder ob lediglich eine gewisse minimale Tiefschlafdauer nötig ist, um einen Vorteil zu registrieren, ohne dass durch längere Schlafanteile eine weitere Steigerung der Gedächtnisleitung erwartet werden kann.

Einen ersten Hinweis auf diese Frage liefert diese Studie mit der Analyse der Korrelation zwischen den einzelnen Schlafstadien der Probanden und den Ergebnissen des Memory-Spiels. Dabei konnte zunächst gezeigt werden, dass Probanden, die beim Erlernen des Memorys erfolgreicher waren und die Positionen der Kartenpaare besser enkodieren konnten, in der darauffolgenden Schlafphase signifikant höhere Tiefschlafanteile und Anteile am Schlafstadium S4 aufwiesen. Dieser Zusammenhang wurde bereits in einer Studie von Tononi und Cirelli (2006) aufgezeigt, in der die Theorie der synaptischen Homöostase beschrieben wird. Im Wachzustand, in dem das Gehirn laufend neue Informationen enkodiert, werden synaptische Verbindungen zwischen einzelnen Neuronen nach dem Prinzip der Langzeitpotenzierung gestärkt („synaptic potentiation“). Jedoch ist sowohl die Kapazität des Gehirns als auch die Anzahl an modifizierbaren Synapsen limitiert. Ohne eine Gegenregulation würde eine fortlaufende Zunahme synaptischer Verbindungen irgendwann zuviel Energie und Raum benötigen und zu einer Sättigung des Systems führen. Daher findet in der Nacht wieder eine ausgleichende Abschwächung der Synapsen („synaptic downscaling“) statt, mit der die synaptische Homöostase wiederhergestellt wird. Speziell die typischen im EEG sichtbaren Veränderungen während des Tiefschlafs ermöglichen schlussendlich eine Herabregulierung der Stärke der synaptischen Verbindungen. Mit diesem Prozess geht einher, dass eine homöostatische Regulation der Tiefschlafmenge eng mit dem Ausmaß zuvor verstärkter synaptischer Verbindungen („synaptic potentiation“) während der Wachphase verbunden ist. Das bedeutet, dass eine vermehrte Verstärkung der synaptischen Verbindungen, z.B. durch intensives Lernen oder lange Wachphasen, auch zu einem erhöhten Anteil an Tiefschlaf in der darauffolgenden Nacht führt. Dieser Zusammenhang wird auch in der vorliegenden Studie deutlich, bei der ein erfolgreicherer Enkodieren des Memory-Spiels, also eine intensivere Verstärkung der dabei beteiligten synaptischen Verbindungen, auch zu einer vermehrten Tiefschlafmenge in der darauffolgenden Schlafphase führte.

Außerdem wurden die gewonnenen Daten im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen dem Tiefschlafanteil und der Erfolgsquote bei der Abfrage des Memorys analysiert. Dabei wird deutlich, dass Probanden mit einem höheren Tiefschlafanteil signifikant bessere Abrufleistungen erzielen konnten und deutlich mehr Kartenpaare erinnerten als Probanden, die einen vergleichsweise niedrigen Tiefschlafanteil zeigten. Ein signifikanter

Zusammenhang mit anderen Schlafstadien ließ sich dagegen nicht aufzeigen. Diese Korrelation illustriert eindrucksvoll, dass größere Tiefschlafmengen die deklarativen Gedächtnisinhalte effektiver vor retroaktiver Interferenz schützen. Die protektiven Eigenschaften des Schlafs korrelieren also positiv mit der Tiefschlafmenge.

Bei der Betrachtung der beiden zuletzt genannten Zusammenhänge stellt sich jedoch die Frage, ob nur das effektivere Erlernen des Memorys Grund für die besseren Abfrageergebnisse war. Diesbezüglich wurde eine partielle Korrelation ermittelt, bei der der Lernerfolg aus diesem Zusammenhang herausgerechnet wurde. Hier zeigt sich, dass auch bei einem Auspartialisieren des Lernerfolgs der Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Schlafstadium 4 und dem erfolgreicheren Erinnern der Kartenpositionen signifikant bleibt. Die Ergebnisse der beiden Zusammenhänge können demnach isoliert voneinander betrachtet und interpretiert werden.

Die positive Korrelation zwischen SWS-Anteil und der Erfolgsquote der Gedächtnisleistung in Bezug auf deklarative Lerninhalte ohne den gleichzeitigen Einfluss von Interferenz zeigen dagegen verschiedene Studien, die einen von Ekstrand und Mitarbeitern in den 1970er Jahren entwickelten Versuchsaufbau nutzten. Dabei wird der Schlaf der ersten Nachthälfte, der physiologischerweise reich an Tiefschlaf ist, mit dem REM-Schlafreichen Schlaf der zweiten Nachthälfte verglichen (Yarous et al., 1971). So stellten Plihal und Born (1997) fest, dass die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte vor allem von der SWS-reichen ersten Nachthälfte profitiert. Die SWS-Anteile unterschieden sich dabei jedoch sehr viel deutlicher als in der vorliegenden Studie. Der Einfluss der Tiefschlafmenge auf die allgemeine gedächtnisfördernde Eigenschaft von Schlaf wurde seither in zahlreichen Studien ausführlicher erforscht. Gemeinsam ist den Studien, dass, wie in der vorliegenden Arbeit, jeweils Informationen erlernt wurden, die nach einer jeweils unterschiedlich langen Schlafphase erneut abgefragt wurden. In der erwähnten Studie von Plihal und Born (1997) schliefen die Probanden durchschnittlich 189 Minuten, bevor die zuvor gelernten Inhalte abgefragt wurden. Auch hier zeigten die Probanden nach der Schlafepisode signifikant bessere Ergebnisse als nach einer entsprechenden Wachphase. Einige Studien befassten sich mit der Frage, ob auch kurze Schlafperioden zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung führen können. Das Studiendesign von Lahl et al. (2008) sah z.B. Szenarien mit Schlafdauern von 25 Minuten (long-nap) und 5 Minuten (short-nap) vor. In beiden Szenarien zeigte sich, dass nach Schlafphasen bessere Abrufleistungen erzielt wurden als nach entsprechenden Wachabschnitten. In der erwähnten Studie wurden zusätzlich die Leistungen nach dem

long-nap mit denen nach dem short-nap verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Teilnehmer nach dem long-nap, also nach einer längeren Schlafdauer, bessere Erinnerungsleistungen zeigen konnten als die Probanden nach einer kürzeren Schlafphase in der short-nap-Variante. In Zusammenschau sämtlicher Experimente scheint eine Schlafdauer von 1 bis 2 Stunden als Voraussetzung für eine optimale Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte notwendig (Diekelmann et al., 2009).

Unter diesem Gesichtspunkt wurden in der vorliegenden Studie die Ergebnisse der Probanden, die während der Versuchsnacht REM-Schlafphasen aufwiesen, und denen, die keine REM-Schlafphasen zeigten, gegenübergestellt und verglichen. Grundsätzlich konnte festgestellt werden, dass der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien und vor allem der hohe SWS-Anteil bei beiden Probandengruppen insgesamt dem physiologischen Verteilungsmuster am Anfang einer normalen Schlafnacht entsprach. Bei der differenzierten Betrachtung der REM-Gruppe und der Gruppe ohne REM-Schlaf fällt jedoch jeweils eine leicht unterschiedliche anteilmäßige Verteilung der Schlafstadien auf. Probanden ohne REM-Schlaf zeigen konsekutiv mehr Tiefschlafanteile (SWS). Vor dem Hintergrund der sogenannten „Zwei-Prozess-Hypothese“, welche besagt, dass die Gedächtniskonsolidierung prozeduraler Inhalte hauptsächlich an REM-Schlaf gebunden ist und die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnissystems besonders vom Tiefschlaf (SWS) profitiert, stellte sich die Frage, ob sich auch hier ein vermehrtes Auftreten von Tiefschlafanteilen bei den Probandengruppen auswirkt (Plihal und Born, 1997; Smith, 2001; Rauchs et al., 2005; Marshall et al., 2006). Die Gruppe ohne REM-Schlaf zeigte zwar tatsächlich deskriptiv bessere Ergebnisse als die Gruppe mit REM-Schlaf bei der Abfrage des Memory-Spiels, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Probanden während des Versuchs nur einen einzigen Schlafzyklus durchliefen. Dadurch sind die unterschiedlichen SWS-Anteile in den beiden Gruppen nur sehr gering. Betrachtet man die SWS-Anteile jedoch unabhängig vom Auftreten von REM-Schlaf, zeigt sich wie bereits beschrieben, dass höhere Tiefschlafmengen mit einer besseren Gedächtnisleitung einhergehen.

Ein weiterer viel diskutierter Aspekt ist die explizite Rolle der REM-Phasen innerhalb der gedächtnisfördernden Eigenschaft des Schlafs (Rasch und Born, 2007). Anstelle der „Zwei-Prozess-Hypothese“ wird von diversen Autoren (Ambrosini et al., 1988; Ficca und Salzarulo, 2004) die Auffassung vertreten, dass vielmehr die Wechselbeziehung der unterschiedlichen Schlafstadien die Grundlage gedächtnisunterstützender Charakteristika des Schlafs bildet. Diese Annahme basiert auf der Erkenntnis, dass während des

Tiefschlafs zwar einerseits die bereits erwähnten Reaktivierungsvorgänge stattfinden, aber andererseits während der REM-Phasen deutlich bessere biochemische Umgebungsbedingungen in Bezug auf synaptische Modifikationen im Gehirn vorherrschen. Daher führen die Ergebnisse einiger Studien zu der Vermutung, dass während der Gedächtnisreaktivierungen im Tiefschlaf spezifische Synapsen ausgewählt werden, die während der folgenden REM-Schlafphase gezielt gestärkt werden (Gais und Born, 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie widersprechen jedoch der Vorstellung, dass für eine bestmögliche gedächtnisunterstützende Wirkung des Schlafs neben dem SWS auch REM-Schlafphasen vonnöten sind. Wie bereits erwähnt, zeigten Probanden, die keinen REM-Schlaf in der Experimentalnacht hatten und lediglich Tiefschlafphasen aufwiesen, deskriptiv sogar bessere Gedächtnisleistungen als die Probanden, deren Schlafepisode beide Schlafstadien beinhaltete. Zusammenfassend war demnach REM-Schlaf in diesem Versuch keine Voraussetzung für den Schutz deklarativer Gedächtnisinhalte vor Interferenz. Allerdings ist bei dieser Betrachtung anzumerken, dass auf Grund des geringen REM-Schlafanteils ein möglicher gedächtnisfördernder Effekt durch REM-Schlaf hier nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Die geringe REM-Schlafdauer basiert auf der Tatsache, dass lediglich ein einziger Schlafzyklus durchlaufen wurde, der darüber hinaus auf Grund seiner zeitlichen Lage in der ersten Nachthälfte schon physiologischerweise niedrige REM-Schlafanteile enthält. Es wäre demnach eine längere REM-Schlafdauer nötig, um genauere Aussagen bezüglich dessen Rolle beim Schutz deklarativer Gedächtnisinhalte vor Interferenz treffen zu können. Ein potentieller Kritikpunkt der Studie könnte das Fehlen von Kontrollgruppen sein. Diese hätten den Versuchsablauf in der Schlaf- und Wachbedingung jeweils ohne entsprechendes Interferenzlernmaterial durchlaufen können. Damit wären zusätzlich Aussagen und Erkenntnisse möglich, wie z.B. der Vergleich des Vorteils der Schlafperiode auf Gedächtnisinhalte unter dem Einfluss von Interferenz gegenüber dem interferenzfreien Versuchsablauf. In anderen Studien (Ellenbogen et al., 2006; Ellenbogen et al., 2009) wurde in einer vergleichbaren Konstellation gezeigt, dass sich der positive Effekt des Schlafs auf die Gedächtnisfunktion noch deutlicher unter dem Einfluss von Interferenz demaskiert. Allerdings wurden dabei längere Schlafperioden im Studiendesign gewählt. Weiterhin könnte die Auswertung der Kontrollvariablen kritisch begutachtet werden. Diese sollten vergleichbare Ausgangsbedingungen in der Schlaf- und Wachnacht dokumentieren. Dabei fällt auf, dass die Probanden in der Wachnacht signifikant aktiver waren als in der Schlafnacht. Bei der Betrachtung aller insgesamt erfassten Kontrollvariablen ist jedoch

festzustellen, dass lediglich bei der Frage nach der Aktiviertheit unterschiedliche Angaben in den beiden Bedingungen gemacht wurden. Sämtliche andere Eigenschaften des Fragebogens zur Befindlichkeit sowie die Ergebnisse im Vigilanztest und im Regensburger Wortflüssigkeitstest weisen keine differierenden Angaben in den beiden Nächten auf. In anbetracht dessen spielt die Angabe zur Aktiviertheit eine untergeordnete Rolle und kann nicht als schwerwiegender Einflussfaktor auf die Gedächtnisleistungen interpretiert werden.

Die nahezu durchgehend schlechteren Angaben zur Leistungsfähigkeit zum späteren Zeitpunkt (T2) im Vergleich zum früheren Zeitpunkt (T1) sind so erwartet worden und dem natürlichen Vigilanzverlauf innerhalb einer Nacht geschuldet (Cipolli, 1995). Da sich diese Entwicklung in beiden Nächten gleich verhielt, ist dies sogar eine Bestätigung der Vergleichbarkeit beider Bedingungen.

Ein weiterer Kritikpunkt ergibt sich bei der näheren Betrachtung der Interferenz. Innerhalb der vorliegenden Studie sollte sichergestellt werden, dass die Menge an experimentell zugeführter Interferenz in der Wach- und der Schlafbedingung ausgewogen ist. Schon seit Anfang des letzten Jahrhunderts ist bekannt, dass das Ausmaß an Interferenzinformation Einfluss auf den Abruf von zuvor Gelerntem hat (Müller und Pilzecker, 1900). Dabei geht eine größere Menge an zwischenzeitlich gelerntem Interferenzmaterial direkt negativ mit der Abfrage von Inhalten, die vor dem Interferenzmaterial gelernt wurden, einher. Daher war die extern zugeführte Interferenzinformation in beiden Bedingungen gleichwertig, da das Interferenzmaterial jeweils in gleicher Form und Häufigkeit präsentiert wurde. In beiden Bedingungen wurden die Memorykarten des Interferenzspiels zwei Mal vorgeführt, bevor die Probanden diese Information jeweils in einem einzigen Abfragedurchgang reproduzieren mussten. Außerdem wurde für die weitere Teilnahme an der Studie und für die Auswertung der Daten vorausgesetzt, dass die Probanden mindestens 2 der 15 Kartenpaare richtig identifizierten, um damit ein Mindestmaß an Lernerfolg und dementsprechender Interferenzaufnahme zu garantieren. Allerdings zeigte sich beim Vergleich der Schlaf- und der Wachbedingung ein Trend dahingehend, dass die Probanden das Interferenzmaterial in der Wachnacht tendenziell besser enkodieren konnten als in der entsprechenden Schlafnacht. Das Interferenzmaterial wurde in der Wachnacht kurz nach dem Film erlernt. In der Schlafnacht dagegen wurden die Probanden zunächst aus der Schlafphase 2 geweckt. Nach einer kurzen körperlichen Übung, die eine angemessene Aufnahmefähigkeit der Probanden unmittelbar nach dem Aufwecken garantieren sollte, wurde auch hier relativ zeitnah das Material bearbeitet. Eine mögliche Erklärung für diese

unterschiedliche Erfolgsquote beim Enkodieren könnte sein, dass die Probanden unmittelbar nach dem Aufwecken doch noch nicht dasselbe Auffassungsfähigkeitsniveau hatten wie in der Wachbedingung. Dies wurde zwar durch verschiedenste Kontrollvariablen im Laufe einer Versuchsnacht dokumentiert, allerdings wurde die erste Kontrolle nach der Schlaf- bzw. Wachphase erst um ca. 1:00 Uhr nach dem Erlernen des Interferenzmemorys durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt konnte jedoch bereits in sämtlichen Tests wieder eine vergleichbare Auffassungsfähigkeit festgestellt werden und ein möglicher Unterschied unmittelbar nach dem Aufstehen nicht mehr erfasst werden. Eine Kontrolle dieser Parameter direkt nach dem Aufwecken wäre im Sinne einer zusätzlichen Interferenz jedoch als kontraproduktiv für die Ermittlung der Studienergebnisse einzuschätzen gewesen. Damit stellt sich die Frage, ob die schlechtere Abrufleistung der Wachprobanden mit einem erfolgreicherem Enkodieren des Interferenzmemorys und damit möglicherweise mit einem größeren Maß an zugeführter Interferenzinformation zusammenhängt. Um die unterschiedlichen Lernerfolge im Interferenzmemory als Erklärung für das bessere Abschneiden der Schlafgruppe ausschließen zu können, wurde dieser Faktor in einer weiteren Statistik berücksichtigt, die aufzeigen konnte, dass das unterschiedliche Verhalten bei der Enkodierung nicht als Ursache der Erfolgsquoten beim Abruf anzusehen ist.

Ein im Rahmen von Schlafstudien häufig geäußelter Kritikpunkt, nämlich die zeitliche Terminierung der Versuche, konnte durch das Versuchsdesign verhindert werden. Dadurch, dass die Zeitpunkte der Gedächtnistests sowohl in der Schlaf- wie auch in der Wachnacht zu gleichen Uhrzeiten festgelegt wurden, konnte die Problematik, die mit der physiologisch auftretenden zirkadianen Rhythmik einhergeht, umgangen werden. Diese betrifft unter anderem den Hormonhaushalt und hätte damit direkt Einfluss auf die Vigilanz und die Enkodierungsfähigkeit der Probanden (Born et al., 1988; Van Cauter, 1990; Roozendaal, 2000; Gais und Born, 2004; Born und Wagner, 2009).

Aus den Erkenntnissen der Studie ergibt sich in vielerlei Hinsicht auch eine klinische Relevanz. Aus der Tatsache, dass Schlaf gedächtnisfördernde Eigenschaften besitzt, kann auch eine entsprechende Beeinträchtigung des Gedächtnisses bei Patienten mit Schlafstörungen abgeleitet werden. Genau diese Problematik wurde inzwischen in unterschiedlichen Studien dargestellt (Backhaus et al., 2006; Kloepfer et al., 2009; Nissen et al., 2011). So wurde in der Studie von Backhaus et al. die Gedächtnisleistung in Bezug auf deklarative Inhalte bei Patienten mit primärer Insomnie, d.h. einer Schlafstörung ohne organische oder psychiatrische Erkrankung, untersucht. Probanden mit pathologischen

Schlafstörungen zeigten dabei deutlich schlechtere Abrufleistungen als die Gruppe gesunder Probanden. Analog zu den Erkenntnissen dieser Studie konnte auch dort gezeigt werden, dass eine effiziente Gedächtniskonsolidierung deklarativer Informationen von einem gesunden Schlaf und der damit verbundenen Menge an SWS abhängig ist und dafür benötigt wird. In Bezug auf die vorliegende Studie kann vermutet werden, dass Gedächtnisinhalte von Patienten mit primärer Insomnie durch den Mangel an SWS im Rahmen ihrer Erkrankung auch eine erhöhte Anfälligkeit für interferierende Informationen zeigen und dadurch schlechter erinnerbar und reproduzierbar sind.

Auf Grundlage der Erkenntnisse dieser Arbeit wären in Zukunft weitere Anschlussstudien denkbar, die den Studieninhalt weiter beleuchten und vertiefen. Weitere Erkenntnisse darüber, in welcher Form Schlaf Gedächtnisinhalte vor Interferenz schützt, könnten durch ein alternatives Versuchsdesign aufgedeckt werden. Nachdem in dieser Studie die Interferenzinformation nach der Schlafphase und damit auch nach einer Konsolidierung zugeführt wurde, wäre ein Versuch interessant, bei dem der direkte Einfluss von Interferenz auf den Reaktivierungsprozess untersucht wird. Die Studie von Rasch et al. (2007) hat gezeigt, dass Geruchsstoffe ein geeignetes Mittel sind, um Reaktivierungen anzutreiben und damit zu beeinflussen, ohne dass die Probanden aufwachen. So könnte zunächst ein erstes Memory einstudiert werden. Anschließend würden Probanden ein zweites Memory als Interferenzmaterial unter Präsentation eines Duftstoffes erlernen. In der darauf folgenden Schlafphase würde selektiv während des Tiefschlafs eine erneute Duftpräsentation erfolgen. Dabei wäre dann die Beeinflussung und Manipulation des Reaktivierungsprozesses durch Interferenz denkbar. Durch den Duftstoff würde eine Reaktivierung und Konsolidierung des damit assoziierten Interferenzmemorys forciert, und zwar möglicherweise zu Lasten der Konsolidierung des ursprünglichen Memorys. Nach der Schlafphase würde die Abfrage des eingangs gelernten Memorys erfolgen. In einer Kontrollnacht würden Probanden ebenfalls beide Memory-Spiele erlernen, wobei in diesem Durchgang auf die Präsentation des Duftstoffes sowohl während des Lernens als auch in der Schlafphase verzichtet werden würde. Es wäre zu erwarten, dass die Wirkung interferierender Informationen auf den Konsolidierungsprozess zu einer schlechteren Abrufleistung im Vergleich zu einer ungestörten Nacht führen würde. Grund dafür wäre, dass die Konsolidierung alter Informationen noch nicht vollständig abgeschlossen wäre und dadurch Informationen noch nicht in einer stabilisierten Form vorliegen würden. Analog zu der vorliegenden Studie könnte damit gezeigt werden, dass ein aktiver Konsolidierungsprozess während des Schlafs stattfindet, dessen ungestörter Ablauf die

Voraussetzung dafür ist, dass eine Stabilisierung neu erworbener Gedächtnisinhalte erfolgen kann.

Die wichtige Rolle des Tiefschlafs in Bezug auf die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte und den Schutz vor Interferenz könnte durch ein Versuchsdesign, das selektiv den SWS unterdrückt, unterstrichen werden. Ähnlich wie in anderen Studien (Plihal und Born, 1997; Gais und Born, 2004) könnte zu diesem Zweck ein Versuchsaufbau zur Anwendung kommen, der erstmals 1972 von Ekström verwendet wurde. Dabei wird die Tatsache genutzt, dass der SWS beim Menschen zum großen Teil in der ersten Nachthälfte stattfindet. Die Probanden würden demnach zunächst in der ersten Nachthälfte normal schlafen und dann zum Erlernen des Memorys aufgeweckt werden. Anschließend würden die Versuchsteilnehmer entweder weiterschlafen oder die entsprechende Zeit wach bleiben. Der Vorteil dabei wäre, dass man SWS somit experimentell unterdrücken könnte, da im zweiten Teil der Nacht physiologischerweise nur wenig Tiefschlaf auftritt. Entsprechend dem Aufbau der vorliegenden Studie würden die Probanden nach der Schlaf- bzw. Wachphase interferierendes Material lernen, bevor die ursprünglich gelernten Inhalte abgefragt werden würden. Erwartet würde dabei, dass der geringere Anteil an SWS dazu führt, dass eine ineffektivere Konsolidierung stattfindet und Inhalte nach dem Schlaf dadurch anfälliger für Interferenz sind als in einem SWS-reichen Schlafabschnitt, wie er in dieser Studie genutzt wurde.

Eine andere Vorgehensweise, Tiefschlaf experimentell zu supprimieren, wäre ein Versuchsaufbau wie er unter anderem bei einer Studie von Van Der Werf et al. (2009) verwendet wurde. Dabei wurde während des Schlafs ein leiser akustischer Reiz eingesetzt, der bei den Probanden das charakteristische EEG-Profil eines reduzierten Tiefschlafs induzierte, ohne den Schlaf zu unterbrechen oder die typische Abfolge der Schlafstadien zu manipulieren. Dadurch stellt auch diese Versuchsanordnung eine Möglichkeit dar, welche die Auswirkungen reduzierter Tiefschlafanteile in Bezug auf die schützenden Eigenschaften des Schlafs auf deklarative Gedächtnisinhalte illustrieren könnte.

Alternativ wäre eine pharmakologisch vermittelte Veränderung der Schlafarchitektur und den damit verbundenen Transmitter- und Hormonkonzentrationen über die Gabe von Cortisol oder Physostigmin, einem Parasympathomimetikum, das den Abbau von Acetylcholin verzögert, denkbar. Bei Applikation dieser Stoffe könnten die für die effektive Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte essentiellen Konzentrationen im Körper verändert werden und somit deren Rolle im Zusammenhang mit den protektiven

Eigenschaften der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf untersucht werden (Plihal und Born, 1999; Gais und Born, 2004; Born und Wagner, 2009).

Darüber hinaus wäre eine Untersuchung über die Auswirkung experimentell induzierten Tiefschlafs vorstellbar, was bereits in anderen Studien durchgeführt wurde (Marshall et al., 2006). Dabei kann über extern zugeführten oszillierenden Strom, Tiefschlaf beim Probanden induziert werden. So könnte analysiert werden, ob ein vermehrtes Auftreten von Tiefschlafphasen eine verbesserte Schutzwirkung deklarativer Gedächtnisinhalte vor interferierendem Lernmaterial bewirkt. Eine positive Korrelation könnte dahingehend interpretiert werden, dass die Induktion von Tiefschlaf mit vermehrten und nachhaltigeren Reaktivierungsprozessen einhergeht, wodurch gleichzeitig die protektiven Eigenschaften gegenüber deklarativen Gedächtnisinhalten intensiviert werden könnten.

Denkbar wäre auch eine Koppelung des Versuchsaufbaus an bildgebende Verfahren. Unter dieser Voraussetzung wäre der direkte Nachweis eines Reaktivierungsprozesses denkbar. In anderen Studien wurde dieses Vorhaben mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder funktioneller Kernspintomographie (fMRT) realisiert (Maquet et al., 2000; Haist et al., 2001; Peigneux et al., 2004; Rasch et al., 2007). Mit diesen Verfahren gelingt der Nachweis verstärkter neuronaler Aktivität, wie z.B. im Hippocampus, im Sinne von Reaktivierungsphasen. Auch wenn damit keine tiefer gehende Analyse über die genauen neuronalen Abläufe während der Reaktivierung ermöglicht werden würde, könnte es dennoch den kausalen Zusammenhang zwischen Reaktivierungsvorgängen und protektiven Schlafeigenschaften für deklarative Gedächtnisinhalte unterstreichen. Deutlich explizierter sind im Moment nur invasive Nachweismethoden, die eine direkte Nachweismethode für neuronale Aktivierungsmuster darstellen und bisher erst im Tiermodell eingesetzt werden können (Skaggs und McNaughton, 1996; Ribeiro et al., 2004).

Zusammenfassend lässt sich demnach feststellen, dass es noch einer weiteren Intensivierung der Schlafforschung bedarf, um die genauen physiologischen und biologischen Vorgänge und Mechanismen der Gedächtnisbildung allgemein zu definieren und dabei weitere Erkenntnisse über die Rolle des Schlafs und seiner protektiven Eigenschaften in diesem Zusammenhang zu erlangen.

5 Zusammenfassung

Viele Studien haben bisher gezeigt, dass Schlaf die Gedächtnisbildung deklarativer Lerninhalte fördert. Die vorliegende Arbeit sollte einerseits untersuchen, ob Schlaf dabei die Gedächtnisinhalte vor störender Interferenz schützen kann und andererseits die Rolle des REM-Schlafs in diesem Zusammenhang näher beleuchten.

An der Studie nahmen insgesamt 14 Probanden teil, die jeweils eine Schlaf- und eine Wachbedingung durchliefen. Zunächst enkodierten die Probanden dabei deklaratives Lernmaterial in Form eines Memory-Spiels. Daraufhin folgte ein 90-minütiges Intervall, in dem die Teilnehmer je nach Untersuchungsbedingung schliefen oder entsprechend wach blieben. Anschließend wurde Interferenzmaterial erlernt, bevor das eingangs enkodierte Memory wieder reproduziert werden musste.

Die Auswertung der gewonnenen Daten zeigte, dass die Versuchsteilnehmer das deklarative Lernmaterial unter dem Einfluss von Interferenz nach der Schlafperiode signifikant besser erinnern konnten als nach einer entsprechenden Wachphase. Dabei ließ sich auch ein quantitativer Aspekt dahingehend nachweisen, dass eine größere Menge an Tiefschlafanteilen mit einer erfolgreicherer Gedächtnisleistung einherging. Zusätzlich wurden die Abrufleistungen hinsichtlich der weiter differierenden Schlafarchitektur der Teilnehmer untersucht. Dabei ergaben die Resultate der Probanden, bei denen innerhalb der Schlafbedingung REM-Schlaf auftrat und derer, die keine REM-Stadien aufwiesen, jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse illustrieren, dass die Schlafepisode das erlernte Material vor der experimentell zugeführten Interferenz schützte und bestätigen, dass speziell dem Tiefschlaf eine herausragende Rolle bei der Gedächtnisbildung zukommt. Das Auftreten von REM-Schlaf scheint hier jedoch keine Voraussetzung für die Gedächtnisschutzfunktion des Schlafs zu sein. Es zeigte sich rein deskriptiv sogar, dass das vermehrte Auftreten von REM-Episoden negativ mit den Erinnerungsleistungen einherging. Grund dafür könnte sein, dass vermehrter REM-Schlaf zu einer konsekutiven Reduktion der Tiefschlafanteile führte. Diesen Erkenntnissen kommt damit auch klinische Bedeutung zu. In Einklang mit den Befunden anderer Studien wäre es möglich, dass die eingeschränkte Gedächtnisleistung von Patienten mit Schlafstörungen auch Ausdruck einer reduzierten Resistenz der Gedächtnisinhalte gegenüber Interferenz darstellt. Nicht allein deshalb bedarf es einer Intensivierung der Schlafforschung auf diesem Gebiet z.B. durch experimentell veränderte Tiefschlafanteile oder durch bildgebende Verfahren, um weitere Erkenntnisse zur genauen Rolle des Schlafs und seiner Wirkung auf die Resistenzbildung von deklarativen Gedächtnisinhalten zu gewinnen.

6 Literaturverzeichnis

- Ambrosini, M.V., Sadile, A.G., Gironi Carnevale, U.A., Mattiaccio, M., Giuditta, A. (1988). The sequential hypothesis on sleep function. I. Evidence that the structure of sleep depends on the nature of the previous waking experience. *Physiol. Behav.*, 43, 325-337.
- Anderson, M.C., Bjork, R.A., Bjork, E.L. (1994). Remembering can cause forgetting: Retrieval dynamics in long-term memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 20, 1063-1087.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., Lange, K.W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. Hogrefe. Verlag für Psychologie.
- Aserinsky, E., Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concurrent phenomena during sleep. *Science*, 118, 273-274.
- Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence (Ed.). *The psychology of learning and motivation* (pp. 89-195). New York.
- Backhaus, J., Junghanns, K. (2006). Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Med.*, 7, 508-512.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol. Psychiatry.*, 60, 1324-1330.
- Barnes, J.M., Underwood, B.J. (1959). Fate of first-list associations in transfer theory. *J. Exp. Psychol.*, 58, 97-105.
- Berger, R.J., Phillips, N.H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behav. Brain Res.*, 69, 65-73.
- Bierwolf, C., Struve, K., Marshall, L., Born, J., Fehm, H.L. (1997). Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J. Neuroendocrinol.*, 9, 479-484.
- Bliss, T.V., Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 232, 331-356.
- Born, J., Muth, S., Fehm, H.L. (1988). The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 13, 233-243.
- Born, J., Fehm, H.L. (1998). Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 106, 153-163.

- Born, J., Wagner, U. (2004). Awareness in memory: being explicit about the role of sleep. *Trends Cogn. Sci.*, 8, 242–244.
- Born, J., Wagner, U. (2004b). Memory consolidation during sleep: role of cortisol feedback. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1032, 198-201.
- Born, J., Rasch, B., Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12, 410-424.
- Born, J., Wagner, U. (2009). Sleep, hormones and memory. *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.*, 36, 809-829.
- Bourtchouladze, R., Abel, T., Berman, N., Gordon, R., Lapidus, K., Kandel, E.R. (1998). Different training procedures recruit either one or two critical periods for contextual memory consolidation, each of which requires protein synthesis and PKA. *Learn Mem.*, 5, 65-74.
- Brown, A.S. (1991). A review of the tip-of-the-tongue experience. *Psychol. Bull.*, 109, 204-223.
- Budson, A.E., Price, B.H. (2005). Memory dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 352, 692-699.
- Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb. Cortex*, 6, 81-92.
- Buzsáki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J. Sleep. Res.*, 7, 17-23.
- Buxton, O.M., Pavlova, M., Reid, E.W., Wang, W., Simonson, D.C., Adler, G.K. (2010). Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*, 59, 2126-2133.
- Cipolli, C. (1995). Sleep, dreams and memory: an overview. *J. Sleep. Res.*, 4, 2-9.
- Contreras, D., Destexhe, A., Sejnowski, T. J., Steriade, M. (1997). Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *J. Neurosci.*, 17, 1179-1196.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep. Med. Rev.*, 13, 309-321.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R.Jr., Castonguay, M., Bédard, P.J., Bédard, F., Bouchard, J.P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn.*, 34, 218-245.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu. Rev. Psychol.*, 55, 51-86.
- Duncan, C.P. (1949). The retroactive effect of electroconvulsive shock. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 42, 32-44.
- Dworak, M., McCarley, R.W., Kim, T., Kalinchuk, A.V., Basheer, R. (2010). Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep. *J. Neurosci.*, 30, 9007-9016.

- Ebbinghaus, H. (1885). Über das Gedächtnis. Leipzig: *Duncker & Humblot*.
- Ellenbogen, J.M., Hulbert, J.C., Stickgold, R., Dinges, D.F., Thompson-Schill, S.L. (2006). Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory and associative interference. *Curr. Biol.*, 16, 1290-1294.
- Ellenbogen, J.M., Hulbert, J.C., Jiang, Y., Stickgold, R. (2009). The sleeping brain's influence on verbal memory: boosting resistance to interference. *PLoS One*, 4, e4117.
- Everson, C.A., Bergmann, B.M., Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep*, 12, 13-21.
- Everson, C.A. (1993). Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am. J. Physiol.*, 265, 1148-1154.
- Exner, C., Koschack, J., Irle, E. (2002). The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: evidence from focal basal ganglia lesions. *Learn Mem.*, 9, 376-86.
- Ficca, G., Salzarulo, P. (2004). What in sleep is for memory. *Sleep Med.*, 5, 225-230.
- Foster, R.G., Wulff, K. (2005). The rhythm of rest and excess. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6, 407-414.
- Fowler, M.J., Sullivan, M.J., Ekstrand, B.R. (1973). Sleep and memory. *Science*, 179, 302-304.
- Frankland, P.W., Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6, 119-130.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat. Neurosci.*, 3, 1335-1339.
- Gais, S., Born, J. (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 2140-2144.
- Gais, S., Born, J. (2004b). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem.*, 11, 679-685.
- Gais, S., Born, J. (2004c). Multiple processes strengthen memory during sleep. *Psychol. Belg.*, 44, 105-120.
- Gloor, P. (1969). Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 28, 1-36.
- Godden, D.R., Baddeley, A.D. (1975). Context-dependent memory in two natural environments: On land and under water. *British Journal of Psychology*, 66, 325-331.
- Green, C.B., Menaker, M. (2003). Circadian rhythms. Clocks on the brain. *Science*, 301, 319-320.

- Green, C.B., Douris, N., Kojima, S., Strayer, C.A., Fogerty, J., Lourim, D., Keller, S.R., Besharse, J.C. (2007). Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 9888-9893.
- Haist, F., Bowden Gore, J., Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nat. Neurosci.*, 4, 1139-1145.
- Hasselmo, M.E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.*, 3, 351-359.
- Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behavior*. New York: Wiley.
- Hobson, J.A., Stickgold, R., Pace-Schott, E.F. (1998). The neuropsychology of REM sleep dreaming. *Neuroreport*, 9, 1-14.
- Hoddes, E., Zarcone, V.P., Smythe, H. (1973). Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, 10, 431-436.
- Idzikowski, C. (1984). Sleep and memory. *Br. J. Psychol.*, 75, 439-449.
- Irwin, M., McClintick, J., Costlow, C., Fortner, M., White, J., Gillin, J.C. (1996). Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J.*, 10, 643-653.
- Jenkins, J.G., Dallenbach, K.M. (1924). Oblivience during sleep and waking. *Am. J. Psychol.*, 35, 605-612.
- Jouvet, M., Michel, F. (1959). Electromyographic correlations of sleep in the chronic decorticate & mesencephalic cat. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 153, 422-425.
- Kloepfer, C., Riemann, D., Nofzinger, E.A., Feige, B., Unterrainer, J., O'Hara, R., Soricther, S., Nissen, C. (2009). Memory before and after sleep in patients with moderate obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep. Med.*, 5, 540-548.
- Kronholm, E., Partonen, T., Laatikainen, T., Peltonen, M., Härmä, M., Hublin, C., Kaprio, J., Aro, A.R., Partinen, M., Fogelholm, M., Valve, R., Vahtera, J., Oksanen, T., Kivimäki, M., Koskenvuo, M., Sutela, H. (2008). Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J. Sleep. Res.*, 17, 54-62.
- Lack, L.C., Gradisar, M., Van Someren, E.J., Wright, H.R., Lushington, K. (2008). The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Med. Rev.*, 12, 307-17.
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B., Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J. Sleep Res.*, 17, 3-10.
- Loomis, A., Harvey, E., Hobart, G. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J. Exp. Psychol.*, 21, 127-144.
- Louie, K., Wilson, M.A. (2001). Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, 29, 145-56.

- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van Der Linden, M., Smith, C., Cleeremans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat. Neurosci.*, 3, 831-836.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294, 1048-1052.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-613.
- Marshall, L., Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.*, 11, 442-450.
- Marshall, N.S., Glozier, N., Grunstein, R.R. (2008). Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med. Rev.*, 12, 289-98.
- McClelland, J.L., McNaughton, B.L., O'Reilly, R.C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.*, 102, 419-457.
- McGaugh, J.L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 153, 1351-1358.
- McGeoch, J.A., McDonald, W.T. (1931). Meaningful relation and retroactive inhibition. *American Journal of Psychology*, 43, 579-588.
- McGeoch, J.A. (1932). Forgetting and the law of disuse. *Psychology Review*, 39, 352-370.
- Mednick, S., Nakayama, K., Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: A nap is as good as a night. *Nat. Neurosci.*, 6, 697-698.
- Mensink, G., Raaijmakers, J.G. (1988). A model for interference and forgetting. *Psychol. Rev.*, 95, 434-455.
- Miller, G.A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.*, 63, 81-97.
- Möller, M., Marshall, L., Gais, S., Born, J. (2004). Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 101, 13963-13968.
- Müller, G.E., Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z. Psychol.*, 1, 1-300.
- Mullington, J.M., Hinze-Selch, D., Pollmacher, T. (2001). Mediators of inflammation and their interaction with sleep: relevance for chronic fatigue syndrome and related conditions. *Ann. NY Acad. Sci.*, 933, 201-210.
- Nader, K., Schafe, G.E., LeDoux, J.E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722-726.

- Nissen, C., Kloepper, C., Feige, B., Piosczyk, H., Spiegelhalter, K., Voderholzer, U., Riemann, D. (2011). Sleep-related memory consolidation in primary insomnia. *J. Sleep Res.*, 20, 129-36.
- Norman, K.A., O'Reilly, R.C. (2003). Modeling hippocampal and neocortical contributions to recognition memory: a complementary-learning-systems approach. *Psychol. Rev.*, 110, 611-646.
- Norman, K.A. (2006). Declarative memory: sleep protects new memories from interference. *Curr. Biol.*, 16, 596-597.
- O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Dupret, D., Csicsvari, J. (2010). Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends Neurosci.*, 33, 220-229.
- Oswald, I. (1980). Sleep as restorative process: human clues. *Prog. Brain Res.*, 53, 279-288.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J.S., Hallett M. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol.*, 34, 594-602.
- Patel, S.R., Hu, F.B. (2008). Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*, 16, 643-653.
- Pavlidis, C., Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci.*, 9, 2907-2918.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 12, 111-124.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44, 535-545.
- Plihal, W., Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.*, 9, 534-547.
- Plihal, W., Born, J. (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, 10, 2741-2747.
- Qin, Y.L., McNaughton, B.L., Skaggs, W.E., Barnes, C.A. (1997). Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 352, 1525-1533.
- Rasch, B., Born, J. (2007). Maintaining memories by reactivation. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 17, 698-703.
- Rasch, B., Büchel, C., Gais, S., Born, J. (2007). Odor Cues During Slow-Wave- Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science*, 315, 1426-1429.

- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.*, 14, 123-140.
- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968). A manual standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Maryland: N.I.H Publication No. 204*.
- Ribeiro, S., Gervasoni, D., Soares, E.S., Zhou, Y., Lin, S.C., Pantoja, J., Lavine, M., Nicolelis, M.A. (2004). Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol.*, 2, 24.
- Riedel, G., Micheau, J., Lam, A.G., Roloff, E.L., Martin, S.J., Bridge, H., de Hoz, L., Poeschel, B., McCulloch, J., Morris, R.G. (1999). Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nat. Neurosci.*, 2, 898-905.
- Riemann, D., Berger, M., Vorderholzer, U. (2001). Sleep and depression - results from psychobiological studies: an overview. *Biol. Psychol.*, 57, 67-103.
- Roozendaal, B. (2000). 1999 Curt P. Richter award. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 213-238.
- Schabus, M., Hödlmoser, K., Pecherstorfer, T., Klösch, G. (2005). Influence of Midday Naps on Declarative Memory Performance and Motivation. *Somnologie*, 9, 148-153.
- Schenkein, J., Montagna, P. (2006). Self management of fatal familial insomnia. Part 1: what is FFI? *MedGenMed*, 8, 65.
- Schultes, B., Schmid, S., Peters, A., Born, J., Fehm, H.L. (2005). Sleep loss and the development of diabetes: a review of current evidence. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 113, 563-567.
- Scoville, W.B., Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurochem.*, 20, 11-21.
- Shiffrin, R.M., Ratcliff, R., Clark, S.E. (1990). List-strength effect: II. Theoretical mechanisms. *J. Exp. Psychol. Learn Mem. Cogn.*, 16, 179-195.
- Siapas, A.G., Wilson, M.A. (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, 21, 1123-1128.
- Siegel, J.M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437, 1264-1271.
- Skaggs, W.E., McNaughton, B.L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, 271, 1870-1873.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med. Rev.*, 5, 491-506.
- Squire, L.R., Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 93, 13515-13522.

- Stickgold, R., Hobson, J.A., Fosse, R., Fosse, M. (2001). Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, 294, 1052-1057.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437, 1272-1278.
- Stickgold, R., Walker, M.P. (2005). Memory consolidation and reconsolidation: What is the role of sleep? *Trends Neurosci.*, 28, 408-415.
- Sutherland, G.R., McNaughton, B. (2000). Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 10, 180-186.
- Tononi, G., Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 49-62.
- Tosini, G., Pozdeyev, N., Sakamoto, K., Iuvone, P.M. (2008). The circadian clock system in the mammalian retina. *Bioessays*, 30, 624-633.
- Tucker, M.A., Fishbein, W. (2008). Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep*, 31, 197-203.
- Tulving, E., Osler, S. (1968). Effectiveness of retrieval cues in memory for words. *Journal of Experimental Psychology*, 77, 593-601.
- Tulving, E., Psotka, J. (1971). Retroactive inhibition in free recall: Inaccessibility of information available in the memory store. *Journal of Experimental Psychology*, 87, 1-8.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40, 385-398.
- Tulving, E. (1999). Study of memory: Processes and systems. In: Foster JK, Jelicic M (eds). *Memory: Systems, process, or function. Debates in psychology*, 11-30. New York, NY, US: Oxford University Press
- Underwood, B.J. (1957). Interference and forgetting. *Psychological Review*, 64, 49-60.
- Van Cauter, E. (1990). Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm. Res.*, 34, 45-53.
- Van der Werf, Y.D., Altena, E., Schoonheim, M.M., Sanz-Arigita, E.J., Vis, J.C., De Rijke, W., Van Someren, E.J. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat. Neurosci.*, 12, 122-123.
- van Ormer, E.B. (1932). Retention after intervals of sleep and waking. *Arch. Psychol.*, 21, 1-49.
- Vertes, R.P. (2004). Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron*, 44, 135-148.

- Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, 427, 352-355.
- Walker, M.P., Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44, 121-133.
- Wilson, M.A., McNaughton, B.L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676-679.
- Wittchen, H.U., Krause, P., Höfler, M., Pittrow, D., Winter, S., Spiegel, B., Hajak, G., Riemann, D., Steiger, A., Pfister, H. (2001). NISAS-2000: The "Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study". Prevalence and interventions in primary care. *Fortschr. Med. Orig.*, 119, 9-19.
- Yaroush, R., Sullivan, M.J., and Ekstrand, B.R. (1971). Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *J. Exp. Psychol.*, 88, 361-366.

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

Tab. 1	Übersicht über die Schlafdauer und die Verteilung der Schlafstadien aller Probanden	S. 35
Tab. 2	Erinnerte Kartenpaare beim Lernen und der Abfrage	S. 41
Tab. 3	Getrennte Betrachtung der erinnerten Kartenpaare beim Lernen und Abfragen bei Probanden mit und ohne REM-Schlaf	S. 42
Tab. 4	Korrelationen von Lern- und Abfrageerfolg mit den verschiedenen Schlafstadien	S. 44
Tab. 5	Ergebnisse bei der Stanford-Schläfrigkeitsskala	S. 46
Tab. 6	Ergebnisse im Regensburger Wortflüssigkeitstest	S. 47
Tab. 7	Übersicht zu den Ergebnissen des Vigilanztests	S. 49
Tab. 8	Übersicht zu den Angaben im Fragebogen zur Befindlichkeit	S. 51

Abbildungen

Abb. 1	Hypnogramm mit prototypischer Schlafarchitektur	S. 9
Abb. 2	Darstellung der charakteristischen Konzentrationen von Acetylcholin, Noradrenalin und Serotonin im Wachzustand, REM-Schlaf und Tiefschlaf	S. 10
Abb. 3	Darstellung der typischen Konzentrationsverläufe von Cortisol und Wachstumshormon (GH) im Laufe einer Nacht	S. 11
Abb. 4	Gedächtnisklassifikation	S. 13
Abb. 5	Schema der systemischen Konsolidierung	S. 15
Abb. 6	Darstellung des Aktivitätsmusters hippocampaler „place cells“	S. 19
Abb. 7	Studiendesign	S. 26
Abb. 8	Verteilung der Elektroden bei der Polysomnographie	S. 31
Abb. 9	Versuchsablauf	S. 33
Abb. 10	Dauer im Schlafstadium 4 bei Probanden mit REM-Schlaf und Probanden ohne REM-Schlaf	S. 35

Abb. 11	Vergleich der erinnerten Kartenpaare im Lern-Durchgang des Memory-Spiels in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht.	S. 36
Abb. 12	Vergleich der erinnerten Kartenpaare im Lern-Durchgang des Memory-Spiels von Probanden mit REM-Schlaf gegenüber derer ohne REM-Schlaf.	S. 37
Abb. 13	Vergleich der erinnerten Kartenpaare beim Erlernen des Interferenz-Memory in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht.	S. 38
Abb. 14	Vergleich der erinnerten Kartenpaare beim Erlernen des Interferenz-Memory von Probanden mit REM-Schlaf gegenüber derer ohne REM-Schlaf.	S. 38
Abb. 15	Vergleich der erinnerten Kartenpaare bei der Abfrage des Memory-Spiels in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht.	S. 39
Abb. 16	Vergleich der erinnerten Kartenpaare bei der Abfrage des Memory-Spiels von Probanden mit REM- Schlaf gegenüber derer ohne REM-Schlaf.	S. 40
Abb. 17	Vergleich der erinnerten Kartenpaare bei der Abfrage des Memory-Spiels in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht bei Probanden ohne REM-Schlaf.	S. 40
Abb. 18	Vergleich der erinnerten Kartenpaare bei der Abfrage des Memory-Spiels in der Schlaf- gegenüber der Wachnacht bei Probanden mit REM-Schlaf.	S. 41
Abb. 19	Korrelation zwischen der Tiefschlafdauer der Probanden und den erinnerten Kartenpaaren in der Abfrage des Memory-Spiels, aufgeteilt nach Probanden mit REM-Schlaf und Probanden ohne REM-Schlaf	S. 43

7.2 Probanden Selbstauskunft und rechtlicher Hinweis

Studienbezeichnung: Reaktivierung

Doktorand/-in Simon Biggel Tel.: _____

Probandenhonorar _____

Versuchsdatum (letzter Termin): _____

Probandeninformation (Bitte in Druckbuchstaben ausfüllen)

Name,
Vorname _____ Geburtsdatum: _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel.: _____

Kontonr.: _____ BLZ: _____

Hiermit versichere ich, dass ich freiwillig an dieser Studie teilnehme, wobei ich mir vorbehalte, meine Mitwirkung jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden. In diesem Fall werde ich für meine Teilnahme anteilmäßig bezahlt.

Ich wurde über den Inhalt, die Vorgehensweise und die Risiken der Studie in verständlicher Form aufgeklärt. Darüber hinaus habe ich eine Kopie der Probandeninformationen erhalten. Meine Fragen wurden ausreichend und verständlich beantwortet. Ich hatte genügend Zeit, mich gegen eine Teilnahme an der Studie zu entscheiden und willige hiermit in diese ein.

Ich habe in den letzten zwei Monaten an keinem anderen Experiment teilgenommen, bei dem mir Medikamente verabreicht wurden und nehme auch zurzeit keine Medikamente ein. Sollte sich dies während meiner Teilnahme am Experiment ändern, werde ich den Versuchsleiter sofort davon unterrichten.

Hiermit nehme ich zur Kenntnis, dass im Rahmen dieser Studie, an der ich als Proband für das oben aufgeführte Honorar teilnehme, folgende meiner Daten elektronisch gespeichert und verarbeitet werden, wobei studienbezogene Messungsdaten in pseudoanonymisierter Form gespeichert werden:

1. Name, Vorname
2. Geburtsdatum
3. Adresse
4. Kontaktmöglichkeiten
5. Studienbezogene Messungsdaten

- ☐ **Ja**, ich möchte für weitere Studien als Proband fungieren, und meine Daten in das Zentralregister der Neuroendokrinologie eintragen lassen.
- ☐ **Nein**, ich möchte nicht an anderen Studien teilnehmen.

7.3 Fragebogen zu Probandendaten

Lübeck, den _____ Unterschrift: _____

Fragebogen zu Probandendaten

- Code:
- Datum:
- Bedingung: Schlaf Wach
- Eingewöhnungsnacht: Datum _____ bei früherem Experiment
- Alter:
- Geschlecht: w m
- Brillenträger: ja nein
- Nichtraucher: ja nein
- Größe:
- Gewicht:
- Beruf/Studienfach:
- Gesundheit heute?
- Medikamente/Drogen heute?
- Nachtarbeit in letzten 6 Wochen?
- Wann zum letzten Mal Kaffee oder Cola getrunken?
- Heute besonderen Stress gehabt?
- Zu welcher Uhrzeit normalerweise abends zum Schlafen ins Bett?
- Wieviel Stunden Schlaf normalerweise pro Nacht?
- Üblicherweise auch Schlaf tagsüber? Wenn ja, wann, wie viel?
- Zu welcher Uhrzeit letzte Nacht zum Schlafen ins Bett?
- Wann heute aufgestanden?
- Wieviel Stunden Schlaf letzte Nacht?
- Heute Schlaf tagsüber? Wenn ja, wann, wie viel?
- Vorherige Schlafexperimente mitgemacht? Wenn ja, wann, welche, bei wem?
- Besonderheiten:

7.4 Regensburger Wortflüssigkeitstest

RWT	Untertest:	K-Wörter	B-Wörter
Probanden-Code:			
Datum:			
Uhrzeit:			

Bei dieser Aufgabe sollen Sie innerhalb von 2 Minuten möglichst viele verschiedene Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben aufschreiben, den Ihnen der Versuchsleiter nennen wird. Dabei dürfen Sie keine Wörter mehrfach nennen, keine Eigennamen benutzen (z.B. Paris oder Peter wäre falsch) und die Wörter dürfen nicht mit dem gleichen Wortstamm anfangen (z.B. Sport, Sportplatz, Sportschuhe wäre falsch). Bitte versuchen Sie möglichst schnell viele verschiedene Wörter aufzuschreiben.

RWT

Untertest:

P-Wörter

M-Wörter

Probanden-Code:

Datum:

Uhrzeit:

Bei dieser Aufgabe sollen Sie innerhalb von 2 Minuten möglichst viele verschiedene Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben aufschreiben, den Ihnen der Versuchsleiter nennen wird. Dabei dürfen Sie keine Wörter mehrfach nennen, keine Eigennamen benutzen (z.B. Paris oder Peter wäre falsch) und die Wörter dürfen nicht mit dem gleichen Wortstamm anfangen (z.B. Sport, Sportplatz, Sportschuhe wäre falsch). Bitte versuchen Sie möglichst schnell viele verschiedene Wörter aufzuschreiben.

7.5 Fragebogen zur Befindlichkeit

Fragebogen zur Befindlichkeit

Proband:

Alter: m ☐ w ☐

Bedingung:

Uhrzeit:

Fragen zur aktuellen Befindlichkeit

Ich fühle mich jetzt gerade ...

- | | gar nicht | | | | sehr |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • schläfrig | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • aktiviert | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • angespannt | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • müde | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • gelangweilt | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • motiviert | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| • konzentriert | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

7.6 Stanford Schläfrigkeitsskala

Stanford Schläfrigkeitsskala

Probanden - Code:

Uhrzeit:

Dies ist ein kurzer Fragebogen, um zu erfassen wie munter Sie sich fühlen. Bitte schätzen Sie ein, wie Sie sich jetzt im Moment fühlen, indem Sie die jeweilige Zahl ankreuzen (es ist nur ein Kreuz möglich)!

Grad der Schläfrigkeit	Einschätzung
Ich fühle mich aktiv, vital, aufmerksam und hellwach	1
Ich funktioniere sehr gut, aber nicht mit Spitzenleistung; ich kann mich konzentrieren	2
Ich bin wach, aber entspannt; ich kann reagieren, bin aber nicht voll aufmerksam	3
Ich bin etwas müde, fühle mich schlapp	4
Ich fühle mich müde und verlangsamt; habe keine Lust mehr wach zu bleiben	5
Ich fühle mich schläfrig, benebelt; kämpfe mit dem Schlaf; würde mich lieber hinlegen	6
Ich kann nicht länger gegen den Schlaf ankämpfen, werde bald einschlafen; habe traumähnliche Gedanken	7
Schlafen	X

7.7 Veröffentlichung der Arbeitsergebnisse

Die Daten der vorliegenden Studie wurden als Teil eines Manuskripts zur Veröffentlichung eingereicht.

Offline consolidation of memory depends on time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations

Susanne Diekelmann^{1,2*}, Simon Biggel¹, Björn Rasch³ & Jan Born^{1,2}

¹ University of Lübeck, Department of Neuroendocrinology, Ratzeburger Allee 160, Hs 50.1, 23538 Lübeck, Germany

² University of Tübingen, Department of Medical Psychology and Neurobiology, Gartenstraße 29, 72074 Tübingen, Germany

³ University of Zürich, Division of Biopsychology, Binzmühlstrasse 14 Box 05, 8050 Zürich, Switzerland

* Corresponding author. Address correspondence:

University of Lübeck, Department of Neuroendocrinology,

Ratzeburger Allee 160, Hs 50.1, 23538 Lübeck, Germany

Tel.: +49-451-5004602

Fax: +49-451-5003640

Email: diekelmann@kfg.uni-luebeck.de

Key words: Slow wave sleep, slow oscillations, memory consolidation, reactivation, odor

Memory representations are spontaneously reactivated during slow-wave sleep (SWS), and these reactivations cause a beneficial effect of sleep on memory. Memory reactivations can also be externally triggered during sleep by associated cues which enhance the sleep-dependent memory consolidation process. Here, we compared in humans the influence of (i) spontaneous reactivations during sleep periods of 40 minutes and (ii) of 90 minutes and (iii) of externally triggered reactivations by an associated odor cue during a 40-minutes sleep period on the consolidation of previously learned hippocampus-dependent visuo-spatial memories. We show that external reactivation by an odor cue during the 40-minutes sleep period enhanced memory stability to the same extent as 90 minutes of sleep without odor reactivation. In contrast, 40 minutes of sleep without external reactivations were not sufficient to benefit memory. In the 90-minutes sleep condition, memory enhancements correlated with the amount of SWS and average slow oscillation activity during Non-rapid eye movement (NonREM) sleep, and were independent of the presence or absence of REM sleep. These results suggest that the efficacy of endogenous hippocampus-dependent memory consolidation depends on the duration of SWS and associated slow oscillation activity. External reactivation cues can accelerate the consolidation process even during shorter sleep episodes.

1 Introduction

Sleep is known to support the consolidation of previously learned information (Diekelmann and Born, 2010; Maquet, 2001; Stickgold, 2005). This beneficial effect of sleep on consolidation processes has been proposed to rely on covert reactivations of newly encoded memory representations during off-line periods (O'Neill, Pleydell-Bouverie, Dupret, and Csicsvari, 2010; Sutherland and McNaughton, 2000). Neuronal circuits that were activated during prior learning become re-activated during subsequent sleep expressing similar firing patterns as during the prior learning experience (Ji and Wilson, 2007; Peyrache, Khamassi, Benchenane, Wiener, and Battaglia, 2009; Wilson and McNaughton, 1994). Such memory reactivations occur preferentially during slow-wave sleep (SWS) and have been proposed to underlie the gradual redistribution of new memory representations from the hippocampus to neocortical sites for long-term storage (Buzsaki, 1998; Diekelmann and Born, 2010; McClelland, McNaughton, and O'Reilly, 1995). Neocortical <1 Hz slow oscillations have been identified to play a causal role in this process presumably by synchronizing sleep spindles and hippocampal sharp-wave ripples as a mechanism that facilitates the redistribution of reactivated memory information from the hippocampus to neocortical circuitry (Ayoub, Molle, Preissl, and Born, 2012; Huber, Ghilardi, Massimini, and Tononi, 2004; Marshall, Helgadottir, Molle, and Born, 2006; Molle, Eschenko, Gais, Sara, and Born, 2009). While there is good evidence for these SWS-associated mechanisms, it is not clear how rapid eye movement (REM) sleep contributes to hippocampus-dependent memory consolidation. It has been suggested that sleep optimally supports memory by the cyclic succession of SWS and REM sleep (Giuditta, 1985; Stickgold, Whidbee, Schirmer, Patel, and Hobson, 2000), with REM sleep possibly providing synaptic consolidation of memory traces that have been reactivated and reorganized during previous SWS (Diekelmann and Born, 2010; Rasch and Born, 2007).

Memory reactivations during sleep do not only occur spontaneously but can also be externally triggered, for example using associated odor cues or sounds (Guerrien, Dujardin, Mandai, Sockeel, and Leconte, 1989; Rasch, Buchel, Gais, and Born, 2007; Rudoy, Voss, Westerberg, and Paller, 2009). Reactivation by an associated odor cue, specifically during SWS, resulted in enhanced memory recall after a full night of sleep (Rasch et al., 2007). Moreover, odor cue-induced reactivations effectively transformed memory representations into a stable state in which they were resistant against interference learning already after a short sleep period of only 40 minutes (Diekelmann, Buchel, Born, and Rasch, 2011). However, whereas the reactivations driven externally by the odor cue robustly enhanced memory stability within 40 minutes of sleep, this short sleep period per se, i.e., without externally triggering reactivations, was found to be insufficient to benefit memory consolidation (Diekelmann et al., 2011), suggesting that memory consolidation during SWS with spontaneous reactivations might be a process that gradually evolves in time and may be accelerated by externally triggered reactivations.

In the present study, we sought to specify the relation between the natural benefit of sleep based on endogenous reactivations and the memory improvement induced by external reactivation cues presented during sleep. We compared sleep periods of 40 and 90 minutes duration without external reactivations, and a sleep period of 40 minutes with external odor reactivation on the consolidation of hippocampus-dependent visuo-spatial memories acquired before the sleep period. We further aimed at identifying neurophysiological determinants underlying sleep's memory benefit in the different conditions, specifically focusing on the role of SWS and REM sleep as well as of slow oscillation activity and sleep spindles.

2 Materials and Methods

2.1 Participants

A total of 30 healthy non-smoking subjects (18 females) with a mean age ($\pm$ SD) of 22.3 ± 3.2 yrs (range: 18-29 yrs) participated in the experiments. All subjects had regular sleep-wake cycles (≥ 6 hours sleep per night) and no shift work for at least six weeks prior to the experiments. All participants reported no history of any neurological, psychiatric or endocrine disorder and did not take any medication at the time of the experiments.

Ingestion of caffeine and alcohol was not allowed on experimental days. Prior to experimental nights, subjects spent one adaptation night in the sleep laboratory under the conditions of the experiment including the placement of electrodes. The participants gave written informed consent and were paid for participation. The study was approved by the local ethics committee of the University of Lübeck.

2.2 Design and procedures

Subjects participated either in the '40-minutes group' ($n = 16$), the '90-minutes group' ($n = 14$) or in the '40-minutes odor cued group' ($n = 12$, data from this group are adapted from Diekelmann et al., 2011). In all groups, subjects took part in two experimental conditions, i.e., a sleep and a wake condition for the '40-minutes group' and the '90-minutes group' and an odor and vehicle condition for the '40-minutes odor cued group', according to a balanced within-subject crossover design (see Figure 1 for an overview of experimental design and procedures). In the 40-minutes group, participants arrived at the laboratory at 21:30 h. In the sleep condition, then electrodes were attached for polysomnographic recordings. Learning of the experimental object-location task started (in the sleep and the wake condition, respectively) at 22:15 h, after subjects had completed a vigilance task and subjective sleepiness ratings. In the sleep condition, subjects then went to bed at 23:00 h and were allowed to sleep for about 40 minutes. After awakening, subjects learned an

interference object-location task. Interference learning was introduced to probe memory stability, rather than simple memory recall, for reasons of comparability with our previous study (Diekelmann et al., 2011) and because this procedure has proven most effective in uncovering sleep's beneficial effect on hippocampus-dependent memory (Ellenbogen, Hulbert, Jiang, and Stickgold, 2009; Ellenbogen, Hulbert, Stickgold, Dinges, and Thompson-Schill, 2006). Recall of the original object-location task was tested 30 minutes later. Finally, subjects completed the vigilance task and the subjective sleepiness ratings again. In the wake condition, subjects followed the same experimental setup but stayed awake during the retention interval and were allowed to read, watch TV and play simple games. Procedures in the 90-minutes group were exactly the same as in the 40-minutes group, with the only exception that the retention interval, and in the sleep condition the sleep interval, was about 90 minutes. Subjects in the odor-cued group followed exactly the same experimental procedures as subjects in the 40-minutes sleep condition, except that learning took place in the presence of an odor and during the subsequent sleep period, subjects were again presented with the odor or odorless vehicle for about 20 minutes during SWS (see Diekelmann et al., 2011).

2.3 Object-location task

The two-dimensional (2D) object-location memory task was applied as described before (Diekelmann et al., 2011; Rasch et al., 2007). This task resembles the game “concentration” and requires subjects to learn the locations of 15 card pairs showing colored pictures of different animals and everyday objects. The locations of all 30 cards (gray squares representing the “back” of the cards) are geometrically ordered in a checkerboard-like fashion (5×6 matrix). For the subject's two experimental conditions, two different versions of the task were set up using different pictures and different locations. The order of versions was balanced across subjects. At learning, the first card of

each card pair was presented alone for one second followed by the presentation of both cards for three seconds. After an inter-stimulus interval of three seconds, the next card pair was presented in the same way. The whole set of card pairs was presented twice in different orders. Immediately after these two runs, recall of the spatial locations was tested using a cued recall procedure, i.e., the first card of each pair was presented and the subject had to indicate the location of the second card with a computer mouse. Visual feedback was given in each case by presenting the second card at the correct location for two seconds independent of whether the response was correct or not. The cued recall procedure was repeated until the subject reached a criterion of 60% correct responses. At retrieval testing after the retention interval, the same cued recall procedure was used as during the learning phase but with only one recall trial. To indicate retention performance, the percentage of correctly recalled card locations at retrieval was calculated, with performance on the last run during learning (i.e., the criterion trial) set to 100%.

For interference learning, the same 2D object-location task with the same 15 card pairs as during original learning was used, with the only difference that the *second* card of each pair was presented at a *different location* (resembling an A-B, A-C interference learning paradigm with A, B and C representing the locations). The interference learning procedure was identical to learning of the original 2D object-location task, i.e., all card pair locations were shown twice in random order, followed by an immediate cued recall test. However, unlike during original learning, there was only one cued recall trial for all subjects (i.e., no learning criterion to ensure comparable sensory interference). For the participant's two experimental conditions, two versions of the interference learning task were designed corresponding to the two versions of the original 2D object-location task.

2.4 Vigilance performance, subjective sleepiness and polysomnographic recordings

Before the learning phase and after retrieval testing subjects performed a vigilance task to test general alertness. In this task, a red dot randomly appeared at the left or right side of a computer screen every 2-10 seconds and participants had to respond as quickly as possible by pressing the corresponding left or right button. Subjects additionally rated their subjective sleepiness on the Stanford Sleepiness Scale ranging from 1 (“feeling active, vital, alert, or wide awake”) to 7 (“no longer fighting sleep, sleep onset soon; having dream-like thoughts”).

Sleep was recorded by standard polysomnography including electroencephalographic (EEG), electromyographic and electrooculographic recordings. EEG was recorded from two scalp electrodes (C3, C4, according to the International 10-20 System) and a nose reference. EEG signals were filtered between 0.15-35 Hz and sampled at 200 Hz. Polysomnographic recordings were scored offline by two experienced technicians according to standard criteria as wake, sleep stages 1, 2, 3, 4, and REM sleep, with sleep stages 3 and 4 defining SWS (Rechtschaffen and Kales, 1968). For power spectral analysis, all epochs with artifacts and arousals were rejected semi-automatically (movement artifacts in the EMG exceeding $\pm 50 \mu\text{V}$ followed by visual inspection). Slow oscillation activity and spindle activity was calculated using Fast Fourier Transformation (FFT), applied to successive 10-sec epochs (tapered Hanning windows) of all artifact- and arousal-free epochs of NonREM sleep stages 2, 3 and 4 according to the sleep scores. Slow oscillation activity was defined by the mean power density within the 0.7-1.2 Hz frequency band and spindle activity was defined by the mean power density within the 11-15 Hz frequency band. Data were collapsed across both recording sites (C3, C4) and averaged across the entire sleep period. Additionally, three subsequent 20-minute intervals of NonREM sleep (i.e., the first, second, and third 20 minutes of NonREM sleep) were analyzed separately in the 90-minutes sleep group.

2.5 Statistical analyses

Data were analyzed using analyses of variance (ANOVA) and paired and unpaired *t*-Tests. Pearson's correlation coefficients were used to calculate correlations. The level of significance was set to $P = 0.05$.

3 Results

3.1 Sleep data

As expected, subjects in the 90 minutes sleep group slept significantly longer than subjects in the 40 minutes sleep group and also displayed greater amounts of stage 2 sleep, SWS, and REM sleep (see Table 1 for detailed sleep data). Subjects in the 40-minutes sleep group slept on average 36.1 ± 2.3 minutes including 17.0 ± 1.1 minutes of SWS. None of the subjects displayed any REM sleep. In the 90-minutes sleep group, subjects obtained on average 98.6 ± 4.1 minutes of sleep, which included 40.4 ± 4.0 minutes of SWS and 2.9 ± 1.5 minutes of REM sleep. Importantly, half of the subjects in the 90-minutes sleep group displayed REM sleep ($n = 7$; 5.9 ± 2.5 minutes), whereas the other half had no REM sleep (see below).

3.2 Memory performance

Comparison of recall performance in the 40-minutes and 90-minutes groups (with the between subject factor '40 min/90 min' and the within subject factor 'sleep/wake') revealed that sleep benefited the consolidation of memories after 90 minutes but not after 40 minutes of sleep ($F(1,28) = 8.85$, $P = 0.006$, for the interaction '40 min/90 min $\times$ sleep/wake'; Figure 2A). Subjects remembered $78.42 \pm 6.10\%$ of the learned card locations when they were allowed to sleep for about 90 minutes, whereas recall performance was only $51.95 \pm 4.26\%$ if the 90 min retention interval was filled with a comparable amount of wakefulness ($P < 0.001$). In contrast, after 40 minutes of sleep, recall performance of

subjects in the sleep condition was not superior to the wake condition, with subjects remembering $57.50 \pm 3.63\%$ and $54.19 \pm 5.15\%$ of the learned card locations in the sleep and wake condition, respectively ($P > 0.50$). The 40-min and 90-min wake groups did not differ in memory performance ($P > 0.70$), excluding any effect of time-depending memory decay during wakefulness. Thus, whereas 40 minutes of sleep were not sufficient to provide a significant boost for card-pair memories as compared to 40 minutes of wakefulness, a 90-minutes sleep period significantly enhanced respective memory consolidation providing increased memory stability against interference.

Re-exposure of the odor during SWS in the ‘40-min odor cued group’ resulted in a significantly increased memory performance in the odor compared to the vehicle condition: subjects remembered $84.18 \pm 4.68\%$ after odor re-exposure but only $60.80 \pm 4.24\%$ in the vehicle condition ($P = 0.001$; Figure 2B). Comparison of the memory improvement after 40 minutes of sleep in the presence of odor reactivation with the improvement observed after 90 minutes of sleep (without odor presentation) revealed well comparable performance boosts. Subjects of the 90-minutes sleep group remembered $78.42 \pm 6.10\%$ of the learned card locations and subjects of the odor cued group with 40 min sleep remembered $84.18 \pm 5.21\%$ ($P > 0.40$). The enhancement by odor cuing during 40 minutes sleep (with reference to 40 minutes of sleep with vehicle presentation, $+23.38 \pm 5.48\%$) was also well comparable to the enhancement by sleep in the 90-minutes group (with reference to recall after the corresponding wake retention interval, $+26.47 \pm 6.25\%$, $P > 0.70$), and significantly larger than the marginal (non-significant) sleep improvement in the 40-minutes group without odor reactivation (with reference to recall after the respective wake retention interval, $+3.30 \pm 4.81\%$, $P = 0.01$). This pattern of results suggests that odor reactivation during the 40-minutes sleep period accelerated sleep-dependent consolidation processes leading to a memory improvement after 40 minutes of sleep that, in the absence

of reactivations triggered by external stimulation, does not develop until after 90 minutes of sleep.

3.3 Correlations between memory performance and sleep parameters

To specify mechanisms underlying the observed memory benefits of sleep, correlational analyses were performed between memory performance and the time spent in each sleep stage as well as between memory performance and power density in the slow oscillation (0.7-1.2 Hz) and the spindle frequency band (11-15 Hz). In the 90-minutes sleep group, recall performance (in percent of learning) correlated positively with the time in SWS ($r = 0.65$, $P = 0.01$; Figure 3), specifically with time in stage 4 sleep ($r = 0.52$, $P = 0.056$), and negatively with time spent in sleep stage 2 ($r = -0.60$, $P = 0.02$). These correlations remained significant also when controlling for learning performance prior to sleep using a partial correlation (SWS: $r_p = 0.68$, $P = 0.01$; stage 4 sleep: $r_p = 0.62$, $P = 0.025$). Recall of card locations in the 90-minutes group was further correlated with slow oscillation activity during the second 20-minute interval of NonREM sleep ($r = 0.55$, $P = 0.042$; Figure 3). Again, this correlation remained significant when learning performance was controlled for in a partial correlation ($r_p = 0.56$, $P = 0.045$). Similar correlations between recall and slow oscillation activity for the first and third 20-minute intervals as well as for the entire NonREM sleep period failed to reach significance ($r < 0.44$, $P > 0.12$). Spindle activity was not correlated to recall performance, nor were there any other significant correlations between memory performance, time spent in single sleep stages, slow oscillation activity, and spindle activity in the 40 min sleep group or the 40 min odor cued group.

3.4 The role of REM sleep

Apart from the difference in time spent in SWS, the 90-minutes and 40-minutes sleep groups differed with regard to REM sleep. Whereas none of the subjects of the 40-minutes

group displayed any REM sleep, half of the 90-minutes sleep subjects showed at least a minimal amount of REM sleep. As it has previously been proposed that memory benefits optimally from sleep when REM sleep follows SWS (Diekelmann and Born, 2010; Ficca and Salzarulo, 2004; Giuditta, 1985; Stickgold et al., 2000) , we directly tested this hypothesis. We conducted an additional analysis on recall of the learned card locations comparing the subgroups of subjects in the 90-minutes sleep group who displayed REM sleep and those who did not (with the ANOVA group factor 'REM/no REM' and the within subject factor 'sleep/wake').

Recall performance was not influenced by whether or not the sleep period contained REM sleep. Subjects who were allowed to sleep after learning performed generally better than subjects who stayed awake (main effect 'sleep/wake', $P < 0.001$) with this effect being independent of the presence or absence of REM sleep (main effect 'REM/no REM', $P > 0.35$; interaction 'sleep/wake $\times$ REM/no REM', $P > 0.25$; Figure 4). The beneficial effect of sleep was even numerically greater in subjects without any REM sleep (no REM: sleep $85.78 \pm 8.46\%$, wake $52.55 \pm 6.26\%$, $P = 0.005$; REM: sleep $71.05 \pm 8.46\%$, wake $51.36 \pm 6.26\%$, $P = 0.089$) which, however, could also be related to the fact that the subjects without REM sleep showed greater amounts of stage 4 sleep (no REM: 19.8 ± 6.0 min, REM: 4.6 ± 2.7 min, $P = 0.04$). All other sleep parameters were well comparable between subjects who did and did not display REM sleep (all $P > 0.10$).

3.5 Learning performance and control variables

Learning performance was overall well comparable between conditions in the 40-minutes ($P > 0.10$) as well as in the 90-minutes group ($P > 0.40$; Table 2). Sleep and wake conditions differed, however, in interference learning: Subjects in the sleep conditions who learned the interference task after awakening, performed worse at interference learning as compared to the wake conditions (number of card locations: 40-minutes group, sleep 6.13

± 0.44 , wake 8.75 ± 0.51 , $P < 0.001$; 90-minutes group, sleep 5.79 ± 0.83 , wake 7.43 ± 0.63 , $P = 0.059$; Table 2). Importantly however, interference learning was not correlated to recall of the originally learned card locations, neither in the 40-minutes group (sleep $r = -0.22$, $P > 0.40$; wake $r = 0.08$, $P > 0.70$) nor in the 90-minutes group (sleep $r = -0.28$, $P > 0.30$; wake $r = -0.37$, $P > 0.15$). Furthermore, interference learning was well comparable between the odor and vehicle conditions in the 40-minutes sleep odor cued group despite a highly significant difference in recall performance (number of card locations at interference learning: odor 5.50 ± 0.85 , vehicle 5.75 ± 0.84 , $P > 0.70$). Collectively, this evidence excludes a direct relationship between encoded interference and recall of the original object-location task. The two subgroups of the 90-minutes sleep group, i.e., with and without REM sleep, did not differ with respect to learning performance ($P > 0.30$) and interference learning ($P > 0.40$).

In order to control for general alertness and attention, subjects performed on a vigilance task and rated their subjective sleepiness on the Stanford Sleepiness Scale before learning and after retrieval testing. Vigilance (reaction times) as well as sleepiness did not significantly differ between the sleep and wake conditions at learning as well as at retrieval testing for both the 40-minutes and 90-minutes group (Table 3), except that subjects in the 40-minutes condition reported slightly higher sleepiness than in the respective wake control condition at retrieval testing ($P = 0.022$). The two subgroups with and without REM sleep did not differ in vigilance and subjective sleepiness at learning and retrieval (Table 3).

4 Discussion

We here show that the duration of sleep and externally triggered reactivations during sleep influence behavioral benefits of sleep for hippocampus-dependent memories. Without external cuing of reactivations, 40 minutes of sleep were not sufficient to strengthen

memory consolidation, whereas in the presence of odor cued reactivations a sleep period of similar duration robustly enhanced memory stability. Interestingly, a sleep period of 90 minutes duration without odor reactivation facilitated memory consolidation to the same extent as 40 minutes of sleep with odor reactivation. Sleep's supportive effect in the 90-minutes sleep group was associated with time spent in SWS and average power in the slow oscillation frequency band. Yet, the memory effects were independent of the presence or absence of at least a minimal amount of REM sleep.

Our findings indicate that the beneficial effect of sleep on hippocampus-dependent memory consolidation is a process that gradually evolves with time asleep, depending specifically on the amount and intensity of SWS. The process takes about 90 minutes to spontaneously develop, but can also be accelerated by reactivations induced through associated odor cues. Previous results remained inconclusive with regard to the amount of sleep that is needed to support hippocampus-dependent memory consolidation (Diekelmann, Wilhelm, and Born, 2009). Some studies observed better memory performance after midday naps with sleep durations of 45 to 120 minutes and even after an ultra-short nap of only 6 minutes (Gorfine, Yeshurun, and Zisapel, 2007; Lahl, Wispel, Willigens, and Pietrowsky, 2008; Schoen and Badia, 1984; Tucker, Hirota, Wamsley, Lau, Chaklader, and Fishbein, 2006), whereas other studies found no effects of 45 minutes naps (Backhaus and Junghanns, 2006; Diekelmann et al., 2011). Basically, two different models are conceivable of how sleep duration could affect memory consolidation: Sleep might support memory progressively with an increase in absolute sleep time leading to a proportional increase in memory performance. On the other hand, there might be a threshold amount of sleep needed to boost memory consolidation in an all or none manner, with additional sleep having no further beneficial effect (Diekelmann et al., 2009). Our findings suggest a combination of both, with the critical variable not being sleep duration per se but rather the amount and intensity of SWS. We found that recall performance after

90 minutes of sleep (including ~40 minutes of SWS) was correlated to the time spent in SWS (especially in deepest stage 4 sleep), whereas no such correlation was observed in the 40-minutes sleep group having obtained only ~17 minutes of SWS. This pattern of results suggest that, in a first step, a specific amount of SWS is needed for the effect on memory consolidation to emerge (~20 minutes), and in a second step, upon reaching this threshold, greater amounts of SWS lead to further strengthening of memories. However, since we compared sleep lengths of 40 and 90 minutes only, further studies will have to show whether longer periods of sleep, and especially longer periods of SWS, promote additional memory improvements.

Further support for the critical role of SWS in the process of hippocampus-dependent memory consolidation comes from our finding that the sleep-dependent facilitation of memory was specifically associated with the power in the slow oscillation frequency band. Slow oscillations hallmark SWS and play a central role for hippocampus-dependent memory consolidation (Buzsaki, 1998; Diekelmann and Born, 2010). Slow oscillation activity has been shown to be associated with overnight memory improvement (Wilhelm, Diekelmann, Molzow, Ayoub, Molle, and Born, 2011) and electrical stimulation of slow oscillations enhanced sleep-dependent consolidation of hippocampus-dependent declarative memories (Marshall et al., 2006). Interestingly, the correlation between memory performance and slow oscillation activity in the present study was strongest during the second 20-minute interval of NonREM sleep, which corresponds to the interval that includes approximately the first 20 minutes of SWS. This time interval also corresponds to the time period of odor presentation in the odor-cued group. Moreover, the memory improvement seen after 90 minutes of sleep was well comparable to the improvement after 40 minutes of sleep with odor reactivation, suggesting that the odor facilitated reactivation processes thereby accelerating memory consolidation to the level normally seen only after 90 minutes of sleep. It is tempting to speculate that the second 20-

minute interval of NonREM sleep reflects a critical time window for consolidation processes during which a redistribution of fresh memory traces from hippocampal to neocortical networks is initiated. Such process might then continue during the following sleep period and, in the case of odor-cued reactivations, is accelerated so that a substantial memory benefit is achieved already after 40 minutes of sleep. The hippocampo-to-neocortical redistribution of memory information has been shown to be driven by the slow oscillations which synchronize hippocampal sharp-wave/ripples and thalamo-cortical spindle activity thereby promoting synaptic plastic changes in neocortical networks (Ayoub et al., 2012; Buzsaki, 1998; Molle, Marshall, Gais, and Born, 2002; Steriade, 2003). Thus, slow oscillation activity during the short sleep periods examined here, might lead at least to a partial redistribution of fresh memories to the neocortical network, so that these memories are less susceptible to interference by materials subsequently encoded into the hippocampus (Kuhl, Shah, Dubrow, and Wagner, 2010).

Considering that the second 20-minute interval of NREM sleep appears to be most important for the initiation of consolidation processes, it is surprising that we found no correlation between SWS (or slow oscillation power) and memory performance in the 40 minutes sleep group and the 40 minutes odor reactivation group. It could be speculated that the correlation between slow oscillation power (or SWS) and memory performance is only observed in the case that a memory improvement originated from endogenous reactivations being critically dependent on slow oscillations, like in the 90 minutes sleep group. Thus, in the 40 min group (without reactivation) there was actually no memory improvement and in the 40 minutes odor reactivation group the missing correlation might reflect that reactivations were induced by external cues directly facilitating hippocampo-to-neocortical memory redistribution without a concurrent increase in SWS or slow oscillation power. A similar explanation might hold for the finding that there was also no correlation between memory improvement and spindle activity, although spindles have likewise been identified

to play a role in the hippocampo-neocortical dialogue during sleep (Fogel and Smith, 2011; Gais, Molle, Helms, and Born, 2002; Molle, Bergmann, Marshall, and Born, 2011). Sleep spindles are known to preferentially occur during the slow oscillation up-states (Molle et al., 2002; Steriade, 2003). Thus, rather than spindle power per se, the timing of spindles may be critical for the memory effect. Spindles might become more effectively entrained to the slow oscillations with increased slow oscillation power (Molle et al., 2011).

The strengthening effect of sleep on hippocampus-dependent memory was independent of the presence or absence of at least a minimal amount of REM sleep. Memory was enhanced in the 40 minutes sleep group with odor reactivation despite the absence of REM sleep in this group and, after 90 minutes of sleep, memory performance was even descriptively higher in the subgroup without any REM sleep. These findings appear to contradict the sequential hypothesis, posing that sleep's beneficial effect essentially relies on the cyclic succession of both SWS and REM sleep (Ficca and Salzarulo, 2004; Giuditta, Ambrosini, Montagnese, Mandile, Cotugno, Grassi, and Vescia, 1995). However, our findings do not exclude any role of REM sleep for long-term memory storage. If SWS supports the fast initial redistribution of hippocampal memories to neocortical storage sites leading to an immediately reduced susceptibility to hippocampal interference, ensuing REM sleep might be important for the synaptic consolidation of these newly redistributed memories to preserve them for the long term (Diekelmann and Born, 2010; Rasch and Born, 2007; Walker and Stickgold, 2010). Also, the amount of REM sleep obtained in the REM sleep subgroup was rather small (only ~6 minutes), leaving open the possibility that longer REM sleep periods can provide a significant memory benefit. The small amounts of REM sleep and the small subject samples of our subgroups with and without REM sleep allow for only cautious conclusions with regard to the role of REM sleep, here.

It is to note that the sleep and wake conditions of our study differed in interference learning, indicating that, after sleep, the abilities to encode the interference card locations were diminished. It could be argued that the final recall of the originally learned card locations in the 90-minutes group was superior after sleep because in this condition encoding of the interference card locations was less strong resulting in less pronounced over-writing of the originally learned card locations. However, interference learning was not correlated to recall performance of the original learning task. Additionally, the sleep/wake difference in interference learning was even larger in the 40-minutes group despite well comparable recall performance of the original task. Conversely, interference learning was comparable in the 40-minutes odor reactivation group despite significantly different recall performance (Diekelmann et al., 2011). Overall, these observations exclude that the amount of interference learning directly affected subsequent recall of the original task.

Together, our results show that the consolidation of hippocampus-dependent memories, putatively based on spontaneous memory reactivations during sleep, is dose-dependent on the amount of sleep and is specifically associated with SWS and slow oscillation activity. These consolidation processes can be expedited by providing external reactivation cues during SWS.

Acknowledgments

The authors wish to thank Christina Petersen for help with data collection, Ines Wilhelm and Sabine Groch for fruitful discussions, and Lynn Nadel for helpful comments on an earlier version of this paper. This work was supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 654 “Plasticity and Sleep”).

Reference List

- Ayoub, A., Molle, M., Preissl, H., & Born, J. (2012). Grouping of MEG gamma oscillations by EEG sleep spindles. *Neuroimage.*, 59, 1491-1500.
- Backhaus, J., & Junghanns, K. (2006). Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Med.*, 7, 508-512.
- Buzsaki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J.Sleep Res.*, 7 Suppl 1, 17-23.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat.Rev.Neurosci.*, 11, 114-126.
- Diekelmann, S., Buchel, C., Born, J., & Rasch, B. (2011). Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nat.Neurosci.*
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med.Rev.*, 13, 309-321.
- Ellenbogen, J. M., Hulbert, J. C., Jiang, Y., & Stickgold, R. (2009). The sleeping brain's influence on verbal memory: boosting resistance to interference. *PLoS.ONE.*, 4, e4117.
- Ellenbogen, J. M., Hulbert, J. C., Stickgold, R., Dinges, D. F., & Thompson-Schill, S. L. (2006). Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. *Curr.Biol.*, 16, 1290-1294.
- Ficca, G., & Salzarulo, P. (2004). What in sleep is for memory. *Sleep Med.*, 5, 225-230.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 35, 1154-1165.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J.Neurosci.*, 22, 6830-6834.
- Giuditta, A. (1985). A sequential hypothesis for the function of sleep. Stuttgart: Fisher-Verlag.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi, Z. G., & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav.Brain Res.*, 69, 157-166.
- Gorfine, T., Yeshurun, Y., & Zisapel, N. (2007). Nap and melatonin-induced changes in hippocampal activation and their role in verbal memory consolidation. *J.Pineal Res.*, 43, 336-342.
- Guerrien, A., Dujardin, K., Mandai, O., Sockeel, P., & Leconte, P. (1989). Enhancement of memory by auditory stimulation during postlearning REM sleep in humans. *Physiol Behav.*, 45, 947-950.

-
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430, 78-81.
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat.Neurosci.*, 10, 100-107.
- Kuhl, B. A., Shah, A. T., Dubrow, S., & Wagner, A. D. (2010). Resistance to forgetting associated with hippocampus-mediated reactivation during new learning. *Nat.Neurosci.*, 13, 501-506.
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B., & Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J.Sleep Res.*, 17, 3-10.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294, 1048-1052.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-613.
- McClelland, J. L., McNoughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol.Rev.*, 102, 419-457.
- Molle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L., & Born, J. (2011). Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation - disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep*, in press.
- Molle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S. J., & Born, J. (2009). The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur.J.Neurosci.*, 29, 1071-1081.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J.Neurosci.*, 22, 10941-10947.
- O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Dupret, D., & Csicsvari, J. (2010). Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends Neurosci.*, 33, 220-229.
- Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., Wiener, S. I., & Battaglia, F. P. (2009). Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat.Neurosci.*, 12, 919-926.
- Rasch, B., & Born, J. (2007). Maintaining memories by reactivation. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 17, 698-703.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315, 1426-1429.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, Maryland: US Department of Health, Education, and Welfare - NIH.

-
- Rudoy, J. D., Voss, J. L., Westerberg, C. E., & Paller, K. A. (2009). Strengthening individual memories by reactivating them during sleep. *Science*, 326, 1079.
- Schoen, L. S., & Badia, P. (1984). Facilitated recall following REM and NREM naps. *Psychophysiology*, 21, 299-306.
- Steriade, M. (2003). The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci.*, 8, d878-d899.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437, 1272-1278.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J.Cogn Neurosci.*, 12, 246-254.
- Sutherland, G. R., & McNaughton, B. (2000). Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 10, 180-186.
- Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., Chaklader, A., & Fishbein, W. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol.Learn.Mem.*, 86, 241-247.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2010). Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution. *Nat.Rev.Neurosci.*
- Wilhelm, I., Diekelmann, S., Molzow, I., Ayoub, A., Molle, M., & Born, J. (2011). Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *J.Neurosci.*, 31, 1563-1569.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676-679.

Table 1 Sleep parameters

	40 minutes	90 minutes	P
TST	36.1 ± 2.3	98.6 ± 4.1	< 0.001
Wake	0.0 ± 0.0	5.2 ± 4.0	> 0.20
S1	4.0 ± 0.6	4.8 ± 0.7	> 0.35
S2	15.0 ± 1.7	44.9 ± 4.6	< 0.001
S3	12.3 ± 1.1	28.2 ± 3.0	< 0.001
S4	4.7 ± 1.2	12.2 ± 3.8	0.077
SWS	17.0 ± 1.1	40.4 ± 4.0	< 0.001
REM	0.0 ± 0.0	2.9 ± 1.5	0.066

Total sleep time (TST), time awake (Wake), sleep stage 1 (S1), sleep stage 2 (S2), sleep stage 3 (S3), sleep stage 4 (S4), slow-wave sleep (SWS, i.e., the sum of sleep stages 3 and 4), and rapid eye movement sleep (REM) in minutes. Means ± SEM are indicated. P-values are indicated for pair-wise comparisons between the 40-minutes and 90-minutes sleep groups.

Table 2 Performance on the object-location task

		Sleep	Wake	P
40 minutes				
Number of trials	Learning	1.31 ± 0.18	1.69 ± 0.28	> 0.10
Recalled card locations	Learning	10.38 ± 0.35	10.06 ± 0.28	> 0.50
	Retrieval	6.00 ± 0.44	5.44 ± 0.52	> 0.35
	Interference	6.13 ± 0.44	8.75 ± 0.51	< 0.001
90 minutes				
Number of trials	Learning	2.21 ± 0.33	1.93 ± 0.30	> 0.40
Recalled card locations	Learning	10.50 ± 0.44	10.43 ± 0.34	> 0.80
	Retrieval	8.29 ± 0.76	5.36 ± 0.44	0.004
	Interference	5.79 ± 0.83	7.43 ± 0.62	0.059

The task included a total of 15 card pair locations. Learning trials were repeated until participants reached a learning criterion of 60% correct responses. Number of trials to reach the criterion and absolute number of card locations recalled at learning (during the criterion trial) as well as at retrieval are indicated. Interference refers to the number of card locations recalled at learning of the interference task (after one learning trial). Means ± SEM are indicated. Right column indicates P-values for pair-wise comparisons of respective sleep and wake conditions.

Table 3 Vigilance performance and subjective sleepiness

	40 minutes			90 minutes		
	Sleep	Wake	P	Sleep	Wake	P
Learning						
Reaction time	354.2 ± 10.7	361.5 ± 13.5	> 0.35	354.9 ± 12.7	355.0 ± 11.5	> 0.90
Sleepiness	3.4 ± 0.2	2.9 ± 0.3	> 0.10	3.0 ± 0.2	3.1 ± 0.2	> 0.50
Retrieval						
Reaction time	375.6 ± 13.7	361.9 ± 13.9	> 0.18	383.4 ± 15.8	367.1 ± 10.4	0.081
Sleepiness	4.8 ± 0.3	4.1 ± 0.2	0.022	4.6 ± 0.4	4.7 ± 0.2	> 0.60

Vigilance performance (reaction time in ms) and subjective sleepiness (in the Stanford Sleepiness Scale) at learning and retrieval in the 40- and 90-minutes sleep groups. Means ± SEM are shown. P-values refer to pair-wise comparisons between respective sleep and wake conditions.

Figure legends

Figure 1 Experimental design and procedures. Subjects either participated in the 40-minutes group, the 90-minutes group, or the 40-minutes odor reactivation group, and each subject completed two conditions in counterbalanced order, i.e., sleep and wakefulness or odor and vehicle presentation. All subjects learned in the evening 15 card-pair locations of a 2D object-location task (for the 40-minutes odor reactivation group the odor was present during learning). After the retention interval, subjects learned an interference 2D object-location task consisting of the same card pairs as the original learning task but with the second card of each pair presented at a different location. Recall performance of the original learning task was tested 30 minutes later.

Figure 2 Recall performance after the 40-minutes and 90-minutes retention intervals. (A) While there was no sleep benefit for the 40 minutes period, recall performance was significantly higher after 90 minutes of sleep compared to wakefulness. (B) Odor reactivation during the 40 minutes sleep period (compared to a sleep vehicle control; data adapted from Diekelmann et al., 2011) improved memory performance to the same extent as 90 minutes of sleep without odor reactivation. Means $\pm$ SEM are shown. *** $P \leq 0.001$, ** $P < 0.01$

Figure 3 Correlations between recall performance and sleep parameters. Recall of card locations in the 90-minutes sleep group correlated significantly with time spent in SWS (in minutes; $r = 0.65$, $P = 0.01$) and with slow oscillation activity (0.7 – 1.2 Hz; $r = 0.55$, $P = 0.042$) during the second 20-minute interval of NonREM sleep.

Figure 4 Recall performance with and without REM sleep. Subgroups of subjects in the 90-minutes group who did or did not show REM sleep displayed similar performance boosts by sleep. Means $\pm$ SEM are shown. ** $P < 0.01$, (*) $P < 0.10$

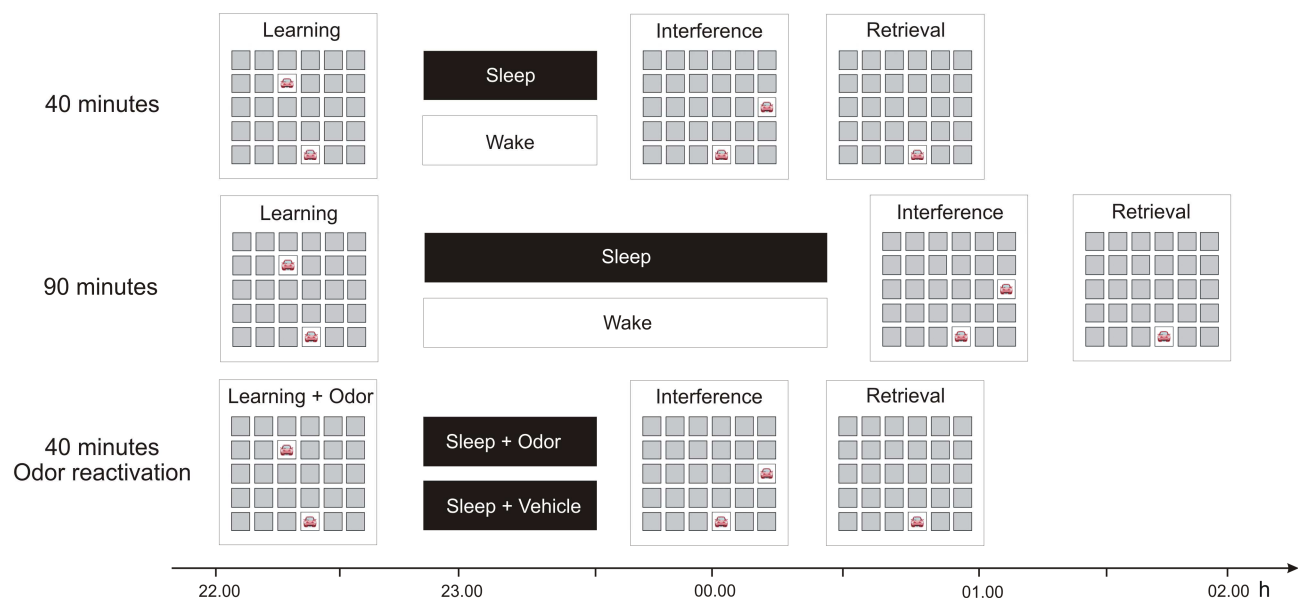


Figure 1

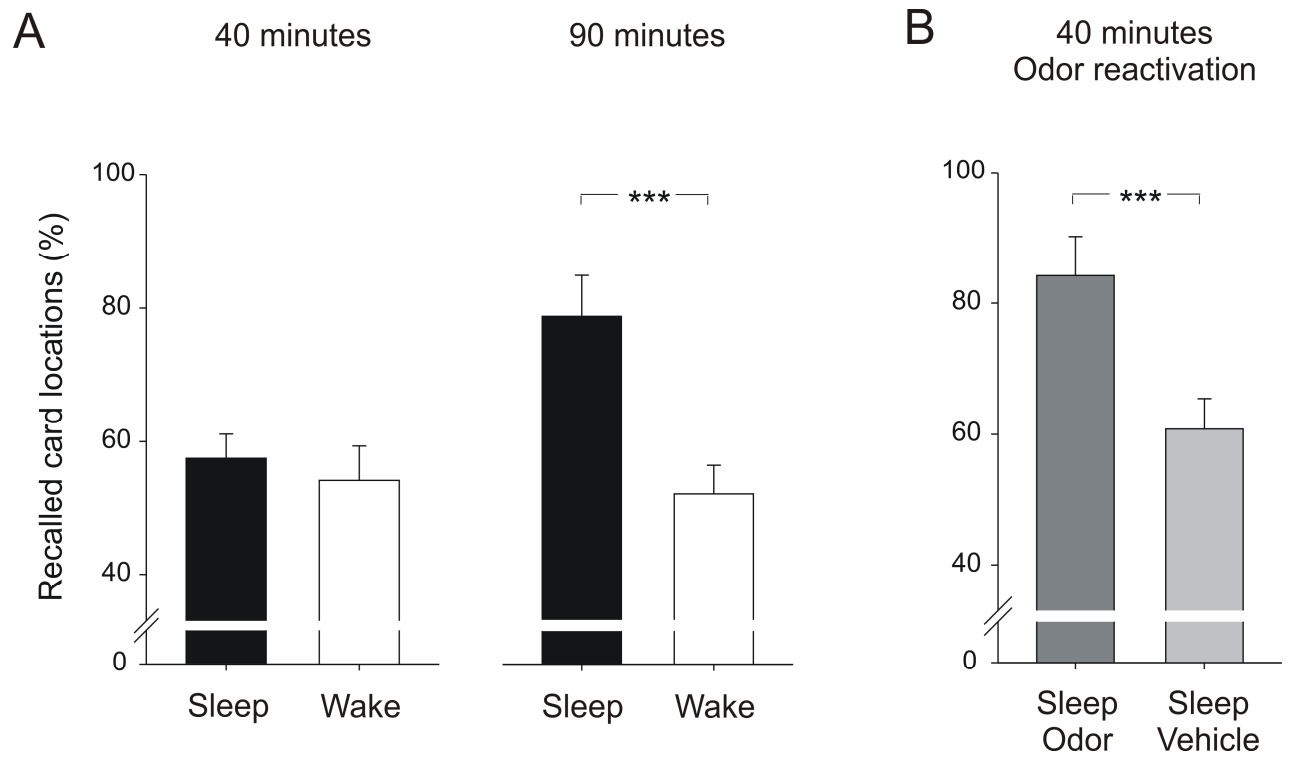


Figure 2

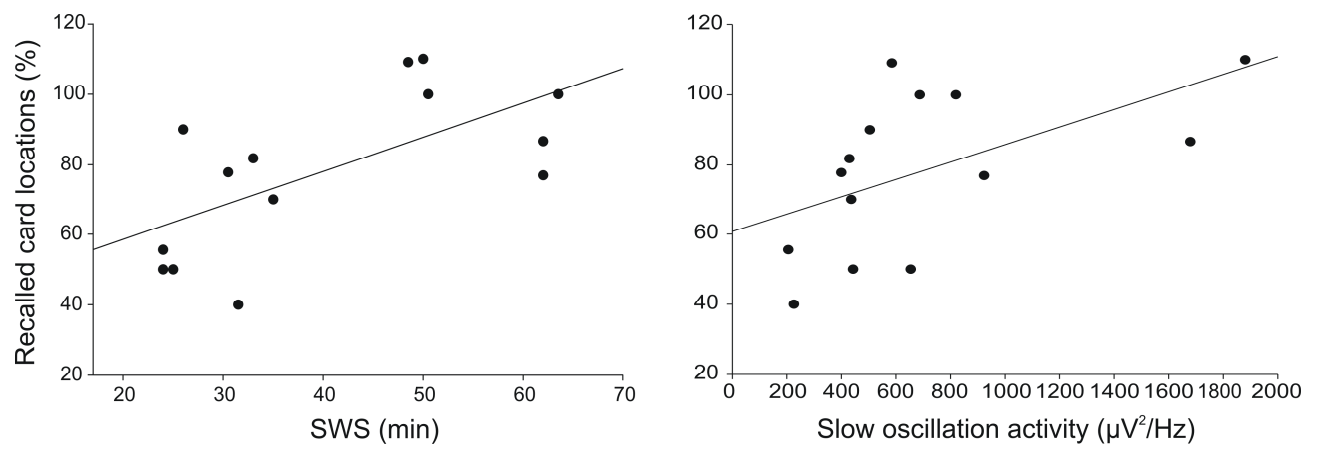


Figure 3

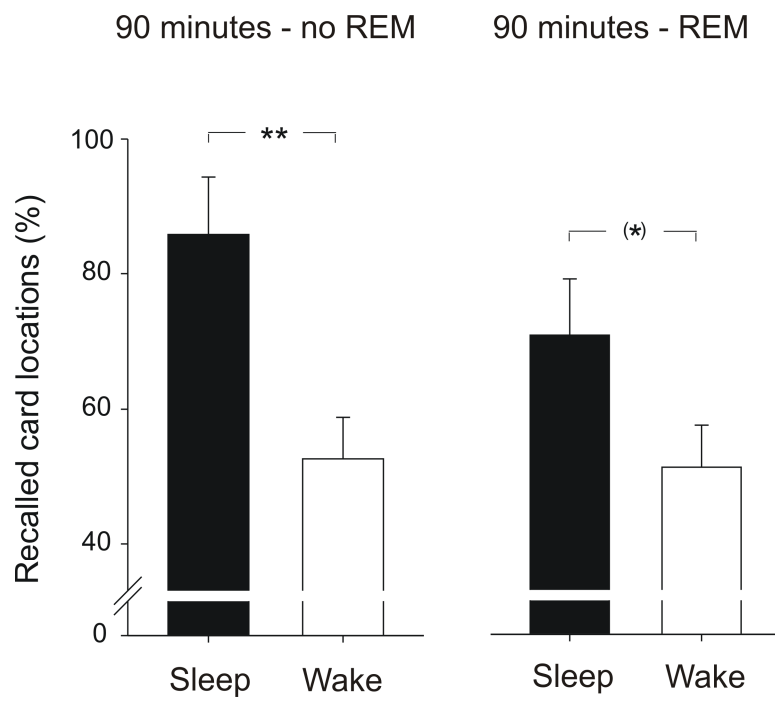


Figure 4