

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

---

**Der Einfluss einer intravenösen Hydrocortisongabe auf die  
neutrale und emotionale Gedächtniskonsolidierung im Schlaf**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Christian Tiburtius

aus Hamburg

Lübeck 2013

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 04.11.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.11.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Gedächtnis .....	7
1.1.1 Gedächtnissysteme.....	9
1.1.2 Neuroanatomische Zuordnung der Gedächtnissysteme und Differenzierung zwischen neutralem und emotionalem Gedächtnis .....	11
1.2 Schlaf und seine Funktionen .....	12
1.2.1 Schlafstadien .....	13
1.2.2 Der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtnisbildung.....	15
1.3 Glukokortikoide und Gedächtnisbildung .....	16
1.3.1 Der Einfluss von Glukokortikoiden auf die Gedächtniskonsoli- dierung.....	19
1.3.2 Differenzielle Wirkung von Glukokortikoiden auf neutrale und emotionale Gedächtnisinhalte.....	20
1.4 Zielsetzung .....	21
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>22</b>
2.1 Versuchspersonen.....	22
2.2 Schlaflabor.....	23
2.3 Versuchsablauf .....	23

2.4 Polysomnographie .....	27
2.5 Gedächtnisaufgaben.....	28
2.5.1 Neutrale und emotionale Texte .....	28
2.5.2 2-D-Objekt-Lokalisationsaufgabe .....	30
2.6 Testsubstanz: Hydrocortison .....	31
2.7 Kontrolle von Befindlichkeit und Schläfrigkeit .....	32
2.7.1 Fragebogen zur Befindlichkeit.....	32
2.7.2 Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) .....	32
2.8 Blutentnahme und Hormonbestimmung .....	32
2.9 Statistische Auswertung .....	34
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
3.1 Neutrale und emotionale Texte.....	35
3.1.1 Freier Abruf der Inhalte .....	36
3.1.2 Wiedererkennen.....	37
3.1.3 Zeitliche Abfolge der Inhalte.....	37
3.1.4 Subjektive Bewertung der neutralen und emotionalen Texte .....	38
3.2 Blutparameter .....	39
3.2.1 Cortisol.....	39
3.2.2 ACTH .....	40
3.2.3 Noradrenalin .....	41
3.3 2-D-Objekt-Lokalisationssufgabe (Memoryspiel) .....	43
3.4 Schlafparameter .....	43

3.5 Kontrollvariablen .....	44
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>45</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>54</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>65</b>
7.1 Abbildungen und Tabellen .....	65
7.2 Versuchsmaterialien .....	66
7.2.1 Bronzeguss (Neutrales Textmaterial / A) .....	66
7.2.2 Kindermord (Emotionales Textmaterial / B) .....	66
7.2.3 Mode (Neutrales Textmaterial / C).....	67
7.2.4 Querschnittlähmung (Emotionales Textmaterial / D).....	68
7.2.5 Bewertungsbogen der neutralen und emotionalen Texte.....	69
7.2.6 Fragebogen zur Befindlichkeit.....	70
7.2.7 Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) .....	71
7.2.8 Übersicht zum Studienablauf .....	72
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>75</b>
<b>9. Lebenslauf .....</b>	<b>76</b>

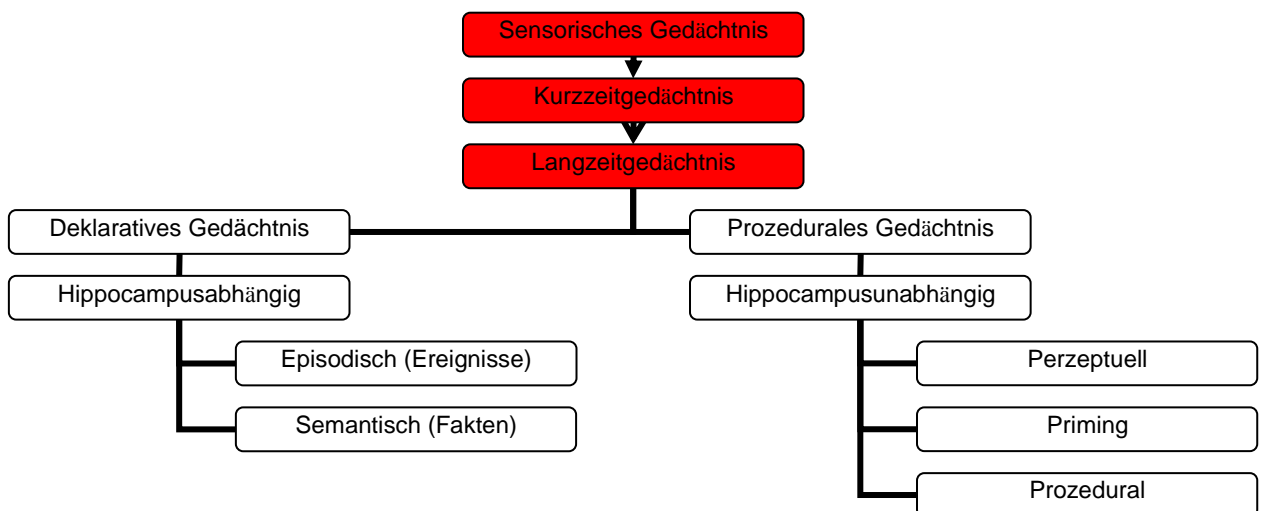
## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.:	Abbildung
ACTH:	Adrenokortikotropes Hormon
ANOVA:	Varianzanalyse (Analysis of variance)
EEG:	Elektroenzephalogramm
EMG:	Elektromyogramm
EOG:	Elektrookulogramm
GR:	Glukokortikoidrezeptoren
Kap.:	Kapitel
MR:	Mineralokortikoidrezeptoren
MW:	Mittelwert
NREM-Schlaf:	Non-rapid-eye-movement-Schlaf
n.s.	nicht signifikant
PTBS:	Posttraumatische Belastungsstörung (englisch: posttraumatic stress disorder)
REM-Schlaf:	Rapid-eye-movement-Schlaf
S1-S4:	Schlafstadium 1-4
SEM:	Standardfehler des Mittelwertes (englisch: standard error of the mean)
SSS	Stanford Schläfrigkeitsskala (englisch: Stanford Sleepiness Scale)
SWS:	Tiefschlaf: (englisch: slow-wave-sleep)

# 1. Einleitung

## 1.1 Gedächtnis

Die Gedächtnisbildung ist ein außerordentlich komplexer Vorgang, bei dem verschiedene Teilabschnitte zu unterscheiden sind. Zunächst erfolgt entsprechend der Zeitdauer der Informationsspeicherung eine Einteilung in sensorisches bzw. Ultrakurzzeitgedächtnis, welches Gedächtnisinhalte lediglich bis zu einem Maximum einiger Sekunden speichert, in das Kurzzeitgedächtnis, welches bereits in der Lage ist Gedächtnisinhalte im Bereich einiger Minuten zu speichern und in das Langzeitgedächtnis, welches Informationen dauerhaft speichert (Marshall und Born 2007). Dem Langzeitgedächtnis kommt die Aufgabe zu, die Speicherung der Gedächtnisinformation je nach Relevanz über lange Zeiträume bis zu Jahren hinweg zu gewährleisten und diese für einen späteren Abruf bereit zu halten. Das Langzeitgedächtnis ist somit das, was man gemeinhin unter dem Begriff „Gedächtnis“ versteht.



**Abbildung 1: Zeitliche Abfolge der menschlichen Gedächtnisspeicherung** und Subsysteme des Langzeit-Gedächtnisses (modifiziert nach Squire und Zola, 1996).

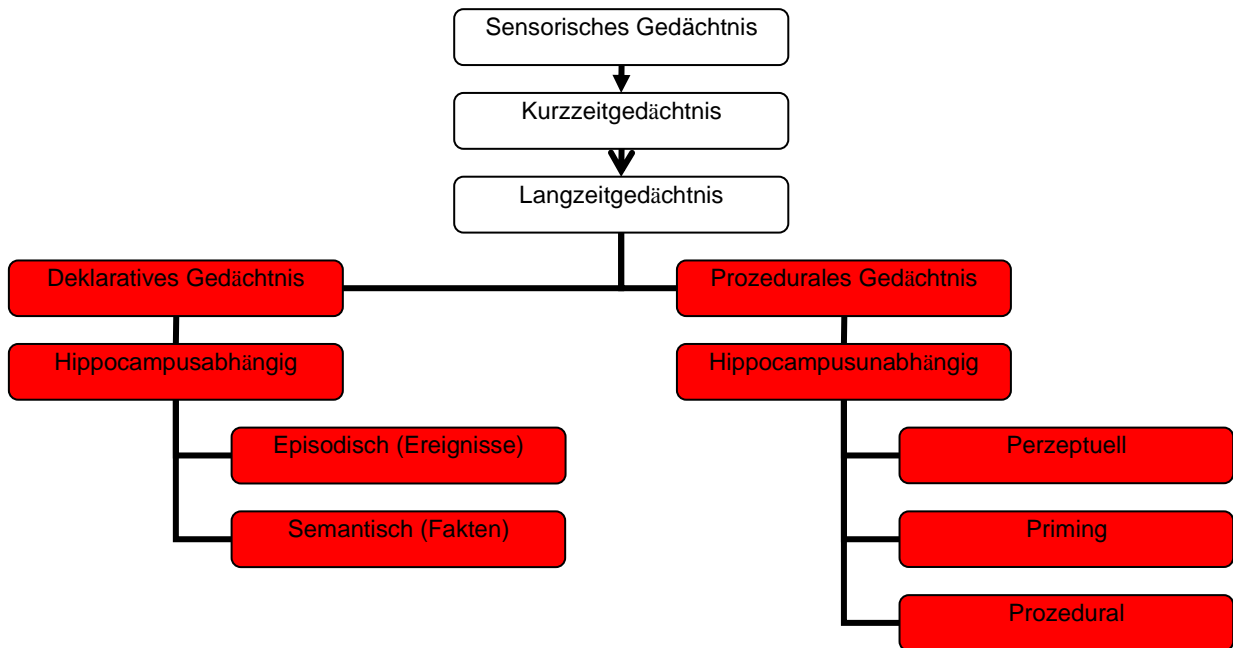
Bis zur Abspeicherung im Langzeitgedächtnis durchlaufen neu aufgenommene Informationen im menschlichen Gehirn drei verschiedene Teilabschnitte. Der erste Abschnitt ist die Enkodierung, wobei neue Informationen zunächst lediglich aufgenommen werden. Diese neuen Inhalte können nur sehr kurz gespeichert und durch hinzukommende Informationen wieder gelöscht werden. Zur dauerhaften

Speicherung ist der zweite der drei Teilabschnitte der Gedächtnisbildung notwendig, die sogenannte Konsolidierung (McGaugh, 2000). Der Prozess der Konsolidierung besteht darin, das vorhandene Wissen zu festigen und gegen das Vergessen neu erlernter Gedächtnisinhalte anzukämpfen. Dies geschieht über die Festigung von neuronalen Gedächtnisspuren und über die Assoziation der neuen Informationen mit bereits im Langzeitgedächtnis abgelegten Inhalten (Dudai, 2004). Auf zellulärer Ebene kommt es vermutlich zu einer Modifizierung der Proteinsynthese, welche durch die Ausbildung von Axonen zur Bildung neuer Synapsen führt (Bailey et al., 1996). An diesem Prozess sind verschiedene Neurotransmitter wie Acetylcholin und die Glukokortikoide in unterschiedlichen Hirnregionen beteiligt (McGaugh, 2000). Nach der Konsolidierung werden die gespeicherten Informationen zum Abruf im Gehirn bereit gehalten. Der Abruf ist der dritte Teilabschnitt der Gedächtnisbildung. Die Tatsache, dass neue Informationen sich direkt nach dem Lernen noch in einem labilen Zustand befinden und durch anschließend hinzugekommene Informationen schnell wieder gelöscht werden können, wurde erstmals von Müller und Pilzecker (1900) beschrieben. Sie führten auch den heute gebräuchlichen Begriff der Gedächtniskonsolidierung ein.



### 1.1.1 Gedächtnissysteme

Das Langzeitgedächtnis als ein Teilabschnitt der in 1.1 erwähnten chronologischen Gedächtnisabfolge lässt sich wiederum in verschiedene Subsysteme aufgliedern. Die heute am weitesten verbreitete und schlüssigste Theorie ist die Unterscheidung zwischen einem deklarativen (expliziten) und nondeklarativen (impliziten) Gedächtnis (Squire 1992, Squire und Zola 1996). Zur Veranschaulichung dieser Einteilung dient Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Zeitliche Abfolge der menschlichen Gedächtnisspeicherung und **Subsysteme des Langzeit-Gedächtnisses (modifiziert nach Squire und Zola, 1996).**

Im deklarativen Gedächtnis werden bewusst wahrgenommene Inhalte gespeichert. Es lässt sich weiter unterteilen in ein semantisches Gedächtnis für Fakten und in ein episodisches Gedächtnis für Ereignisse. Im semantischen Gedächtnis werden ganz alltägliche Dinge gespeichert, wie zum Beispiel die Namen und das Geburtsdatum nahestehender Personen oder Telefonnummern, die häufig verwendet werden. Das episodische Gedächtnis hingegen beinhaltet Erinnerungen an persönliche Erlebnisse und Ereignisse. Es bedarf zusätzlich zu den allgemeinen Tatsachen und Fakten einer räumlichen und zeitlichen Zuordnung, wohingegen das semantische Gedächtnis von Zeit und Ort unabhängig ist (Wilhite und Payne, 1992). Das episodische Gedächtnis wird aufgrund seines engen Bezuges zur eigenen Person auch als autobiographisches Gedächtnis bezeichnet.

Als Testmöglichkeit zur Überprüfung der deklarativen Gedächtnisfunktion lassen sich, wie in dieser Studie durchgeführt, Text- und Bildmaterial verwenden, die erlernt und zu einem späteren Zeitpunkt wiedergegeben werden müssen. Das nondeklarative Gedächtnis erfordert im Gegensatz zum deklarativen nicht die gezielte Aufmerksamkeit des Menschen, sondern seine Inhalte werden unbewusst erlernt und gespeichert. Hier wird zum Beispiel die klassische Konditionierung (Pavlov, 1927) eingeordnet, wobei der Lernvorgang durch ein sich zeitlich überschneidendes Auftreten von Reiz und Reaktion entsteht. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als assoziatives Lernen. Des Weiteren zählen zum nondeklarativen Gedächtnis nichtassoziative Lernmechanismen wie die Habituation, wobei der Lernvorgang auf einer häufigen Wiederholung eines Reizes beruht (Wilhite und Payne, 1992), sowie das Priming. Als Priming bezeichnet man die Tatsache, dass die Präsentation eines Objektes oder Reizes zu einer verbesserten Verarbeitung und zu einer höheren Präsenz in einer später erfolgenden Abfrage führt (Tulving und Schacter, 1990) Das prozedurale Gedächtnis ist eine weitere Form des nondeklarativen Gedächtnisses. Dieses umfasst erlernte Vorgänge wie das Fahren eines Fahrrades oder das Spielen eines Instrumentes. Das prozedurale Gedächtnis setzt sich somit aus motorischen, kognitiven und perzeptuellen Fertigkeiten zusammen, die durch wiederholte Durchführung erlernt und aufrecht erhalten werden. Das nondeklarative Gedächtnis stellt sich als außerordentlich heterogen und komplex dar. Allen Teilbereichen ist jedoch gemeinsam, dass ihre Inhalte meistens unbewusst sind und es zur Festigung nicht der gerichteten Aufmerksamkeit des Menschen bedarf.

In der vorliegenden Arbeit wurden Aufgaben zur Testung des deklarativen Gedächtnisses durchgeführt. Hierzu wurden Text- und Bildmaterial verwendet (s. Material und Methoden, Kap. 2.5.). Nondeklarative Gedächtnisfunktionen wurden nicht untersucht.

### **1.1.2 Neuroanatomische Zuordnung der Gedächtnissysteme und Differenzierung zwischen neutralem und emotionalem Gedächtnis**

Das deklarative und das nondeklarative Gedächtnis unterscheiden sich nicht nur in der Art ihrer Gedächtnisbildung und ihrer Gedächtnisinhalte, sondern sie lassen sich auch unterschiedlichen Hirnstrukturen zuweisen. So ist das deklarative Gedächtnis insbesondere von der Funktion des medialen Temporallappens und der Integrität des Hippokampus, einer dem medialen Temporallappen benachbarten Struktur, abhängig. Das nondeklarative Gedächtnis hingegen ist entsprechend seiner Heterogenität keiner zerebralen Struktur schwerpunktmäßig zuzuordnen. Es erstreckt sich vielmehr über verschiedene miteinander kommunizierende Hirnstrukturen, wie beispielsweise den Neokortex und das Striatum (Birbaumer, 1999). Die Abhängigkeit des deklarativen Gedächtnisses vom medialen Temporallappen und Hippokampus ist durch verschiedene Studien belegt. Es konnte gezeigt werden, dass amnestische Patienten mit Störungen im Bereich des medialen Temporallappens und Hippokampus erhebliche Einbußen in ihrer deklarativen Gedächtnisfunktion aufwiesen, während die nondeklarativen Gedächtnisleistungen hiervon unbeeinflusst blieben. Entsprechend konnte die Zuordnung des deklarativen Gedächtnisses zu den genannten zerebralen Strukturen erfolgen (Squire und Zola, 1996). Der Hippokampus nimmt im menschlichen Gehirn eine Art Zwischenspeicherfunktion ein, der innerhalb einer begrenzten Zeit schnell neue Informationen aufnehmen kann, jedoch ist seine Speicherkapazität begrenzt. Der sogenannte hippokampal-neokortikale Dialog führt dazu, dass diese Informationen aus dem Kurz- in das Langzeitgedächtnis überführt werden. Geschieht diese Übertragung nicht, gehen Informationen verloren oder es kommt zur Überlagerung durch wiederum neu eintreffende Informationen (McClelland et al., 1995). Bei erworbenen Hippokampusläsionen kommt es zu einer retrograden Amnesie, die sehr weit zurück liegende Ereignisse jedoch ausschließt, da diese Informationen im Rahmen des beschriebenen hippokampal-neokortikalen Dialoges bereits in den Neokortex überführt und dort abgespeichert wurden (Squire und Zolan-Morgan, 1991; Squire, 1992; Eichenbaum, 2000). Ebenso kommt es durch die Schädigung im Hippokampus zu einer Beeinträchtigung der Überführung von Informationen an den Neokortex und somit auch zu einer anterograden Amnesie. Kommt es hingegen zu einer Schädigung neokortikaler Strukturen, lassen sich Gedächtnislücken weiter zurückliegender Ereignisse beobachten (Wiltgen et al., 2004). Eine weitere wichti-

ge Unterscheidung von Gedächtnisinhalten bezieht sich auf den emotionalen Gehalt der Information. Dabei sind emotionale Gedächtnisinhalte entscheidend von der Funktion der Amygdala abhängig. Bei den Amygdala (Corpus amygdaloideum) handelt es sich um eine paarige Struktur, die sich im medialen Temporallappen befindet und, wie auch der Hippokampus, dem limbischen System zugehörig ist (Markowitsch et al. 1994, Cahill et al. 1995, Adolphs et al. 1997 und Hamann 2001). Bei der Verarbeitung emotionaler Gedächtnisinhalte bewirkt die Amygdala im deklarativen Gedächtnissystem einen modulierenden Einfluss auf den Hippokampus (Kim et al., 2001; Akirav und Richter-Levin, 2002; Phelps, 2004). Dieser modulierende Einfluss der Amygdala auf den Hippokampus führt zu einer Verbesserung für emotionale Gedächtnisinhalte (Dolcos et al., 2004). Die Abhängigkeit emotionaler Informationen von der Einflussnahme der Amygdala konnte dabei auf verschiedene Art und Weise gezeigt werden. So zeigten Patienten mit einer Schädigung des Hippokampus bei intakter Amygdala eine allgemein reduzierte Leistungsfähigkeit bezüglich der Aufnahme deklarativer Gedächtnisinhalte. Die Fähigkeit emotionale Inhalte zu speichern war allerdings der Speicherung neutraler Inhalte überlegen (Hamann et al. 1999). Auf der anderen Seite war bei Patienten mit einer selektiven Schädigung im Bereich der Amygdala eine Verschlechterung im Behalten emotionaler Textabschnitte gegenüber neutralen Textabschnitten zu beobachten (Markowitsch et al., 1994; Cahill et al., 1995, Adolphs et al. 1997). Der beschriebene Einfluss der Amygdala auf die Bildung emotional deklarativer Gedächtnisinhalte ist insbesondere in der Phase der Enkodierung und der Konsolidierung von Bedeutung (McGaugh, 2000; Phelps, 2004).

## **1.2 Schlaf und seine Funktionen**

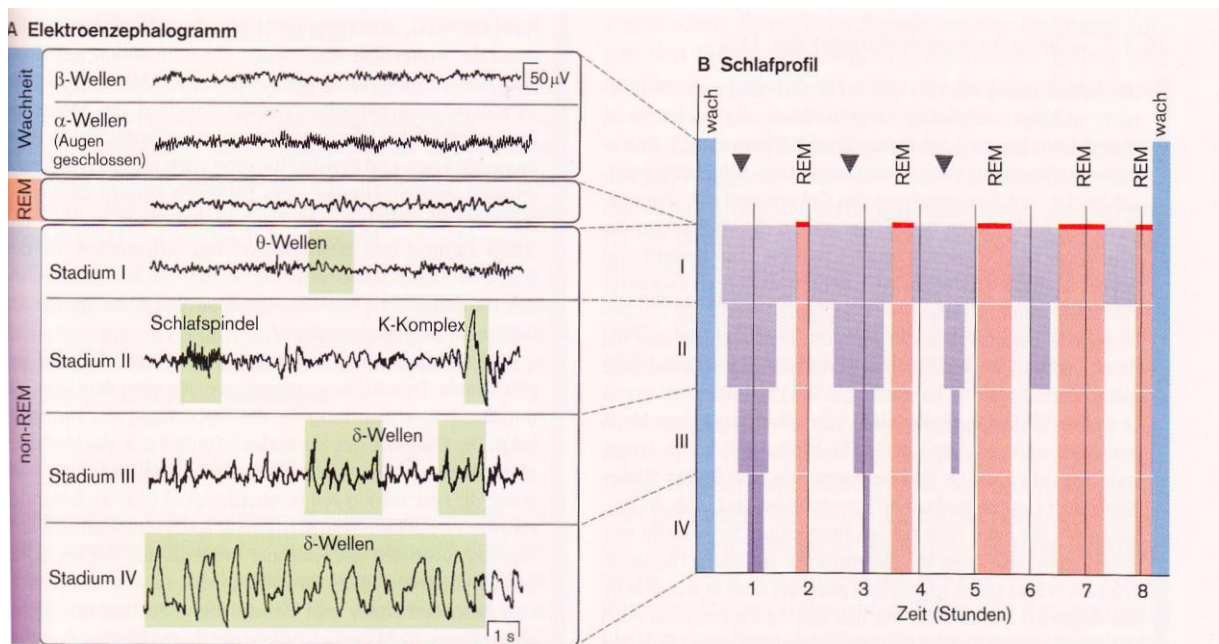
Der Wechsel vom wachen aktiven Zustand, in denen sich der Mensch bewusst mit seiner Umwelt und Umgebung auseinandersetzt, in den schlafenden, scheinbar passiven und teilnahmslosen Zustand ist eines der höchsten menschlichen Grundbedürfnisse, ohne das kein Leben möglich wäre. Doch handelt es sich beim schlafenden Lebewesen keinesfalls um ein inaktives gar bewusstloses Individuum, vielmehr ist der Schlaf ein aktiver, zum Leben notwendiger Prozess. So zeigt er einerseits Auswirkungen auf die Bildung von Gedächtnisinhalten (siehe 1.4 „Der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtnisbildung“), zum anderen auf somatische

Vorgänge. Der Schlaf ist für die korrekte Funktion der homöostatischen Prozesse des Körpers von Nöten und übt seine vielfältigen Funktionen unter anderem auf Stoffwechsel, Temperatur, endokrines System und Immunsystem aus (Horne, 1988). Des Weiteren liegen Untersuchungen vor, die einen Einfluss auf die Energiekonservierung des menschlichen Körpers (Berger und Phillips, 1995) und die Thermoregulation des Gehirns (McGinty und Szymusiak, 1990) vermuten lassen. Der Schlaf selbst wird beeinflusst von verschiedenen Faktoren wie der zirkadianen Rhythmik, an die sich die Schlafperioden des einzelnen Menschen anpassen müssen, ultradianen Prozessen wie Herzfrequenz, Atmung und pulsatiler Hormonfreisetzung sowie homöostatischen Prozessen (Borbely und Achermann, 1999). Am deutlichsten zeigt sich die Bedeutung des Schlafes für das Leben, wenn man dem Körper diesen entzieht. So traten bei Menschen, die unter Schlafentzug gehalten wurden, kognitive Beeinträchtigungen wie Konzentrationsschwächen, Gedächtnisstörungen und emotionale Gereiztheit auf (Cipolli, 1995). Da diese Phänomene allein durch den Schlafentzug induziert wurden, lässt sich hieraus der Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis vermuten.

### **1.2.1 Schlafstadien**

Der periodische Ablauf des menschlichen Schlafs und seiner verschiedenen Schlafstadien ist vielfach untersucht worden. Anhand der von Rechtschaffen und Kales etablierten Kriterien (1968) erfolgt eine standardisierte Einteilung in 5 verschiedene Schlafstadien. Hierbei unterscheidet man die Schlafstadien 1 bis 4 und den REM-Schlaf. Zusammen mit dem wachen Bewusstseinszustand lassen sich also 6 verschiedene Zustände beschreiben. Die Schlafstadien 1 bis 4 (S1, S2, S3, S4) werden als Phasen des sogenannten Non-REM-Schlafes zusammengefasst. Sie lassen sich anhand der Vigilanz und ihrer EEG-Charakteristika differenzieren, so stellt Schlafstadium 1 das Einschlafstadium dar und ergibt zusammen mit dem Schlafstadium 2 den leichten Schlaf. Die Schlafstadien S3 und S4 bilden die Tiefschlafphasen und werden als Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet.

Den beschriebenen Non-REM-Schlafphasen wird der REM-Schlaf (rapid eye movement sleep) gegenübergestellt. Die typische EEG-Morphologie der verschiedenen Aktivitätszustände ist in Abbildung 3 dargestellt und wird im nachfolgenden Text näher erläutert.



**Abbildung 3:** A EEG-Aktivität eines erwachsenen Menschen im Wach- und Schlafzustand. B Typisches Schlafprofil eines gesunden Erwachsenen (Klinke, Pape, Kurtz, Silbernagl, Physiologie, 6. Auflage, 2009)

Der Wachzustand ist gekennzeichnet durch  $\alpha$ -Wellen mit einer Frequenz zwischen 8 und 13 Hertz (Hz) bei geschlossenen Augen und  $\beta$ -Wellen mit einer Frequenz zwischen 13 und 30 Hz, sobald die Augen geöffnet werden. Das Schlafstadium 1 beginnt, sobald der im Wachzustand bei geschlossenen Augen vorherrschende  $\alpha$ -Anteil im EEG weniger als 50 % beträgt und stattdessen langsamere Wellen mit einer Frequenz zwischen 2 und 7 Hz vorliegen. Des Weiteren sind die schnellen desynchronisierten Augenbewegungen des Wachzustandes verschwunden, an ihrer Stelle sind nun langsame, rollende Augenbewegungen im EOG zu erkennen. Im sich anschließenden Schlafstadium 2 entsprechen Amplitude und Frequenz denen von S1, zusätzlich lassen sich jedoch sogenannte K-Komplexe und Schlafspindeln erkennen. K-Komplexe bestehen aus einer negativen und einer positiven Komponente, haben eine hohe Amplitude und niedrige Frequenz. Schlafspindeln sind demgegenüber hochfrequent (12-14 Hz) bei niedriger Amplitude. Die im EOG in S1 zu erkennenden rollenden Augenbewegungen nehmen in S2 ab, stattdessen ist eine niedrigamplitudige Ableitung zu erkennen. Im sich dem Stadium S2 anschließenden Tiefschlaf, den Schlafstadien 3 und 4 verringert sich die Frequenz der EEG-Wellen weiter, es zeigen sich die charakteristischen  $\delta$ -Wellen mit niedriger Frequenz (0,5 - 4Hz) und hoher Amplitude, die größer als 75  $\mu$ V ist. Liegt der Anteil an  $\delta$ -Wellen zwischen 20 % und 50 % liegt per definitionem das Schlafstadium 3 vor, bei einer  $\delta$ -Aktivität von 50 % oder mehr handelt es sich um das

Schlafstadium 4. Die Charakteristika des REM-Schlafes sind zum einen die den Namen gebenden schnellen und häufigen Augenbewegungen (rapid eye movement), des Weiteren die sehr geringe Amplitude des EMG (niedrigster Muskeltonus aller Stadien). Im EEG zeigen sich eine niedrige Amplitude mit schnellen Oszillationen und unterschiedliche Frequenzen. Der REM-Schlaf wird auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, da er sowohl Kriterien des Wachzustandes als auch der verschiedenen Schlafstadien aufweist, der erniedrigte Muskeltonus stellt ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal dar.

### **1.2.2 Der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtnisbildung**

In verschiedenen Studien konnten an gesunden Probanden Verbesserungen bei der Abfrage zuvor neu erlernter Gedächtnisinhalte gezeigt werden, wenn nach dem Lernen Schlaf- anstelle von Wachphasen folgten. Hierbei ist zu beachten, dass in den verschiedenen Schlafstadien unterschiedliche Gedächtniskonsolidierungsprozesse ablaufen, abhängig vom Inhalt des neu Erlernten und daraus folgend dem hierdurch aktivierten Gedächtnissystem (Smith, 2001; Born und Gais, 2003). Es wird angenommen, dass der Schlaf von allen Bewusstseinszuständen die besten Bedingungen zur Konsolidierung neu erlernter Gedächtnisinhalte mit sich bringt (Born et al. 2006).

Zunächst glaubte man, dass sich lediglich die Tiefschlafphasen S3 und S4 fördernd auf Gedächtnisinhalte ausüben. Heute geht man davon aus, dass Schlafstadien, die vom Tiefschlaf geprägt sind (SWS), insbesondere einen positiven Effekt auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten ausüben, die dem vom Hippokampus abhängigen deklarativen Gedächtnis mit seinen beiden Untergruppen, dem episodischen und dem semantischen Gedächtnis zuzuordnen sind (Gais und Born, 2004; Born et al. 2006). Tiefschlaf findet vor allem in der ersten Nachthälfte statt, in der per se niedrige Cortisolkonzentrationen vorliegen. Geht man von einem Einfluss der Glukokortikoide auf die Gedächtnisbildung aus, so scheint die deklarative Gedächtnisleistung von den niedrigen Cortisolkonzentrationen zu profitieren. Dem gegenüber zu stellen ist die zweite Nachthälfte mit einem hohen REM-Schlafanteil. Dieses Schlafstadium übt sich insbesondere fördernd auf solche Gedächtnisinhalte aus, die dem nondeklarativen Gedächtnissystem zuzuordnen sind. Im deklarativen Gedächtnis ändern sich die beschriebenen Sachverhalte jedoch

sobald emotionale Inhalte erinnert werden sollen. In einer Studie an gesunden männlichen Versuchspersonen konnte gezeigt werden, dass beim Lernen von stark emotionalen gegenüber neutralen Textmaterialien, die Gedächtniskonsolidierung für die emotionalen Texte ebenfalls besonders vom REM-Schlaf gefördert wurde (Wagner et al., 2001). Emotionale Gedächtnisinhalte unterliegen im Gegensatz zu neutralen der Beeinflussung und Funktion der Amygdala (McGaugh, 2004). Wie bereits in Punkt 1.1.2 „Neuroanatomische Zuordnung der Gedächtnissysteme und Unterscheidung zwischen neutralem und emotionalem Gedächtnis“ beschrieben wird das deklarative Gedächtnis für emotionale Inhalte durch den modulierenden Einfluss der Amygdala auf den Hippokampus verbessert (Kim et al., 2001; Akirav und Richter-Levin, 2002; Phelps, 2004, Dolcos et al., 2004). Der beschriebene modulierende Einfluss der Amygdala bewirkt, dass emotionale Ereignisse und Gedächtnisinhalte gegenüber neutralen besser erinnert werden können, man bezeichnet dieses Phänomen als Emotional Enhancement (Hamann, 2001).

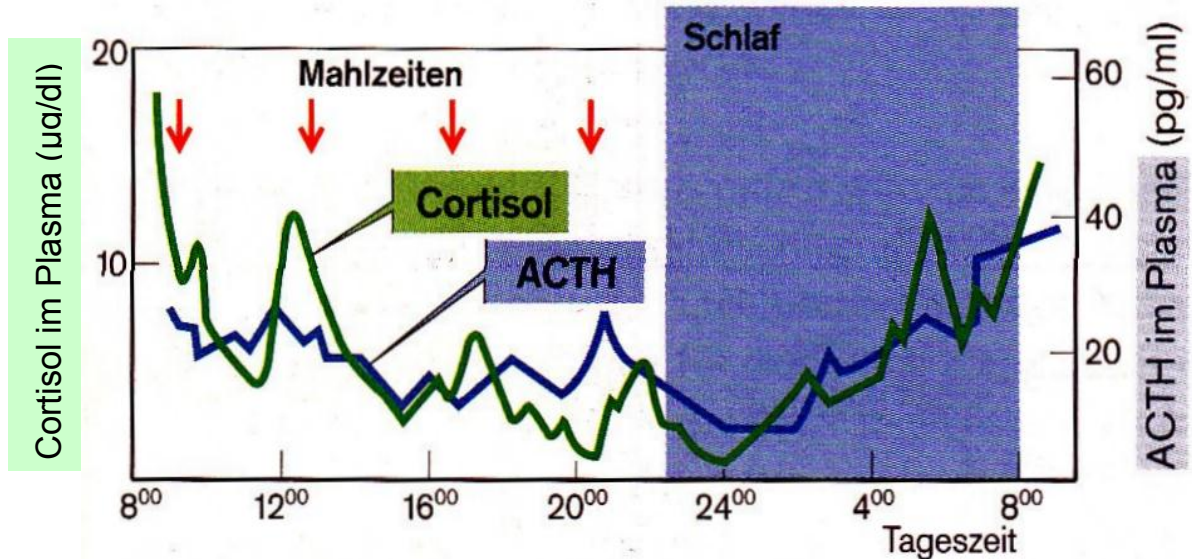
### **1.3 Glukokortikoide und Gedächtnisbildung**

Glukokortikoide sind in der Nebennierenrinde synthetisierte und sezernierte Steroidhormone, die in ihrer Sekretion der Kontrolle und dem Einfluss von übergeordneten Hormonen, genauer dem Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) aus der Hypophyse und dem Corticotropin releasing Hormon (CRH) aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, unterliegen. Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften sind sie in der Lage biologische Membranen zu passieren und an intrazellulären Rezeptoren zu binden, des weiteren können sie durch diese Lipophilität die Blut-Hirn-Schranke passieren und an zentralnervösen Rezeptoren binden und direkt auf zentralnervös lokalisierte Strukturen einwirken.

Der Hauptvertreter der Glukokortikoide beim Menschen ist das Cortisol (=Hydrocortison). Neben ihren weitläufig bekannten Wirkungen wie zum Beispiel der Entzündungshemmung, Immunsuppression, Steigerung der Glukoneogenese, Hemmung von Osteoblasten und Vitamin-D Antagonismus, Einflussnahme auf die Hämatopoese mit Steigerung der Erythro- und Thrombopoese und Reduktion der Lymphopoese, üben sie spezifische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und damit eine psychoendokrine Wirkung aus. Aus den angesprochenen Wirkme-



chanismen lässt sich die weite Verbreitung der Glukokortikoide in verschiedenen Bereichen der Medizin, beispielsweise in der Behandlung von allergischen- und Autoimmunerkrankungen oder bei akuten Notfällen wie Anaphylaxie, Sepsis und Schock erklären. Im zentralen Nervensystem binden Glukokortikoide über zwei verschiedene Rezeptortypen an Neuronen und Gliazellen, zum einen über die hochaffinen Mineralokortikoidrezeptoren (MR) und zum anderen über die weniger affinen Glukokortikoidrezeptoren (GR). Diese Rezeptortypen unterscheiden sich neben ihrer Affinität zu den Glukokortikoiden auch in ihrer Verteilung in verschiedenen Hirnregionen. Die GR sind im menschlichen Gehirn praktisch in allen Regionen in unterschiedlicher Dichte nachweisbar während sich die MR fast ausschließlich im Hippokampus und angrenzenden Strukturen des Temporallappens, Regionen des limbischen Systems, befinden (de Kloet et al., 1998). Hierüber üben sie einen Einfluss auf neurobehaviorale Mechanismen aus. Dem Hippokampus und dem angrenzenden Temporallappen kommt somit als Region, in der sich beide Rezeptorsysteme in hoher Dichte befinden, eine besondere Bedeutung bezüglich der Wirkung von Glukokortikoiden im zentralen Nervensystem zu. Der unterschiedlichen Verteilungsdichte und Affinität der MR und GR wird eine entscheidende Stellung an der Entstehung und Vermittlung Glukokortikoid induzierter neurobehavioraler Mechanismen zugeschrieben (Jacobson und Sapolsky, 1991). Die höhere Affinität der MR bewirkt eine Rezeptorbesetzung bereits bei niedrigen Cortisolkonzentrationen im Blut, die zusätzliche Rezeptorbindung an GR erfolgt bei höheren Konzentrationen. Die Plasma-Cortisolkonzentrationen des Menschen unterliegen einer zirkadianen Rhythmik mit den niedrigsten Werten (Nadir) in der frühen Nacht, in der der SWS dominiert (Born et al., 1986). Im weiteren Verlauf der Nacht kommt es zu einem deutlichen Anstieg des Cortisols, parallel zur Zunahme der Dauer der REM-Schlaf-Phasen, bis zu einem Maximalwert zum Zeitpunkt des morgendlichen Erwachens (Born und Fehm, 1998).



**Abbildung 4:** Zirkadiane Rhythmik der Cortisol- und ACTH-Sekretion (Klinke, Pape, Kurtz, Silbernagl, Physiologie, 6. Auflage, 2009)

Entsprechend kommt es in den frühen, SWS-reichen Schlafphasen mit niedrigen Cortisolkonzentrationen hauptsächlich zu einer Bindung des vorhandenen Hormons an die hochaffinen MR. In den späteren, vom REM-Schlaf geprägten, Schlafphasen mit höheren Cortisolkonzentrationen dominiert die Bindung an den GR (Dallmann et al., 1987). Glukokortikoideffekte auf die Gedächtnisbildung des Menschen wurden zunächst unter weitestgehender Außerachtlassung der Differenzierung zwischen den drei Teilprozessen Enkodierung, Konsolidierung und dem Gedächtnisabruf untersucht. Hierbei zeigte sich eine Beeinträchtigung des deklarativen (expliziten) Gedächtnisses durch eine direkte Verabreichung von Cortisol sowie durch einen stressinduzierten Cortisolanstieg, während das nondeklarative (implizite) Gedächtnis unbeeinflusst blieb (Kirschbaum et al., 1996). Ähnliche Erkenntnisse zeigte eine weitere Studie, in denen wiederum deklarative Gedächtnisleistungen, nicht aber nondeklarative, durch einen stressinduzierten Cortisolanstieg verschlechtert wurden. Dies wurde insbesondere bei den Probanden, die auf den Stressor mit einem hohen Cortisolanstieg reagiert hatten, deutlich (Lupien et al., 1997). Da das deklarative Gedächtnis vom Hippokampus abhängig ist, lassen sich die Ergebnisse dahingehend interpretieren, dass die negative Beeinflussung der Gedächtnisleistung durch Cortisol über hippokampale Rezeptoren erfolgt. Hierbei handelt es sich vermutlich um GR, da nach Gabe von GR-selektiven Substanzen wie Dexamethason und Prednison vergleichbare Ergebnisse eintraten (Newcomer et al., 1994).

### **1.3.1 Der Einfluss von Glukokortikoiden auf die Gedächtniskonsolidierung**

In der vorliegenden Arbeit wurde selektiv die Gedächtniskonsolidierung und ihre Beeinflussung durch Glukokortikoide untersucht. Entsprechend sollen die einzelnen Phasen der Gedächtnisentstehung, insbesondere die Gedächtniskonsolidierung, in diesem Zusammenhang genauer betrachtet werden.

Die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte profitiert vom SWS-reichen Schlaf der ersten Nachthälfte, in der niedrige Cortisolkonzentrationen vorliegen (s. Kap. 1.2.2. „Der Einfluss von Schlaf auf die Gedächtnisbildung“). Durch Applikation von Cortisol während dieses Schlafintervalls, konnte eine Beeinträchtigung der Konsolidierung zuvor gelernter Wortpaare beobachtet werden (Plihal und Born, 1999). Im Wachzustand verabreichtes Cortisol führt hingegen zu einem verminderten Abruf, während die Enkodierung und Konsolidierung unbeeinflusst bleiben (De Quervain et al., 2000). Die Beeinflussung der Gedächtniskonsolidierung durch Glukokortikoide folgt einer umgekehrt u-förmigen Beziehung. So führt unmittelbar nach der Aufnahme neuer Informationen appliziertes Cortisol in niedriger Dosierung zu einer verbesserten Konsolidierung, wohingegen hohe Konzentrationen diese unbeeinflusst lassen oder sogar einen negativen Effekt aufweisen (Andreano und Cahill, 2006). Eine Einflussnahme durch Glukokortikoide entsteht jedoch nicht nur durch deren direkte Verabreichung, sie kann auch Folge physiologischer Produktions- und Sekretionsmuster dieser Hormone sein. So führt eine erhöhte Ausschüttung von Cortisol in Folge einer Stresssituation ebenfalls zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnisabrufs. Dieser negative Effekt betrifft vor allem emotionale Gedächtnisinhalte (Smeets et al., 2008). Die Leistung der Gedächtniskonsolidierung profitiert hingegen von einer erhöhten körpereigenen Produktion und Ausschüttung von Cortisol als Reaktionsmuster auf eine Stresssituation (Abercrombie et al., 2006; Andreano und Cahill, 2006; Beckner et al., 2006; Smeets et al., 2008; Preuss und Wolf, 2009).

### **1.3.2 Differenzielle Wirkung von Glukokortikoiden auf neutrale und emotionale Gedächtnisinhalte**

Die Einflussnahme von Glukokortikoiden auf neutrale und emotionale Gedächtnisinhalte erscheint nicht einheitlich, dies hängt insbesondere mit der unterschiedlichen Verarbeitung in verschiedenen Hirnregionen und der Einflussnahme der Amygdala auf emotionale Inhalte zusammen. Glukokortikoide scheinen eine fördernde Wirkung auf die Ausbildung emotional deklarativer Gedächtnisinhalte zu bewirken, so konnte eine verbesserte Gedächtnisleistung für emotionale gegenüber neutralen Inhalten nach Applikation von 20 mg Cortisol beobachtet werden (Buchanan und Lovallo, 2001). Dieser verstärkende Glukokortikoideffekt auf die Gedächtnisleistung emotionaler Inhalte ließ sich, vor allem für negative Stimuli, weiter verdeutlichen (Tops et al., 2003, Kuhlmann und Wolf, 2006). Der entscheidende Einfluss der Cortisolapplikation auf emotionale Gedächtnisinhalte findet vermutlich während der Konsolidierungsphase statt (Kuhlmann und Wolf, 2006). Ebenso bewirkt ein stressinduzierter Cortisolanstieg eine verbesserte Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte (Cahill et al., 2003; Abercrombie et al., 2006; Smeets et al., 2008). Hierbei profitieren insbesondere als negativ oder unangenehm empfundene emotionale Stimuli von der erhöhten Anwesenheit der Glukokortikoide (Abercrombie et al., 2006). Weiterhin verbessert sich auch die Konsolidierung neutraler Inhalte durch die erhöhte Ausschüttung von Glukokortikoiden (Andreano und Cahill, 2006; Preuss und Wolf, 2009). Des Weiteren muss eine unterschiedlich starke Einflussnahme der Glukokortikoide bei Männern und Frauen diskutiert werden. So konnte eine Verbesserung der Konsolidierung neutraler Gedächtnisinhalte selektiv bei Männern durch einen stressbedingten Cortisolanstieg beobachtet werden, bei Frauen war keine Einflussnahme erkennbar (Andreano und Cahill, 2006). Im Schlaf führt eine Unterdrückung des physiologischen Cortisolanstiegs durch Metyrapon während der zweiten Nachthälfte, in der REM-Schlaf überwiegt, zu einer Förderung der Konsolidierung amygdala-abhängiger emotionaler Gedächtnisinhalte. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass der physiologische Cortisolanstieg der zweiten Nachthälfte vor einer überschießenden Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte schützt, ein Aspekt der klinisch in Bezug zur posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) von Bedeutung sein könnte (Wagner et al., 2005).

## 1.4 Zielsetzung

Die Wirkung von Cortisol auf deklarative Gedächtnisbildungsprozesse wurde in zahlreichen Studien untersucht. Hierbei erfolgte weitestgehend eine zusammenfassende Betrachtung des Einflusses von Cortisol, ohne weitere Differenzierung zwischen den drei Teilabschnitten Enkodierung, Konsolidierung und Gedächtnisabruf. Weiterhin beruhen die meisten Beobachtungen auf der Auswertung neutraler Gedächtnisinhalte ohne zwischen diesen und den emotionalen Inhalten zu unterscheiden. Insgesamt sind die Ergebnisse zum Einfluss von Cortisol auf Gedächtnisbildungsprozesse in zahlreichen durchgeführten Studien sehr unterschiedlich ausgefallen, wahrscheinlich bedingt durch unterschiedliche methodische Ansätze. Hierbei ist es wichtig zu berücksichtigen, dass Cortisol geschlechts- und tageszeitspezifische Wirkungsunterschiede aufweist, weiterhin ist nicht klar ob ein stressinduzierter und ein durch medikamentöse Verabreichung hervorgerufener Cortisolanstieg gleiche Auswirkungen auf Gedächtnisbildungsprozesse haben. In der hier durchgeführten Studie wurde daher bewusst der pharmakologisch induzierte Cortisolanstieg an gesunden männlichen Probanden mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren einem stressinduzierten Cortisolanstieg vorgezogen, um die gemachten Beobachtungen klar dem Einfluss des Cortisols zuordnen und andere stressassoziierte Einflüsse ausschließen zu können.

Somit wurde in dieser randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie der Einfluss von Cortisol selektiv auf die Gedächtniskonsolidierung neutraler und emotionaler Inhalte im Schlaf untersucht.

Hypothesen:

1. Die intravenöse Verabreichung von Hydrocortison während des Schlafs, im direkten Anschluss an eine Lernphase, führt zu einer Beeinträchtigung der Konsolidierung neutraler und emotionaler Gedächtnisinhalte im freien Abruf und im Wiedererkennungstest.
2. Die intravenöse Verabreichung von Hydrocortison führt zu einer Beeinträchtigung der Erinnerung an die zeitliche Abfolge von Inhaltswörtern in neutralen und emotionalen Texten.
3. Die in Hypothese 1 und 2 beschriebenen Effekte führen zu einer stärkeren Beeinträchtigung emotionaler als neutraler Inhalte.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen 16 gesunde männliche Probanden teil, die mittels Aushang an der Universität zu Lübeck und im Stadtgebiet Lübecks rekrutiert wurden. Frauen wurden von der Studie ausgeschlossen, da es bedingt durch den spezifisch weiblichen Hormonzyklus, zu einer unterschiedlichen Wirkungsart und Wirkungsintensität von Glukokortikoiden kommen kann. Da das Hormon Cortisol, der Hauptvertreter der Glukokortikoide, im Laufe des Versuchs sowohl verabreicht als auch nach vorangegangener Blutentnahme laborchemisch analysiert wurde, wäre eine objektive Interpretation und Vergleichbarkeit nicht gewährleistet gewesen. Zur Teilnahme war ein Alter von 18-35 Jahren erforderlich, das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 25 Jahre. Weitere Kriterien die zum Ausschluss führten, waren die regelmäßige Einnahme von Medikamenten oder dem Betäubungsmittelgesetz unterliegenden Substanzen sowie schwere akute und chronische Erkrankungen, insbesondere aus dem internistischen, neurologischen und psychiatrischen Bereich. Alle Teilnehmer hatten zum Zeitpunkt des Versuchs einen regelmäßigen Schlaf-wach-Rhythmus mit 7-9 Stunden Schlaf pro Nacht und in den letzten 6 Wochen keinen Schicht- oder Nachtdienst geleistet. Die Probanden waren Nichtraucher, alle verfügten über Deutsch als Muttersprache, um sprachlich-assoziierte Verständnisprobleme im Rahmen der Studie zu vermeiden. Im Vorfeld erfolgte eine Untersuchung zum Ausschluss kardialer, vaskulärer, neurologischer, psychiatrischer oder anderer Erkrankungen. Hierzu wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und die Probanden wurden körperlich untersucht, weiterhin erfolgte eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der folgenden Blutparameter: Kleines Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH), Natrium im Plasma, Kalium im Plasma, Calcium im Plasma, Chlorid im Plasma, Glucose im Plasma, Kreatinin im Plasma, Harnstoff und die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) im Plasma. Zusätzlich wurden an jedem Versuchstag nochmal der Blutdruck mittels der Methode nach Riva Rocci, der Pulsstatus durch Palpation sowie die Körpertemperatur durch Messung unter Verwendung eines Ohrthermometers kontrolliert. Die Probanden wurden angehalten am Versuchstag zwischen 7 und 8 Uhr morgens aufzustehen, keinen Mittagsschlaf zu halten sowie keine koffeinhaltigen Getränke und Alkohol zu sich zu nehmen. Die Studie

wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck unter dem Aktenzeichen 06-193 genehmigt. Alle Probanden wurden über Ziel und Ablauf des Versuchs aufgeklärt und erteilten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme. Nach Abschluss aller Termine wurden die Probanden wie im Vorfeld vereinbart entlohnt.

## **2.2 Schlaflabor**

Die Versuche fanden in den Räumen des Schlaflabors des Instituts für Neuroendokrinologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck statt.

Der Schlaf beinhaltende Teil des Versuchs sowie alle Aufgaben zur Gedächtnisbildung fanden hierbei in zwei ähnlich aufgebauten, durch einen Flur getrennten, optisch abgeschirmten Räumen statt. In einem angrenzenden Arbeitsraum waren eine Zentrifuge sowie diverse Arbeitsmittel für die weitere Verarbeitung der entnommenen Blutproben vorhanden, außerdem befand sich hier der Polysomnograph für einen der beiden Räume, derjenige für den anderen Raum befand sich aufgrund der räumlichen Gegebenheiten auf dem angrenzenden Flur. Durch das Vorhandensein von zwei Räumen war es also möglich den Versuch mit zwei Probanden gleichzeitig durchzuführen. Den Probanden wurde an den Versuchstagen jeweils derselbe Raum zugewiesen um Störfaktoren durch eine mangelnde Gewöhnung an die Räumlichkeiten weitestgehend zu vermeiden. Im Bereich der Kopfenden des Bettes befanden sich schallisolierte Öffnungen, durch die die Kabel des Polysomnographen sowie das Perfusorschlauchsystem zur Verabreichung der die Testsubstanz oder Placebo enthaltenden Infusion hindurch geführt wurden.

## **2.3 Versuchsablauf**

Bei dem durchgeführten Versuch handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, im within-subject crossover design durchgeführte Studie. Jeder Proband hatte zwei Versuchstage für die beiden Bedingungen Cortisol und Placebo im Abstand von mindestens 14 Tagen zu absolvieren. Dieser zeitliche Abstand wurde gewählt, um eine Beeinflussung des zweiten Versuchstages durch den ersten zu vermeiden. An den Versuchstagen wurde den Probanden in randomisiert, doppelblinder Versuchsdurchführung entweder 13 mg Hydrocortison

gelöst in 99,74 ml Natriumchlorid-Lösung oder Placebo in Form von 100 ml Natriumchlorid-Lösung verabreicht. Vor dem ersten Versuchstag fand eine so genannte Eingewöhnungsnacht statt, die zur Gewöhnung der Probanden an die fremde Umgebung des Schlaflabors, die auf dem Kopf platzierten EEG-Elektroden sowie die sich an beiden Unterarmen befindenden Venenverweilkanülen diente. Die Eingewöhnungsnacht hatte somit das Ziel, eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch die fremde Umgebung und die ungewohnte Situation zu vermeiden. Im Rahmen der Eingewöhnungsnacht erfolgte des Weiteren die ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, die schriftliche Einverständniserklärung zur Versuchsteilnahme sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung verschiedener Blutparameter zum Ausschluss möglicher Grunderkrankungen (siehe 2.1. Versuchspersonen). Die Probanden kamen gegen 17 Uhr ins Schlaflabor, ab ungefähr 18 Uhr erfolgte eine 2-stündige Schlafphase mit polysomnographischer Ableitung wie am Versuchstag, danach war die Eingewöhnungsnacht beendet. Die polysomnographischen Daten der Eingewöhnungsnacht wurden in der Versuchsauswertung nicht berücksichtigt. An den Versuchstagen kamen die Probanden um 14:30 Uhr (1. Proband), bzw. um 15:15 Uhr (2. Proband) sofern eine Versuchsdurchführung mit 2 Probanden parallel stattfand, ins Schlaflabor. Zunächst erfolgte eine Abfrage über die bisherige Tagesgestaltung sowie die Kontrolle von Blutdruck, Puls und Temperatur, außerdem wurde die Befindlichkeit mittels standardisierter Befindlichkeitsfragebögen und die Schläfrigkeit mittels der im Versuch verwendeten Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) registriert. Im Anschluss wurde an beiden Unterarmen eine intravenöse Venenverweilkanüle gelegt und fixiert, danach erfolgte die Befestigung der EEG-Elektroden zur polysomnographischen Schlafregistrierung auf dem Kopf. Im Anschluss fand eine standardisierte Nahrungsaufnahme der Probanden statt, im weiteren Versuchsablauf durfte dann nicht mehr gegessen werden. Um 16.30 Uhr und 17 Uhr erfolgten die erste und zweite Blutentnahme, nach der nochmaligen Befindlichkeits- und Vigilanzüberprüfung mittels Befindlichkeitsfragebögen und SSS begannen danach die Gedächtnistests. Diese beinhalteten das Lernen neutraler und emotionaler Texte sowie die Zwei-D-Objektlokalisationsaufgabe (Memoryspiel). Im Anschluss an diese Lernphase erfolgte die dritte Blutentnahme, danach begann die ca. 2-stündige Schlafphase der Probanden mit Verabreichung der Testsubstanz. Der Beginn der Schlafphase variierte je nach Länge der vorausgegangenen Lernphase zwischen 18 und 19 Uhr



(Mittelwert 18:12 Uhr). Die Testsubstanz wurde mittels eines Perfusorschlauchsystems, in eine der zuvor gelegten Venenverweilkanülen, über eine schallisolierte Öffnung aus dem Nebenzimmer infundiert. Während der ersten 30 Minuten erfolgte die Infusion der ersten 50 ml der Testsubstanz mit einer Geschwindigkeit von 99,9 ml/h, danach wurden die verbliebenen 50 ml für eineinhalb Stunden mit einer Geschwindigkeit von 35 ml/h verabreicht. Nach ca. 2 Stunden wurden die Probanden geweckt, unmittelbar danach erfolgte die vierte Blutentnahme über die Venenverweilkanüle über die zuvor nicht die Testsubstanz verabreicht wurde. Um 0 Uhr erfolgte die Abfrage der vor dem Schlafen gelernten neutralen und emotionalen Texte sowie des Memoryspiels, im Anschluss erfolgte die letzte Blutentnahme, danach war der Versuchstag beendet. Nach der Schlafphase erfolgten bis zum Versuchende halbstündig Blutentnahmen, insgesamt wurden an einem Versuchstag 13 Blutentnahmen durchgeführt. Die Befindlichkeit und Vigilanz der Probanden wurden nach dem Schlafen ebenfalls analog zur Phase vor dem Schlafen mittels standardisierter Befindlichkeitsfragebögen und der SSS in kontinuierlichen Zeitabständen kontrolliert. In der Phase nach dem Schlafen und der Gedächtnisabfrage um 0 Uhr wurden die Probanden auf einem niedrigen Aktivitätslevel, beispielsweise durch ein Computerspiel und leichte Gesellschaftsspiele, standardisiert beschäftigt. Der ausführliche Ablaufplan des gesamten Versuchs ist im Anhang unter Punkt 7.2.8 einsehbar.

### **Zusammenfassung des Versuchsablaufs**

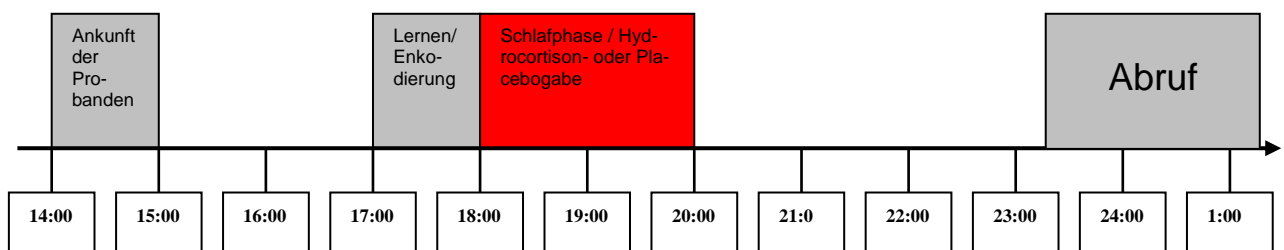
**14:30 Uhr:** Ankunft der Probanden im Schlaflabor, Befragung nach Tagesablauf, Befindlichkeitsfragebogen 1 und SSS 1, Legen der intravenösen Venenverweilkanülen in rechten und linken Unterarm

**15:00 Uhr:** Platzierung und Befestigung der EEG-Elektroden

**15:30 Uhr:** Einnahme einer standardisierten Mahlzeit

**16:30 Uhr:** 1. Blutentnahme

- 17:00 Uhr:** 2. Blutentnahme, Befindlichkeitsfragebogen 2 und SSS 2, Beginn der Gedächtnisaufgaben
- Ca. 18 Uhr:** Nach den Gedächtnisaufgaben 3. Blutentnahme, danach Beginn der Schlafphase und Verabreichung der Testsubstanz
- Ca. 20 Uhr:** Aufwecken der Probanden, 4. Blutentnahme
- 20:30 Uhr:** 5. Blutentnahme, Befindlichkeitsfragebogen 3 und SSS 3
- 21:00 Uhr:** 6. Blutentnahme, Numbertask
- 21:30 Uhr:** 7. Blutentnahme, Befindlichkeitsfragebogen 4 und SSS 4
- 22:00 Uhr:** 8. Blutentnahme
- 22:30 Uhr:** 9. Blutentnahme, Befindlichkeitsfragebogen 5 und SSS 5
- 23:00 Uhr:** 10. Blutentnahme
- 23:30 Uhr:** 11. Blutentnahme, Befindlichkeitsfragebogen 6 und SSS 6
- 24:00 Uhr:** 12. Blutentnahme, Befindlichkeitsfragebogen 7 und SSS 7, Abruf der Gedächtnistexte, danach 13. Blutentnahme, im Anschluss Versuchsende

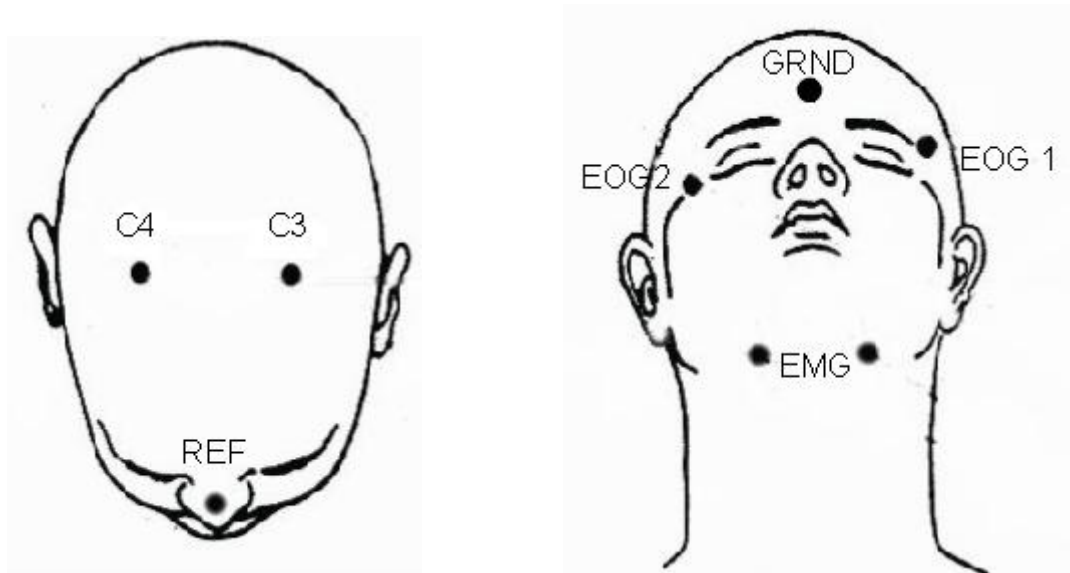


**Abbildung 5:** Der Versuchsablauf im Überblick

## 2.4 Polysomnographie

Der Schlaf beinhaltende Teil des Experimentes wurde mittels Polysomnographie dokumentiert, verwendet wurde ein Polysomnograph des Typs Nihon Kohden. Bei den Elektroden handelte es sich um Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl)-Elektroden. Bei der Polysomnographie unterscheidet man die Aufzeichnung der Hirnaktivität (EEG; Elektroenzephalogramm), der Augenbewegungen (EOG; Elektroofokulogramm) und der Muskelaktivität (EMG; Elektromyogramm). Die Ableitung kann sowohl unipolar als auch bipolar erfolgen, wobei bei der unipolaren Ableitung eine differente Elektrode gegen eine Referenzelektrode abgeleitet wird, wohingegen bei der bipolaren Ableitung zwei differente Ableitungen gegeneinander abgeleitet werden. Zur Ableitung des EEG wurden zwei Elektroden zentral über dem Cortex an den Positionen C3 und C4 angebracht und gegen eine sich am Nasenflügel befindende Referenzelektrode abgeleitet, die Ableitung erfolgte somit unipolar. Die Ableitungen des EOG und EMG erfolgten bipolar, hierzu wurden für das EOG zwei Elektroden zur kombinierten Aufzeichnung vertikaler und horizontaler Augenbewegungen am lateralen Augenwinkel angebracht, in der rechten Gesichtshälfte rechts unterhalb, in der linken Gesichtshälfte links oberhalb des Orbitarandes. Zur Aufzeichnung des EMG wurden zwei Elektroden im Kinnbereich über dem Musculus orbicularis oris angebracht. Als Erdungselektrode für EOG und EMG diente eine in der Mitte der Stirn platzierte Elektrode. Zur Reduktion des elektrischen Widerstands, der sogenannten Impedanz, wurde die Haut an den entsprechenden Elektrodenpositionen mit einer alkoholhaltigen Lösung (Cutasept® F, Bode Chemie Hamburg) gereinigt und anschließend mit einer speziellen Paste (Everi, Spesmedica®, Italy) aufgeraut. Anschließend wurden die Elektroden im Gesicht mit einem Elektrodengel (Conductive Electrode Cream, Synapse®, Arcadia, USA) gefüllt und dann auf der Gesichtshaut platziert, für die EEG-Elektroden im Cortexbereich wurde eine Elektrodenpaste (EC2 Electrode Cream®, Grass Technologies Group, Astro-Med, Inc., West Warwick, USA) verwendet. Letztlich wurden alle Elektroden zusätzlich mit Pflasterstreifen fixiert um eine Störung der polysomnographischen Ableitung durch Bewegungen im Schlaf zu verhindern. Die Registrierung und Auswertung der Schlafstadien erfolgte entsprechend der Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) unter Verwendung des Computerprogramms „Schlafaus“ (Gais 2005). Die Auswertung des Polysomnogramms erfolgte hierbei

unwissentlich der Tatsache, ob an dem Versuchstag die Testsubstanz oder Placebo verabreicht wurde.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung der polysomnographischen Dokumentation (modifiziert nach Rechtschaffen und Kales, 1968)

**EEG:** C4- und C3-Elektrode auf der Kopfhaut, Referenzelektrode am Nasenflügel (REF)

**EOG:** EOG-1-Elektrode links supraorbikulär, EOG-2-Elektrode rechts infraorbikulär

**EMG:** Zwei Elektroden im Bereich des Musculus orbicularis oris

**Erdung:** Ground-Elektrode (GRND) in der Mitte der Stirn

## 2.5 Gedächtnisaufgaben

### 2.5.1 Neutrale und emotionale Texte

Zur Differenzierung zwischen neutraler und emotionaler Gedächtnisleistung erfolgte eine Testung mittels standardisierter Texte in deutscher Sprache (Schürer-Necker, 1994). Eine schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung konnte für diese Aufgabe in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (Wagner et al. 2001; Wagner et al. 2005). Die unterschiedliche affektive Wahrnehmung zwischen den neutralen und emotionalen Texten konnte zum einen durch subjektive Bewertungskriterien als auch durch Registrierung der elektrodermalen Hautaktivität, als physiologisches Korrelat, nachgewiesen werden (Schürer-Necker 1994, Wagner et al. 2001). Das verwendete Versuchsmaterial umfasste zwei neutrale und zwei

emotionale Texte, als neutrales Testmaterial kamen die Texte „Bronzeguss“ und „Mode“ zum Einsatz, für den Bereich der emotionalen Texte wurden diejenigen mit dem Titel „Querschnittlähmung“ und „Kindermord“ verwendet. An den Versuchstagen kamen 2 Texte, jeweils ein neutraler und ein emotionaler, zum Einsatz, es erfolgte hierbei eine randomisierte Verteilung der Texte für jeden Probanden und jede Versuchsnacht. Bei den Texten der neutralen Kategorie wird im Text „Bronzeguss“ der technische Vorgang des Bronzegussverfahrens beschrieben, im Text „Mode“ geht es um Kleidung, die auf einer Modenschau präsentiert wird. Der emotionale Text „Querschnittlähmung“ ist aus der Sicht eines betroffenen Mannes geschrieben, der in diesem Text detailliert die bei dieser Erkrankung auftretenden Probleme des Sexuallebens sowie der Miktion und Defäkation beschreibt. In dem emotionalen Text „Kindermord“ erfolgt die genaue Beschreibung brutaler Kindermorde und der Lust, die der Kindsmörder hierbei empfand. Die Länge betrug bei allen vier Texten zwischen 202 und 255 Wörtern, die Zahl der für die Auswertung relevanten Inhaltswörter betrug für die neutralen Texte im Mittelwert 95,0 Wörter (Bronzeguss 78, Mode 112), bei den emotionalen Texten im Mittelwert 94,5 Wörter (Querschnittlähmung 95, Kindermord 94). Die Probanden bekamen an den Versuchstagen gegen 17 Uhr den ersten Text vorgelegt, danach erfolgte eine andere Gedächtnisaufgabe ehe sie im Anschluss an diese den zweiten Text vorgelegt bekamen. Zum Lesen des Textes standen den Probanden fünf Minuten zur Verfügung, sie wurden aufgefordert sich den Text inhaltlich und wörtlich so genau wie möglich einzuprägen. Nach Ablauf der fünf Minuten erfolgte eine Bewertung des Textes anhand einer sieben Punkte umfassenden Skala (-3 bis + 3) in folgenden Kategorien: verständlich vs. unverständlich, interessant vs. uninteressant, schwierig vs. leicht, neutral vs. emotional, bekannt vs. unbekannt, harmlos vs. erschreckend, wichtig vs. unwichtig, anschaulich vs. abstrakt, amüsant vs. ernst, langweilig vs. erregend, vertraut vs. unvertraut und positiv vs. negativ (siehe Anhang 7.2.5). Im Anschluss an diese Bewertung wurde zur Feststellung des Enkodierungsniveaus ein leeres weißes Blatt Papier ausgehändigt und der Proband aufgefordert den gelesenen Text inhaltlich und wörtlich so genau wie möglich wiederzugeben, hierfür bestand keine Zeitbegrenzung. Im unmittelbaren Anschluss erfolgte die Gedächtnistestung mittels Zwei-D-Objekt-Lokalisationsaufgabe, danach hatten die Probanden den als zweites gelesenen Text auf einem ihnen ausgehändigten leeren weißen Blatt Papier wiederzugeben. Bei der Abfrage der ge-

lernten Inhalte um 0 Uhr konnte der Proband selbst bestimmen mit welchem Text er beginnt, zudem war es erlaubt zwischen den Texten „hin und her zu springen“, es war jedoch für jeden Text ein eigenes Blatt Papier zu verwenden. Im Anschluss bekamen die Probanden für den im Versuchsablauf gelernten neutralen und emotionalen Text eine 24 Begriffe umfassende Liste präsentiert, in der sich jeweils 2 Synonyme gegenüberstanden, von denen jedoch nur einer im Text enthalten war. Die Probanden hatten daraufhin zu entscheiden um welchen der beiden Begriffe es sich hierbei handelte und diesen zu unterstreichen (siehe Ergebnis-Teil, 3.1.2 Wiedererkennen) und die so vorselektierten Begriffe anschließend in eine chronologische Reihenfolge entsprechend ihres Vorkommens im Text zu bringen (siehe Ergebnis-Teil, 3.1.3 Zeitliche Abfolge). Die Auswertung und somit die Beurteilung erfolgte anhand der Anzahl korrekt wiedergegebener Inhaltswörter, hierbei wurden Substantive, Verben und Adjektive berücksichtigt. Synonyme der Inhaltswörter sowie Wortart-Transitionen wurden ebenfalls gewertet, Voraussetzung war die Einhaltung des Wortstammes. Zur Feststellung der Gedächtniskonsolidierungsleistung wurde die Anzahl korrekt erinnerter Inhaltswörter unmittelbar nach dem Lesen der Texte als Referenzwert mit 100 % festgesetzt und mit der zweiten Abfrage um 00:00 Uhr verglichen. Alle vier verwendeten Texte sind in vollständiger Länge im Anhang abgebildet (7.2.1-7.2.4).

### **2.5.2 2-D-Objekt-Lokalisationsaufgabe**

Bei dieser visuell-räumlichen Gedächtnisaufgabe, die auch als Memoryspiel bekannt ist, bekamen die Probanden am Computer 15 farbige Kartenpaare präsentiert, auf denen verschiedene Objekte (Tiere und Gegenstände des täglichen Gebrauchs) abgebildet waren. Es gab also 15 Objekte, die jeweils zweimal vorhanden waren. Die Kartenrückseiten erschienen auf dem Computerbildschirm als graue Quadrate in 5 Spalten und 6 Zeilen, ein Motiv wurde dem Probanden für je eine Sekunde gezeigt, im Anschluss erfolgte die Präsentation des zusammengehörenden Kartenpaares für 3 Sekunden. In einem zweiten Durchgang wurden die Kartenpaare in anderer Reihenfolge bei jedoch gleicher Lage der Motive präsentiert, im Anschluss erfolgte die Abfrage (Lerndurchgang). Hierbei hatten die Probanden die zu einem präsentierten Motiv fehlende zweite Karte per Computermausklick aufzudecken, daraufhin zeigte das Programm an ob die Angabe richtig

oder falsch war, bei falscher Lokalisation wurde die korrekte Lage des entsprechenden Kartenpaares nochmals angezeigt. Es mussten im Lerndurchgang so viele Abfragedurchgänge durchlaufen werden, bis mindestens 60 Prozent der Kartenpaare richtig lokalisiert wurden. Zum späten Abfragezeitpunkt nach der Schlafphase des Experiments erfolgte nur ein Abfragedurchgang, unabhängig vom prozentualen Wert richtig aufgedeckter Kartenpaare. Der im Lerndurchgang erreichte Höchstwert wurde als Referenzwert mit 100 % festgelegt und diente als Grundlage für die Analyse der Spätabfrage. Es existierten zwei verschiedene Versionen der Zwei-D-Objekt-Lokalisationsaufgabe, von denen je Versuchstag eine zum Einsatz kam, die Zuordnung zu den Versuchstagen erfolgte balanciert. Zum Erlernen dieser Art visuell-räumlicher Informationen ist eine intakte Funktion des Hippokampus und des medialen Temporallappens notwendig, die Gedächtnisleistung ist dem deklarativen Gedächtnissystem zuzuordnen.

## **2.6 Testsubstanz: Hydrocortison**

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurde die Substanz Hydrocortison 100-Rotexmedica® (Firma Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk, Trittau, Deutschland) verwendet. Hydrocortison entspricht Cortisol. Das Hydrocortison beinhaltende Lyophilisat-Pulver wurde jeweils mit dem beiliegenden Lösungsmittel (2ml Wasser für Injektionszwecke) rekonstituiert, so dass daraus eine Lösung entsprechend 50mg/ml Hydrocortison resultierte. Die Probanden erhielten an dem Versuchstag an dem sie Hydrocortison verabreicht bekamen (Verum-Tag) 0,26 ml Hydrocortison (50 mg/ml) und 99,74 ml NaCl-Lösung (Isotone Natriumchlorid-Lösung 0,9%, Berlin Chemie®), verteilt auf 2 Perfusorspritzen mit einem Fassungsvermögen von je 50 ml. Die verabreichte Gesamtmenge an Hydrocortison betrug somit 13 mg, die Dosis der Testsubstanz wurde auf der Basis von bereits abgeschlossenen Experimenten gewählt (Plihal und Born, 1999). An dem Versuchstag, an dem die Probanden kein Hydrocortison erhielten (Placebo-Tag), wurden 100 ml isotone NaCl-Lösung 0,9% der Firma Berlin Chemie®, verteilt auf 2 je 50 ml fassende Perfusorspritzen, verabreicht. Sowohl die Hydrocortisonlösung als auch das Placebo wurden mit Hilfe eines Perfusors der Firma Braun® verabreicht, die Infusionsrate betrug 99,9 ml/h für die erste Perfusorspritze und 50 ml/h für die zweite

Perfusorspritze. Die benötigte Gesamtzeit zur Verabreichung der Prüfsubstanzen betrug dementsprechend ungefähr 2 Stunden.

## **2.7 Kontrolle von Befindlichkeit und Schläfrigkeit**

### **2.7.1 Fragebogen zur Befindlichkeit**

Der in der Studie verwendete „Fragebogen zur Befindlichkeit“ diente zur Kontrolle des Aktivierungsniveaus der Probanden. Hierbei hatten diese in den 7 Kategorien Schläfrigkeit, Aktiviertheit, Abgespanntheit, Müdigkeit, Langeweile, Motiviertheit und Konzentration auf einer 5-stufigen Skala zwischen „gar nicht“ und „sehr“ den für sie zutreffenden Zustand anzugeben. Die Befragung erfolgte insgesamt siebenmal an den Zeitpunkten 14:30, 17:00, 20:30, 21:30, 22:30, 23:30 und 24 Uhr.

Eine Abbildung des Fragebogens befindet sich im Anhang unter Punkt 7.2.6.

### **2.7.2 Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS)**

Die Stanford Schläfrigkeitsskala (engl. Stanford Sleepiness Scale) wurde zur Abschätzung des Wachheitsgrades der Probanden eingesetzt. Bei dieser erstmals von Hoddes, Dement und Zarcone 1973 vorgestellten Skala mussten die Probanden aus 8 verschiedenen Wachheitszuständen den für sie zutreffenden auswählen, wobei diese sich zwischen hellwach und schlafend bewegten. Die Stanford Schläfrigkeitsskala wurde den Probanden im Verlauf des Versuchs insgesamt siebenmal gemeinsam mit dem in 2.7.1 vorgestellten „Fragebogen zur Befindlichkeit“ ausgehändigt. Eine Abbildung befindet sich im Anhang unter Punkt 7.2.7.

## **2.8 Blutentnahme und Hormonbestimmung**

Die Blutentnahmen, die im Laufe des Versuchs durchgeführt wurden, erfolgten über eine im Vorfeld gelegte, intravenöse Venenverweilkanüle (BD Adsyte Pro®, 18 G, 1,3 x 45 mm). Bei jeder Blutentnahme erfolgte die getrennte Abnahme der drei zu bestimmenden Analyten Cortisol, ACTH sowie für Katecholamine. Für die Cortisolbestimmung wurde eine Serummonovette (S-Monovette® 2,6 ml, Firma Sarstedt®, Nümbrecht; Inhalt: Granulat, Gerinnungsaktivator) verwendet, für die



zu bestimmende ACTH-Probe kam eine EDTA-Monovette ( S-Monovette® 2,7 ml KE, Firma Sarstedt, Nümbecht; Inhalt: Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure) zur Anwendung, die Abnahme von Katecholaminen erfolgte in einem speziellen Entnahmeröhrchen zur Bestimmung von Plasma-Katecholaminen (ClinRep®-Catecholamines in Plasma, Recipe® Chemicals & Instruments Munich), die ein spezielles Stabilisierungsreagenz für Katecholamine enthielten. Nach jeder Blutentnahme erfolgte die abschließende Durchspülung der Venenverweilkanüle mit 5 ml physiologischer Natriumchlorid-Lösung (Isotone Natriumchlorid-Lösung 0,9%, Berlin Chemie®). Die Serummonovette zur Bestimmung von Cortisol wurde direkt im Anschluss für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, die EDTA-Monovette zur ACTH Bestimmung wurde für 30 Minuten auf Eis gelagert, das Proberöhrchen zur Katecholaminbestimmung schließlich wurde für 30 Minuten im Kühlschrank bei 6°C aufbewahrt. Im Anschluss an diesen Zeitraum erfolgte die Zentrifugierung der entnommenen Blutproben in einer Kühlzentrifuge bei 4000 U/min für 5 Minuten bei 4°C. Im Anschluss an diese Trennung von korpuskulären und flüssigen Blutbestandteilen wurde der Serum- bzw. Plasmaüberstand in spezielle Lagerungsgefäße abpipettiert, zur Bestimmung von Cortisol und ACTH wurden je 500 µl in Gefäße der Firma Eppendorf® übertragen, die Bestimmung von Plasma-Katecholaminen erforderte das Abpipettieren von 1500 µl Blutplasma in Röhrchen der Firma Sarstedt®. Abschließend wurden die so gewonnenen und vorbereiteten Proben bis zur laborchemischen Analyse bei -80°C eingefroren. Diese erfolgte im Labor des Instituts für Neuroendokrinologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck. Die Bestimmung von Cortisol erfolgte mittels eines Chemielumineszenz Immunoassays (Cortisol IMMULITE®, Siemens). Die analytische Sensitivität betrug 0,2 µg/dl, der Inter- und Intraassayvariationskoeffizient lag bei < 10 %. Die Messung von ACTH im Plasma wurde mittels eines immunometrischen Assays (ACTH IMMULITE®, Siemens) durchgeführt. Die analytische Sensitivität lag bei 9 pg/ml, der Inter- und Intraassayvariationskoeffizient betrug < 8,8 % bzw. < 9,6 %. Die Katecholaminbestimmung erfolgte durch eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC-System, Chromsystems München), die untere Nachweißgrenze lag bei 15 ng/l für Noradrenalin bzw. 30 ng/l für Dopamin, der Interassayvariationskoeffizient betrug < 6,5 %.

## **2.9 Statistische Auswertung**

In den Ergebnissen dieses Versuchs wurden die Daten von 14 der 16 Probanden berücksichtigt. 2 Probanden wurden von der Datenanalyse aufgrund mangelnden Schlafs in den Experimentalbedingungen ausgeschlossen. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung einer Varianzanalyse (ANOVA = Analysis of Variance) und t-tests (Paarvergleichstest). Für das Textgedächtnis beinhaltete dies die Messwiederholungsfaktoren Bedingung (Cortisol vs. Placebo) und Emotionalität (neutral vs. emotional). Für die Hormonbestimmungen wurden die Messwiederholungsfaktoren Bedingung (Cortisol vs. Placebo) und Zeit (13 Zeitpunkte) berücksichtigt. Die Auswertung der Kontrollvariablen (Schlafparameter, SSS, Befindlichkeit, Textbewertung) erfolgte ebenfalls unter Verwendung einer Varianzanalyse.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Neutrale und emotionale Texte

Die Ergebnisse für die Gedächtnisleistung der Enkodierung und der verschiedenen Konsolidierungsaufgaben der emotionalen und neutralen Gedächtnistexte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammenfassend aufgeführt. Zur detaillierten Schilderung der einzelnen Aufgaben dienen die darauf folgenden Abschnitte.

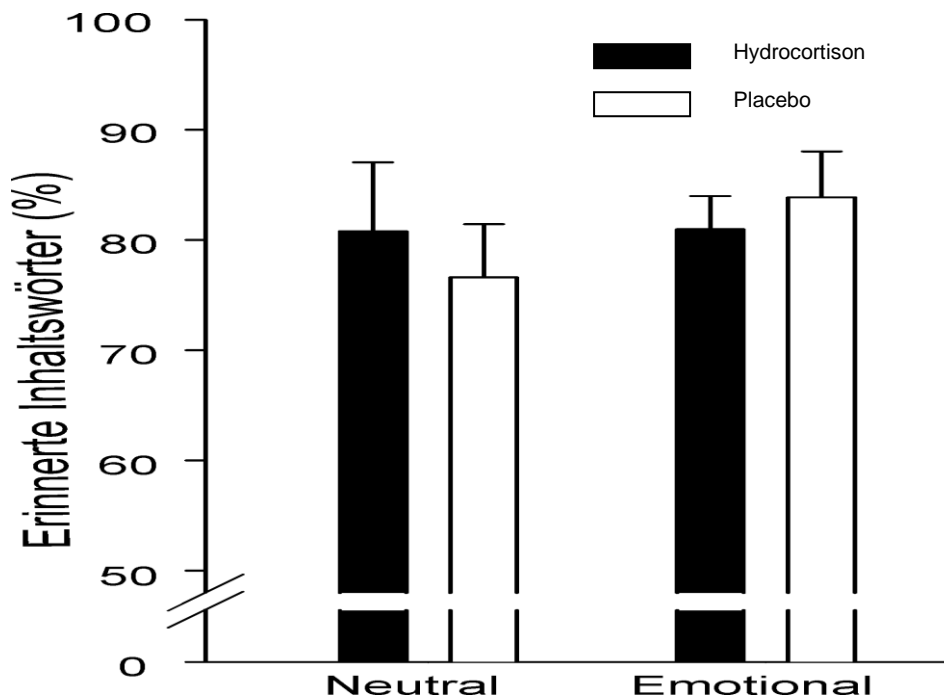
**Tabelle 1: Enkodierungs- und Konsolidierungsleistung für neutrale und emotionale Texte**

	Placebo	Cortisol	p-Wert
<b>Freier Abruf</b>			
Enkodierung			
Emotional	40,64 ± 4,23	43,50 ± 2,28	n.s.
Neutral	21,93 ± 2,34	24,21 ± 3,08	n.s.
Abruf			
Emotional	34,50 ± 4,01	35,14 ± 2,25	n.s.
Neutral	17,21 ± 2,20	20,36 ± 3,24	n.s.
Retention			
Emotional (% vom Lernen)	84,22 ± 4,21	80,75 ± 2,95	n.s.
Neutral (% vom Lernen)	77,75 ± 4,98	80,18 ± 6,29	n.s.
<b>Wiedererkennen</b>			
Emotional	8,00 ± 0,35	8,29 ± 0,46	n.s.
Neutral	8,14 ± 0,31	8,14 ± 0,43	n.s.
<b>Zeitliche Abfolge</b>			
Emotional	28,07 ± 2,92	26,07 ± 2,12	n.s.
Neutral	27,43 ± 1,86	34,00 ± 2,26	s.

**Tabelle 1** zeigt folgende Informationen zur Gedächtnisleistung: Die Anzahl erinnerter Inhaltswörter unmittelbar nach dem Lernen (**Enkodierung**) sowie nach einem Intervall von ca. sechs Stunden (**Abruf**). Die Behaltensleistung (**Retention**) ergibt sich aus der relativen Differenz erinnerter Inhaltswörter während des Abrufs im Verhältnis zur Anzahl erinnerter Inhaltswörter zum Zeitpunkt der Enkodierung (in %). Weiterhin erfolgte die Kontrolle der Gedächtnisleistung für die Inhaltswörter unter Verwendung eines Wiedererkennungstestes (**Wiedererkennen**) sowie die Frage nach deren zeitlichen Vorkommen (**Zeitliche Abfolge**) mittels eines Abweichungsscores (Deviationsscore).

### 3.1.1 Freier Abruf der Inhalte

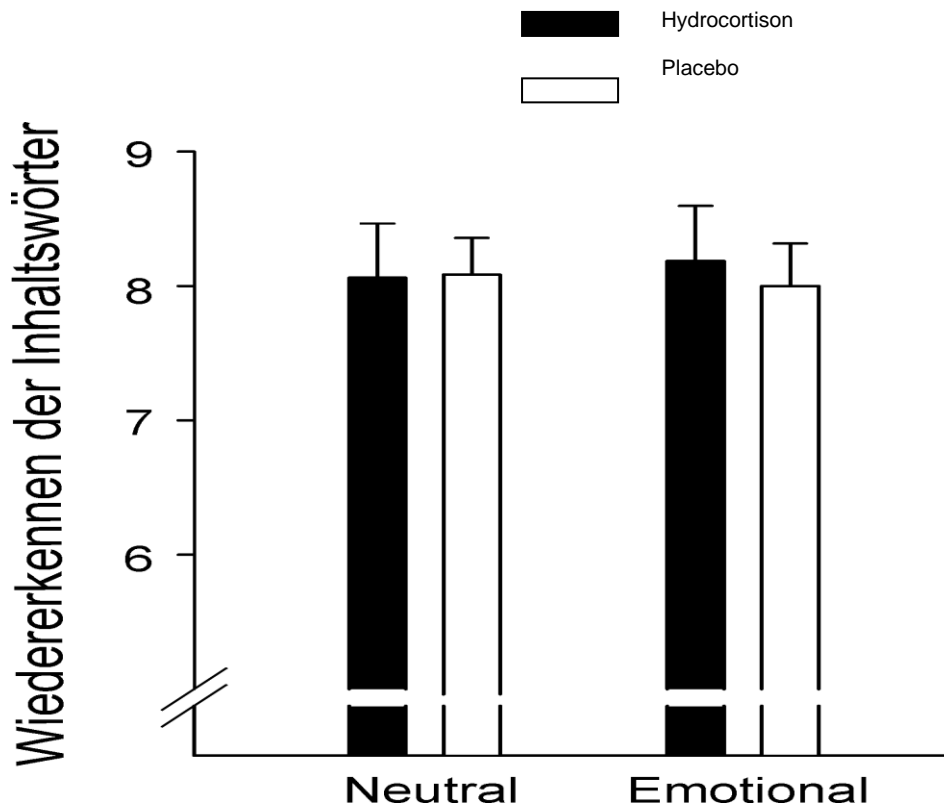
Maßgebend für die Analyse der Erinnerungsleistung der neutralen und emotionalen Texte war die Anzahl korrekt erinnelter Inhaltswörter. Die Enkodierung der Texte, die vor der Hydrocortison- oder Placebogabe erfolgte, zeigte unter beiden Bedingungen vergleichbare Ergebnisse ( $p = 0,337$ ). Erwartungsgemäß wurden die emotionalen Texte gegenüber den neutralen signifikant besser erinnert ( $p < 0,001$ ). Für die Konsolidierung ließen sich zum Teil ähnliche Aspekte wie bei der Enkodierung beobachten, so war die absolute Anzahl erinnelter Inhaltswörter beim Abruf wiederum für die emotionalen Texte höher als für die neutralen ( $p < 0,001$ ). Die Retention (= Behaltensleistung) hingegen zeigte sich unabhängig von der Emotionalität des Lernmaterials ( $p = 0,515$ ; Retention/Behaltensleistung = relative Differenz erinnelter Inhaltswörter während des Abrufs im Verhältnis zur Gedächtnisleistung zum Zeitpunkt der Enkodierung, wobei die Anzahl der bei der Enkodierung erinnerten Wörter mit 100% festgesetzt wurde). Die Verabreichung von Hydrocortison während der Konsolidierung hatte keinen Einfluss auf die Erinnerungsleistung zum Zeitpunkt des Abrufes für die absolute Anzahl korrekt erinnelter Inhaltswörter ( $p = 0,42$ ) und die Behaltensleistung ( $p = 0,908$ ).



**Abbildung 7:** Relative Differenz erinnelter Inhaltswörter während des freien Abrufs um 0:00 Uhr im Vergleich zur Anzahl erinnelter Inhaltswörter zum Zeitpunkt der Enkodierung (=100%) für neutrales und emotionales Textmaterial unter Hydrocortison (schwarz) und Placebo (weiß) (Mittelwerte  $\pm$  SEM).

### 3.1.2 Wiedererkennen

Die Gabe von Cortisol sowie die Emotionalität des Lernmaterials hatten keinen Einfluss auf das Wiedererkennen von Inhaltswörtern aus einer vorgegebenen Liste, in der alternativ zu jedem tatsächlich im Text vorgekommenen Wort auch ein nicht vorgekommenes Wort zur Auswahl bereit stand ( $p = 0,771$  für den Cortisol/Placebo Haupteffekt;  $p > 0,9$  für den Haupteffekt Emotionalität bzw.  $p = 0,751$  für den Cortisol/Placebo x neutral/emotional-Interaktionseffekt).

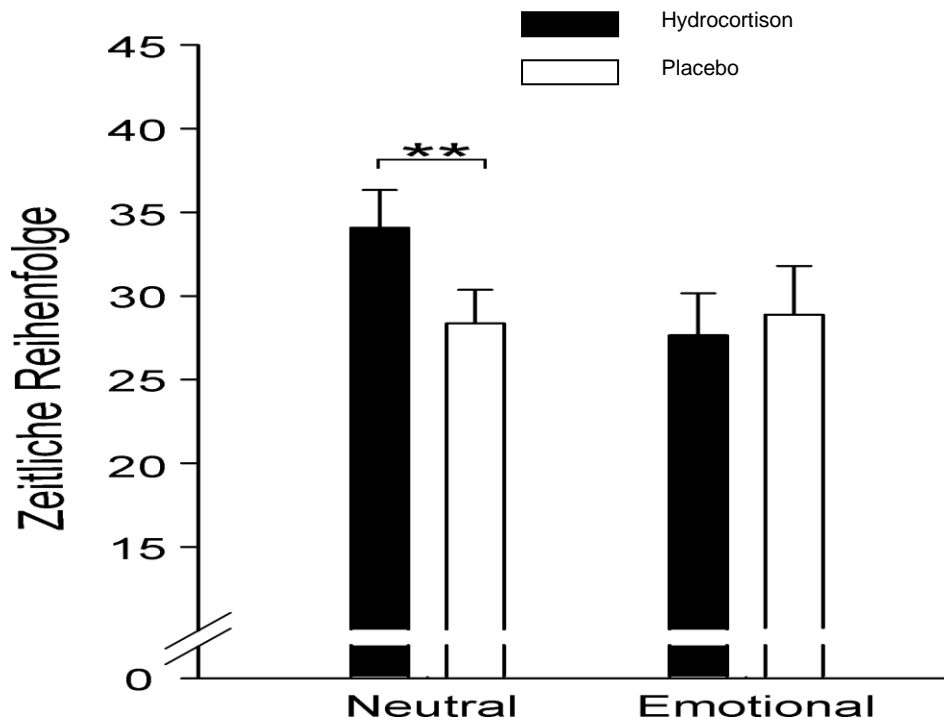


**Abbildung 8:** Anzahl korrekt erinnertes neutraler und emotionaler Inhaltswörter in der Wiedererkennungsaufgabe um 0:00 Uhr unter Hydrocortison (schwarz) und Placebo (weiß) (Mittelwerte  $\pm$  SEM).

### 3.1.3 Zeitliche Abfolge der Inhalte

Bei dieser Aufgabe zur Konsolidierung sollten die zuvor in der Aufgabe „Wiedererkennen“ identifizierten Inhaltswörter in eine korrekte zeitliche Abfolge gemäß ihres Auftretens im Text gebracht werden. Die Auswertung erfolgte anhand der Abweichung der erinnerten Position eines Inhaltsworts von seiner tatsächlichen Position. Es zeigte sich hierbei kein genereller Einfluss von Cortisol ( $p = 0,372$ ) und der

Emotionalität des Lernmaterials ( $p = 0,163$ ) auf die korrekte zeitliche Zuordnung der Inhaltswörter. Es ließ sich jedoch ein Interaktionseffekt der Faktoren Cortisol vs. Placebo und neutrale vs. emotionale Texte erkennen (Cortisol/Placebo x neutral/emotional-Interaktionseffekt,  $p = 0,035$ ).



**Abbildung 9** zeigt die Konsolidierungsleistung für die zeitliche Abfolge neutraler und emotionaler Inhaltswörter im Abweichungsscore, wobei sich dieser aus der Summe der Abweichungen von 12 Inhaltswörtern von ihrer tatsächlichen Position für jeden neutralen und emotionalen Text ergab. Daraus ergibt sich: je besser die Gedächtnisleistung für die zeitliche Abfolge, desto geringer fällt der Abweichungsscore aus.

### 3.1.4 Subjektive Bewertung der neutralen und emotionalen Texte

Die im Experiment verwendeten neutralen und emotionalen Texte waren von den Versuchsteilnehmern unmittelbar nach dem Lernen anhand verschiedener Kategorien zu bewerten (zum Vergleich „Material und Methoden“, Kap. 2.5.1). Hierbei zeigte sich, in Übereinstimmung mit bereits abgeschlossenen Studien (Schürer-Necker, 1994; Wagner et al., 2001; Wagner et al., 2005), dass die emotionalen Texte gegenüber den neutralen als verständlicher, interessanter, einfacher, emotionaler, bekannter, erschreckender, wichtiger, anschaulicher, erregender und negativer eingeschätzt wurden (alle  $p < 0,001$  mit Ausnahme der Einschätzung als bekannter mit einem  $p = 0,039$ ).

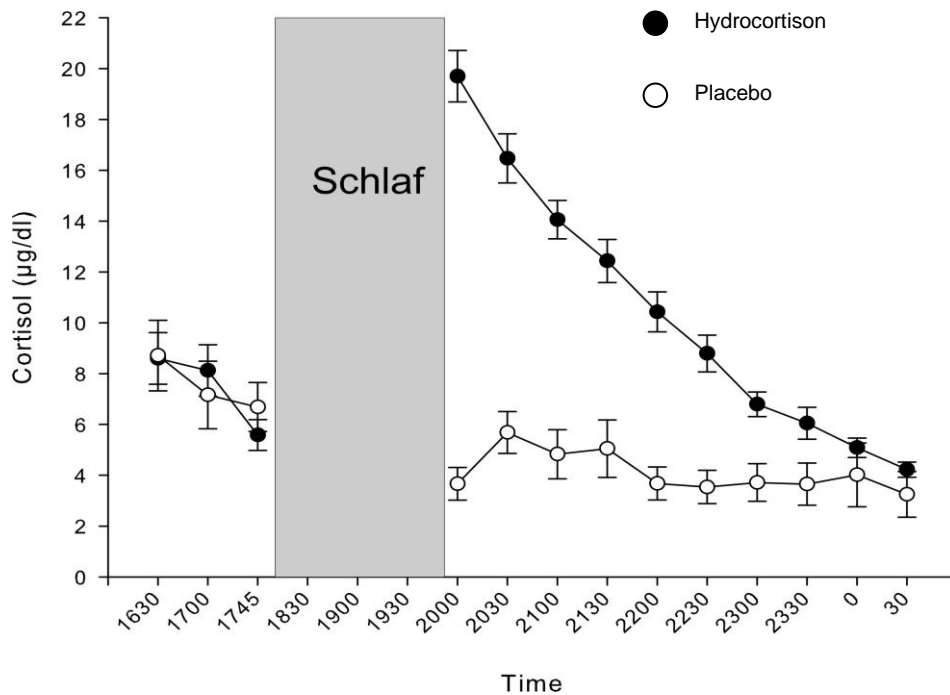
## 3.2 Blutparameter

Die Konzentrationen der Hormone Cortisol, ACTH und des Katecholamins Noradrenalin wurden während der Versuchstage an 13 Zeitpunkten aus dem Blut der Probanden bestimmt. Die ersten drei Zeitpunkte lagen vor der Schlafphase, die folgenden 10 Blutentnahmen erfolgten im Anschluss an das Schlafen. Die Applikation der Cortisol oder Placebo enthaltenden Infusion erfolgte im Schlaf. In der Auswertung erfolgte ein Vergleich der Hormonkonzentrationen unter Cortisol- und Placebobedingungen, durch die Bestimmung an 13 Zeitpunkten ließ sich die Dynamik der Hormonspiegel während des Experiments beobachten. Im nachfolgenden Text wird die Interventionsgruppe in der Erklärung der einzelnen Blutparameter mit „Cortisol“, die Placebogruppe mit „Placebo“ bezeichnet.

### 3.2.1 Cortisol

Um 16.30 Uhr erfolgte die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Cortisol-Ausgangswerte. Zu diesem Zeitpunkt und während der Enkodierphase der Texte zwischen 17:00 und 18:00 Uhr wiesen die 14 Probanden in beiden Versuchsbedingungen vergleichbare mittlere Cortisolwerte im Serum auf (16:30 Uhr: Cortisol  $7,77 \pm 2,92 \mu\text{g/dl}$ , Placebo  $7,87 \pm 4,24 \mu\text{g/dl}$ ,  $p = 0,94$ ; 17:00 Uhr: Cortisol  $7,6 \pm 3,34 \mu\text{g/dl}$ , Placebo  $6,39 \pm 3,26 \mu\text{g/dl}$ ,  $p = 0,37$ ; 17:45 Uhr: Cortisol  $5,38 \pm 2,43 \mu\text{g/dl}$ , Placebo  $6,21 \pm 2,95 \mu\text{g/dl}$ ,  $p = 0,35$ ). In der Interventionsbedingung ließ sich nach Gabe von 13 mg Hydrocortison zwischen 18:00 und 20:00 Uhr ein steiler Anstieg der mittleren Cortisolkonzentration beobachten, so dass diese zum Zeitpunkt der ersten Messung nach der Hydrocortisongabe (20:00 Uhr) im Mittel  $19,47 \pm 3,53 \mu\text{g/dl}$  betrug (vergleiche den Wert unmittelbar vor Infusionsbeginn um 17:45 Uhr mit einer mittleren Cortisolkonzentration von  $5,38 \pm 2,43 \mu\text{g/dl}$ ). Von hier an kam es im weiteren Versuchsablauf zu einer kontinuierlichen Abnahme der Cortisolspiegel bis zur letzten Analyse um 0:30 Uhr ( $3,96 \pm 1,02 \mu\text{g/dl}$ ). In der Placebobedingung kam es entsprechend der zirkadianen Rhythmik des Cortisols zu einem Abfall der Cortisolwerte im beobachteten Zeitraum (Maximalwert zum Zeitpunkt 16:30 Uhr mit  $7,87 \pm 4,24 \mu\text{g/dl}$ , Minimalwert zum Zeitpunkt 0:30 Uhr mit  $3,26 \pm 3,82 \mu\text{g/dl}$ ). Zum Abrufzeitpunkt ließen sich wieder ähnliche Cortisolspiegel zwischen beiden Bedingungen beobachten (Zeitpunkt direkt vor Beginn des Abrufs um 0:00 Uhr: Cortisol  $4,84 \pm 1,45 \mu\text{g/dl}$ , Placebo  $4,14 \pm 5,36 \mu\text{g/dl}$ ,  $p = 0,64$ ;

Zeitpunkt direkt nach dem Abruf um 0:30 Uhr: Cortisol  $3,96 \pm 1,02 \mu\text{g/dl}$ , Placebo  $3,26 \pm 3,82 \mu\text{g/dl}$ ,  $p = 0,5$ ). Somit ließ sich ein signifikanter Unterschied der mittleren Cortisolwerte zwischen der Interventions- und der Placebogruppe beobachten ( $p < 0,001$ ). Der Verlauf der Serum-Cortisolspiegel ist in Abbildung 10 dargestellt, zur zusammenfassenden Betrachtung aller drei bestimmten Blutparameter siehe Tabelle 2.



**Abbildung 10:** Verhalten der Serum-Cortisolspiegel (MW ± SEM [µg/dl]) im Verlauf des Experiments nach Gabe von Cortisol (schwarze Punkte) und Placebo (weiße Punkte). Die Hormonkonzentrationen der Cortisolbedingung erreichten signifikant höhere Werte gegenüber der Placebobedingung.

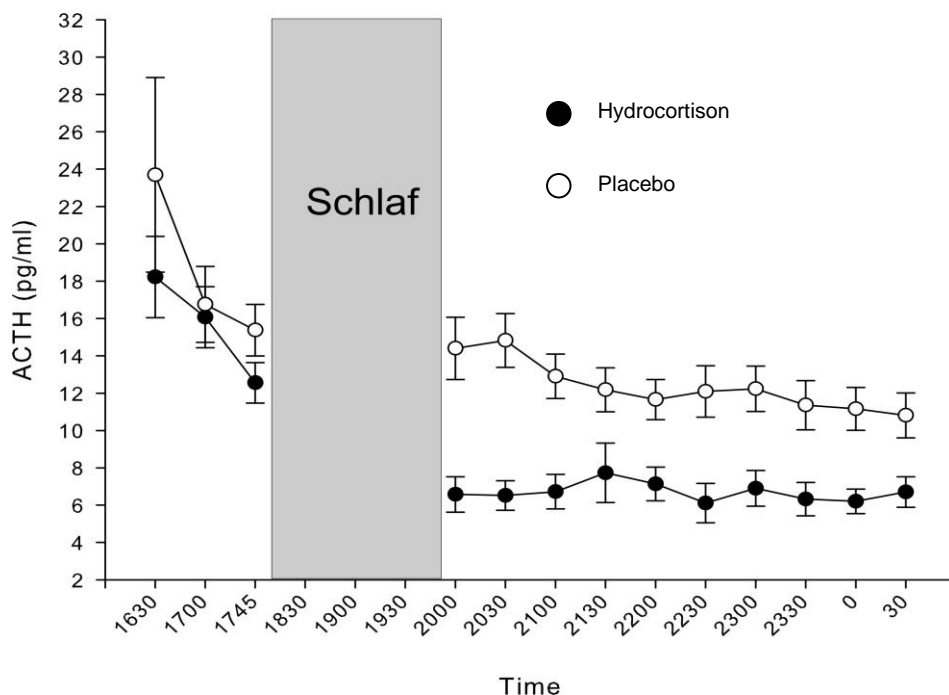
### 3.2.2 ACTH

In der Hormonanalyse für ACTH zeigten sich signifikant niedrigere Werte der Interventions- im Vergleich mit der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ). Dies begründet sich durch die supprimierende Wirkung von Cortisol auf die Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen (negativer Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse). Zum Zeitpunkt der Enkodierung lagen zunächst ähnliche ACTH-Plasmakonzentrationen vor (17:00 Uhr: Cortisol  $15,96 \pm 6,68 \text{ pg/ml}$ , Placebo  $14,63 \pm 5,46 \text{ pg/ml}$ ,  $p = 0,66$ ; 17:45 Uhr: Cortisol  $12,64 \pm 4,42 \text{ pg/ml}$ , Placebo  $14,24 \pm 4,02 \text{ pg/ml}$ ,  $p = 0,16$ ).



Nach der Gabe von Hydrocortison zwischen 18 und 20 Uhr zeigten sich dann durchgehend bis zum Versuchsende signifikant niedrigere ACTH-Plasmaspiegel in der Cortisolgruppe (ACTH-Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt des Abrufs um 0:00 Uhr in der Cortisolgruppe  $5,54 \pm 1,49$  pg/ml und in der Placebogruppe  $10,46 \pm 3,04$  pg/ml ( $p < 0,001$ ); um 0:30 Uhr in der Cortisolgruppe  $6,26 \pm 2,65$  pg/ml und in der Placebogruppe  $9,8 \pm 1,97$  pg/ml,  $p = 0,004$ ).

Der Verlauf der ACTH-Plasmaspiegel ist in Abbildung 11 dargestellt, zur zusammenfassenden Betrachtung aller drei bestimmten Blutparameter siehe Tabelle 2.

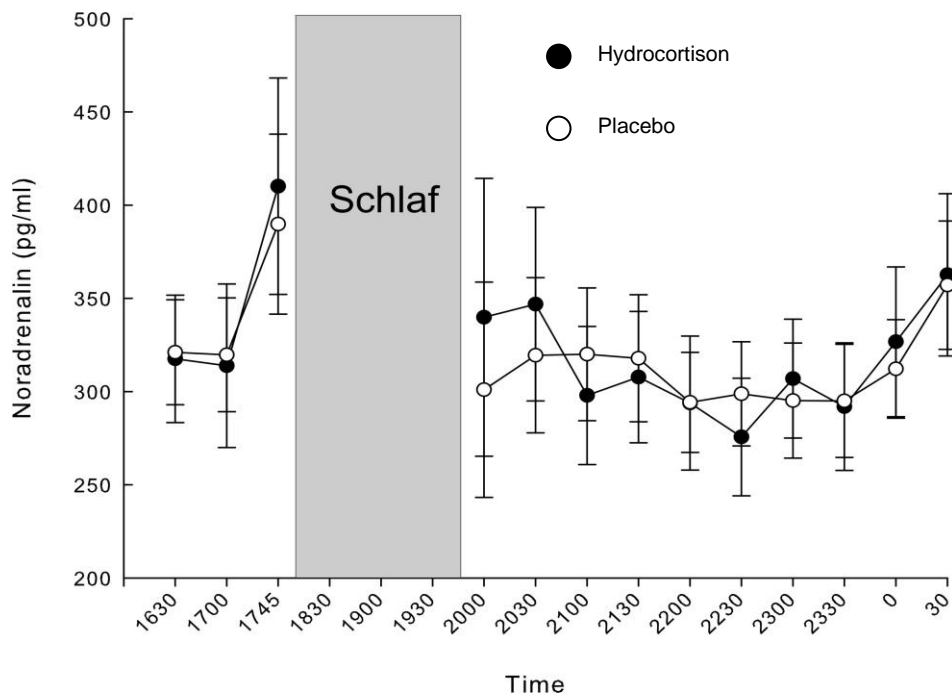


**Abbildung 11:** Verhalten der ACTH-Konzentrationen im Verlauf des Experiments nach Gabe von Cortisol (schwarze Punkte) und Placebo (weiße Punkte). Die ACTH-Hormonkonzentrationen zeigten signifikant niedrigere Werte unter Cortisol im Vergleich mit Placebo ( $p < 0,001$ ).

### 3.2.3 Noradrenalin

In der Analytik der Blutproben zur Bestimmung des Katecholamins Noradrenalin zeigten sich während der Enkodierung, der Konsolidierungsphase und des Abrufs vergleichbare mittlere NoradrenalinKonzentrationen zwischen der Hydrocortison- und der Placebogruppe (zum Zeitpunkt des Abrufs um 0:00 Uhr  $p = 0,84$  bzw. um 0:30 Uhr  $p = 0,77$ ). Es ließ sich jedoch ein signifikanter Unterschied der Katecholaminwerte zwischen den verschiedenen Bestimmungszeitpunkten (Haupteffekt Zeit) beobachten ( $p = 0,021$ ). Der Verlauf der Noradrenalinwerte ist in Abbil-

ung 12 dargestellt, zur zusammenfassenden Betrachtung aller drei bestimmten Blutparameter siehe Tabelle 2.



**Abbildung 12:** Verhalten der Noradrenalin-Konzentrationen im Verlauf der Experiments nach Gabe von Cortisol (schwarze Punkte) und Placebo (weiße Punkte). Der Verlauf zeigt keinen Unterschied zwischen Cortisol- und Placebogabe ( $p > 0,97$ ), jedoch zwischen den Bestimmungszeitpunkten ( $p = 0,021$ ).

**Tabelle 2: Synopsis der Blutparameter**

	Cortisolbedingung		Placebobedingung		Signifikanz p-Wert
	Mean	SEM	Mean	SEM	
<b>Cortisol [<math>\mu\text{g/dl}</math>]</b>					
Enkodierung	7,6	$\pm 3,34$	6,39	$\pm 3,26$	n.s.
Abruf	4,84	$\pm 1,45$	4,14	$\pm 5,36$	n.s.
<b>ACTH [<math>\text{pg/ml}</math>]</b>					
Enkodierung	15,96	$\pm 6,68$	14,63	$\pm 5,46$	n.s.
Abruf	5,54	$\pm 1,49$	10,42	$\pm 3,04$	$p < 0,001$
<b>Noradrenalin [<math>\text{pg/ml}</math>]</b>					
	302,71	41,86	309,43	28,67	n.s.
	313,86	38,39	312,14	28,60	n.s.

### 3.3 2-D-Objekt-Lokalisationsaufgabe (Memoryspiel)

In der Analyse der 2-D-Objekt-Lokalisationsaufgabe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen Cortisol und Placebo. Während der Enkodierung zeigten sich vergleichbare Werte sowohl für die absolute Anzahl richtig lokalisierter Kartenpaare ( $p = 0,63$ ) als auch für die Anzahl der benötigten Durchgänge bis mindestens 60 % der zuvor präsentierten Kartenpaare korrekt aufgedeckt wurden ( $p = 0,826$ , vergleiche „Material und Methoden“, Kapitel 2.5.2.). Für die Analyse der Gedächtniskonsolidierung wurde die relative Differenz richtig lokalisierter Kartenpaare ermittelt. Die relative Differenz ist die Differenz der in diesem Durchgang richtig lokalisierten Kartenpaare im Vergleich zur Anzahl richtig lokalisierter Kartenpaare im letzten Lerndurchgang, wobei die Anzahl der im letzten Lerndurchgang korrekt ermittelten Kartenpaare mit 100 % festgesetzt wurde. Auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen feststellbar (Placebo  $79,03 \pm 6,37$ , Cortisol  $79,37 \pm 5,42$ ,  $p = 0,96$ ).

### 3.4 Schlafparameter

Die durchschnittliche Schlafdauer der Versuchspersonen betrug nach Gabe von Cortisol 91 Minuten  $\pm 6,71$  und unter Placebobedingungen 95 Minuten  $\pm 4,15$ . Der Anteil der verschiedenen Schlafstadien an der Gesamtschlafzeit ist für beide Bedingungen Tabelle 3 zu entnehmen. Im Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Schlafarchitektur zwischen Cortisol- und Placebobedingung.

**Tabelle 3:** Anteil der Schlafstadien (Mittelwert in Min.  $\pm$  SEM) unter Cortisol- und Placebobedingung

	<b>Cortisol</b>	<b>Placebo</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Total sleep time</b>	95,23 $\pm$ 4,15	89,08 $\pm$ 7,00	n.s.
<b>Wach</b>	9,83 $\pm$ 2,95	14,34 $\pm$ 5,59	n.s.
<b>S1</b>	17,12 $\pm$ 5,16	11,82 $\pm$ 2,35	n.s.
<b>S2</b>	50,09 $\pm$ 5,55	49,35 $\pm$ 3,98	n.s.
<b>SWS</b>	19,55 $\pm$ 4,72	20,49 $\pm$ 4,92	n.s.
<b>REM</b>	3,13 $\pm$ 1,43	3,71 $\pm$ 2,17	n.s.
<b>SWS latency</b>	22,69 $\pm$ 3,88	22,42 $\pm$ 5,27	n.s.
<b>REM latency</b>	88,96 $\pm$ 5,86	85,29 $\pm$ 5,86	n.s.

### **3.5 Kontrollvariablen - Fragebogen zur Befindlichkeit und Stanford Schläfrigkeitsskala**

Die Befindlichkeit und Schläfrigkeit der Probanden wurde mittels standardisierter Fragebögen („Fragebogen zur Befindlichkeit“ und „Stanford Schläfrigkeitsskala“, vergleiche „Material und Methoden“ Kapitel 2.7 sowie im Anhang unter Punkt 7.2.6 und 7.2.7) an sieben Zeitpunkten, genauer um 14:30, 17:00, 20:30, 21:30, 22:30, 23:30 und 24:00 Uhr, ermittelt. Die Analyse des Fragebogens zur Befindlichkeit erfolgte anhand der an Position vier und fünf auf dem Fragebogen vorkommenden Kategorien (Kategorie 4 = Motivation, Kategorie 5 = Konzentration). Hierbei zeigte sich ein signifikanter Einfluss des zeitlichen Verlaufs mit kontinuierlicher Abnahme der subjektiv empfundenen Motivation und Konzentration im Verlauf des Abends (Motivation:  $p = 0,018$ ; Konzentration:  $p = 0,007$ ). Die Verabreichung von Cortisol oder Placebo hatte auf beide Kategorien keinen Einfluss ( $p = 0,879$  für die Kategorie Motivation bzw.  $p = 0,179$  für die Kategorie Konzentration). In der Auswertung der Stanford Schläfrigkeitsskala zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den beobachteten Zeitpunkten mit einer wiederum kontinuierlichen Zunahme der subjektiv empfundenen Müdigkeit im Verlauf des Abends ( $p = 0,006$  für den Haupteffekt Zeit), die Verabreichung von Cortisol übte gegenüber der Gabe von Placebo keinen Einfluss auf das Müdigkeitsempfinden aus ( $p = 0,255$ ).

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer intravenösen Verabreichung von Hydrocortison während des Schlafs im unmittelbaren Anschluss an eine Lernphase auf die Konsolidierung neutraler und emotionaler Gedächtnisinhalte untersucht. Wie in Abschnitt 1.4 erwähnt besagt die erste Hypothese, dass die genannte Manipulation zu einer Beeinträchtigung der Konsolidierung neutral und emotional deklarativer Gedächtnisinhalte, gemessen im freien Abruf und im Wiedererkennungstest, führt. Eine derartige Einflussnahme ließ sich nicht beobachten, die Konsolidierung erwies sich als unbeeinträchtigt gegenüber der Verabreichung von Hydrocortison und der sich daraus ergebenden Erhöhung der Serumcortisolspiegel. Dieses Ergebnis zeigte sich für die absolute Anzahl erinnerter Inhaltswörter beim Abruf, die relative Differenz zwischen Lerndurchgang und freiem Abruf und das Wiedererkennen von Inhaltswörtern. Dieser Befund steht im Gegensatz zu anderen Studien, in denen die schlafbezogene deklarative Gedächtnisbildung durch die Verabreichung von Hydrocortison während des frühen SWS-reichen Nachtschlafes unterdrückt wurde (Plihal und Born, 1999). In einer anderen Studie führte die orale Gabe von 25 mg Hydrocortison bei wachen Patienten zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnisabrufs, während sich die Enkodierung und Konsolidierung hiervon unbeeinflusst zeigten (de Quervain et al., 2000). Dieses Ergebnis stimmt somit mit unserem Ergebnis bezogen auf die Gedächtniskonsolidierung überein. In einer parallel zu unserer Studie durchgeführten Untersuchung (unveröffentlichte Untersuchung) zeigte sich die Konsolidierung bei gleicher Aufgabenstellung, jedoch in der Wachheit verabreichtem Hydrocortison ohne vorangegangene oder sich anschließende Schlafperiode, ebenfalls unabhängig von der Hydrocortisongabe.

Die zweite Hypothese besagt (siehe Abschnitt 1.4), dass die intravenöse Gabe von Hydrocortison während des Schlafs zu einer Beeinträchtigung der Erinnerung an die zeitliche Abfolge von Inhaltswörtern in neutralen und emotionalen Texten führt. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen dem Haupteffekt Cortisol vs. Plazebo und dem Haupteffekt Emotionalität vs. Neutralität, der sich in einer Verschlechterung des Gedächtnisses für die zeitliche Reihenfolge in neutralen Texten ausdrückte, während dieser Effekt für emotionale Texte nicht zu beobachten war. Ein möglicher Erklärungsansatz für die aus-

schließliche Beeinflussung der neutralen Texte wäre ein antagonistischer Effekt von Emotionalität und Cortisol, wobei die sich fördernd auf das Gedächtnis auswirkende Emotionalität einer Gedächtnisinformation durch den negativen Cortisol-effekt aufgehoben würde. In der vorangehend erwähnten parallel zu unserer Studie durchgeführten Untersuchung, in der die Verabreichung von Hydrocortison in der Wachheit erfolgte, zeigte sich bei gleicher Aufgabenstellung eine signifikante Verbesserung des Gedächtnisses für die zeitliche Reihenfolge in neutralen Texten, für emotionale Texte ließ sich auch hier kein Effekt beobachten. Diese sich gänzlich gegensätzlich zu unseren Ergebnissen verhaltenden Resultate bekräftigen die Vermutung der Abhängigkeit des episodischen Gedächtnisses vom Schlaf-Wach-Zustand des Gehirns und der Emotionalität einer Gedächtnisinformation.

Die 3. Hypothese besagt, dass die in Hypothese 1 und 2 beschriebenen Beeinträchtigungen für emotionale Inhalte stärker ausgeprägt sind als für neutrale. Dieser Effekt ließ sich nicht bestätigen, die Verabreichung von Hydrocortison während der Konsolidierung führte zu keiner unterschiedlichen Beeinflussung emotionaler und neutraler Textinhalte bezogen auf die absolute Anzahl erinnerter Inhaltswörter und die Behaltensleistung, bezogen auf die zeitliche Reihenfolge zeigte sich vorangehend genanntes Ergebnis.

Die menschliche Gedächtnisbildung wird in die drei Teilabschnitte Enkodierung, Konsolidierung und den Gedächtnisabruf unterteilt (siehe Kap. 1.1 „Gedächtnis“). In der durchgeführten Studie lag der Fokus auf der Untersuchung der Gedächtniskonsolidierung und ihrer Beeinflussung durch die Gabe von Cortisol. Aus diesem Grund erfolgte die Substanzgabe gezielt nach dem Lernen, eine Wirkung auf die Enkodierung konnte somit bereits ausgeschlossen werden. Laborchemisch zeigten sich während des Enkodierens und zum Abrufzeitpunkt vergleichbare mittlere Cortisolwerte zwischen den zwei Versuchsbedingungen, in der Konsolidierungsphase unterschieden sie sich signifikant mit erwartungsgemäß höheren Werten in der Cortisolbedingung. Des Weiteren zeigten sich in der subjektiven Selbsteinschätzung der Probanden zur eigenen Motivation, Konzentration und Müdigkeit über den gesamten Versuchszeitraum hinweg vergleichbare Resultate zwischen beiden Versuchsbedingungen mit kontinuierlicher Abnahme der genannten Parameter im zeitlichen Verlauf. Von einer Beeinflussung der Gedächtnisleistung zum

Zeitpunkt des Abrufs aufgrund von Veränderungen der Schläfrigkeit durch die Cortisolverabreichung kann somit ebenfalls abgesehen werden.

Die Gabe von Cortisol führte, bedingt durch den Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu sekundären Hormonveränderungen, genauer zeigten sich die ACTH-Plasmaspiegel durch die externe Zufuhr von Hydrocortison stark erniedrigt (negativer Feedback-Mechanismus). Weiterhin ist anzunehmen, dass die erhöhte Konzentration von Cortisol im Sinne der negativen Feedback-Regulation ebenfalls die Produktion und Sekretion des dem ACTH übergeordneten hypothalamischen Releasing-Hormons CRH unterdrückte. Während für ACTH keine Einflussnahme auf die verschiedenen Teilabschnitte des Gedächtnisses bekannt ist, zeigte sich bei Ratten eine positive Wirkung von CRH auf amygdala-abhängige emotionale Gedächtnisprozesse (Rooszendaal et al., 2002). Der beeinträchtigende Effekt von während des frühen Nachtschlafs verabreichten Hydrocortisons auf die schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung (Plihal und Born, 1999) könnte somit durch summarische Effekte sekundärer Hormonveränderungen noch weiter verstärkt worden sein. In der von uns durchgeführten Untersuchung ließ sich wie oben erwähnt keine Einflussnahme von während des Schlafs infundiertem Cortisol auf die Konsolidierung neutraler und emotionaler Inhalte für die absolute Anzahl erinnerter Inhaltswörter zum Abrufzeitpunkt, die relative Differenz zwischen Lerndurchgang und freiem Abruf sowie das Wiedererkennen von Inhaltswörtern beobachten. Es zeigte sich jedoch zum Zeitpunkt des Abrufs ein signifikanter Interaktionseffekt der Hauptbedingungen Cortisol vs. Plazebo und neutrale vs. emotionale Texte, der eine reduzierte Gedächtnisleistung für die zeitliche Reihenfolge von neutralen Inhaltswörtern in der Cortisolbedingung bewirkte. In der bereits erwähnten parallel durchgeführten unveröffentlichten Untersuchung zeigte sich bei gleichem Studiendesign, jedoch in der Wachheit appliziertem Cortisol, eine signifikante Verbesserung des Gedächtnisses für die zeitliche Reihenfolge neutraler Inhaltswörter in der Cortisolbedingung, während für emotionale Inhalte auch hier keine Einflussnahme nachvollziehbar war. Als zusammenfassendes Resultat beider Untersuchungen ergab sich somit ein verbessertes Gedächtnis für die zeitliche Reihenfolge neutraler Inhaltswörter bei in der Wachheit appliziertem Cortisol, wohingegen die Substanzgabe im Schlaf zu einer Beeinträchtigung der Erinnerungsfähigkeit für die zeitliche Abfolge von neutralen Ereignissen führte. Die ausschließliche Einflussnahme auf neutrale Inhalte könnte

durch einen antagonistischen Effekt von Emotionalität und Cortisol bedingt sein, wobei die sich fördernd auf das Gedächtnis auswirkende Emotionalität einer Gedächtnisinformation (Emotional Enhancement) durch den negativen Cortisoleffekt aufgehoben würde. Die Gedächtnisbildung für die zeitliche Abfolge von Ereignissen wird auch als episodisches Gedächtnis bezeichnet. Seine Aufgabe besteht in der zeitlichen Zusammenführung einzelner Subsequenzen von Ereignissen entsprechend ihres zeitlichen Auftretens (Dragoi und Buzsaki, 2006; Paz et al., 2010). Das episodische Gedächtnis unterliegt in seiner Funktion intensiv der Modulation durch den Hippocampus, von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die sogenannte CA-3 Region (Dragoi und Buzsaki, 2006; Paz et al., 2010). Der Hippocampus, als Struktur des medialen Temporallappens, ist durch ein hohes Vorkommen von Glukokortikoidrezeptoren (MR und GR, vergleiche unter Einleitung, Kapitel 1.3) gekennzeichnet, wobei die GR nahezu überall im zentralen Nervensystem vorkommen, die MR sind hingegen fast ausschließlich im Hippocampus lokalisiert (de Kloet et al., 1998). Der Hippocampus übt somit als cortisolsensible neuronale Struktur Einfluss auf deklarative Gedächtnisbildungsprozesse aus (de Quervain et al., 2009). Im Tierversuch konnte bei Ratten nach chirurgischer Herbeiführung einer hippocampalen oder corticalen Läsion, eine Verschlechterung im Wiedererkennen der zeitlichen Abfolge von zuvor präsentierten Gerüchen ausschließlich in der Gruppe der hippocampalen Läsion beobachtet werden. Die reine Differenzierung zwischen den Gerüchen war hingegen nicht beeinträchtigt (Kesner et al., 2002). Ein ähnliches Ergebnis ließ sich auch in einer anderen Studie beobachten, in der ebenfalls lediglich das Gedächtnis für die zeitliche Abfolge von Gerüchen, nicht jedoch die reine Fähigkeit zum Wiedererkennen von Gerüchen, beeinträchtigt wurde (Fortin et al., 2002). Weiterhin zeigten Patienten mit Temporallappenepilepsie, gegenüber einem aus gesunden Probanden und Probanden mit anderen Epilepsieformen bestehenden Kontrollkollektiv, Einbußen ihrer episodischen Gedächtnisleistung. Als ursächlich wird eine gestörte Gedächtniskonsolidierung durch Schäden im Bereich des medialen Temporallappens angenommen (Haag et al., 2010). In einer Reihe neuerer Studien wurden die Mechanismen des episodischen Gedächtnisses und seiner Beziehung zum Hippocampus mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Hierbei zeigte sich bei einer magnetresonanztomographisch nachweisbaren Aktivierung des Hippocampus eine gesteigerte Leistung des räumlichen und episodischen



Gedächtnisses. Als Kernaufgabe des Hippocampus kann somit die Überbrückung von Gedächtnislücken in der zeitlichen Erinnerung und die Festigung der zeitlichen Abfolge von Gedächtnisinhalten angesehen werden (Staresina und Davachi, 2009). Hierbei scheinen verschiedene Subregionen des medialen Temporallappen-Systems nochmal unterschiedliche Aufgaben innerhalb des episodischen Gedächtnisses wahrzunehmen (Qin et al., 2009). Durch die Verwendung neutralen und emotionalen Textmaterials konnte eine differenzierte Betrachtung zwischen den ausschließlich hippocampusabhängigen neutralen und den zusätzlich dem modulierenden Einfluss der Amygdala unterliegenden emotionalen Gedächtnisbildungsvorgängen erfolgen. Emotional erregende Gedächtnisinhalte werden gegenüber neutralen besser erinnert (Labar und Cabeza, 2006), dieser Mechanismus wird als Emotional Enhancement bezeichnet. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich dementsprechend sowohl während des Enkodierens als auch beim Abruf nach der Konsolidierungsphase eine signifikante Überlegenheit in der Wiedergabe der emotionalen gegenüber den neutralen Texten. Es wird vermutet, dass das Emotional Enhancement entscheidend von der Funktion der Amygdala gesteuert wird (Kensinger und Corkin, 2004; Labar und Cabeza, 2006). Diese Vermutung basiert auf verschiedenen klinisch-experimentellen Studien sowie den Ergebnissen bildgebender Verfahren. Magnetresonanztomographisch konnte eine eindeutig erhöhte Aktivität der Amygdala während der Enkodierung emotionaler Stimuli im Vergleich zu neutralen beobachtet werden (Cahill et al., 1995; Cahill et al., 1996; Hamann et al., 1999; Canli et al., 2000). Die amygdala-abhängige emotionale Gedächtnisbildung unterliegt weiterhin Einwirkungen des Katecholamins Noradrenalin (Southwick et al., 2002). Die Plasmakonzentrationen für Noradrenalin zeigten in der von uns durchgeführten Untersuchung jedoch vergleichbare Werte zwischen beiden Versuchsbedingungen, so dass von einer Einflussnahme dieses Hormons, beispielsweise auf die Wiedergabeleistung des emotionalen Textmaterials, nicht auszugehen ist. Die Abhängigkeit der emotionalen Gedächtnisbildung von der Aktivität bzw. Verfügbarkeit sympathoadrenerger Hormone konnte in verschiedenen Studien belegt werden. So führte die Blockade beta-adrenerger Rezeptoren durch Verabreichung des nicht-kardioselektiven Betablockers Propranolol, der in der klinischen Medizin vor allem zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, Herzinsuffizienz und koronaren Herzkrankheit eingesetzt wird, zu einer derartigen Beeinträchtigung des Emotional Enhancements, dass kein Unterschied

mehr in der Enkodierung neutraler und emotionaler Stimuli festzustellen war. Gleichzeitig zeigte sich magnetresonanztomographisch eine reduzierte Aktivität der Amygdala (van Stegeren et al., 2005). Weiterhin zeigte die Verabreichung von Adrenalin bei gesunden Probanden eine verbesserte Konsolidierung emotionaler Stimuli (Cahill und Alkire, 2003), die Gabe der Substanz Yohimbine, die zu einer erhöhten zentralen Verfügbarkeit und Aktivität von Noradrenalin führt, bedingte bei gesunden Probanden eine verbesserte Gedächtnisleistung im Abruf und Wiedererkennen emotional erregender Stimuli (O'Carroll et al., 1999). Dieser durch die Vielzahl durchgeführter Experimente belegte und somit als konsistent zu bezeichnende Emotional Enhancement Effekt war auch in unserer Untersuchung zu beobachten und erwies sich gegenüber der Verabreichung von Cortisol als nicht beeinflussbar. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte, gemäß der oben angesprochenen Effekte der Hormone des sympathischen Nervensystems, die fehlende gleichzeitige Erhöhung von Adrenalin und Noradrenalin sein. Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems scheint somit unabdingbar für das Emotional Enhancement bzw. für die Wirkung von Glukokortikoiden auf Gedächtnisbildungsprozesse und somit auch für die in dieser Untersuchung im Fokus stehende Gedächtniskonsolidierung zu sein. Im Tierversuch zeigte sich eine verbesserte Gedächtniskonsolidierung durch Verabreichung von Cortisol ausschließlich bei gleichzeitiger sogenannter arousal bedingter Aktivierung und damit auch vermehrter Ausschüttung von Noradrenalin (Okuda et al., 2004). Unter arousal bedingter Aktivierung versteht man in diesem Zusammenhang die emotionale Erregung von Probanden, die vor allem in der Konsolidierungsphase, also nach dem Lernen, von Bedeutung für eine gesteigerte Konsolidierung (Cahill und Alkire, 2003), insbesondere für emotionale Stimuli zu sein scheint (Cahill et al., 2003). Des Weiteren fungiert sie wie erwähnt als eine Art Grundvoraussetzung für glukokortikoidassoziierte Wirkungen auf Gedächtnisbildungsprozesse (Abercrombie et al., 2006). Somit scheint ein genereller Unterschied zwischen der Erhöhung des Serumcortisols und sich daraus ergebender Einwirkungen auf das Gedächtnis durch die direkte pharmakologische Verabreichung des Hormons (exogen) auf der einen und der Ausübung psychosozialen oder physischen Stresses mit daraus resultierendem Cortisolanstieg (endogen) auf der anderen Seite zu bestehen. In einer Vielzahl neuerer Studien in denen Cortisolerhöhungen endogen erzielt wurden, zeigte sich eine Beeinflussung der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte. So führte

eine durch psychosozialen Stress bedingte Cortisolerhöhung zu einer verbesserten Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte, unabhängig von der Emotionalität des Lernmaterials (Beckner et al., 2006; Smeets et al., 2008). Andere Untersuchungen zeigten dieses Ergebnis lediglich für neutrale, nicht jedoch für emotionale Stimuli (Preuss und Wolf, 2009). Weiterhin zeigte sich bei Probanden, die mit hohem Stressempfinden reagierten, eine verstärkte Konsolidierung insbesondere für emotionale und als unangenehm empfundene Stimuli (Abercrombie et al., 2006). Bei Probanden, bei denen eine erhöhte Cortisolsekretion durch unmittelbar nach dem Lernen ausgeübten physischen Stress mittels dem sogenannten Cold pressor Stress hervorgerufen wurde, zeigte sich eine verbesserte Konsolidierung lediglich bei Männern, während bei Frauen kein Effekt erzielt werden konnte (Andreano und Cahill, 2006). Die Ergebnisse der genannten Studien stehen somit im Widerspruch zu unserer Untersuchung, in der sich keine verstärkte Gedächtniskonsolidierung nach pharmakologischer Verabreichung von Cortisol zeigte. In vorangegangenen Studien, die selektiv den Einfluss von Cortisol auf das Gedächtnis ohne Aktivierung der gesamten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse untersuchten, ließ sich ebenfalls keine verbesserte Konsolidierung erkennen. So zeigte sich einerseits bei in der Wachheit verabreichtem Cortisol kein Einfluss auf die Konsolidierung, wohl aber ein beeinträchtigter Gedächtnisabruf (de Quervain et al., 2000), andererseits führte die Gabe von Cortisol während des frühen SWS-reichen Nachtschlafes zu einer reduzierten Leistung der Gedächtniskonsolidierung (Plihal und Born, 1999a; Plihal und Born, 1999b). Zu beachten ist wie bereits erwähnt, dass bei denjenigen Studien die zur Erhöhung der Glukokortikoidspiegel psychosoziale oder physische Stressreize nutzten, physiologischerweise auch eine erhöhte Sekretion weiterer Stresshormone wie Noradrenalin, ACTH und CRH zu erwarten ist und die gemachten Beobachtungen damit nicht allein auf den Einfluss von Cortisol zurückgeführt werden können. Eine vergleichende Analyse zwischen den rein pharmakologischen und den Stressstudien ist somit kaum möglich. Zusammenfassend bestehen unterschiedliche Wirkungen von Cortisol auf die verschiedenen Teilabschnitte der Gedächtnisbildung in Abhängigkeit vom Schlaf-Wach-Zustand, der Emotionalität der Gedächtnisinformation und der Art und Weise, durch die die Veränderung des Cortisolspiegels hervorgerufen wird (exogen vs. endogen).

Die Beobachtung der einzelnen Teilabschnitte der Gedächtnisbildung, der zeitlichen Abfolge von Gedächtnisinhalten sowie deren Zusammenhang zum Serumcortisolspiegel ist für die klinische Medizin unter anderem zum Verständnis der Vorgänge bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD = Posttraumatic stress disorder) von Bedeutung. Bei dieser psychischen und psychosomatischen Erkrankung kommt es zu einer gesteigerten Emotionalität in der Gedächtnisbildung. Charakteristische Symptome sind unter anderem sogenannte Flashbacks, wobei es sich um stetig wiederkehrende sowie plötzlich und unfreiwillig auftretende Erinnerungen an ein traumatisierendes Ereignis handelt. Weiterhin leiden Betroffene häufig unter Alpträumen, Freudlosigkeit, Gleichgültigkeit gegenüber der Umgebung und Depressionen (Yehuda, 2000; Yehuda, 2002). Die Lebenszeitprävalenz dieser Erkrankung beträgt in den USA zwischen 8 und 9 Prozent, weiterhin entwickeln 25-30 Prozent von Personen die ein relevantes Trauma erlitten haben eine PTSD (Grinage, 2003). Ein möglicher Erklärungsansatz in der Entstehung von PTSD besteht in einer erhöhten Gedächtnisverarbeitung durch die Amygdala sowie einer reduzierten Funktion des Hippocampus (Yehuda, 2002). Traumaassoziierte Gedächtnisinhalte werden von Personen mit PTSD gut erinnert (Golier et al., 2003), wohingegen Schwächen in der Erinnerungsleistung für neutral deklarative Standardaufgaben nachgewiesen werden konnten (Barrett et al., 1996). Weiterhin zeigten sich Schwächen in der Erinnerungsleistung des episodischen Gedächtnisses, genauer bei der Angabe der genauen zeitlichen Abfolge traumatisierender Ereignisse (Ehlers und Clark, 2000; Ehlers et al., 2004). Bei Patienten mit PTSD konnten erniedrigte basale Cortisolspiegel und eine erniedrigte Cortisolausscheidung im Urin gezeigt werden (Yehuda et al., 1990; Yehuda et al., 1995; Yehuda, 2005). Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass erniedrigte Cortisolspiegel ein relevanter Faktor bei der Entstehung einer PTSD sein könnten. Erniedrigte Cortisolspiegel während des nächtlichen Schlafs, bedingt durch die Verabreichung von Metyrapon, einer Substanz welche die Cortisolproduktion durch Veränderung enzymatischer Vorgänge supprimiert, führten unter Studienbedingungen zu einer Beeinträchtigung der hippocampus-abhängigen deklarativen Gedächtniskonsolidierung und einer Förderung der amygdala-abhängigen emotionalen Gedächtniskonsolidierung. Somit könnte der physiologische Cortisolanstieg in der zweiten Nachthälfte, in welcher der REM-Schlaf überwiegt, einen protektiven Effekt gegenüber einer überschießenden Ge-

dächtniskonsolidierung emotionaler Inhalte aufweisen (Wagner et al., 2005). Demzufolge erscheint eine Substitution von Cortisol nach traumatischen Ereignissen durchaus zur Therapie oder Prophylaxe der Entwicklung einer PTSD vorstellbar (Yehuda und Golier, 2009).

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Wirkung von Cortisol auf Gedächtnisbildungsprozesse wurde in der Vergangenheit vielfach untersucht. Zusammenfassend zeigten sich große Unterschiede mit sowohl positiver als auch negativer Einflussnahme. Ursächlich hierfür sind vermutlich die verschiedenen methodischen Ansätze, welche die jeweilige Cortisolerhöhung oder -suppression hervorriefen sowie die fehlende Differenzierung zwischen den einzelnen Teilabschnitten der Gedächtnisbildung. In dieser Studie soll explizit der Einfluss einer direkten intravenösen Verabreichung von Hydrocortison während eines Schlafintervalls auf die Gedächtniskonsolidierung neutral und emotional deklarativer Gedächtnisinhalte untersucht werden.

**Methoden:** Der Einfluss von Hydrocortison auf die neutrale und emotionale Gedächtniskonsolidierung im Schlaf wurde an 14 männlichen Probanden in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie untersucht. Die Lernphase lag vor der Substanzgabe, diese erfolgte nach dem Lernen während eines 2-stündigen Schlafintervalls, welches polysomnographisch dokumentiert wurde. Der Gedächtnisabruf erfolgte um 0:00 Uhr. Die Blutparameter Cortisol, ACTH und Noradrenalin wurden kontinuierlich an 13 festgelegten Zeitpunkten bestimmt.

**Ergebnisse:** Die Gabe von Hydrocortison im Schlaf führte zu keiner Beeinflussung neutraler und emotionaler Gedächtnisinhalte. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Cortisolkonzentration mit konsekutivem Abfall der ACTH-Plasmaspiegel, die Konzentration von Noradrenalin wurde nicht beeinflusst. Weiterhin zeigte sich ein Interaktionseffekt der Hauptfaktoren Cortisol vs. Placebo sowie des Hauptfaktors Emotionalität, der zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses für die zeitliche Reihenfolge (episodisches Gedächtnis) neutraler Inhalte führte ( $p < 0,05$ ).

**Fazit:** In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Hemmung des episodischen Gedächtnisses durch im Schlaf verabreichtes Cortisol, die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten blieb unbeeinflusst. In anderen Untersuchungen zeigten sich in der Wachheit gegensätzliche Resultate, eine Unterdrückung von Cortisol im Schlaf führte zu einer verstärkten emotionalen Gedächtniskonsolidierung. Diese Aspekte könnten für die Therapie der posttraumatischen Belastungsstörung von Bedeutung sein. Bei Patienten mit PTSD zeigten sich gehäuft erniedrigte basale Cortisolspiegel, somit wäre eine therapeutische Cortisolgabe in der Wachheit denkbar.

## 6. Literaturverzeichnis

Abercrombie HC, Speck NS, Monticelli RM (2006). Endogenous cortisol elevations are related to memory facilitation only in individuals who are emotionally aroused. *Psychoneuroendocrinology* 31, 187-96

Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn Mem* 4, 291-300

Akirav I, Richter-Levin G (2002). Mechanisms of amygdala modulation of hippocampal plasticity. *J Neurosci* 22, 9912-21

Andreano JM, Cahill L (2006). Glucocorticoid release and memory consolidation in men and women. *Psychol Sci* 17, 466-70

Bailey CH, Bartsch D, Kandel ER (1996). Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 13445-52

Barrett DH, Green ML, Morris R, Giles WH, Croft JB (1996). Cognitive functioning and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 153, 1492-94

Beckner VE, Tucker DM, Delville Y, Mohr DC (2006). Stress facilitates consolidation of verbal memory for a film but does not affect retrieval. *Behav Neurosci* 120, 518-27

Berger RJ, Phillips NH (1995). Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res* 69, 65-73

Birbaumer N, Schmidt FR (1999): Biologische Psychologie. 4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin

Borbely AA, Achermann P (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 14, 557-68

Born J, Kern W, Bieber K, Fehm-Wolfsdorf G, Schiebe M, Fehm HL (1986). Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol Psychiatry* 21, 1415-24

Born J, Fehm HL (1998). Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106, 153-63

Born J, Gais S (2003). Roles of early and late nocturnal sleep for the consolidation of human memories. In: Maquet P, Stickgold R, Smith C. Sleep and Brain Plasticity. Oxford, UK: Oxford Press, 65-85

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

Buchanan TW, Lovallo WR (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* 26, 307-17

Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature* 377, 295-96

Cahill L, Haier RJ, Fallon J (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 8016-21

Cahill L, Alkire MT (2003). Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem* 79, 194-98



Cahill L, Gorski L, Le K (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learn Mem* 10, 270-274

Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JD, Cahill L (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 20, RC99

Cipolli C (1995). Sleep, dreams and memory: an overview. *J Sleep Res.* 4(1), 2-9

Dallmann MF, Akana SF, Jacobson L, Casio CS, Shinsako J (1987). Characterisation of corticosterone feedback regulation of ACTH secretion. In Ganong WF, Dallmann MF, Roberts JL (Eds), *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis revisited (Annals of the New York Academy of Science)* (Vol . 512, 402-414). New York Academy of Science

Davachi L (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr Opin Neurobiol* 16, 693-700

de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 19, 269-301

de Quervain DJ, Aerni A, Schelling G, Roozendaal B (2009). Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front Neuroendocrinol* 30, 358-70

de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 3, 313-14

Dolcos F, Labar KS, Cabeza R (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 42, 855-63

Dragoi G, Buzsaki G (2006). Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron* 50, 145-57

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

Ehlers A, Clark DM (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther* 38, 319-45

Ehlers A, Hackmann A, Michael T (2004). Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: phenomenology, theory, and therapy. *Memory* 12, 403-15

Eichenbaum H (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1, 41-50

Fortin NJ, Agster KL, Eichenbaum HB (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat Neurosci* 5, 458-62.

Gais S, Born J (2004). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 11, 679-85

Golier JA, Yehuda R, Lupien SJ, Harvey PD (2003). Memory for trauma-related information in Holocaust survivors with PTSD. *Psychiatry Res* 121, 133-43

Grinage BD (2003). Diagnosis and management of post-traumatic stress disorder. *Am Fam Physician* 68, 2401-8

Haag A, Barth S, Zibelius M et al. (2010). Memory for public events in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 17, 246-51

Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci* 2, 289-93

Hamann S (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn Sci* 5, 394-400

Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973;10:431-36

Horne J (1988). Why we sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals. Oxford University Press, Oxford, England

Jacobson L, Sapolsky R (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev.* 12(2), 118-34

Kensinger EA, Corkin S (2004). Two routes to emotional memory. Distinct neural processes for valence and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 3310-3315

Kesner RP, Gilbert PE, Barua LA (2002). The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behav Neurosci* 116, 286-90

Kessels RP, de Haan EH, Kappelle LJ, Postma A. Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;35:295-303

Kim JJ, Lee HJ, Han JS, Packard MG (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J Neurosci* 21, 5222-28

Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* 58, 1475-83

Kuhlmann S, Wolf OT (2006). Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav Neurosci* 120, 217-23

Labar KS, Cabeza R (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 7, 54-64

Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM (1997). Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2070-2075

Markowitsch HJ, Calabrese P, Wurker M (1994). The amygdala's contribution to memory--a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport* 5, 1349-52

Marshall L, Born J. (2007) *The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation*. Trends Cogn Sci. 2007 Oct;11(10):442-50

McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (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, 419-57

McGaugh JL (2000). Memory--a century of consolidation. *Science* 287, 248-51

McGaugh JL (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 27, 1-28

McGinty D, Szymusiak R (1990). Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci* 13, 480-487

Müller GE und Pilzecker A (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z. Psychol.* 1, 1-288. (*Etablierung des Begriffs Konsolidierung*)

Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K, Bardgett ME (1994). Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci* 14, 2047-53

O'Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, Shajahan P, Ebmeier KP (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol Med* 29, 1083-88

Okuda S, Roozendaal B, McGaugh JL (2004). Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 853-58

Pape HC (2009). Wachheit und Schlaf: Rhythmen des Gehirns im Muster des Elektroenzephalogramms. In: Klinke, Pape, Kurtz, Silbernagl, Physiologie. 6. Auflage, 853, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Paschke R, Voigt K (2009). Endokrines System. In: Klinke, Pape, Kurtz, Silbernagl, Physiologie. 6. Auflage, 545, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Pavlov IP (1927). Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. London: Oxford University Press

Paz R, Gelbard-Sagiv H, Mukamel R, Harel M, Malach R, Fried I (2010). A neural substrate in the human hippocampus for linking successive events. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 6046-51

Phelps EA (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 14, 198-202

Plihal W, Born J (1999a). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36, 571-82

Plihal W, Born J (1999b). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport* 10, 2741-47

Preuss D, Wolf OT (2009). Post-learning psychosocial stress enhances consolidation of neutral stimuli. *Neurobiol Learn Mem* 92, 318-26

Qin S, Rijpkema M, Tendolkar I et al (2009). Dissecting medial temporal lobe contributions to item and associative memory formation. *Neuroimage* 46, 874-81

Rechtschaffen A, Kales A (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Maryland: N.I.H. Publication No. 204

Rooszendaal B, Brunson KL, Holloway BL, McGaugh JL, Baram TZ (2002). Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 13908-13913

Schürer-Necker E (1994). Gedächtnis und Emotion. Zum Einfluss von Emotionen auf das Behalten von Texten. *München: Psychologie Verlags Union*

Smeets T, Otgaar H, Candel I, Wolf OT (2008). True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval. *Psychoneuroendocrinology* 33, 1378-1386

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

Southwick SM, Davis M, Horner B (2002). Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am J Psychiatry* 159, 1420-1422

Squire LR, Zola-Morgan S (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science* 253, 1380-1386

Squire LR (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99, 195-231

Squire LR, Zola SM (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 13515-22

Staresina BP, Davachi L (2009). Mind the gap: binding experiences across space and time in the human hippocampus. *Neuron* 63, 267-76

Tops M, van der PG, Baas D (2003). Acute cortisol effects on immediate free recall and recognition of nouns depend on stimulus valence. *Psychophysiology* 40, 167-73

Tulving E, Schacter DL (1990). Priming and human memory systems. *Science* 247, 301-6

van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage* 24, 898-909

Wagner U, Gais S, Born J (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem* 8, 112-19

Wagner U, Degirmenci M, Drosopoulos S, Perras B, Born J (2005). Effects of cortisol suppression on sleep-associated consolidation of neutral and emotional memory. *Biol Psychiatry* 58, 885-93

Wilhite SC, Payne DE (1992). Learning and Memory: The Basis of Behavior. Allyn and Bacon, Boston

Wiltgen BJ, Brown RA, Talton LE, Silva AJ (2004). New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation. *Neuron* 44, 101-8

Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL, Jr., Mason JW (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 178, 366-69

Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL, Jr (1995). Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52, 583-93

Yehuda R (2000). Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 7, 14-21

Yehuda R (2002). Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 346, 108-14

Yehuda R (2005). Neuroendocrine aspects of PTSD. *Handb Exp Pharmacol* 371-403

Yehuda R, Golier J (2009). Is there a rationale for cortisol-based treatments for PTSD? *Expert Rev Neurother* 9, 1113-15



# 7. Anhang

## 7.1 Abbildungen und Tabellen

- **Abbildung 1:** Zeitliche Abfolge der menschlichen Gedächtnisspeicherung und Subsysteme des Langzeitgedächtnisses, modifiziert nach Squire und Zola, 1996
- **Abbildung 2:** Zeitliche Abfolge der menschlichen Gedächtnisspeicherung und Subsysteme des Langzeitgedächtnisses, modifiziert nach Squire und Zola, 1996
- **Abbildung 3:** EEG-Aktivität (A) und typisches Schlafprofil (B) eines erwachsenen Menschen, Klinke, Pape, Kurtz, Silbernagl, Physiologie, 6. Auflage, 2009
- **Abbildung 4:** Zirkadiane Rhythmik der Cortisol- und ACTH-Sekretion, Klinke, Pape, Kurtz, Silbernagl, Physiologie, 6. Auflage, 2009
- **Abbildung 5:** Der Versuchsablauf im Überblick
- **Abbildung 6:** Schematische Darstellung der polysomnographischen Dokumentation, modifiziert nach Rechtschaffen und Kales, 1968
- **Abbildung 7:** Relative Differenz erinnerter Inhaltswörter während des freien Abrufs
- **Abbildung 8:** Anzahl korrekt erinnerter Inhaltswörter im Wiedererkennungstest
- **Abbildung 9:** Konsolidierungsleistung für die zeitliche Abfolge neutraler und emotionaler Inhaltswörter
- **Abbildung 10:** Verlauf der Cortisol-Konzentrationen im Serum
- **Abbildung 11:** Verlauf der ACTH-Konzentrationen im Plasma
- **Abbildung 12:** Verlauf der Noradrenalin-Konzentrationen im Plasma
- **Tabelle 1:** Enkodierungs- und Konsolidierungsleistung für neutrale und emotionale Texte
- **Tabelle 2:** Synopsis der Blutparameter
- **Tabelle 3:** Anteil der Schlafstadien unter Cortisol- und Placebobedingung

## **7.2 Versuchsmaterialien**

### **7.2.1 Bronzeguss (Neutrales Textmaterial / A)**

Beim Bronzeguss wird meist von einer Gipsplastik ausgegangen. Diese wird mit einer etwa 1 cm dicken Tonschicht so abgedeckt, dass das Modell in jeder der beiden Hälften vollkommen konisch wirkt. Darüber wird ein dicker Gipsmantel gelegt. Der Ton wird herausgenommen und durch Kanäle im Gipsmantel der Zwischenraum zwischen Mantel und Skulptur mit Gelatine oder, seit 1960, mit Silikonkautschuk gefüllt. Das gibt in Stärke der Tonaufgabe eine elastische, also ohne Schwierigkeiten von vorstehenden Teilen abnehmbare Gussform. Durch den Einbau in einen Gusskasten wird die Haltbarkeit des Gipsmantels mit Gelatineform verstärkt. Diese Form wird innen, also auf der Gelatineoberfläche zunächst mit Wachs bestrichen und anschließend mit Wachs ausgegossen, das je nach Grad des Erkaltsens sich in einer dünneren oder dickeren Schicht an die Form legt. Das überschüssige Wachs wird ausgegossen, anschließend wird der der hohle Formkern innerhalb der Wachsschicht mit einer Schamotte-Gips-Mischung gefüllt, die sich nach kurzer Zeit verfestigt. Mit Kupferstiften werden Mantel und Kern in ihrer Lage zueinander fixiert. Gusskanäle für die eindringende Bronze und Luftkanäle für die entweichende Luft, beide aus Wachs, müssen eingebaut werden. Nun wird die Form in einem Spezialofen erhitzt, um das Wachs vollständig auszumelzen. In den entstandenen Hohlraum wird flüssige Bronze gegossen, nach deren Erkalten kann die Formhülle weggeschlagen werden.

### **7.2.2 Kindermord (Emotionales Textmaterial / B)**

Jürgen Bartsch hat von 1962 bis 1966 vier Knaben ermordet. Er schätzt, dass er mehr als hundert weitere erfolglose Versuche unternahm. Jeder Mord zeigt kleinere Abweichungen, aber die Hauptprozedur blieb die gleiche. Er lockte einen Knaben in einen leeren ehemaligen Luftschutzbunker in der Heegerstraße in Langenberg, ganz nahe der Wohnung der Bartschs. Dann machte er ihn durch Schläge gefügig, fesselte ihn mit Schinkenschnur und manipulierte seine Genitalien, während er manchmal selber masturbierte. Schließlich tötete er das Kind durch Erwürgen oder Erschlagen, schnitt den Leib auf, leerte Bauch und Brusthöhle vollständig und begrub die Überreste. Die verschiedenen Varianten umfassten die

Zerstückelung der Leiche, Abtrennung der Gliedmaßen, Enthauptung, Kastration, Ausstechen der Augen, Herausschneiden von Fleischstücken aus Gesäß und Schenkeln, an denen er roch, und den vergeblichen Versuch analen Geschlechtsverkehrs. In seiner eigenen außerordentlich detaillierten Schilderung in der Voruntersuchung und während der Verhandlung betonte Bartsch, dass er den Höhepunkt der geschlechtlichen Erregung nicht bei seiner Masturbation erreichte. Vielmehr gelang ihm das beim Schneiden, das ihn zu einer Art Dauerorgasmus brachte. Bei seinem vierten, letzten Mord gelang ihm schließlich, was ihm seit jeher als höchstes Ziel vorgeschwebt hatte: er band sein Opfer an einen Pfahl und schlachtete das schreiende Kind, ohne es vorher zu töten.

### **7.2.3 Mode (Neutrales Textmaterial / C)**

Mode. Angebot von Kimono bis zum Kapitänsanzug. Folklore mit Einflüssen aus Afrika und Japan. Vorstellung der Trends, der Japanwelle, durch Pariser Modeschöpfer: Es gibt viel Weiß neben glühenden Afrikafarben, locker gewebte Stoffe aus Naturfaser und dazu strenge Schnitte und Muster mit Schriftzeichen aus Fernost. Der Japanlook fürs Stricken aufgegriffen: Erfolg einer neuen Idee, vielleicht ein beständiger Erfolg! Die Modelle, die wir hier beschreiben, sind von eigener Eleganz. Bündchen und Halsausschnitt des Pullovers sind doppelt gestrickt. Die Ärmel, im Maschenverlauf des Vorderteils gehalten, können abgeknöpft werden. Das Wort über dem Bund links, das in Schwarz aufgestickt ist, bedeutet übrigens Feuer oder Sonne, daneben, auf der rechten Seite, steht das Wort Frieden. Angebot vom Kimono bis zum Kapitänsanzug. Oft ist bei Folklore alles in einem Stil belassen. Hier nicht komplett. Bei diesem Marinestilmodell ist der Piratenlook präsent. An der Piratenbluse deutlich sichtbar, an der Hose ebenso. Das Material ist gestreift. Die Taschen aufgesetzt. Dazu passt die Länge – bis zu den Waden. Am Jackett Goldknöpfe, dazu Schulterklappen, die Stiefel strenger Marinestil. Der Gürtel ist schlicht, die Schnalle goldglänzend; deswegen dennoch auffallend. Der Gürtel wird durch Goldkettchen am Hosenbund geführt. In diesem Beispiel die Taille betonend. Die schmale Linie macht schlank. Man müsste schon genau hinschauen, um festzustellen, ob da ein paar Pfund zuviel sind oder nicht. Es ist ein modisches Ereignis, dass der Versuch geglückt ist, diese beiden Stilrichtungen zu vereinigen, damit etwas Neues zu kreieren. Gelungen.

#### **7.2.4 Querschnittlähmung (Emotionales Textmaterial / D)**

Querschnittlähmung. Unterbrechung der Nervenstränge ab fünftem Lendenwirbel. Die Folge eine Lähmung von Blase und Darm. Ableitung von Harn und Stuhlgang über künstliche Ausgänge. Im rechten Unterbauch, neben dem Bauchnabel, vier Zentimeter rötlich glänzender Mastdarm, aus dem Kot in einen Beutel fließt, festgehalten mit einem Gürtel um den Bauch. Überbleibsel eines medizinischen Experiments! Misserfolg eines x-beliebigen Arztes, vielleicht einer seiner x-beliebigen Misserfolge. Die Vorstellung, dass wir uns lieben, du riechst dieses Ding, fragst danach ... erzeugt Panik. Blähungen, der Austritt der Scheiße lassen sich nicht zuverlässig kontrollieren. Angst, mit der Frau im Bett zu sein und pupen zu müssen. Über dem Schambeinknochen diese Öffnung, aus der der Gummischlauch herausragt, der den Urin aus der Blase absaugt, angeschlossen an einen Beutel, der die Pisse auffängt. Unterbrechung der Nervenstränge am fünften Lendenwirbel. Oft ist bei Querschnittgelähmten unterhalb der Bruchstelle alles tot. Bei mir nicht komplett. In den Oberschenkeln ist das Gefühl da. In den Unterschenkeln teilweise, in den Füßen gar nicht. Am Hintern Druckempfindlichkeit, am Hodensack volles Gefühl, am Penis ein bisschen. Die Beine kann ich bewegen, die Füße nicht. Der Schwanz wird steif. Spermaflüssigkeit läuft. Aber die Erregung läuft nicht ab. Nicht über den Penis. Deswegen nicht mit dir ficken können. Erregung läuft über andere Stellen des Körpers ab. Zum Beispiel über Brustwarzen. Koitus würde mir also nichts bringen. Ich müsste hingucken, um festzustellen, ob mein Schwanz in dir wäre oder nicht. Es ist das Gefühl, als hätte jemand den Versuch gemacht, mir den Unterleib unterhalb des Bauchnabels abzusägen, sei damit aber nicht ganz fertig geworden. Verstümmelt.

### 7.2.5 Bewertungsbogen der neutralen und emotionalen Texte

Vpn_nr	Datum
Text	Bed

Bewerte bitte den gerade dargebotenen Text nach den auf dieser Seite angegebenen Kriterien. Es sind jeweils zwei entgegengesetzte Eigenschaftswörter mit einer siebenstufigen Skala dazwischen angegeben. Bitte kreuze jeweils diejenige Abstufung an, die Deiner Meinung nach den gerade dargebotenen Text am besten beschreibt.

**verständlich** o—o—o—o—o—o—o **unverständlich**

interessant o—o—o—o—o—o—o uninteressant

schwierig o—o—o—o—o—o—o leicht

neutral o—o—o—o—o—o—o emotional

bekannt o—o—o—o—o—o—o unbekannt

harmlos o—o—o—o—o—o—o erschreckend

wichtig o—o—o—o—o—o—o unwichtig

anschaulich o—o—o—o—o—o—o abstrakt

amüsanter o—o—o—o—o—o—o ernst

langweilig o—o—o—o—o—o—o erregend

vertraut o—o—o—o—o—o—o unvertraut

positiv o—o—o—o—o—o—o negativ

## 7.2.6 Fragebogen zur Befindlichkeit

# Fragebogen zur Befindlichkeit Nr. \_\_\_\_\_

Proband:

Uhrzeit: \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ Uhr

Fragen zur aktuellen Befindlichkeit

Ich fühle mich jetzt gerade ...

- |                | gar nicht                |                          |                          |                          | sehr                     |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • aktiviert    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • angespannt   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • müde         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • motiviert    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • konzentriert | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 7.2.7 Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS)

### Stanford Schläfrigkeitsskala

Nr. \_\_\_\_\_

Proband:

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)!

<b>Grad der Schläfrigkeit</b>	<b>Einschätzung</b>
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

## 7.2.8 Übersicht zum Studienablauf

### Ablaufplan – Hydrocortison im Schlaf

Datum \_\_\_\_\_

VP-Nr/Tag \_\_\_\_\_

Uhrzeit		Anmerkungen	Beschäftigung
vorher	<p><b>Mindestens einen Tag vor der Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bestellung der Substanz (Hydrocortison oder Placebo) in der Apotheke (Fax: 500 4836 siehe Vordruck „Fax_Apotheke“)</li> <li>– Bestellung „Standardessen“ siehe Vordruck „Essensbestellung“</li> <li>– Voruntersuchung, medizinischer Frabo, Studieninformation, Einverständniserklärung</li> </ul> <p>Fragebögen vorbereiten, Eppis bekleben, Infusion vorbereiten</p>		
14:30 Uhr	<p>Ankunft der Probanden: Ablauf erklären</p> <p>Befindlichkeitsfrabo, SSS 1</p> <p><b>Braunülen legen, Elektroden kleben</b></p>		
15:30 Uhr	Standardessen		
16:30 Uhr	<p>1. Blutentnahme: kl. rote Monovette (Plasma ACTH), kl. braune Monovette (Serumcortisol), 1,5</p>		



	ml in ClinRep- Röhrchen (Katecholamine) siehe „Handanweisung Blutentnahme“		
<b>17:00 Uhr</b>	2. Blutentnahme: s.o. + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 2 <b>Lernen Text A, Memory-Spiel, Lernen Text B</b>	Uhrzeit:	
<b>Direkt nach Lernen</b>	3. Blutentnahme: s.o. Snood Probanden zum Schlafen vorbereiten	Uhrzeit:	
<b>Ca. 18:00 Uhr</b>	15 Minuten nach dem Lernen: <b>Infusion wird gestartet</b> (30 Minuten: 99,9 ml/h; danach 1 � Stunden: 35 ml/h)	Uhrzeit:	
<b>18:30 Uhr</b>		Uhrzeit:	
<b>19:00 Uhr</b>		Uhrzeit:	
<b>19:30 Uhr</b>		Uhrzeit:	
<b>20:00 Uhr</b>	<b>Ende Infusion + Probanden wecken</b> 4. Blutentnahme: s.o.	Uhrzeit:	
<b>20:30 Uhr</b>	5. Blutentnahme: s.o + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 3	Uhrzeit:	
<b>21:00 Uhr</b>	6. Blutentnahme: s.o. <b>Numbertask</b> Nach BE: max. 5 Cracker (bis	Uhrzeit:	

	21:20 Uhr)		
<b>21:30 Uhr</b>	7. Blutentnahme: s.o. + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 4	Uhrzeit: Wie viele Cracker:	
<b>22:00 Uhr</b>	8. Blutentnahme: s.o Nach BE: max. 5 Cracker (bis 22:20 Uhr)	Uhrzeit:	
<b>22:30 Uhr</b>	9. Blutentnahme: s.o. + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 5	Uhrzeit: Wie viele Cracker:	
<b>23:00 Uhr</b>	10. Blutentnahme: s.o	Uhrzeit:	
<b>23:30 Uhr</b>	11. Blutentnahme: s.o + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 6	Uhrzeit:	
<b>00:00 Uhr</b>	12. Blutentnahme: s.o + Befindlichkeitsfragebogen/ SSS 7 <b>Gedächtnistest Text A und B, memory-Spiel,</b>	Uhrzeit:	
<b>Nach Abfrage</b>	13. Blutentnahme: s.o	Uhrzeit:	

**Wichtig:** In der Zeit zwischen Blutentnahmen und Aufgaben sollen Spiele am Computer bzw. einfache Brettspiele gespielt werden. An Spielen kann zwischen „Snood“, „Halma“, „Mühle“, „Das verrückte Labyrinth“, „4 gewinnt“ und „Mensch ärgere Dich nicht“ variiert werden.

Bitte Reihenfolge für die entsprechenden Zeitpunkte: **erst Blutentnahme, dann die beiden Fragebögen, dann evtl. Gedächtnisaufgabe** einhalten.

## 8. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Jan Born für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung des Schlaflabors sowie der Arbeitsmaterialien und die damit einhergehende Möglichkeit einer Promotion im Institut für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Dipl.-Psych. Ines Wilhelm für die exzellente Betreuung während der gesamten Durchführung der Dissertation, die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die stets konstruktive Kritik.

Den MTA's des endokrinologischen Labors Frau Ingrid von Lützu, Frau Heidi Ruf und Frau Christiane Otten danke ich für die schnelle und zuverlässige Auswertung der Blutproben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, ohne deren Teilnahme die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie danke ich für die stetige Unterstützung in allen Lebenslagen und die Möglichkeit, dieses Studium absolvieren zu können.

Meiner Freundin Anna-Clara danke ich für ihre Geduld und unsere innige Vertrautheit und Zuneigung.

## **9. Lebenslauf**

In der elektronischen Version nicht veröffentlicht.