

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität
zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Hohagen

**Einfluss selektiver REM-Schlaf-Deprivation auf
Emotionsregulations-Prozesse und deren
neurale Korrelate**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität Lübeck

– aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von Konrad Whittaker
aus Bad Dürkheim

Lübeck 2016

1. Berichtstatter: Prof. Dr. rer. nat. Sören Krach

2. Berichtstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Krämer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck den 27.04.2016

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1. Zusammenfassung.....	1
2. Einleitung	3
3. Theorie.....	4
3.1 Emotionsregulation.....	4
3.1.1 Konzept nach Gross et al.....	4
3.1.2 Formen der Emotionsregulation.....	7
3.1.3 Neurale Kontrolle der Emotionsregulation.....	8
3.2 Schlaf.....	13
3.2.1 Definition	13
3.2.2 Normaler Schlafzyklus.....	16
3.2.3 REM-Schlaf.....	18
3.2.4 Einflussfaktoren auf den Verlauf der Schlafstadien.....	22
3.2.5 Neurale Kontrolle des Schlafs.....	23
3.2.6 Effekte des Schlafentzugs	28
3.3 Emotionsregulation nach REM-Schlaf-Entzug.....	30
3.4 MRT	34
4. Hypothesen.....	38
4.1 Herleitung der Hypothesen.....	38
4.2 Hypothesen	41
5. Methoden.....	42
5.1 Stichprobe	42
5.2 Ablauf des Experiments.....	44
5.2.1 Versuchsablauf im Schlaflabor.....	44
5.2.2 Versuchsablauf der MRT-Studie.....	46
5.3 Verwendete Instrumente.....	48
5.3.1 Schlaflabor	48
5.3.2 MRT.....	49
6. Ergebnisse.....	53
6.1 Schlafdaten	53
6.2 Verhaltensdaten.....	53
6.3 fMRT Daten	54
7. Diskussion.....	61
8. Literaturverzeichnis.....	67
9. Anhänge	85
9.1 Ethikantrag.....	85
9.2 Probandenaufklärung.....	85
9.3 Danksagung.....	92
9.4 Lebenslauf	93

Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated Anatomical Labeling
ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
ARAS	Ascending Reticular Activating System
BMI	Body mass index
BOLD	Blood oxygenation level dependent
CERQ	Cognitive Emotion Regulation Questionnaire
DBAS	Description Based Appraisal System
DERS	Difficulties in Emotion Regulation Scale
D-MEQ	Deutsche Version des Morningness-Eveningness-Questionnaires
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
EPI	Echo Planar Imaging
ERQ	Emotion Regulation Questionnaire
FWE	Family-wise-errors
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	Generalisiertes Lineares Modell
IAPS	International Affective Picture Scale
LC	Locus coeruleus
mPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
OBAS	Outcome Based Appraisal System
PANAS	Positive and negative Affect Schedule
PET	Positronen Emissions Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PGi	Nucleus paraventricularis
PGO	Ponto-geniculo-occipital
PIA	Pontine inhibitorische Area
POA	Präoptische Area
PrH	Nucleus praepositus hypoglossi
RBD	REM-Schlaf Verhaltensstörung
REM	Rapid eye movement
ROI	Region of interest
RSQ	Response Style Questionnaire
SMA	Supplementär motorische Rinde
SOREMP	Sleep onset REM period
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Superior Performing Software System
SSRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
STAI	State Trait Angstinventar
SWS	Slow wave sleep

III | Abkürzungsverzeichnis

TAS 20	Toronto Alexithymia Scale
TE	Time of echo
TR	Time of repetition
TRH	Thyrotropin-releasing hormone
TSH	Thyroid-stimulating hormone
VTA	Ventrale tegmentale Area

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Die Gruppe des Affekts.....	4
Abbildung 2	Der zeitliche Ablauf des modalen Modells der Emotionsregulation	6
Abbildung 3	Das modale Modell der Emotionsregulation.....	7
Abbildung 4	Schematische Darstellung des Bottom-up-Ansatzes der Entstehung von Emotionen.....	9
Abbildung 5	Schematische Darstellung des Top-down-Ansatzes der Entstehung von Emotionen.....	10
Abbildung 6	Schematische Darstellung der an der Emotionsregulation beteiligten Hirnregionen.....	11
Abbildung 7	Graphische Darstellung des Bewertungssystems DBAS bei kognitiver Emotionsregulation auf neuraler Ebene.....	12
Abbildung 8	Graphische Darstellung des Bewertungssystems OBAS bei kognitiver Emotionsregulation auf neuraler Ebene	13
Abbildung 9	Bildliche Darstellung der Verteilung der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf	18
Abbildung 10	Die Anatomie des serotonergen Systems.....	27
Abbildung 11	Der Einfluss des Schlafes auf den affektiven Tonus der Erinnerung	32
Abbildung 12	Darstellung der Effekte der elaborativen Enkodierung während des REM-Schlafes und des prospektiven Einflusses auf die Fähigkeit zur Emotionsregulation	33
Abbildung 13	Beispielbild für einen negativen Stimulus	47
Abbildung 14	Beispielbild für einen neutralen Stimulus	47
Abbildung 15	Darstellung der Skala zur Selbsteinschätzung nach Exposition mit einem Stimulus	50
Abbildung 16	Zeitlicher Ablauf des Paradigmas zur Induktion von negativen Emotionen.....	51
Abbildung 17	Bildliche Darstellung der fMRT-Daten	55
Abbildung 18	Bildliche Darstellung der fMRT-Daten	56
Abbildung 19	Bildliche Darstellung der fMRT-Daten.	58
Abbildung 20	Bildliche Darstellung der fMRT-Daten.	58
Abbildung 21	Bildliche Darstellung der fMRT-Daten.	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Kriterien für die Einteilung der einzelnen Schlafstadien.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 2	Darstellung der Schlafdaten	53
Tabelle 3	Darstellung der Verhaltensdaten	54
Tabelle 4	Darstellung der Messwerte während des fMRT-Experiments für die Strategie „Ablenken“ im Vergleich zu der Strategie „Betrachten“	56
Tabelle 5	Darstellung der Messwerte während des fMRT-Experiments für die Strategie „Neubewerten“ im Vergleich zu der Strategie „Betrachten“	57
Tabelle 6	Darstellung der Messwerte während des fMRT-Experiments für die Strategie „Neubewerten“ im Vergleich zu der Strategie „Ablenken“	59
Tabelle 7	Darstellung der Messwerte während des fMRT-Experiments für die Strategie „Ablenken“ im Vergleich zu der Strategie „Neubewerten“	59

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob selektiver Entzug der Rapid-Eye-Movement-Schlafphase (REM) während einer Nacht am darauf folgenden Tag die Fähigkeit zur Emotionsregulation vermindert. Insgesamt nahmen 20 gesunde ProbandInnen an der Studie teil, die sich über zwei aufeinander folgende Nächte und den Morgen danach erstreckte. Die erste Nacht diente als Kontrollnacht ohne Intervention. In der zweiten Nacht wurde entsprechend der Gruppenzuteilung interveniert: Eine Gruppe wurde während der REM-Schlafstadien aufgeweckt (REM-Gruppe), eine zweite während der Tiefschlafstadien (SWS-Gruppe) und eine dritte (Kontrollgruppe) wurde in keiner der beiden Nächte geweckt. Am Morgen nach der zweiten Nacht betrachteten alle ProbandInnen im fMRT-Scanner (funktionelle Magnetresonanztomographie) Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) und wurden instruiert, dabei Emotionsregulationsstrategien anzuwenden. In den Instruktionen wurde unterschieden zwischen den Strategien „Betrachten“, „Neubewerten“ und „Ablenken“, um so die verschiedenen an der Emotionsregulation beteiligten funktionellen Netzwerke zu prüfen.

Die Analyse der Daten zeigte zum einen, dass die Emotionsregulationsstrategien die erwarteten neuronalen Aktivierungen hervorriefen. So konnte bei der Strategie „Neubewerten“ im Vergleich zur Bedingung „Ablenkung“ eine Aktivierung in visuellen Arealen und Arealen des Default-Mode-Netzwerks wie dem medialen präfrontalen Kortex (mPFC) und dem Precuneus nachgewiesen werden. Kontrastierend zeigte sich bei der Strategie „Ablenkung“ im Vergleich zu der Bedingung „Neubewerten“ eine höhere Aktivierung von Kontroll- und Arbeitsgedächtnisarealen wie dem anterioren zingulären Kortex (ACC).

Auch zwischen den Gruppen zeigten sich die erwarteten Unterschiede: Bei der neutralen Betrachtung der Bilder kam es in der REM-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer höheren Hirnstammaktivierung. Während der Anwendung der Strategie „Neubewerten“ wurde in der REM-Gruppe eine geringere Aktivierung in den Kontroll- und Arbeitsgedächtnisarealen nachgewiesen, die in der Gesamtgruppe während des Neubewertens der Stimuli stärker aktiviert waren.

Im direkten Vergleich zwischen der SWS-Gruppe und der REM-Gruppe konnte bezüglich der Bedingungen „Betrachten“ und „Neubewerten“ jedoch weder im fMRT noch in den Verhaltensdaten ein signifikanter Unterschied dargestellt werden.

Gleichsam stellten sich für die Bedingung „Ablenken“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen dar.

Die nachgewiesenen Kontraste für die Emotionsregulationsstrategien legen nahe, dass das fMRT-Experiment erfolgreich durchgeführt wurde. Ähnliche Ergebnisse haben sich in entsprechenden Studien bestätigt. Die erhöhte Hirnstammaktivierung der ProbandInnen der REM-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit ungestörter Nachtruhe lassen auf einen spezifischen Effekt des Schlafentzugs schließen. Dass sich dieser zwischen der REM- und Tiefschlafgruppe nicht signifikant unterschied, könnte als Hinweis gewertet werden, dass die Unterdrückung der REM-Schlafphase nicht vollständig durchgeführt werden konnte. Da ein spezifischer Nutzen der REM-Phase für die Fähigkeit der Emotionsregulation somit nicht nachgewiesen werden konnte, bleibt es zukünftigen Studien vorbehalten, den richtungsweisenden Hinweisen für die emotionale Funktion dieser Schlafphase nachzugehen.

2. Einleitung

Die Funktion des REM-Schlafes ist auch mehr als sechzig Jahre nach seiner Erstbeschreibung durch Aserinsky und Kleitman ein verhältnismäßig schlecht verstandenes neuropsychologisches Konzept. Nach wie vor mangelt es an schlüssigen Hypothesen über die spezifische Funktion des REM-Schlafes in Bezug auf einzelne kognitive Fähigkeiten. Eine Vielzahl von Studien hat den REM-Schlaf bereits im Hinblick auf seine Relevanz für Gedächtnisprozesse untersucht (1–3). Die Analyse seiner Bedeutung für die Verarbeitung von Emotionen ist allerdings nur in einigen wenigen Veröffentlichungen beleuchtet worden. Diese Studien wiesen darauf hin, dass der REM-Schlaf eine Bedeutung für emotionale Verarbeitung besitzt. Menschen, denen der REM-Schlaf selektiv entzogen wurde, zeigten eine erhöhte Irritabilität und Ängstlichkeit (4), eine Abnahme von persönlichen Beziehungen und Zunahme von Misstrauen und Verwirrtheit sowie eine schlechtere Adaptionsfähigkeit für emotionalen Stress (5).

Auch die Erforschung von Emotionen entwickelte sich stetig weiter. Zur Jahrtausendwende entstand unter anderem durch James Gross mit der Einführung der Emotionsregulation ein neues wissenschaftliches Themenfeld in der Psychologie, das seitdem stark gewachsen ist (6). Nachdem die Emotionsregulation mittels psychologischer Konzepte charakterisiert werden konnte, wurden durch neurofunktionelle Untersuchungen auch ihre neuralen Korrelate dargestellt (7).

Die Zusammenhänge zwischen Schlaf und Emotionen sind erst seit kurzem in den Fokus der Wissenschaft gerückt und dementsprechend kann derzeit noch kein umfassendes Erklärungsmodell für die Wechselwirkungen zwischen Schlaf und Emotion dargelegt werden. Insbesondere fehlt es an Studien, in welchen die neuralen Zusammenhänge dieser Interaktion beleuchtet werden. Diese Lücke verwundert auch deshalb, da die Wirkung eines akuten Schlafentzugs für die eigene Stimmung nahezu jedem Menschen schmerzlich bekannt ist. Außerdem könnte eine Erklärung der beteiligten Prozesse denjenigen Menschen helfen, die durch eine psychiatrische oder neurologische Erkrankung unter einer gestörten Schlafarchitektur leiden. Durch die Untersuchung der neurofunktionellen Dynamik und neuropsychologischen Effektivität von Emotionsregulationsstrategien könnten dementsprechend Erklärungsmodelle für Komorbiditäten jener Erkrankungen sowie Alternativen zur besseren Behandlung derselben entwickelt werden.

Diese Arbeit soll diesbezüglich einen Beitrag leisten, indem sie den Effekt von selektivem REM-Schlafentzug auf die Fähigkeit zur emotionalen Selbstregulation mittels funktioneller Bildgebung beleuchtet.

3. Theorie

3.1 Emotionsregulation

3.1.1 Konzept nach Gross et al.

Obgleich der Begriff der „Emotion“ im alltäglichen Sprachgebrauch fest verwurzelt ist, bleibt die wissenschaftliche Definition des Konzepts umstritten. Die Grenzen zwischen dem Begriff „Emotion“ und anderen Begriffen wie „Stimmung“ und „Gefühl“ sind oftmals nicht klar zu demarkieren. James Gross und andere begreifen Emotionen als eine Subgruppe des Affekts. Andere Subgruppen sind Stressoren, Stimmungen und Impulse (siehe Abbildung 1) (8).

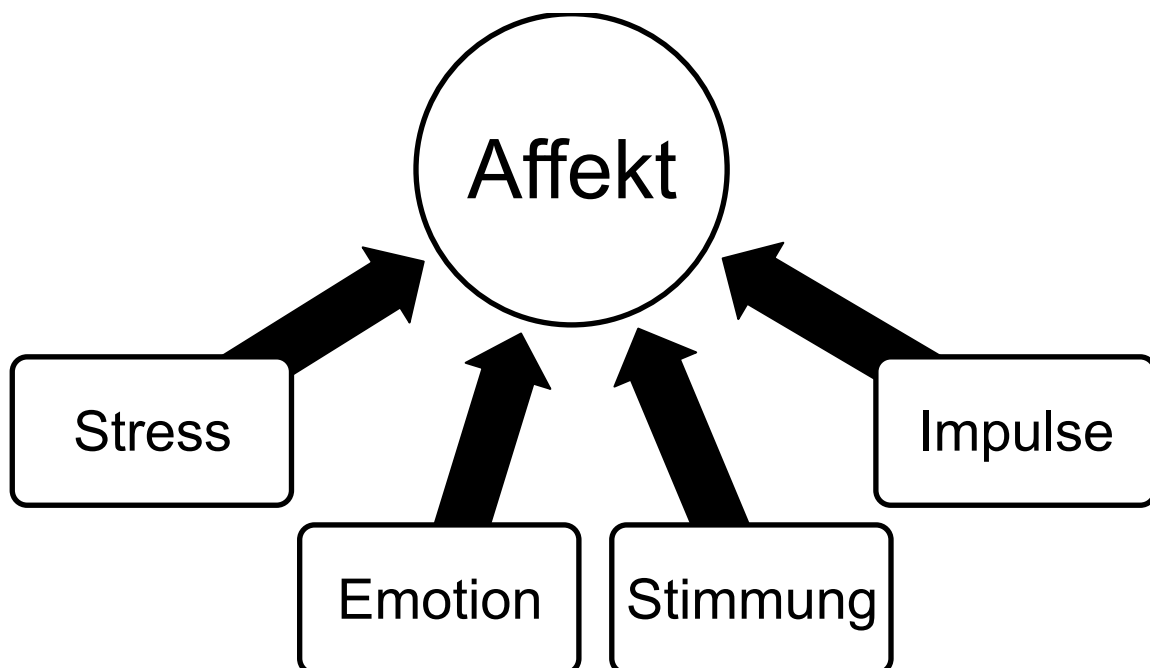


Abbildung 1. Die Gruppe des Affekts (8). Emotionen werden von Impulsen, Stress und Stimmungen abgegrenzt.

Für die Definition der Emotion wird in dieser Arbeit das Konzept von James Gross herangezogen. Gross und andere vermeiden die unscharfen Grenzen der Begrifflichkeiten durch die Verwendung von „Prototype Conceptions“. Sie etablierten

einen Kriterienkatalog, der feststellen soll, ob ein emotionales Phänomen als Emotion begriffen werden kann.

Folgende Charakteristika müssen nach Gross für eine Emotion erfüllt sein:

- 1) Zunächst muss sich das Individuum in einer Situation befinden, die es als relevant für die eigenen Ziele betrachtet. Diese Ziele können dauerhaft vorhanden (z.B. das Ziel zu überleben) oder vorübergehender Natur sein (z.B. der Sieg der eigenen Sportmannschaft). Sie können einen zentralen Stellenwert für das eigene Selbstwertgefühl einnehmen (z.B. das Selbstbild, ein guter Student zu sein) oder periphere Wichtigkeit annehmen (z.B. das Lösen eines Rubiks-Kubus). Die Ziele können bewusst und komplex (z.B. die Strategie zum Schreiben einer Doktorarbeit), aber auch unbewusst und einfach sein (z.B. einem Schlag ausweichen). Sie können von einer Vielzahl von Menschen geteilt werden (z.B. guter sozialer Status) oder in hohem Maße idiosynkratisch sein (z.B. eine Postkarte für die Sammlung finden). Allen Situationen ist gemein, dass es die Bedeutung des persönlichen Zieles ist, welche die Emotion ermöglicht. Durch die Veränderung des Zieles verändert sich also auch die Bedeutung.
- 2) Emotionen sind facettenreiche Phänomene. Sie haben Auswirkungen auf den gesamten Körper und betreffen das subjektive Erleben, das eigene Verhalten sowie die Physiologie des eigenen Körpers (9). Sie haben deshalb nicht bloß Einfluss auf das Gefühlsleben, sondern auch auf die eigene Handlungsmotivation. Emotionen sind Phänomene, die anders als Stimmungen konkrete Konsequenzen für das Verhalten beinhalten. Diese Handlungsimpulse sind an autonome und neuroendokrine Veränderungen gekoppelt, die der Handlung zum einen voraus gehen, um metabolische Ressourcen zu aktivieren, ihr zum anderen aber auch folgen können und die Handlung belohnen.
- 3) Emotionen haben einen imperativen Charakter, der aber selten zwingend zu einer Handlung führt (10). Im sozialen Kontext können andere Impulse mit den emotionalen Imperativen konkurrieren und eine justierte Antwort erwirken. Emotionen sind also modulierbar und damit regulierbar.

Zusammen bilden diese drei Eigenschaften der Emotion das so genannte „Modale Modell“, in dem eine aufmerksamkeitsabhängige Interaktion der Person mit einer bestimmten Situation zu einer modulierbaren Antwort des biologisch-psychologischen Systems führt (11).

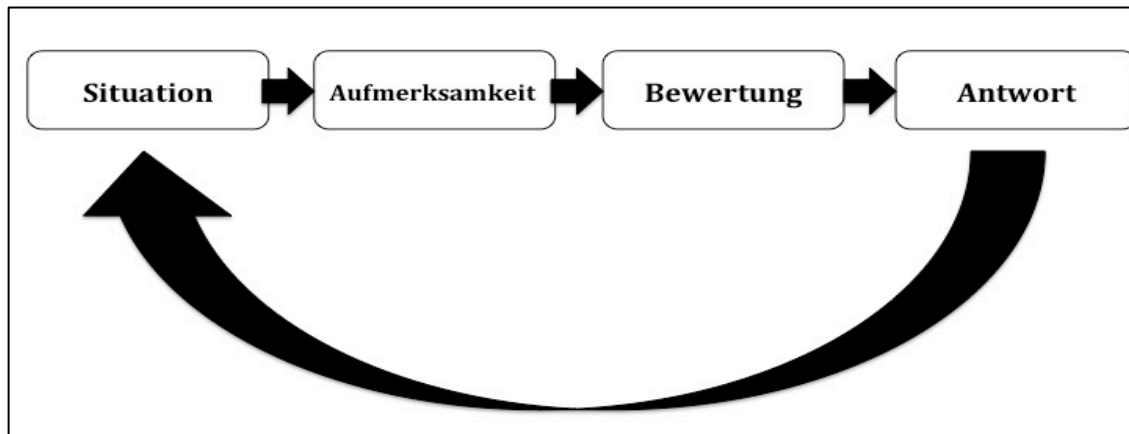


Abbildung 2. Der zeitliche Ablauf des modalen Modells der Emotionsregulation (8). In einer gegebenen Situation ist eine spezifische Antwort von der Aufmerksamkeit für und Bewertung von der Situation abhängig. Diese Antwort kann wiederum die Situation selbst beeinflussen.

Der Prozess der Wahrnehmung kann dabei zu verschiedenen Zeitpunkten modifiziert werden, um die emotionale Antwort zu beeinflussen (Abbildung 2).

- 1) Situationsselektion: Der erste Schritt der Emotionsregulation ist die Auswahl einer Situation, die eine günstige Umgebung für positive Gefühle darstellt.
- 2) Situationsmodifikation: Eine gegebene Situation führt durch die Veränderung von situationsspezifischen Faktoren zu günstigeren Bedingungen für eine positive emotionale Antwort.
- 3) Aufmerksamkeitsmodifikation: Die Aufmerksamkeit wird in der gegebenen Situation zu positiveren Faktoren gelenkt und gleichzeitig von negativeren Faktoren abgezogen.
- 4) Neubewerten: Vordergründig negative Reize werden kognitiv neu interpretiert und führen so zu einer positiveren emotionalen Antwort.
- 5) Antwortmodifikation: Die Antwort auf negative Reize kann sich sowohl physiologisch und körperlich als auch im Verhalten auswirken und entsprechend beeinflusst werden. Zur Minimierung der körperlichen und physiologischen Antwort auf negative Emotionen können nicht nur

Entspannungsverfahren trainiert, sondern auch Medikamente (beta-Blocker) und andere Drogen (Nikotin, Alkohol) angewendet werden. Häufig wird auch die expressive Reaktion auf negative Reize modifiziert, zum Beispiel um dem Gegenüber die wahren Gefühle zu verbergen.

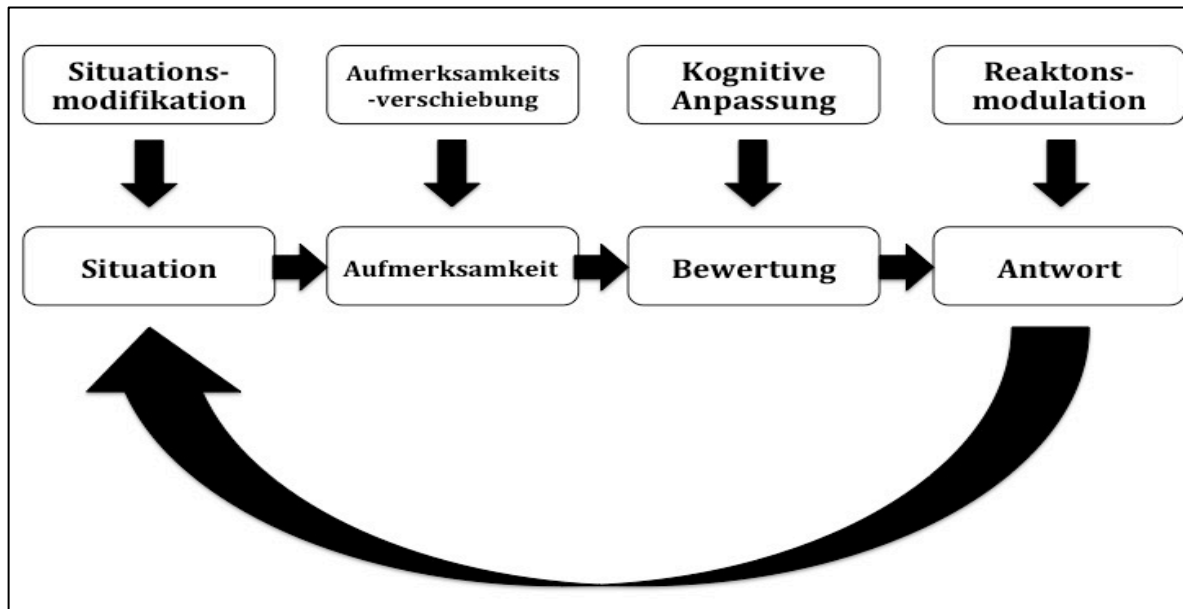


Abbildung 3. Das modale Modell der Emotionsregulation (8). Verschiedene Emotionsregulationsstrategien sind zu unterschiedlichen Zeitpunkten anwendbar. Zunächst ist die Situation selbst zu beeinflussen (Situationsmodifikation). Die Aufmerksamkeit für die gegebene Situation kann verstärkt oder abgeschwächt werden (Aufmerksamkeitsverschiebung, z.B. Ablenkung). Die Bewertung kann mittels einer Uminterpretation modifiziert werden (Kognitive Anpassung) und zuletzt kann die Antwort auf die Situation beeinflusst werden (Reaktionsmodulation).

3.1.2 Formen der Emotionsregulation

Der oben beschriebene Prozess (Abbildung 3) beschreibt Emotionsregulationsstrategien, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf der Entstehung einer emotionalen Antwort anwendbar sind. Er beginnt mit einer prospektiven Maßnahme (Situationsselektion) und endet mit einer retrospektiven Beeinflussung (Reaktionsmodifikation). In der vorliegenden Arbeit werden zwei Strategien untersucht („Neubewerten“ und „Ablenken“), welche die Aufmerksamkeit und die Bewertung betreffen und damit in der Situation selbst zum Tragen kommen.

Neubewerten

Die Neubewertung beschreibt einen Prozess, der dazu führt, dass eine vorgegebene Situation neu interpretiert wird. Die Interpretation kann sich dabei sowohl auf die

Situation selbst als auch auf die zur Verfügung stehenden Ressourcen zum Umgang mit ihr beziehen.

Diese Art der Emotionsregulation wird von den allermeisten Menschen intuitiv beansprucht, um alltäglichen Belastungen eine positivere Bedeutung zu verleihen. Als Beispiel kann der Umstand dienen, den Bus verpasst zu haben und zu Fuß nach Hause laufen zu müssen. Im Sinne der Neubewertung könnte in diesem Beispiel die betroffene Person versuchen die Gelegenheit des Spaziergangs als gewinnbringend zu betrachten und nicht das Verpassen des Busses zu bedauern.

Aufmerksamkeitsmodifikation

Die Aufmerksamkeitsmodifikation bezieht sich auf das zielgerichtete Einsetzen der Aufmerksamkeit, um in einer gegebenen Situation die Emotionen zu beeinflussen. Zwei wichtige Strategien der Aufmerksamkeitsmodifikation sind Ablenkung und Konzentration. Bei der Ablenkung wird der Fokus der Aufmerksamkeit in der Situation von dem negativen Stimulus abgezogen und auf andere Stimuli gerichtet oder es werden Gedanken oder Erinnerungen evoziert, die entgegengesetzte Emotionen produzieren. Bei der Konzentration wird der Fokus auf bestimmte emotionale Eigenschaften der Situation gerichtet.

Auch diese Strategie ist aus dem Alltag bekannt. So können zum Beispiel zahnärztliche Untersuchungen schnell dazu führen, dass der Fokus der Aufmerksamkeit auf positivere Erlebnisse verschoben wird. Manche Zahnärzte nutzen dies auch ganz bewusst, indem sie ablenkende Bilder oder Bildschirme an die Decke über den Untersuchungstisch hängen.

3.1.3 Neurale Kontrolle der Emotionsregulation

Historisch gesehen kann man die Erklärungsmodelle der Emotionsregulation zwei Ansätzen zuordnen:

Der Bottom-Up-Ansatz der Entstehung von Emotionen geht auf William James zurück. James postulierte, dass Emotionen keine direkten Folgen äußerer Umstände, sondern Reaktionen auf intrinsische (vegetative) Phänomene sind (12). Diese Theorie stützt sich unter anderem auf die Tatsache, dass es durch klassische Konditionierung möglich ist, ursprünglich neutrale Reize mit aversiven Reizen zu koppeln und somit eine vegetative Reaktion auch ohne das Vorhandensein eines

aversiven Umstands auszulösen. Der Bottom-Up-Ansatz ist insofern nicht an den jeweiligen situativen Kontext gebunden, sondern weitgehend abhängig vom dargebotenen Reiz (siehe Abbildung 4).

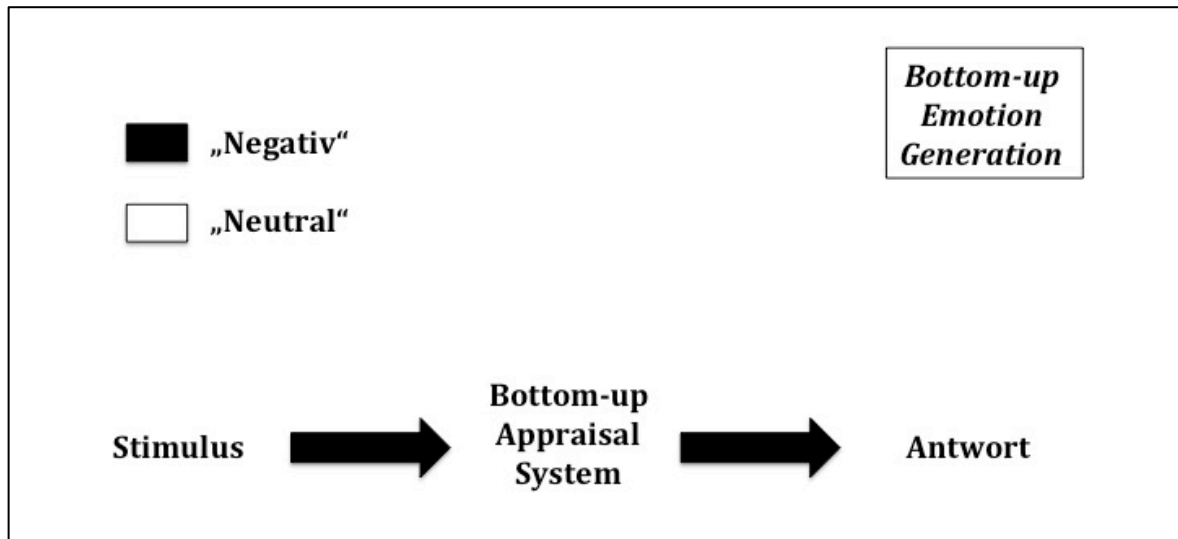


Abbildung 4. Schematische Darstellung des Bottom-up-Ansatzes der Entstehung von Emotionen (8). Die Entstehung einer Emotion ist maßgeblich durch die Konfrontation mit einem Stimulus beeinflusst, der einen intrinsischen oder erlernten affektiven Wert besitzt.

Neurobiologisch ist für diese Dynamik vor allem die Amygdala entscheidend, da sie an der Bewertung emotionaler Reize maßgeblich beteiligt ist. Dies ist insbesondere der Fall, wenn erlernt wird, welche Ereignisse unangenehme innere Reize zur Folge haben, um diese in Zukunft vorhersagen und vermeiden zu können (13–15). Der mediale frontale und der orbito-frontale Kortex sind dagegen vor allem für die Erhaltung und Löschung von Reiz-Verstärker-Verbindungen relevant (16,17).

Diesem Ansatz steht der Top-Down-Ansatz gegenüber. Er erklärt Emotionen als Produkt von kognitiven Prozessen, welche die Bedeutung eines Reizes innerhalb des jeweiligen individuellen soziopsychologischen Kontextes interpretieren. Im Rahmen der Top-Down-Bewertung kann derselbe Reiz in zwei unterschiedlichen Kontexten also sowohl positiv als auch negativ interpretiert werden (siehe Abbildung 5).

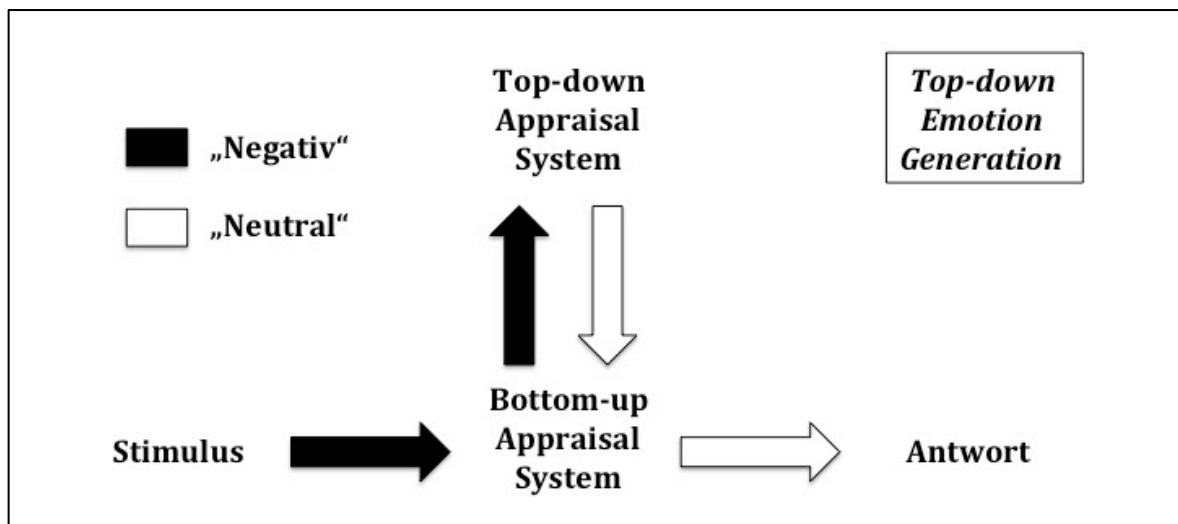


Abbildung 5. Schematische Darstellung des Top-down-Ansatzes der Entstehung von Emotionen (8). Kontrollmechanismen führen zu einer Veränderung der emotionalen Antwort auf einen negativen Reiz. Im abgebildeten Fall führt ein negativer Stimulus zu einer neutralen emotionalen Antwort.

Die kognitiven Prozesse, die dazu dienen, einen solchen Einfluss auf die Verarbeitung von Emotionen zu nehmen, werden mit Aktivierungen in lateral-präfrontalen Kortexarealen sowie in Arealen des dorsalen zingulären Kortex assoziiert (18,19).

Modell der neuralen Architektur der Emotionsregulation nach Ochsner & Gross

Im Folgenden soll nun ein Modell dargestellt werden, das zur Beschreibung der neuralen Architektur der Emotionsregulation entwickelt wurde und die beiden oben beschriebenen Ansätze integriert.

Die Amygdala und andere limbische Strukturen stellen in diesem Modell ein Bewertungssystem dar, das affektive Stimuli enkodiert (Bottom-Up). Präfrontale Areale sowie der zinguläre Kortex sind im Sinne eines Top-Down-Prozesses an der Bewertung affektiver Stimuli beteiligt (siehe Abbildung 6). Es muss betont werden, dass diese Prozesse nicht strikt voneinander getrennt ablaufen, sondern synergistisch miteinander in Verbindung stehen (8).

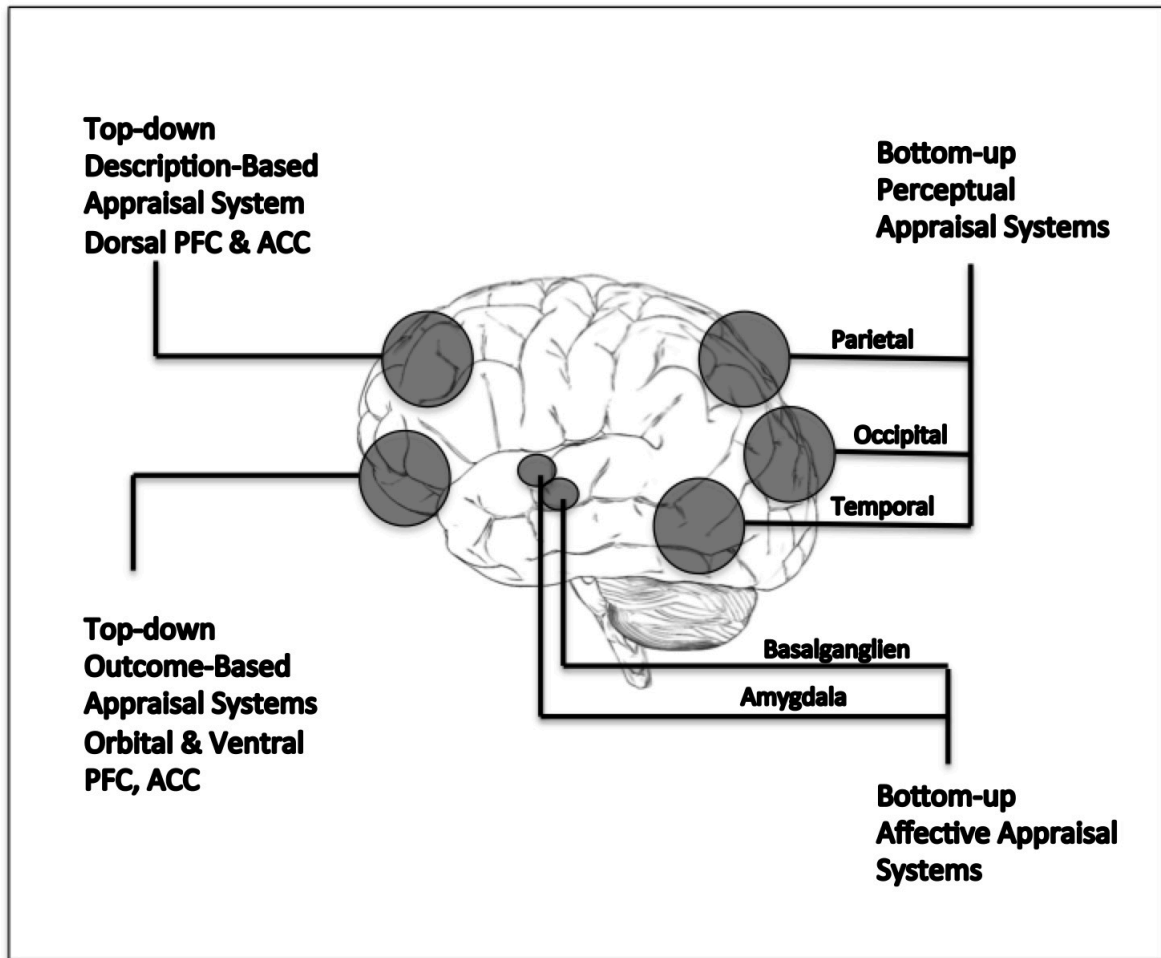


Abbildung 6. Schematische Darstellung der an der Emotionsregulation beteiligten Hirnregionen (8).

Ochsner und Gross führen in ihrem Konzept das „Description Based Appraisal System“ (DBAS) ein, das einen Teil der Top-Down-Regulation übernimmt und sich auf den präfrontalen Kortex (PFC) und ACC bezieht (siehe Abbildung 7). Diese Areale spielen eine wichtige Rolle bei der Produktion mentaler Repräsentationen des eigenen emotionalen Zustands und greifen auf persönliche Erwartungen, Bewertungen und Einstellungen zurück. Die tatsächlich eintretenden Reize können mithilfe der vorher generierten mentalen Repräsentationen besser eingeordnet werden (8). Ein Beispiel für die Verwendung des Top-Down-Prinzips bietet die Strategie der Neubewertung, bei der auf persönliche Gedanken und Erlebnisse zurückgegriffen wird, um negative Emotionen umzudeuten. Das DBAS hat nur indirekten Einfluss auf das Bottom-Up-Bewertungssystem, zum Beispiel durch eine ablenkende Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses, welches zu einer Abschwächung der Reizantwort führen kann.

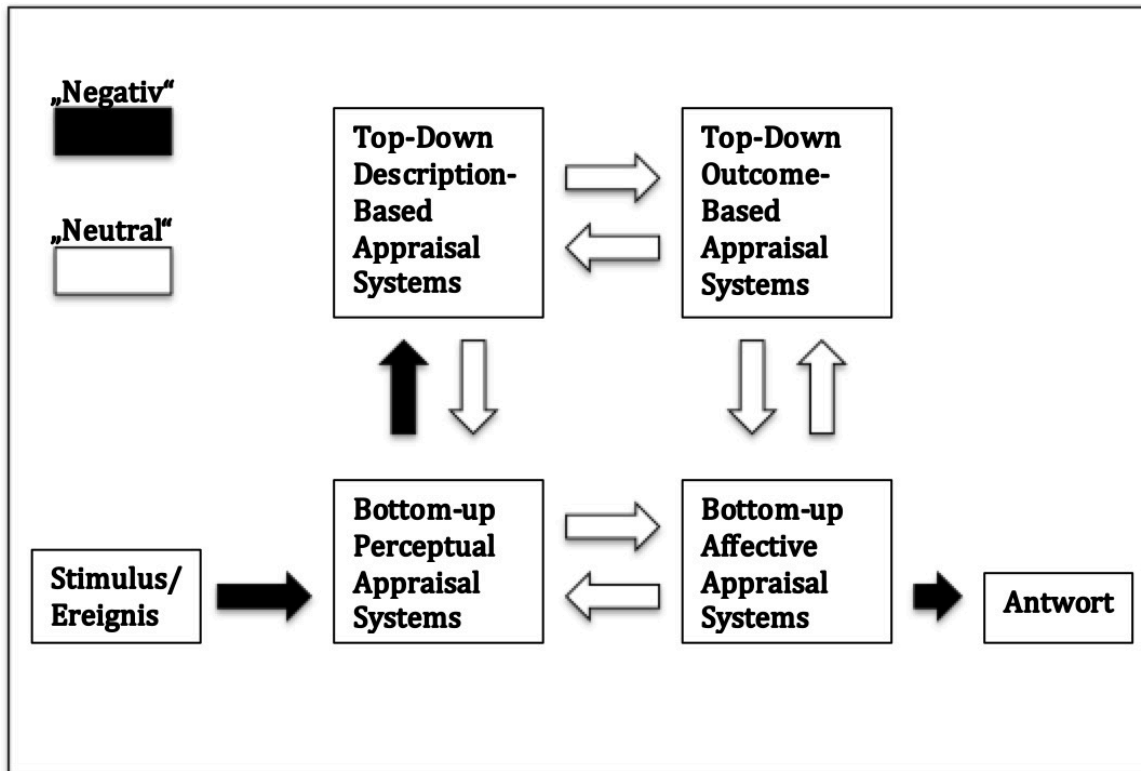


Abbildung 7. Graphische Darstellung des Bewertungssystems DBAS (Description-Based Appraisal System) bei kognitiver Emotionsregulation auf neuraler Ebene (8).

Daneben existiert das „Outcome Based Appraisal System“ (OBAS), welches seine neuronalen Wurzeln im orbitofrontalen und ventralen Bereich des PFC sowie im zingulären Kortex hat (siehe Abbildung 8). Das OBAS spielt eine zentrale Rolle bei der Generierung von kognitiven Assoziationen (20). Es ist beteiligt am Erlernen von Assoziationen zwischen verschiedenen emotionalen Konsequenzen äußerer Umstände sowie an der Vorhersage des Eintretens besagter Konsequenzen. Dadurch hat es auch entscheidenden Anteil am Erfolg der klassischen und operanten Konditionierung und steht mit den Bottom-Up-Prozessen in engerem Zusammenhang als das DBAS.

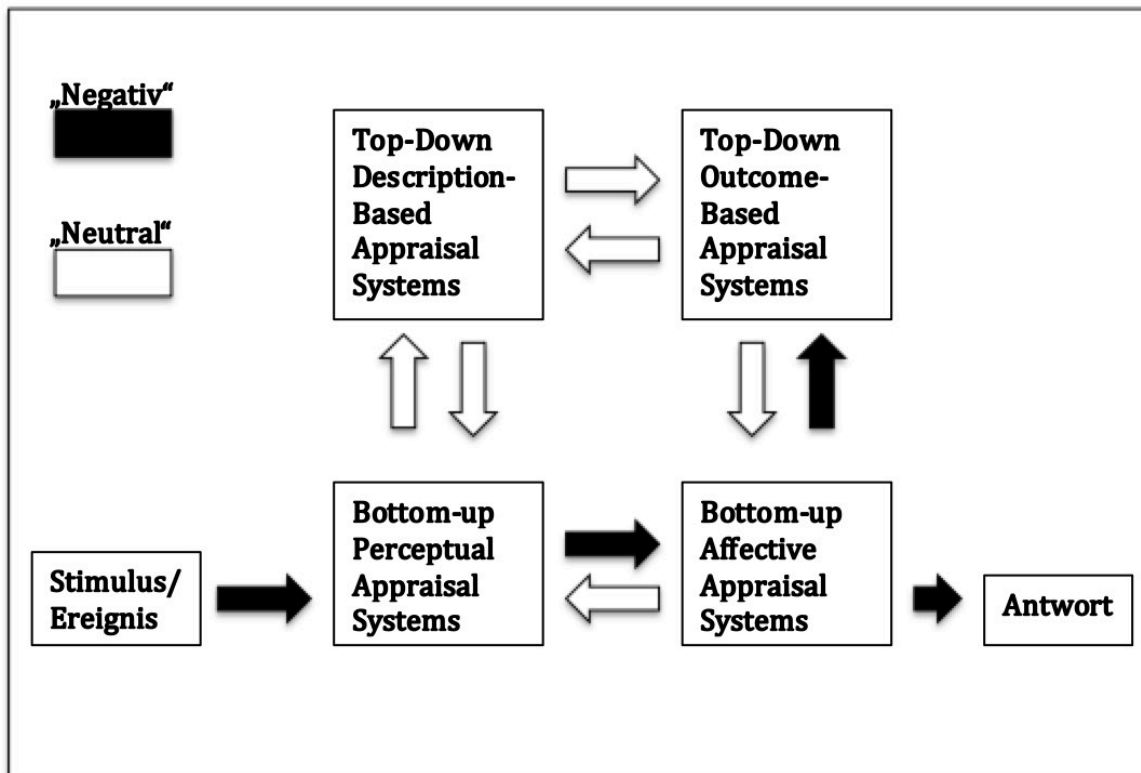


Abbildung 8. Graphische Darstellung des Bewertungssystems OBAS (Outcome-Based Appraisal System) bei kognitiver Emotionsregulation auf neuraler Ebene (8).

3.2 Schlaf

3.2.1 Definition

Schlaf ist ein temporärer und zum Überleben notwendiger Zustand des gesamten Körpers in dem äußere Reize nur eingeschränkt wahrgenommen werden und nur bedingt auf sie reagiert werden kann. Obwohl der Schlaf ein primär zentralnervöses Phänomen darstellt, involviert er nahezu alle Organsysteme des menschlichen Körpers, unter anderem auch die Motorik und das vegetative Nervensystem. Typischerweise befindet sich der Körper dabei in einem bewegungsarmen Zustand und in horizontaler Lage, die Augen sind geschlossen. Abweichungen vom physiologischen Schlaf können die Form von Schlafwandeln, Einschlaf- oder Durchschlafschwierigkeiten, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Narkolepsie und Schlaflähmungen annehmen.

Der Schlaf ist in zwei Zustände unterteilbar, die jeweils distinkte physiologische und psychologische Charakteristika aufweisen. Diese beiden Zustände, der REM- und der Non-REM-Schlaf (NREM), finden sich bei allen

Landsäugetieren und Vögeln. Der NREM-Schlaf wird unter anderem nach Maßgabe der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGS) auf Basis der Arbeiten von Rechtschaffen und Kales (21) in vier Stadien unterteilt (siehe Tabelle 1). Die Einteilung dieser Stadien wird anhand der Charakteristika der Schlafstadien mittels eines Polysomnogrammen vorgenommen. Ein Polysomnogramm besteht in der Regel mindestens aus einem Elektroenzephalogramm (EEG), einem Elektromyogramm (EMG) und einem Elektroofokulogramm (EOG). Zusätzlich können neben anderen Parametern auch der Puls (Elektrokardiogramm) und die Atmung (mittels der Messung von Thoraxexkursionen oder des Atemflusses) gemessen werden. Die Bewertung des Stadiums geschieht jeweils für Intervalle von 30 Sekunden (\approx eine „Epoche“) und wird für die gesamte Schlafzeit vorgenommen. Das Resultat einer analysierten Nacht wird in einem Polysomnogramm visuell festgehalten. Zudem werden die Verweildauer (in Prozent) sowie die Latenzzeit zur Erreichung des jeweiligen Stadiums (in Minuten) berechnet. Anhand der visuellen Beurteilung des Polysomnogramms und unter Einbeziehung der Schlafparameter kann die Schlafqualität eingeschätzt werden.

Schlafstadium	Kriterien	Anteil am Gesamtschlaf
Wach	Mehr als 50% der Epoche besteht aus Alpha-Aktivität (8-13 Hz) oder niedriger Spannung und gemischter Frequenz (2-7 Hz).	
Stadium 1	50% der Epoche besteht aus relativ niedriger Spannung und gemischter Frequenz (2-7 Hz). Weniger als 50% der Epoche besteht aus Alpha-Aktivität. Langsam rollende Augenbewegungen bestehen über eine Dauer von einigen Sekunden.	2-5%
Stadium 2	Schlafspindeln und/oder K-Komplexe treten auf. Weniger als 20% der Epoche besteht aus Aktivität mit hoher Spannung ($>75 \mu\text{V}$ $<2 \text{ Hz}$). Schlafspindeln und K-Komplexe müssen jeweils länger als 0,5 Sekunden überdauern.	45-55%
Stadium 3	20-50% der Epoche besteht aus Aktivität mit hoher Spannung ($>75 \mu\text{V}$) und niedriger Frequenz ($<2 \text{ Hz}$).	3-8%
Stadium 4	Mehr als 50% der Epoche besteht aus hoher Spannung ($>75 \mu\text{V}$) und $<2 \text{ Hz}$ Delta-Aktivität, auch SWS (slow wave sleep) genannt.	10-15%
REM	Relativ niedrige Spannung mit gemischter Frequenz (2-7 Hz) sowie schnelle Augenbewegungen und nicht oder gering vorhandene Aktivität im EMG des Kinns.	20-25%

Tabelle 1. Kriterien für die Einteilung der einzelnen Schlafstadien. Nach der Vorgabe der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGS) auf Basis von Rechtschaffen und Kales sowie die prozentuale Verteilung während einer repräsentativen Nacht (21).

3.2.2 Normaler Schlafzyklus

Der Beginn des Schlafes ist schwer exakt zu bestimmen, weil keine der derzeitigen Methode eine absolute Gewissheit bieten kann. Auch wenn sich schlaftypische Veränderungen im EEG darstellen, kann das Individuum immer noch den Wachzustand empfinden. Umgekehrt kann das Verhalten beim Einschlafen dem schlafenden Zustand ähneln, ohne dass eindeutige Zeichen dafür im EEG erkennbar wären. Nichtsdestoweniger lassen sich graduelle Entwicklungen des Wach-Schlaf-Übergangs in der Polysomnografie darstellen, die eine Abschätzung des Schlafbeginns zulassen.

Der menschliche Schlaf beginnt mit dem ersten Stadium der NREM-Phase und kann dann sukzessive tiefere Stadien hintereinander durchlaufen, jedoch kein Stadium überspringen. Allerdings ist es möglich, dass nicht alle Stadien sukzessive durchlaufen werden, sondern kleinere Zyklen innerhalb des NREM-Schlafs entstehen, die nur in den ersten zwei oder drei Stadien verbleiben. Der REM-Schlaf kann theoretisch aus jedem NREM-Stadium entstehen, folgt typischerweise aber den tieferen NREM-Stadien (Stadien 2-4). Im EMG zeigt sich im ersten Schlafzyklus eine graduelle Entspannung der Muskulatur. Im EOG können zu diesem Zeitpunkt am ehesten langsame Augenbewegungen beobachtet werden. Diese treten jedoch nur zu Beginn des Einschlafprozesses auf und können auch noch bei gefühlter Wachheit entstehen. Am deutlichsten ist der Einschlafprozess deshalb im EEG zu beurteilen, in dem der Alpha-Rhythmus des entspannten, wachen Hirns bei geschlossenen Augen in einen Rhythmus mit relativ niedrigen Amplituden und gemischten Frequenzen übergeht. Diese Veränderung beginnt in der Regel Sekunden bis Minuten nach Eintritt der langsamen Augenbewegungen. Auch diese EEG-Veränderungen können noch mit einem Gefühl der Wachheit einhergehen. Selbst beim Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln, die das zweite Stadium des NREM-Schlafs definieren, berichten manche Individuen vom Gefühl der Wachheit. K-Komplexe sind biphasische Wellen hoher Amplitude (ca. 125 - 150 μV) und niedriger Frequenz (1 - 2 Hz). Vermutlich spiegeln die K-Komplexe die Wahrnehmung und Verarbeitung von Reizen aus der Umwelt wider, da auch Weckreaktionen (Arousals) durch K-Komplexe eingeleitet werden. Somit können sie auch als Form der evozierte Potenziale angesehen werden (22). Schlafspindeln zeichnen sich durch eine hohe Frequenz (11-15 Hz) und eine niedrige Amplitude ($< 50 \mu\text{V}$) aus. Sie entstehen

wahrscheinlich durch eine hemmende Rückkoppelung in thalamokortikalen Netzwerken und lassen sich als eine Hemmung von externen Reizen im Thalamus interpretieren (23). Einige Autoren gehen daher davon aus, dass Schlafspindeln einen schlafstabilisierenden Effekt besitzen (24,25). Gleichwohl wird das EEG-Korrelat des ersten Stadiums des NREM-Schlafs gemeinhin als Beginn des Schlafs gewertet.

Während eines typischen achtstündigen und nicht unterbrochenen Schlafs wird das Stadium 1 (S1) des NREM-Schlafs für einige Minuten durchlaufen. In S1 reichen schon geringe Reize aus, um den Schlaf zu unterbrechen. S1 dient auch als Übergangsstadium zwischen verschiedenen Schlafstadien, da per definitionem nach jedem Erwachen (Arousal) die nachfolgende Schlafepoche als S1 kodiert werden muss (21).

Nach wenigen Minuten schließt sich meist das Stadium 2 (S2) an, das durch K-Komplexe und Schlafspindeln charakterisiert ist und etwa 15-20 Minuten andauert. In diesem Stadium sind schon höherschwellige Impulse nötig, um die Person aufzuwecken. Die Reize, die in S1 zum Aufwachen führten, produzieren im S2 häufig K-Komplexe im EEG.

Nach dem Durchlaufen von S2 nimmt die Spannung der abgeleiteten Potenziale zu, die Frequenz der Potenziale nimmt ab und die Schlafphase geht über zum Stadium 3 (S3). Diese Phase dauert im ersten Zyklus nur wenige Minuten und entwickelt sich bei weiterer Abnahme der Frequenz und Zunahme der Amplitude zum Stadium 4 (S4), welches typischerweise 30 bis 40 Minuten andauert. In den beiden letzten Stadien ist ein sehr starker Stimulus notwendig, um das Aufwachen zu bewirken.

Körperbewegungen kündigen daraufhin das Wiederaufsteigen zu leichteren Schlafstadien an. Nachdem wenige Minuten in S1 und S2 des NREM-Schlafs verbracht wurden, beginnt meist der REM-Schlaf. Im ersten Zyklus dauert dieser nur wenige Minuten an. Im Verlauf der Nacht wechseln sich NREM- und REM-Schlaf dann circa alle 90 Minuten ab, wobei die Verteilung der beiden Schlafstadien sich in beiden Nachthälften unterscheidet. In der ersten Nachthälfte nimmt der NREM-Schlaf den Großteil der Schlafdauer ein, die zweite Nachthälfte ist vom REM-Schlaf dominiert (siehe Abbildung 9). In der zweiten Nachthälfte kann der Schlaf auch nur noch aus NREM S1 und S2 sowie REM-Stadien bestehen.

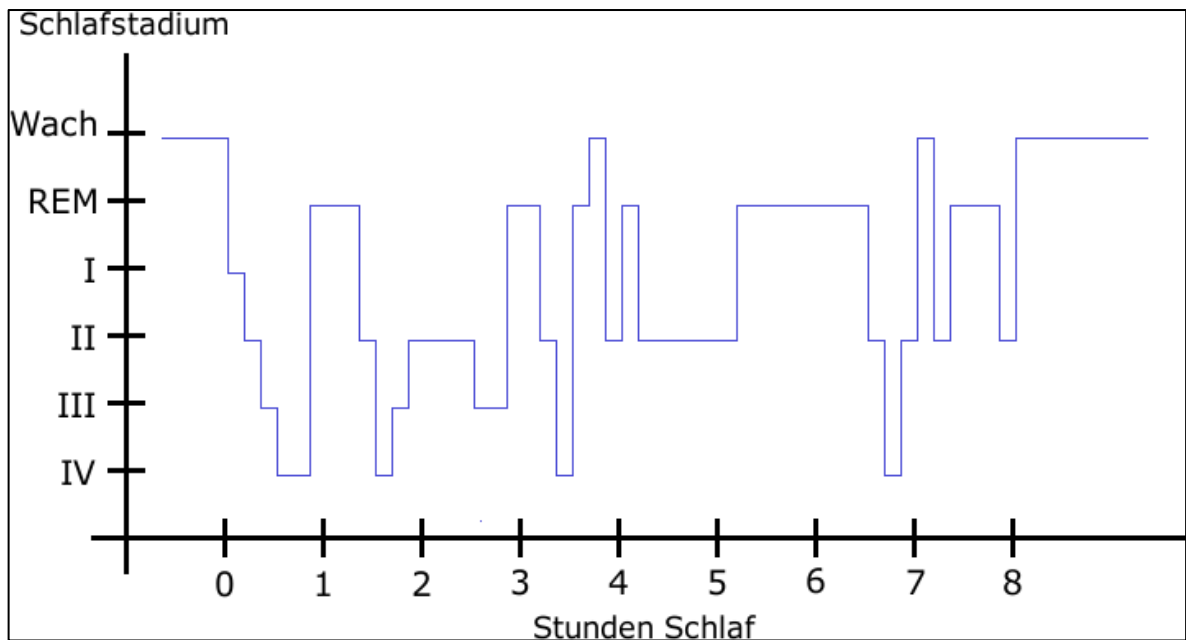


Abbildung 9. Bildliche Darstellung der Verteilung der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf (26). NREM-Stadien entsprechen den Ziffern I-IV.

3.2.3 REM-Schlaf

3.2.3.1 Einleitung

Der REM-Schlaf wurde erstmals durch Aserinsky und Kleitman im Jahre 1953 beschrieben (27). In ihrer Veröffentlichung charakterisierten sie den Schlaf durch das periodische Erscheinen von schnellen Augenbewegungen, die mit einer ausgeprägten Reduktion der Amplitude des EEG-Musters des vorangegangenen NREM-Schlafs einhergingen. Sie merkten an, dass dieses beobachtete EEG-Muster dem von wachen, aufmerksamen Individuen ähnelte und die ProbandInnen nach dem Erwachen aus der Schlafphase von Träumen berichteten.

Auf diese erste Arbeit folgten Experimente von Dement und Jouvet, welche den REM-Schlaf weiter beleuchteten. Sie stellten fest, dass der Muskeltonus in dieser Schlafphase stark vermindert ist. Wegen der Diskrepanz zwischen dem aktivierten EEG-Muster und der muskulären Atonie wurde die REM-Schlafphase auch „paradoxe Schlaf“ getauft. Nachfolgende ForscherInnen verwendeten den Begriff „aktivierter Schlaf“, obwohl neuere Untersuchungen gezeigt haben, dass der REM-Schlaf zwar mit den lebhaftesten Träumen korreliert, der NREM-Schlaf aber auch mit Träumen einhergehen kann (28). Auch die populäre Meinung, dass alle Menschen träumen,

diese eventuell nur schnell wieder vergessen, konnten Pagel und Kollegen (29) widerlegen: Sie zeigten, dass Menschen, die angeben nie zu träumen, auch dann nicht von Träumen berichten, wenn sie direkt im REM-Schlaf aufgeweckt wurden.

3.2.3.2 Charakteristika des REM-Schlafs

Den REM-Schlaf charakterisiert wie oben beschrieben eine hochamplitudige Aktivierung im EEG, muskuläre Atonie im EMG und schnelle Augenbewegungen im EOG. Eine Stadieneinteilung wie im NREM-Schlaf findet sich hier nicht. Zu Forschungsfragen ist eine Abgrenzung zwischen tonischem und phasischem REM-Schlaf möglich, die im klinischen Alltag jedoch keine Relevanz hat. Der Unterschied zwischen diesen Stadien besteht in der zeitlichen Gruppierung von Salven schneller Augenbewegungen (tonisch), denen Stadien von relativer Inaktivität (phasisch) folgen. Anders als im NREM-Schlaf herrscht im REM-Schlaf eine hohe Aktivierung in neuralen Arealen, die im Wachzustand mit kognitiver Verarbeitung assoziiert werden. In Tierversuchen, meist bei Katzen, wurden ponto-geniculo-occipitale (PGO) Wellen zur Charakterisierung des REM-Schlafes herangezogen, deren Funktion bis heute unbekannt geblieben ist. Diese Spikes entstammen dem Pons und sind nach einigen Millisekunden am Corpus geniculatum laterale zu messen. Sie sind hochamplitudige Potenziale, die meist 30 Sekunden nach dem REM-Beginn sichtbar werden, typischerweise in so genannten Bursts, die in drei- bis zehnfacher Wiederholung auftreten und mit den schnellen Augenbewegungen einhergehen (30). PGO-Potenziale lassen sich deshalb auch an den muskulären Kernen der äußeren Augenmuskeln ableiten. Wegen der Invasivität der Messung von PGO-Wellen können diese aus ethischen Gründen nicht beim Menschen nachgewiesen werden. Dennoch wird auf Grund der Parallelen des menschlichen Schlafes zum Tiermodell angenommen, dass sie sich auch beim Menschen finden lassen würden (31).

Beim Menschen wird der REM-Schlaf ohne die PGO-Wellen anhand anderer Parameter charakterisiert. Während des REM-Schlafs dominiert beim Menschen ein bestimmtes EEG-Muster, das aus Thetawellen mit einer Frequenz von 4 bis 8 Hz und langsamen Alphawellen besteht. Zusätzlich treten als Charakteristikum des REM-Schlafes schnelle Augenbewegungen auf. Diese Augenbewegungen sind durch „Flat“- und „Flare“-Phasen im EOG gekennzeichnet. Während der Flat-Phasen sind im Gegensatz zu anderen Schlafstadien keine rollenden Augenbewegungen zu sehen. In

den Flare-Phasen finden sich hingegen oftmals in raschen Abfolgen gruppierte, sakkadenförmige und konjugierte Augenbewegungen.

Neben diesen elektroenzephalographisch ableitbaren Veränderungen und den schnellen Augenbewegungen weist der REM-Schlaf so genannte tonische Veränderungen des Körpers auf. Das EMG zeigt eine Muskelatonie, welche die Augenmuskeln und die Atemmuskulatur ausspart. Bei Männern kommt es zu penilen Erektionen. Die Thermoregulation ist weniger aktiv und der Körper passt sich zunehmend der Umgebungstemperatur an. Die Pupillen werden enger und spiegeln den überwiegend parasymphathischen Einfluss wider.

3.2.3.3 Kontrolle des Muskeltonus

Während des REM-Schlafs sind die zentralen Motorsysteme hochgradig aktiv, wohingegen die Motoneurone selbst hyperpolarisiert sind (32,33). Dies ist möglich, da die motorischen Efferenzen aktiv gehemmt werden und den Körper trotz der kortikalen Aktivierung in einen atonischen Zustand versetzen. Das pathologische Versagen dieser motorischen Suppression führt zur REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), während der die Aktivierung des motorischen Kortex zu einer Aktivierung von Motoneuronen führt. Auf der anderen Seite kann eine Aktivierung der aktiven Suppression motorischer Efferenzen auch im Wachzustand auftreten. Diese Pathologie findet man unter anderem bei der Narkolepsie (34).

Die Zellen, die während des REM-Schlafes maximal aktiv und für die Suppression der motorischen Aktivität zuständig sind (REM-on-Zellen), befinden sich in der pontinen inhibitorischen Area (PIA) (35). Sie reagieren sowohl auf inhibitorische cholinerge als auch exzitatorische glutamaterge Afferenzen. Projektionen der PIA erreichen die mediale Medulla, in der sich auch REM-on-Zellen befinden. Die GABA- und glycinergen Projektionen auf die Motoneuronen werden am wahrscheinlichsten über diesen Weg vermittelt (36). Die glycinerge Inhibition von Motoneuronen stammt aus Neuronen des Ncl. reticularis und des Ncl. magnocellularis, der rostroventralen Medulla und ventralen Abschnitten des Ncl. paramedianus reticularis (35,36).

Gleichzeitig sind die aufsteigenden Verbindungen der Medulla mit dem Locus coeruleus für die Suppression des Muskeltonus essentiell (37). Läsionen in

dem aufsteigenden oder absteigenden ponto-medullären Bündel führen daher auch zu einem Verlust der REM-Schlaf-Atonie (38).

3.2.3.4 Die Funktionen des REM-Schlafs

Die genaue Funktion des REM-Schlafs ist trotz der immer besser erforschten neuronalen Verschaltungen und Netzwerke noch nicht vollständig verstanden. Bekannt ist, dass der REM-Schlaf beträchtliche Energiere Ressourcen benötigt. Gleichzeitig konnten bisher kaum negative Konsequenzen einer REM-Suppression beobachtet werden, beispielsweise bei Personen, die Antidepressiva nehmen (39,40). Die sicherlich einflussreichste Theorie über die Funktion des REM-Schlafes betrifft die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten. Die genaue Rolle des REM-Schlafes ist diesbezüglich aber umstritten (41). Einige Autoren postulieren, dass es eher die Unterdrückung der REM-Schlafphase als das Fehlen der Schlafphase selbst ist, welche die gemessenen Effekte zu verantworten hat (42). Auch in Inaktivierungs- und Läsionsstudien wurden keine Einschränkungen der Gedächtnisleistung gefunden (43–45). Neuere Studien rücken bezüglich der Gedächtniskonsolidierung die Rolle des NREM-Schlafes in den Vordergrund (46).

Eine weitere Hypothese ist, dass die Funktion des REM-Schlafes hauptsächlich in der Stimulation des Hirns zur Verbesserung des Reaktionsvermögens liegt (47,48). Die Vertreter dieser Theorie argumentieren, dass die Inaktivität des NREM-Schlafs die metabolischen Prozesse des Körpers verringert. Das Individuum sei bei dann eintretenden Reizen, ähnlich wie ein Reptil, nicht in der Lage zu reagieren. Der REM-Schlaf hingegen aktiviere metabolische Prozesse und bereite den Körper somit für eventuelle Notfälle vor. Für diese Hypothese spricht, dass der REM-Schlaf sich mit dem NREM-Schlaf abwechselt und typischerweise vor dem Aufwachen auftritt. Das Fehlen des REM-Schlafes bei Delphinen könnte als Argument für diese These ausgelegt werden: Bei ihnen fehlt die Notwendigkeit der metabolischen Aktivierung, da sich die beiden Hemisphären nie zum gleichen Zeitpunkt im Schlaf befinden (49).

3.2.4 Einflussfaktoren auf den Verlauf der Schlafstadien

Alter

Die Verteilung der Schlafstadien wird am stärksten und verlässlichsten durch das Alter beeinflusst. Neugeborene und Säuglinge treten innerhalb des ersten Lebensjahres noch durch die REM-Phase in den Schlaf ein und aus ihm heraus. Der REM-NREM-Zyklus existiert bereits gleich nach der Geburt, besitzt aber im Gegensatz zu den 90 Minuten beim Erwachsenen eine kürzere Latenz von 50-60 Minuten (50). NREM-Stadien sind in den ersten Lebenswochen noch nicht klar zu unterscheiden. Sie bilden sich im Zeitraum von zwei bis sechs Monaten aus, wenn der Kortex einen Reifegrad erreicht hat, der die hochamplitudigen, niedrigfrequenten Erregungsmuster ausbilden kann (51).

Der slow-wave-sleep (SWS \approx Tiefschlaf) ist am dominantesten bei Kindern und nimmt mit dem Alter ab. Gleichzeitig ist der SWS von jungen Kindern qualitativ anders als der von Erwachsenen. So ist es zum Beispiel äußerst schwierig Kinder im SWS des ersten Schlafzyklus aufzuwecken. In einem Experiment war ein Ton von 123 dB nicht in der Lage, bei einem zehnjährigen schlafenden Kind eine Reaktion zu evozieren (52).

Während der Adoleszenz nimmt der Anteil des SWS um circa 40% ab, wohingegen die absolute Länge des Schlafes gleich bleibt (53). Es wird vermutet, dass die altersabhängige Abnahme des SWS mit dem Verlust der synaptischen Dichte im Kortex zusammenhängt (54).

Der REM-Schlaf bleibt im Kontrast dazu über die Lebensspanne auf einem relativ konstanten prozentualen Niveau. Da die absolute Schlafzeit jedoch abnimmt, nimmt auch die absolute Zeit im REM-Schlaf ab. Es konnte gezeigt werden, dass die absolute REM-Schlaf-Dauer bei organischen Hirnerkrankungen deutlich abnahm und mit der intellektuellen Funktion, gemessen mittels des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, korrelierte (55,56).

Vergangene Schlafepisoden

Bei Personen, die einen Schlafentzug erfahren, zeigt sich, dass der SWS in den darauf folgenden Nächten bevorzugt kompensiert wird. Die Schlafepisoden nach dem Entzug dauern typischerweise länger und während ihnen besteht eine höhere Toleranz

gegenüber Reizen, die in anderen Stadien zum Aufwachen führen würden. Der REM-Schlaf wird typischerweise erst in der zweiten oder dritten Nacht nachgeholt (57,58). Bei totalem Schlafentzug wird SWS also schneller nachgeholt als REM-Schlaf (59,60).

Wird nur eine bestimmte Schlafphase unterdrückt, wird die betroffene Schlafphase in der Folgenacht nachgeholt (dies gilt auch für den REM-Schlaf). Dauerhafte Einschränkungen des natürlichen Schlafes haben Auswirkungen auf die Verteilung der Schlafstadien während der Nacht (z.B. SOREMP = sleep onset REM periods) und können mit Parasomnien und hypnagogen Halluzinationen oder Schlaflähmungen einhergehen.

3.2.5 Neurale Kontrolle des Schlafs

Zur Erforschung der neuralen Kontrolle des Schlafes wurden schon früh Transektionsstudien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien werden im folgenden Kapitel kurz zusammengefasst. Zusätzlich werden einzelne Transmittersysteme beschrieben, die an der Regulierung von Schlafstadien beteiligt sind.

Isoliertes Vorderhirn

In Tierversuchen, zumeist bei Katzen und Hunden, wurde mittels einer Transektion die komplette Trennung von Mittelhirn und Vorderhirn durchgeführt und eine so genannte *cerveau isolé* erreicht (27). Direkt nach der Durchtrennung zeigte das isolierte Vorderhirn im EEG langsame Wellen und Schlafspindeln. Daraus wurde gefolgert, dass Strukturen unterhalb des Mittelhirns für die Produktion von Wachheitszuständen im EEG verantwortlich sind.

Wenn die Durchtrennung im pontinen Bereich durchgeführt wurde, zeigte sich ein EEG-Muster, das am ehesten einem Wachheitszustand ähnelte, gleichzeitig aber Anteile von langsamen Wellen aufwies (61). In diesen Studien wurde vermutet, dass Neuronengruppen im mittleren Pons und oberen Mittelhirn für die Entwicklung des Wachheitszustandes verantwortlich sind.

Bei Läsionen der präoptischen Area (POA) kommt es zu einer dauerhaften Aktivierung im EEG und einem Verschwinden der zirkadianen Rhythmik. Das isolierte Vorderhirn ist demnach in der Lage einen Wachheitszustand zu generieren und ist auf die POA angewiesen, um das schlaftypische EEG-Muster zu entwickeln.

Neokortex und Striatum

Katzen, denen der Neokortex und das Striatum entfernt wurden, zeigen Wachheit im Verhalten, motorischen Antrieb, Orientierungsreaktionen auf auditorische Reize, einen NREM-artigen Schlaf mit langsamen Augenbewegungen sowie einen REM-artigen Schlaf mit schnellen Augenbewegungen, typischer Muskelatonie, Muskelzuckungen und pontinen EEG-Wellen. EEG-Ableitungen vom Thalamus zeigen eine erhöhte Amplitude während der NREM-Episoden, wobei Schlafspindeln und langsame Wellen fehlen (62). In Katzen sind der Neokortex und das Striatum folglich nicht notwendig für die Entwicklung der Schlaf-Wach-Rhythmik. Die NREM-Stadien laufen dabei ohne Schlafspindeln und langsame Wellen ab.

Thalamus

Katzen, denen der Thalamus komplett entfernt wurde, zeigen weiterhin Episoden von Wachheit und NREM- sowie REM-Schlaf, jedoch in stark reduziertem Maße und ohne Schlafspindeln im NREM (63).

Die fatale familiäre Insomnie, eine neurodegenerative Erkrankung, besitzt als neuropathologischen Korrelat einen Zellverlust und eine Gliose im anterioren, medialen und dorsomedialen Thalamus. Diese PatientInnen leiden unter einer akuten Abnahme des NREM-Schlafs und weisen im Verlauf der Erkrankung keine Schlafspindeln mehr auf (64). Der Thalamus scheint also eine wichtige Rolle bei der Regulation von kortikalen EEG-Mustern des Wachheits- und Schlafzustandes zu spielen. Teile dieser Strukturen haben dabei hypnogene Funktionen.

Unterer Hirnstamm

Das Verhalten von Katzen, die eine Transsektion im Mittelhirn erfahren haben kann man in drei Zustände unterteilen: In einem ersten schlafähnlichen Zustand legen sich die Katzen hin, die Augenbewegungen sind langsam und nicht konjugiert und auf auditorische Reize kann eine Orientierungsreaktion folgen. Wenn diese Phase nicht unterbrochen wird, gehen die Katzen in eine andere Phase über: Es kommt zur muskulären Atonie sowie schnellen Augenbewegungen. Der untere Hirnstamm ist somit in der Lage, einen rudimentären Wachzustand sowie einen NREM-artigen und einen REM-artigen Schlafzustand zu produzieren (62).

ARAS

Das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) wurde als erstes von Moruzzi beschrieben (65). Es ist Teil der *Formatio reticularis* und ist beteiligt am Schlaf- und Wachrhythmus. Seine Neurone besitzen ein Schrittmacherpotenzial, das selbst unter dem Einfluss verschiedener Neurotransmitter steht. Es wird tonisch durch Noradrenalin aktiviert und durch Serotonin deaktiviert. Der Einfluss des Serotonins wird durch serotonerge Autorezeptoren gesteuert, die bei hohen Serotoninspiegeln mittels eines Feedback-Loops die Ausschüttung von Serotonin verhindern.

Große Läsionen im Kern des rostralen pontinen und mesenzephalen Tegmentums führen zu einer anhaltenden Somnolenz und EEG-Synchronisation. Elektrische Stimulation dieser Region während des Schlafs führt zum Erwachen. Seit der Entdeckung des ARAS sind einzelne neurale Gruppen nahe der *Formatio reticularis* des Pons und Mittelhirns beschrieben worden, die an der Erweckungsreaktion beteiligt sind und sich bis in den Hypothalamus erstrecken (66).

Amygdala

Die Amygdala reagiert nach Schlafentzug stärker auf negative emotionale Stimuli und geht mit einer Reduktion der funktionalen Konnektivität zum mPFC einher (67). Die erhöhte Reaktivität der Amygdala für negative Stimuli nach einem kompletten Schlafentzug könnte als eine eingeschränkte Fähigkeit zur Top-Down-Regulation und damit einer schlechteren präfrontalen Kontrolle interpretiert werden (68).

Noradrenerges System

Die Zellkörper der noradrenergen Neurone befinden sich vor allem im Locus coeruleus (LC) und der lateralen tegmental Kerngruppe, die sich vornehmlich im ventralen Pons befindet. Der LC ist für über 70% der noradrenergen Innervation des Vorderhirns verantwortlich. Diese erstrecken sich kortikal, subkortikal, zerebellär, medullär, spinal sowie in das limbische System (69). Die beiden wichtigsten neuronalen Einflüsse des LC sind der Nucleus paragigantocellularis (PGi) und der Nucleus präpositus hypoglossi (PrH). Der PGi wirkt vorwiegend stimulatorisch, der PrH inhibitorisch (70).

Die Funktion des noradrenergen Systems liegt vordergründig in der Regulation der Vigilanz, der Stressantwort und Modulation von salienten, besonders

aversiven Gedächtnisinhalten. Der LC wird am intensivsten bei unvorhergesehenen, salienten Reizen aktiviert, die von einem automatisierten Verhalten ablenken (71). Neben der Neuartigkeit von Reizen ist Stress ein robuster Aktivator des LC (72). Verschiedene Stressoren wie Hypoglykämien, Hyperthermien, Hypotension und aversive Reize führen über den PGI und die Amygdala zu einer Aktivierung des LC (73). Die verstärkte Aktivierung des kortikotropen Systems im Rahmen von Depressionen könnte somit auch zu einer dauerhafteren Aktivierung des LC führen.

Serotonerges System

Serotonerge Neurone stammen hauptsächlich aus den dorsalen und medianen Raphekernen des Hirnstamms. Limbische Strukturen (Hippocampus, Septum) werden primär vom medianem Nukleus innerviert, wohingegen die Basalganglien vom dorsalen Nukleus versorgt werden. Serotonerge Synapsen sind am dichtesten in limbischen Regionen inklusive der Amygdala sowie des ventralen Striatums und des Hypothalamus angesiedelt (74). Weniger dicht angesiedelte Synapsen finden sich in kortikalen Arealen (75). Afferenzen stammen von Kernen des Hirnstamms, inklusive der Substantia nigra, der VTA und des LC sowie des Nucleus tractus solitarius. Daneben bestehen auch kortikale Afferenzen aus dem präfrontalen Kortex, die einen direkten inhibitorischen Effekt auf die Raphekerne besitzen (76). Diese funktionale Verknüpfung zwischen PFC und dem dorsalen Raphekern kann bei Menschen mit Depression zur Inhibition des serotonergen Systems führen (77). Wie auch beim LC ist das Aktivitätsniveau der Kerne abhängig von zirkulierenden Hormonen, wie beispielsweise Glukokortikoiden.

Das limbische System beinhaltet eine große Dichte von serotonergen Afferenzen. In der CA1-Region des Hippocampus bewirken sie eine Hyperpolarisation der Membran und eine damit verbundene Reduktion der Langzeitpotenzierung. Sie können die Resilienz gegen aversive Stimuli somit verstärken (78). Die inhibitorische Projektion zur Amygdala kann zudem die Vulnerabilität für aversive Stimuli reduzieren (79).

Während das noradrenerge System für Verhaltensstimulation und Vigilanz zuständig ist und auf aversive Umweltfaktoren vorbereitet, scheint das serotonerge System als ein Gegengewicht Verhaltensinhibition und Toleranz für aversive Stimuli zu fördern.

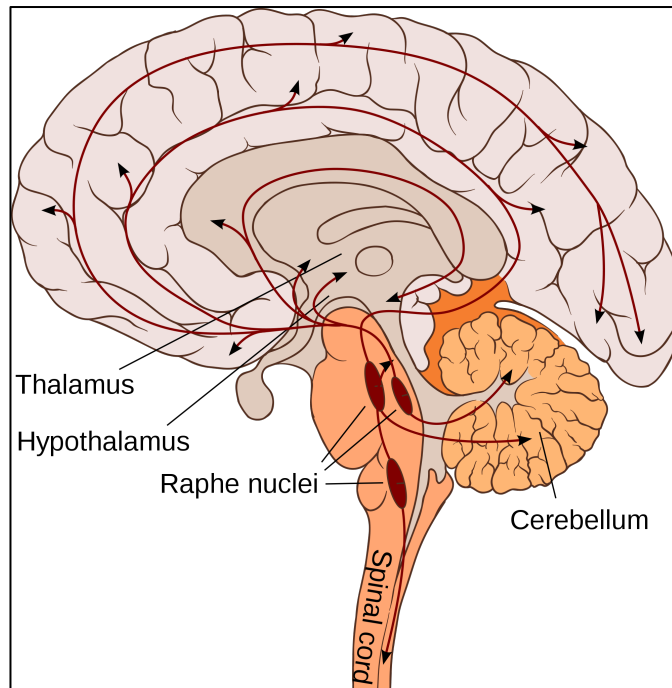


Abbildung 10. Die Anatomie des serotonergen Systems (80).

Das serotonerge System ist ferner an der Schlafregulation beteiligt. Es ist am aktivsten während des Wachstadiums und minimal aktiv während des Schlafs. Während des SWS fällt die serotonerge Aktivität des Hirnstamms ab. Im REM-Schlaf erreicht sie schließlich ihr Minimum. Serotonerge Stoffe, wie beispielsweise Antidepressiva, führen zu einer Abnahme des REM-Schlafs. Depressionen sind mit einer funktionalen Abnahme der serotonergen und noradrenergen Transmission verbunden und gehen mit Insomnie einher. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme an cholinergischer Aktivierung. Paradoxerweise führt ein einmaliger Schlafentzug zu einer Verbesserung der Stimmung bei Menschen mit Depressionen. Dieser Effekt ist ähnlich wie der von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern durch eine serotonerge Stimulation zu erklären. Serotonerge Autorezeptoren werden durch das gesteigerte Angebot desensibilisiert und können somit zu einer anschließenden Annäherung eines Equilibriums führen (81).

Das noradrenerge und serotonerge System spielen entscheidende Rollen in der affektiven Regulation und sind deshalb wahrscheinlich relevant bei psychiatrischen Krankheitsbildern wie depressiven oder bipolaren Störungen.

3.2.6 Effekte des Schlafentzugs

Unter einem akuten Schlafentzug versteht man die maximal wenige Tage andauernde Unterdrückung einzelner Schlafstadien oder des gesamten Schlafes. Der akute Schlafentzug ist in einer Vielzahl experimenteller Studien untersucht worden. Im Folgenden werden die dadurch bedingten physiologischen und psychologischen Veränderungen kurz dargestellt.

3.2.6.1 Physiologische Wirkung des Schlafentzugs

Neurologische Folgen

Neurologische Symptome durch Schlafentzug sind relativ subtil. Es kann zu milden Nystagmen, einem Tremor der Hände, intermittierenden Sprachschwierigkeiten und einer Ptosis kommen (59). Außerdem wurden langsame Kornealreflexe, hypersensible Würge- und Muskeleigenreflexe sowie verstärkte Algesie beobachtet. Diese Symptome sind nach einem Erholungsschlaf reversibel.

Der Schlafentzug wird begleitet durch charakteristische EEG-Veränderungen: Es kommt zu einer linearen Abnahme des Alpha-Rhythmus. Nach einem 24 Stunden dauernden Schlafentzug sind ProbandInnen nicht mehr in der Lage, Alpha-Aktivität für länger als zehn Sekunden aufrechtzuerhalten. Nach 72 Stunden Schlafentzug sinkt diese Zeit auf vier bis sechs Sekunden; nach 120 Stunden auf eine bis drei Sekunden (82–84).

Bildgebende Untersuchungen

Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurden nach einem Schlafentzug größere Aktivitätsreduktionen in präfrontalen, parietalen und thalamischen Arealen beobachtet (85). In Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte insbesondere im präfrontalen und im parietalen Kortex eine Zunahme der Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Antwort (BOLD) gemessen werden (86). Diese Aktivitätszunahme wurde interpretiert als eine erhöhte Mobilisation von kognitiven Ressourcen. Diese seien notwendig geworden, da automatisierte kognitive Prozesse durch Interferenzen gestört wurden und das zu lösende Problem demnach subjektiv an Schwierigkeit zugenommen hatte. In anderen Studien wurde dagegen eine Abnahme kortikaler Aktivierung beobachtet (87). Ein Erklärungsansatz für die

heterogenen Ergebnisse stellt beispielsweise eine unterschiedliche kognitive Anstrengung zwischen den verschiedenen Probandengruppen dar, die durch die Schwierigkeit der Aufgabentypen in den jeweiligen Studien bedingt war.

Vegetative Veränderungen

Ähnlich wie neurologische Symptome sind auch vegetative Veränderungen relativ subtil. Einzelne Studien berichten entweder von Zunahmen oder Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des Pulses, der Atemfrequenz sowie der tonischen und phasischen Hautleitfähigkeit (88). Andere Studien konnten jedoch keine Veränderungen bezüglich dieser Parameter feststellen (89). Auch bezüglich des Metabolismus im menschlichen Körper konnten keine durch den Schlafentzug konsistenten Phänomene festgestellt werden (90).

Biochemische Veränderungen

Auch biochemische Veränderungen sind diskret ausgeprägt und lassen keine allgemeinen Aussagen zu. Es wurden keine signifikanten Veränderungen in dem Spiegel von Kortison (68), Adrenalin (91,92), Kreatinin (93) oder Magnesium während des Schlafentzugs festgestellt. Auch Melatonin konnte nicht durchgehend als erhöht oder gesenkt nachgewiesen werden (94). In den letzten Jahren haben sich Hinweise darauf gemehrt, dass ein chronischer Schlafentzug an der Entwicklung einer Adipositas beteiligt ist und als Risikofaktor für einen Diabetes mellitus Typ 2 eingestuft werden kann (95,96). Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH) und Trijodthyronin (T3) sind nach dem Schlafentzug erhöht. Wahrscheinlich ist diese Erhöhung durch den gesteigerten Energiebedarf bei kontinuierlicher Wachheit bedingt (97).

Immunologische Veränderungen

Bezüglich immunologischer Veränderungen konnten Studien noch kaum eindeutige Hinweise auf spezifische Veränderungen darstellen. Sind die Episoden des Schlafentzuges nur von kurzer Dauer, nimmt die Anzahl der NK-Zellen ab, nach längerer Dauer steigen sie aber wieder an. In einigen Studien wurden Anstiege von IL-1 (98) und IL-6 (99) beobachtet.

3.2.6.2 Psychologische Wirkung des akuten Schlafentzugs

Akuter Schlafentzug hat eine breite Wirkung auf die exekutiven Funktionen (z.B. Aufmerksamkeit, Zielsetzung, Handlungsplanung, Impulskontrolle, Prioritätensetzung, Selbstkorrektur) (100–103). Es konnte wiederholt demonstriert werden, dass vor allem die Aufmerksamkeit wie auch das Arbeitsgedächtnis nach einer bis zwei Nächten von totalem Schlafentzug signifikant abnehmen (85). Ähnliches gilt für die Fähigkeit des flexiblen Denkens und des strategischen Planens (104). Untersuchungen haben bestätigt, dass die weitreichenden psychologischen Effekte des akuten Schlafentzugs zu einer höheren Fehlerquote bei jungen Ärzten führen (105).

Bildgebende Untersuchungen von Menschen mit Depression haben gezeigt, dass die Unterdrückung des REM-Schlafs zu einer erhöhten serotonergen Aktivierung des Hirnstamms und zu einer Abnahme der depressiven Symptomatik führt (106). Die Ein- und Durchschlafschwierigkeiten bei Menschen mit Depressionen könnten somit als endogener Regulationsmechanismus zur Kompensation von einem zu niedrigen Aktivierungslevel des serotonergen Systems betrachtet werden (107).

3.3 Emotionsregulation nach REM-Schlaf-Entzug

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss des totalen Schlafentzugs auf die Fähigkeit der Emotionsregulation untersucht (108–110). Diese Studien haben einen negativen Einfluss des totalen Schlafentzugs für die Emotionsregulationsfähigkeit feststellen können. Zum Beispiel wurden negative Antworten auf frustrierende Erlebnisse stärker ausgedrückt, emotionale Intelligenz und Bewältigungsstrategien wurden herabgesetzt (111) und es verschlechterte sich die Fähigkeit, subtile Unterscheidungen von komplexen emotional zusammengesetzten Gesichtern zu erkennen (112). Außerdem wurde die Entscheidungsfähigkeit eingeschränkt (113,114) und utilitaristische Argumente wurden bevorzugt (115).

Einige wenige Studien untersuchten speziell die REM-Schlafphase in ihrem Einfluss auf emotionale Reaktivität und emotionales Gedächtnis. Sie konnten eine verstärkte Reaktivität (116,117) und ein besseres Erinnerungsvermögen für positive Stimuli (118,119) nach REM-Schlaf-reichen Phasen feststellen. Auch konnte gezeigt werden, dass nachmittägliche Schlafeinheiten zu einer erhöhten Habituation für erregende Stimuli führten (120). Interessanterweise wurde in einer Studie

festgestellt, dass selektiver REM-Schlaf-Entzug die Konsolidierung der Angstauslöschung störte (121). Auch die funktionelle Neurobiologie des Schlafes suggeriert, dass die REM-Phase besonders mit der Verarbeitung von Emotionen verknüpft sein könnte, da Gehirnareale, die während des REM-Schlafs im Vergleich zum Wachzustand stärker aktiviert sind (Amygdala, ACC, mPFC) eine tragende Rolle in der Verarbeitung und im Erleben von Emotionen besitzen (122,123). Bisher untersuchte nur eine Studie den Zusammenhang zwischen Emotionsregulation und selektiver REM-Schlafdeprivation mittels fMRT (124). Diese konnte den REM-Anteil in einer Nacht auf circa vier Prozent senken und beobachtete am darauf folgenden Morgen eine erhöhte emotionale Reaktivität und eine erhöhte Aktivität im ventrolateralen präfrontalen Kortex, was als erhöhte Top-Down-Kontrolle interpretiert wurde. Die REM-Schlafphase spielt auf Basis dieser Studien also möglicherweise eine Rolle bei der Verarbeitung von emotional gefärbten Gedächtnisinhalten, die sich nicht nur auf die Vergangenheit beschränkt, sondern auch Auswirkungen auf zukünftige Erlebnisse besitzt.

Der Schlafforscher Walker entwickelte 2002 diesbezüglich eine Theorie zur Funktion des REM-Schlafs in Bezug auf die Verarbeitung emotionaler Gedächtnisinhalte. Die zentrale Annahme ist, dass der REM-Schlaf dazu dient, Gedächtnisinhalte von ihrem affektiven „Tonus“ zu lösen (siehe Abbildung 11) (125). Walker basiert seine Annahme auf Befunden aus Bildgebungsstudien, welche die Verarbeitung emotionaler Stimuli mit einer Aktivierung in der Amygdala und des Hippocampus assoziierten (126). Dafür wurden ProbandInnen im Verlauf mehrerer Monate untersucht. Während sich die Aktivierung im Hippocampus bezüglich neutraler und emotionaler Items im Vergleich zur Erstuntersuchung nicht verändert hatte, zeigte sich eine Verringerung in der Aktivierung der Amygdala zwischen neutralen und emotionalen Items (127). Diese Feststellung deutet darauf hin, dass sich die Stärke der Erinnerung (Hippocampus-assoziierte Aktivität) nicht veränderte, wohingegen die Stärke der assoziierten emotionalen Reaktivität (Amygdala-assoziierte Aktivität) im Verlauf der Zeit abnahm. Diese Beobachtung liefert Hinweise darauf, dass die Ablösung im Schlaf abläuft und wenn dies nicht geschieht, das Ausmaß des emotionalen Tonus, welcher dem autobiographischen Gedächtnis zu Grunde liegt, persistiert und in einer chronische Ängstlichkeit resultiert.

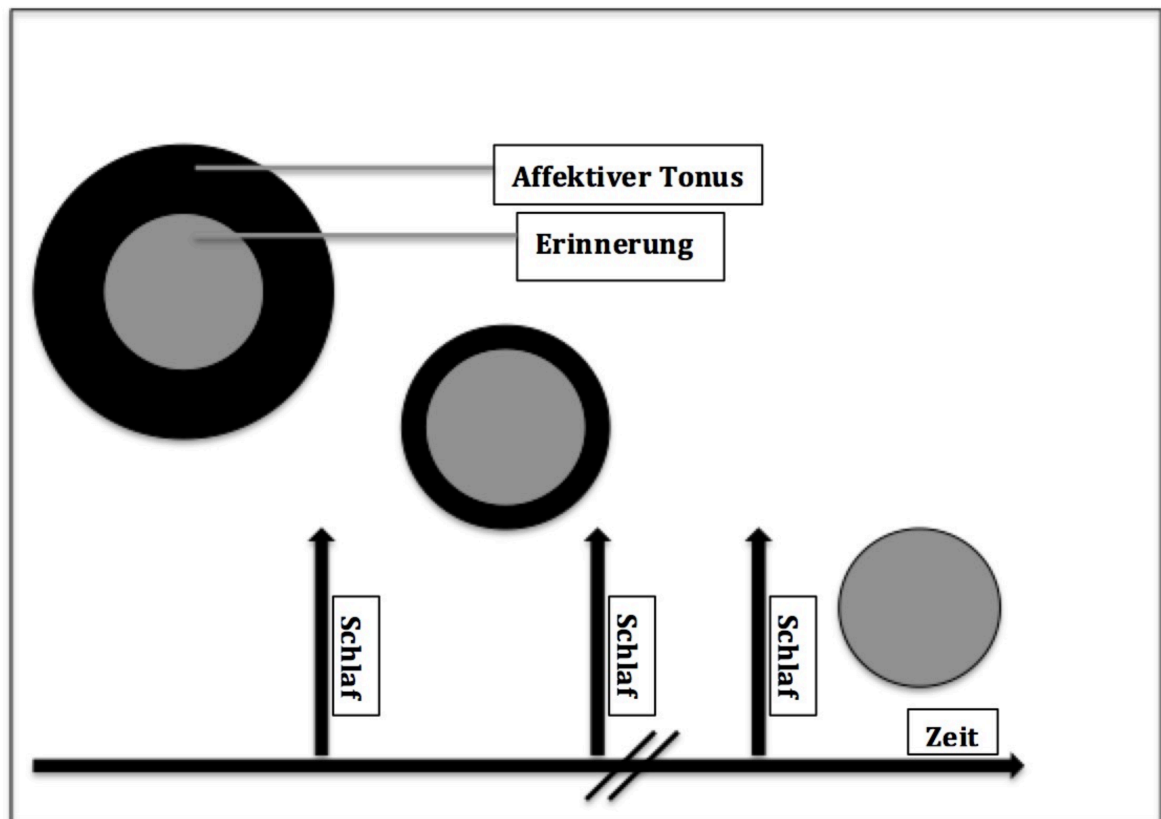


Abbildung 11. Der Einfluss des Schlafes auf den affektiven Tonus der Erinnerung (128). Durch den Schlaf wird der affektive Tonus der Erinnerung sukzessive vom restlichen Gedächtnisinhalt dissoziiert.

Die neurobiologische Grundlage des REM-Schlafs stellt nach Walker eine ideale Basis für eine solche affektive Entkopplung dar. Die erhöhte limbische und paralimbische Aktivität (inklusive des Hippocampus und der Amygdala) ermöglichen die Reaktivierung von bereits akquirierten emotionalen Erfahrungen. Die neurophysiologische Signatur des REM-Schlafs mit seinen Theta-Oszillationen in den subkortikalen und kortikalen Netzwerken stellt ein groß angelegtes Netzwerk dar, das die Integration von kürzlich erlebten emotionalen Ereignissen erlaubt (129). Diese Trias aus neuroanatomischen, neurochemischen und neurophysiologischen Bedingungen könnte im REM-Schlaf eine einzigartige Voraussetzung zur Konsolidierung des informativen Kerns der Erfahrung (die Erinnerung) sowie zur Depotenzierung des emotionalen Gehalts bilden.

Andere Autoren komplementierten diese Theorie mit der These, dass die emotionale Last der Erlebnisse nicht nur für das Prozessieren vergangener Erinnerungen relevant ist, sondern auch Signifikanz für die Verarbeitung von

zukünftigen emotionalen Belastungen besitzt (130). Als mögliche Erklärung wird angeführt, dass während des REM-Schlafes Gedächtnisnetzwerke in einer Art modifiziert werden, welche die Anwendung von Emotionsregulationsstrategien erleichtern, die auf diese Netzwerke angewiesen sind (wie zum Beispiel die Strategie „Neubewerten“). Die Art der Modifikation müsste dementsprechend eine Enkodierung bestehender Verbindungen bewirken, die bei einem negativ gefärbten emotionalen Erlebnis zu einer Aktivierung nur bestimmter, positiverer Erinnerungsassoziationen führen (siehe Abbildung 12).

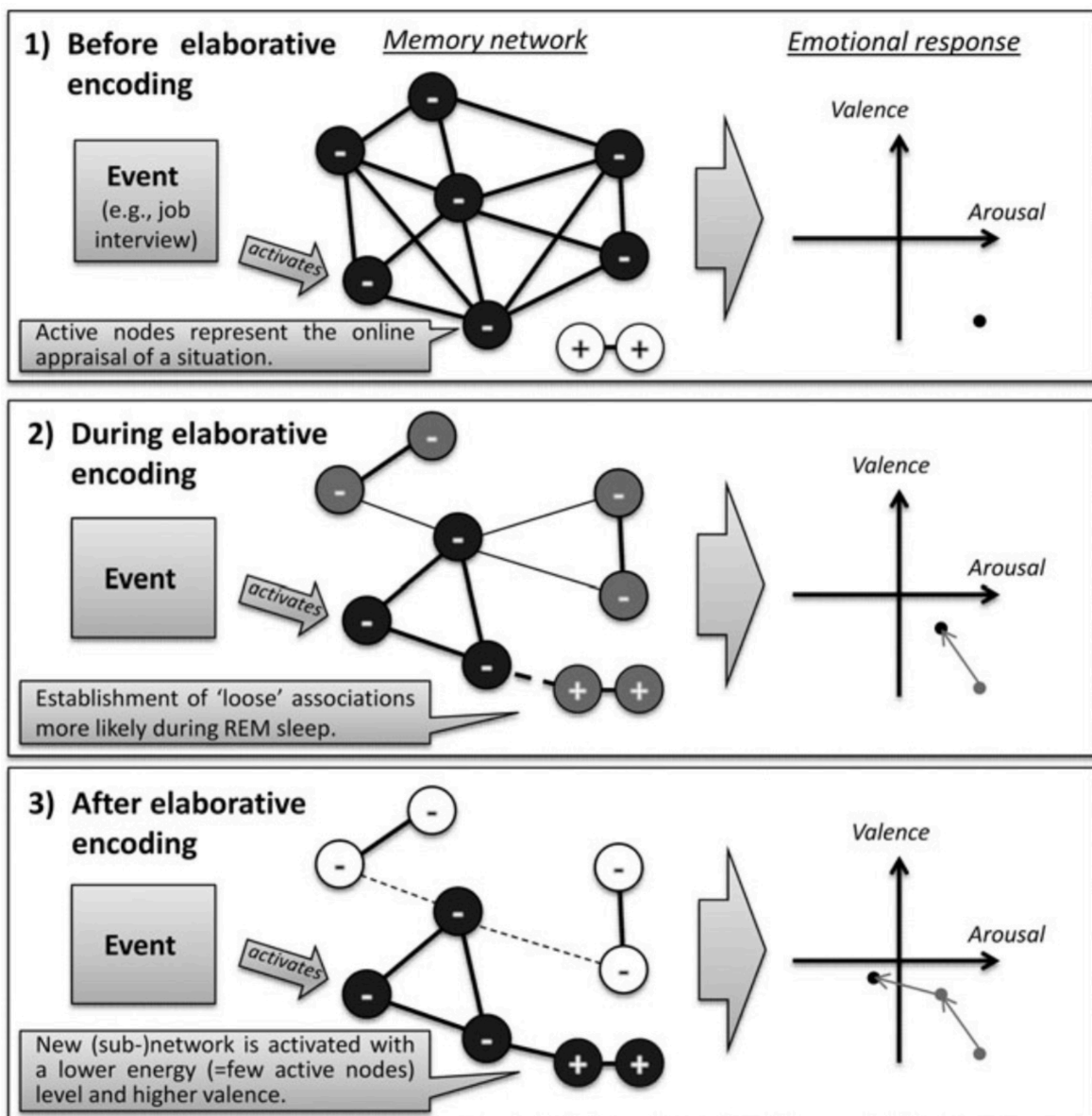


Abbildung 12. Darstellung der Effekte der elaborativen Enkodierung während des REM-Schlafes und des prospektiven Einflusses auf die Fähigkeit zur Emotionsregulation (130). Die Knoten repräsentieren Gedächtniselemente, die Verbindungen die Assoziationen zwischen ihnen.

Knoten mit einem „plus“ („minus“) rufen positive (negative) Emotionen hervor. Ein Ereignis (links) wird bewertet durch die Aktivierung von Gedächtnisinhalten (Mitte). Diese Aktivierung führt zu einer emotionalen Antwort, die in Valenz und Erregung variiert (rechts). Vor der elaborativen Enkodierung (1): Das Gedächtnisnetzwerk besitzt wenige Cluster. Jeder Knoten ist mit vielen anderen Knoten verbunden. Die Aktivierung (schwarz) von einzelnen Knoten führt zu einer weitreichenden Koaktivierung anderer Knoten. Entfernte Gedächtnisinhalte sind nicht mit dem lokalen Netzwerk verbunden und bleiben inaktiv (weiß). Während der Enkodierung (2): Das Gedächtnisnetzwerk wird elaborativ enkodiert während des REM-Schlafs. Entfernte Gedächtnisinhalte mit möglicherweise inkongruenten Valenzen werden aktiv assoziiert (Hyperassoziation während des REM-Schlafs). Abgegrenzte Gedächtniscluster werden gebildet, während andere Assoziationen verschwinden. Nach der Enkodierung (3): Das Gedächtnisnetzwerk ist nun elaborativ enkodiert. Viele abgegrenzte Cluster sind entstanden. Die Aktivierung eines Knotens führt zu einer Koaktivierung von einer Untergruppe von assoziierten Knoten. Eine geringere Aktivierung führt dementsprechend zu einer geringeren Erregung. Die emotionale Antwort auf zukünftige emotionale Ereignisse wird damit wahrscheinlich verändert.

Ein Fehlen dieser REM-assoziierten Enkodierung könnte dementsprechend zu einer vergleichsweise stärkeren Aktivierung von unspezifischen Erinnerungen und damit zu einer höheren Notwendigkeit für eine anspruchsvolle kognitive Kontrolle während des Wachzustands führen.

3.4 MRT

Theoretischer Hintergrund

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das seit Anfang der 80er Jahre in der Medizin und der Forschung eingesetzt wird. Die Methode erlaubt es dem Untersucher, wie bei der CT, Schnittbilder des menschlichen Körpers zu erstellen. Anders als bei der CT wird keine Röntgenstrahlung verwendet, sondern Signale mittels eines starken Magnetfeldes sowie eines Radioimpulses generiert.

Die physikalische Grundlage des MRT ist der so genannte Kernspin. Der Kernspin ist der Gesamtdrehimpuls eines Atoms um seine eigene Achse. Bei der MRT werden auf Grund ihrer Ubiquität im menschlichen Körper Protonen gemessen. Wenn Protonen in ein starkes Magnetfeld gebracht werden, richten sich ihre Spins entlang der magnetischen Feldlinien aus, wobei das zu untersuchende Gewebe selbst leicht magnetisiert wird. Mittels eines Radioimpulses kann die Richtung der Spins kurzzeitig unterbrochen werden. Beim Zurückkehren in den am Magnetfeld ausgerichteten Zustand können so genannte Magnetresonanzsignale gemessen werden. Die zeitliche Dynamik dieser Signale ist abhängig von der Anzahl und Dichte

der gemessenen Protonen und erlaubt Rückschlüsse auf die Gewebeeigenschaften des untersuchten Materials.

Entstehung der Magnetisierung

Um für eine MRT nutzbar gemacht werden zu können, müssen Atome einen Kernspin ungleich null und deshalb eine ungerade Anzahl von Protonen und Neutronen besitzen. Wie eingangs erwähnt, eignet sich im menschlichen Körper das in Form von Wasser ubiquitär vorkommende Wasserstoffatom hierfür besonders gut. Da eine rotierende Ladung immer auch eine magnetische Wirkung in Richtung der Drehachse aufweist, besitzen Protonen ein magnetisches Moment parallel zum Kernspin.

Sofern keine äußere Kraft die Spins einer Anzahl von Protonen parallelisiert, ist ihre Orientierung im Raum völlig zufällig ausgerichtet. Es ist also auch kein magnetisches Moment zu messen. Werden die Protonen nun jedoch in ein homogenes magnetisches Feld gebracht, richten sich die Spins an den Feldlinien aus. Da die parallele Ausrichtung in Richtung der Feldlinien energetisch leicht günstiger ist als die antiparallele, befindet sich eine sehr kleine Mehrheit der Teilchen in paralleler Ausrichtung und ruft die messbare Magnetisierung des Gewebes hervor. Dies wird auch Magnetisierungsvektor genannt.

Die am Magnetfeld ausgerichteten Protonen haben die Eigenschaft sich kreiselartig in der Richtung des Magnetfeldes (z-Achse) zu drehen. Diese Bewegung wird Präzession genannt und besitzt eine bestimmte Frequenz (die sogenannte Larmorfrequenz). Sie ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes und kann mittels der Lamorgleichung beschrieben werden. Die Larmorfrequenz ist direkt proportional zum Magnetfeld und für jeden Atomkern spezifisch.

Da die Protonen in Richtung des Magnetfeldes (z-Achse) präzedieren, ist in dieser Achse eine magnetische Wirkung messbar. Da sie aber nicht phasensynchron präzedieren, das heißt sich in der x- und y- Ebene nicht additiv verhalten, ist in diesen Ebenen kein Effekt der Ausrichtung messbar.

Entstehung des MR-Signals

Um die Gewebeeigenschaften zu bestimmen, muss das Verhalten der Protonen in einem dynamischen Kontext untersucht werden. Um dies zu ermöglichen wird ein hochfrequenter Radioimpuls („Hochfrequenzimpuls“) senkrecht zur z-Achse des

Magnetfeldes eingestrahlt. Wenn die Frequenz dieses Impulses der Larmorfrequenz entspricht, führt er dazu, dass die Spins und damit auch ihr Magnetisierungsvektor aus der z-Achse um 90° heraus kippen und in die xy-Achse gebracht werden.

Nach der Anregung durch den Hochfrequenzimpuls präzedieren die Protonen in der xy-Achse phasensynchron mit der ursprünglichen Larmorfrequenz. Diese rotierende Quermagnetisierung produziert das MR-Signal, indem sie eine Wechselfeldspannung in der Empfangsspule induziert, die rasch abfällt und freier Induktionsabfall (*free induction decay*, FID) genannt wird.

Nach dem Abschalten des Hochfrequenzimpulses fallen die Protonen auf ihr ursprüngliches Energieniveau ab und geben dabei die vorher eingestrahlte Energie frei. Dieses Intervall wird als Relaxation bezeichnet. Die Relaxation besteht aus zwei gleichzeitig ablaufenden, aber voneinander unabhängigen Komponenten. Die T1-Relaxation bezeichnet die Rückkehr der Magnetisierung in der z-Achse (Längsmagnetisierung); die T2-Relaxation die Abnahme der Magnetisierung in der xy-Achse (Quermagnetisierung).

Der Aufbau der Längsmagnetisierung (T1) ist zum einen abhängig von der Magnetfeldstärke, die sie zurück in die Feldlinien bringen will, zum anderen von Wechselwirkungen der angeregten Protonen mit Molekularbewegungen von dem sie umgebenden Gewebe. Die durch den Hochfrequenzimpuls aufgenommene Energie wird dabei von den Protonen an ihre Umgebung („Gitter“) abgegeben, weshalb dieser Vorgang auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet wird.

Der Rückgang der Quermagnetisierung (T2) ist primär abhängig von einem Energieaustausch der Protonen untereinander. Nach dem Ausschalten des Hochfrequenzimpulses kommt es zwischen den noch phasensynchronen Protonen zu einem Energietransfer, der diese Synchronizität zunehmend revidiert und damit die Quermagnetisierung abbaut. Diese Zeit ist anders als T1 unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes. Auf Grund von Inhomogenitäten im Magnetfeld, welche die Dephasierung beschleunigen, zerfällt die Quermagnetisierung schneller als die T2-Zeit. Dieser Teil der T2-Zeit, der unter anderem die Messung des BOLD-Effekts (siehe unten) ermöglicht, wird T2*-Zeit genannt.

Entstehung des Bildes

Damit Schnittbilder des menschlichen Körpers mittels der MRT konstruiert werden können, müssen die einzelnen Volumenelemente (Voxel) ortskodiert werden. Um dies zu ermöglichen, werden gradierte Magnetfelder geschaltet, sodass in jeder Ebene der Voxelschichten eine andere Larmofrequenz gilt. Somit können einzelne Schichten mit dem nur dort spezifisch geltenden Hochfrequenzimpuls angeregt werden (die Protonen werden um genau 90° gekippt). Zur Rekonstruktion eines Bildes ist es notwendig eine Schicht mehrmals zu erregen. Die Zeit, die zwischen zwei Anregungen liegt, wird Repetitionszeit (*time of repetition*, TR) genannt. Die Zeit zwischen der Anregung einer Schicht und der Messung des MR-Signals heißt Echozeit (*time of echo*, TE). Bei der T1-Messung ist sowohl die TE wie auch die TR relativ kurz, bei der T2-Messung sind die beiden Zeiten relativ lang.

Jedem ortskodierten Voxel wird entsprechend seiner Signalintensität ein spezifischer Zahlenwert zugeordnet. Die Umwandlung der Signalintensität in eine bestimmte Graustufe wird mit der Fourier-Transformation ermöglicht. Die Fourier-Transformation ist eine mathematische Methode, die es erlaubt, kontinuierliche, aperiodische Signale in ein kontinuierliches Spektrum zu zerlegen. Nach der Anwendung dieser Methode ist es durch die Zusammenführung aller Ebenen möglich ein räumliches Bild zu erstellen.

Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde entwickelt, um das Aktivierungsniveau von makroskopischen Hirnarealen beurteilen zu können. Die fMRT macht sich hierfür den so genannten BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent)-Effekt zunutze. Der BOLD-Effekt beruht auf der Tatsache, dass sich die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins der roten Blutkörperchen mit seiner Oxygenierung (HbO₂), respektive Desoxygenierung (Hbr) ändern. Hirnareale, die im Vergleich zu den sie umgebenden Arealen besonders aktiv sind verbrauchen auf Grund ihres erhöhten Energiebedarfs den Sauerstoff des Hämoglobins. Sie führen also zu einer Reduktion des oxygenierten Hämoglobins und damit zu einer messbaren Änderung der Magnetisierung. Wegen des erhöhten Sauerstoffbedarfs nehmen neben dem reduzierten Hämoglobin auch der lokale Blutfluss und damit auch die absolute Menge an oxygeniertem Hämoglobin zu.

Das reduzierte Hämoglobin (Hbr) besitzt paramagnetische Eigenschaften und führt deshalb zu einem schnelleren Signalverfall, während das durch die erhöhte Durchblutung verstärkt anfallende diamagnetische oxygenierte Hämoglobin (HbO₂) zu einer Signalanreicherung führt. Um diese Veränderungen in der Bildgebung sichtbar zu machen, ist eine T2*-gewichtete Messsequenz notwendig, beispielsweise die Echoplanarsequenz (Echo Planar Imaging, EPI).

Das in dieser Arbeit verwendete Block-Design besteht aus sich abwechselnden Aktivierungs- und Kontrollphasen. In der Kontroll- oder auch Ruhebedingung (OFF) wird eine Serie von fMRT Bildern aufgenommen, ohne dass ein Stimulus präsentiert wird. Danach folgt eine Aufnahmeserie mit Stimuluspräsentation (ON). Durch den Vergleich des BOLD-Responses zwischen diesen beiden Phasen können Störungsquellen herausgerechnet und ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis erreicht werden.

Der BOLD-Response ist auf Grund der metabolischen Grundlage seiner Entstehung nur als verzögerte Antwort auf eine neurale Aktivität interpretierbar. Dies unterscheidet fMRT-Untersuchungen prinzipiell von Methoden wie der EEG, welche die neuronalen Exzitationen nahezu in Echtzeit abzubilden vermag. Deshalb weist die fMRT eine geringere zeitliche Auflösung auf als Verfahren wie die Elektroenzephalographie.

4. Hypothesen

4.1 Herleitung der Hypothesen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, inwieweit eine experimentelle Unterdrückung des REM-Schlafes einen spezifischen Effekt auf die neuronalen Mechanismen der Emotionsverarbeitung, speziell negativer Emotionen, ausübt. Dazu wurden drei Gruppen in einem Between-Subjects-Design untersucht. In einer Gruppe wurde selektiv der REM-Schlaf in der Nacht vor der eigentlichen fMRT-Messung unterdrückt. Um die REM-Schlaf-Gruppe mit einer an Schlafunterbrechungen vergleichbaren Gruppe kontrastieren zu können, wurde eine zweite Gruppe untersucht (SWS-Gruppe), die in SWS-Stadien geweckt wurde und damit Weckungen in gleicher Anzahl ausgesetzt war, wie die REM-Schlaf-Gruppe. Der Normalschlaf wurde mit einer dritten Gruppe (Kontrollgruppe) abgebildet, die keinen nächtlichen

Weckungen ausgesetzt war.

Zunächst sollte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die Betrachtung unangenehmer Bilder aus der IAPS eine negative emotionale Antwort hervorruft. Basierend auf Befunden zahlreicher fMRT-Studien im Bereich der Emotionsforschung wurde erwartet, dass negative emotionale Reaktionen Aktivierungen in Bereichen des limbischen Systems evozieren (131,132). Im Vergleich zwischen der reinen Betrachtung negativ-emotionaler mit solcher von neutralen Bildern sollten deshalb speziell limbische Strukturen verstärkt aktiviert werden (1. Hypothese).

Zur Bestätigung der erfolgreichen Anwendung der Emotionsregulationsstrategien sollte in einem zweiten Schritt überprüft werden, ob die beiden eingeführten Strategien „Neubewerten“ und „Ablenken“ den Effekt der negativ-emotionalen Bilder reduzieren können (Betrachten vs. Neubewerten, Betrachten vs. Ablenken) (7). Mit der verringerten negativen emotionalen Antwort sollte eine verringerte Aktivität im limbischen System einhergehen (2. und 3. Hypothese). Da die Amygdala und auch die Insula in bisherigen Studien mit der Verarbeitung von Angst in Verbindung gebracht werden konnten, sollten für die beschriebenen Kontraste ROI-Analysen mit anatomisch definierten Masken (AAL) durchgeführt werden (133–136).

Gleichsam sollte überprüft werden, ob die für die Anwendung beider Strategien notwendigen kortikalen Areale entsprechend aktiviert werden (Ablenken vs. Betrachten für die 4. Hypothese, Neubewerten vs. Betrachten für die 5. Hypothese). Bei beiden Emotionsregulationsstrategien werden Zentren des Gehirns aktiviert, welche wie der ACC die Aufmerksamkeit steuern (137) und an der Erkennung von Emotionen beteiligt sind (138). Diesen Zusammenhang konnten andere Untersuchungen bestätigen (139,140). Die Insula ist an der Verarbeitung von sowohl positiven wie negativen Emotionen beteiligt und wurde mit der Beurteilung des aktuellen emotionalen Status in Verbindung gebracht (133,141,142). Auch die supplementär-motorische Rinde (*supplementary motor area* SMA) ist an der Verarbeitung von emotionalen Stimuli beteiligt, vor allem in Szenarien, in denen sich ProbandInnen in emotional positiv besetzte Situationen hineinversetzten (143,144). Bei der Strategie „Neubewerten“ sollten zusätzlich auch visuelle Zentren aktiviert werden, da die Strategie eine intensive Beschäftigung mit dem Inhalt des Bildes

erfordert.

Anschließend sollten die beiden Emotionsregulationsstrategien gegeneinander getestet werden (Neubewerten vs. Ablenken, Ablenken vs. Neubewerten), um spezifische Netzwerke für die Anwendung der beiden Strategien zu finden. Die Strategie „Neubewerten“ sollte im Vergleich zur Strategie „Ablenken“ verstärkt Prozesse der Selbstwahrnehmung hervorrufen (145,146). Die Selbstwahrnehmung ist notwendig, um die Umdeutung der Situation durch einen Abgleich mit persönlichen Erinnerungen und Selbstbildern zu ermöglichen. Die visuell-räumliche Verarbeitung sollte in der Ablenkungsbedingung deutlich reduziert sein, da erwartet wird, dass die Versuchspersonen hier, im Unterschied zur Neubewertung, vornehmlich auf die Ablenkungsaufgabe konzentriert sind und nicht die Bilder visuell explorieren (147).

Zudem sollte eine Neubewertung von Situationen, im Unterschied zu einer reinen Ablenkung dazu führen, dass Versuchspersonen vergleichbare Situationen memorieren, beziehungsweise aus dem Gedächtnis abrufen. Dies sollte mit Aktivierungen in Arealen einhergehen, die mit episodischem Gedächtnisabruf assoziiert sind (6. Hypothese) (148).

Nach der Überprüfung der Strategien selbst sollte geprüft werden, ob selektive REM-Unterdrückung einen Effekt auf die Fähigkeit zu Emotionsregulation am nachfolgenden Tag ausübt und ob bestimmte Techniken der Emotionsregulation (Neubewerten vs. Ablenkung) spezifisch durch REM-Schlafunterdrückung beeinträchtigt werden.

Es sollte festgestellt werden, ob die REM-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beim Betrachten angstauslösender Bilder erhöhte Aktivierungen in arousalverarbeitenden Arealen aufweist (REM-Gruppe [Betrachten>Neutral] > Kontrollgruppe [Betrachten>Neutral]) (7. Hypothese).

Da die Strategie „Ablenken“ allerdings nicht auf kognitiv anspruchsvolle Prozesse angewiesen ist, sondern auch mit weniger komplexen Mechanismen funktioniert, wurde nicht erwartet, dass der selektive Schlafentzug hier zu einem messbaren Effekt führen würde (8. Hypothese) (149).

Im Gegensatz dazu beruht die Strategie „Neubewerten“ auf komplexeren kognitiven Prozessen und ist dementsprechend vermutlich anfälliger für den Schlafentzug. Um zu testen, ob sich die Beeinträchtigung der REM-Gruppe in der

Emotionsregulation durch Neubewerten in verringerter Aktivierung in den Arealen widerspiegelt, die beim Anwenden dieser Strategie erhöhte Aktivierung zeigen, sollten die entsprechenden Kontraste berechnet werden (REM-Gruppe [Betrachten>Neubewerten] < Kontrollgruppe [Betrachten>Neubewerten]) (9. Hypothese).

4.2 Hypothesen

1. Hypothese: In allen drei Gruppen (REM-, SWS- und Kontrollgruppe) wird erwartet, dass sich in der negativen emotionalen Antwort und auf Ebene der Aktivierung des limbischen Systems (BOLD-Kontrast) ein stärkerer Effekt bei der Strategie „Betrachten“ von negativen Reizen (z.B. aggressiver Hund) im Vergleich zu neutralen Reizen (z.B. Tasse) findet.

2. Hypothese: Unter der Bedingung „Betrachten“ ist das limbische System in allen Gruppen stärker aktiviert als unter der Bedingung „Neubewerten“.

3. Hypothese: Unter der Bedingung „Betrachten“ ist das limbische System in allen Gruppen stärker aktiviert als unter der Bedingung „Ablenkung“.

4. Hypothese: Unter der Bedingung „Ablenkung“ sind im Vergleich zur Bedingung „Betrachten“ ACC, SMA, Insula und parietale Areale in allen Gruppen stärker aktiviert.

5. Hypothese: Unter der Bedingung „Neubewerten“ sind im Vergleich zur Bedingung „Betrachten“ ACC, SMA, Insula und parietale Areale sowie visuelle Zentren in allen Gruppen stärker aktiviert.

6. Hypothese: Unter der Bedingung „Neubewerten“ ist im Vergleich zur Bedingung „Ablenkung“ der Precuneus und der mPFC in allen Gruppen stärker aktiviert.

7. Hypothese: ProbandInnen in der REM-Gruppe werden in der Bedingung „Betrachten“ bei negativen Stimuli stärkere Aktivierungen in den angstverarbeitenden limbischen Regionen zeigen als ProbandInnen in der SWS- und

der Kontrollgruppe.

8. Hypothese: In der Bedingung „Ablenkung“ werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festzustellen sein.

9. Hypothese: ProbandInnen in der REM-Gruppe werden bei der Bedingung „Neubewerten“ bei negativen Stimuli stärkere Aktivierungen in den angstverarbeitenden limbischen Regionen zeigen als ProbandInnen in der SWS- und der Kontrollgruppe.

5. Methoden

5.1 Stichprobe

Nach Kontaktaufnahme via Email durch die Interessenten wurden diese angerufen und hinsichtlich der Ausschlusskriterien befragt. Bei vorhandener Studieneignung wurde ihnen die Durchführung des Experiments erläutert und daraufhin ein passender Termin vereinbart.

An der fMRT-Studie nahmen insgesamt 38 gesunde ProbandInnen teil, die zufällig auf die drei verschiedenen Gruppen aufgeteilt wurden. Die Kontrollgruppe ($N=14$, 7 männlich, Alter von 19 bis 29 Jahre, $M=24.21$, $SD=3.12$), die REM-Gruppe ($N=14$, 5 männlich, Alter von 19 bis 26 Jahre, $M=22.57$, $SD=2.14$) und die SWS-Gruppe ($N=10$, 3 männlich, Alter von 20 bis 30 Jahre, $M=24.10$, $SD=2.88$) unterschieden sich nicht in Bezug auf ihr Alter ($F_{(2,35)}=1.52$, $p=.234$).

Ausschlusskriterien waren:

- Alter unter 18 und über 30 Jahren
- Vorherige Teilnahme an ähnlichen Studien
- Vorkenntnisse des Studiendesigns
- Psychiatrische oder neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte
- Körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter

haben können oder die ProbandInnen während des Untersuchungsablaufes gefährden könnten

- Schwangerschaft
- Drogen- und Alkoholabusus
- Akute Suizidalität
- Medizinische Kontraindikationen gegen die Durchführung einer fMRT-Untersuchung (z.B. Metallteile im Körper, z.B. Implantate, Herzschrittmacher, Infusionspumpen, chirurgische Schrauben oder Platten nach Knochenbruch, Metallsplitter, etc.)
- Bekannte Ein- oder Durchschlafstörungen
- Linkshänder
- Fehlende Einwilligungs-, Einsichts- und Aufklärungsfähigkeit sowie beschränkte oder aufgehobene Geschäftsfähigkeit
- BMI < 18, BMI > 30
- Intelligenzquotient < 85

Der Ein- und Ausschluss in die fMRT-Untersuchung erfolgte unter Zuhilfenahme eines Zusatzfragebogens („Screening-Bogen: MRT“), der insbesondere die MR-relevanten Bereiche wie Metalle im Körper, Platzangst etc. erfasste. Alle ProbandInnen erhielten nach vorheriger Einverständniserklärung eine Aufwandsentschädigung in Höhe von insgesamt 100€.

Die ProbandInnen wurden ausführlich über den Sinn der Untersuchung und die Risiken der Teilnahme vom Studienleiter aufgeklärt. Vor Beginn der Untersuchung mussten alle ProbandInnen eine schriftliche Zustimmung erteilen. Die *Deklaration von Helsinki* und die Richtlinien von *Good Clinical Practice* wurden in allen Punkten beachtet.

In der Aufklärung darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsarbeit handelt und somit keine neuroradiologische Befundung der MRT-Bilder oder der Polysomnografie im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik stattfinden kann. Gleichzeitig wurde die Möglichkeit thematisiert, dass in den MRT-Bildern oder Schlafparametern Signalauffälligkeiten entdeckt werden können, die möglicherweise eine klinische Relevanz haben können („Zufallsbefund“). Es wurde klargestellt, dass die Versuchsleiter die ProbandInnen persönlich darüber

informieren würden, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergäben.

Alle in den Computer eingegebenen Daten waren nur anhand der Teilnehmer-Nummer identifizierbar, um sicherzustellen, dass die Identität der ProbandInnen anonym blieb. Die Kodierung der ProbandInnen-Nummer erfolgte anhand einer dreistelligen Zahlenfolge, die mit allen zusätzlichen ProbandInnen um eins erhöht wurde. Die Verbindung zwischen Messdaten und Teilnehmeridentität konnte nur mit einer Schlüsselliste hergestellt werden. Nach Abschluss der Datenerhebung wurde dieses Dokument vernichtet. Die polysomnografischen Messdaten wurden ebenfalls unter Verwendung desselben dreistelligen Codes anonymisiert.

5.2 Ablauf des Experiments

5.2.1 Versuchsablauf im Schlaflabor

Jede Versuchseinheit umfasste zwei Nächte im Schlaflabor, gefolgt von einem Morgen im MRT-Labor. In der ersten Nacht wurden die ProbandInnen nicht geweckt, um das Vorhandensein eines physiologischen Schlafs sicherzustellen, eine Baseline für die zweite Nacht zu etablieren und die ProbandInnen mit der ungewohnten Umgebung vertraut zu machen. In der direkt darauf folgenden Nacht wurden die ProbandInnen abhängig von ihrer Gruppenzuweisung in der REM-Schlafphase oder in der SW-Schlafphase geweckt, sodass die Gesamtzahl der Weckungen für diese beiden Gruppen gleich sein würde. Die Kontrollgruppe wurde auch in der zweiten Nacht zu keinem Zeitpunkt geweckt.

Für jede Nacht wurden maximal drei ProbandInnen eingeladen. Bei Ankunft wurden die ProbandInnen über den Ablauf der Nächte durch den Versuchsleiter (Konrad Whittaker) aufgeklärt und unterschrieben anschließend eine Einverständniserklärung. Im Anschluss füllten die ProbandInnen verschiedene psychologische Fragebögen aus (ERQ, PANAS, CERQ, RSQ, STAI, DERS, TAS-20), die jedoch Teil einer anderen Fragestellung waren und für die vorliegende Untersuchung keine Relevanz besitzen.

Daraufhin wurden die Teilnehmenden auf ihre Einzelzimmer gebracht und an die Polysomnografieinstrumente angeschlossen, bestehend aus EEG, EOG und EMG am Kinn. Die korrekte Ableitung der Messgeräte wurde vom Versuchsleiter durch

Anspannung der Kinnmuskulatur sowie Durchführung von horizontalen und vertikalen Augenbewegungen überprüft. Für letztere Prüfung wurden die ProbandInnen gebeten, bei geschlossenen und anschließend bei geöffneten Augenlidern vertikale und horizontale Augenbewegungen durchzuführen, während einer der Versuchsleiter die entsprechenden Signale am Computer kontrollierte. Das EEG wurde überprüft, indem die ProbandInnen sich für eine Dauer von ein bis zwei Minuten zunächst mit offenen Augen im Raum umsahen und sich anschließend bei geschlossenen Augen liegend entspannten.

Kurz vor 22:00 Uhr wurden die ProbandInnen gebeten, den PANAS-Fragebogen auszufüllen. Anschließend wurde das Licht in den Zimmern gelöscht und die ProbandInnen aufgefordert einzuschlafen. In der ersten Nacht wurde vom Versuchsleiter die korrekte Funktion der Messgeräte beobachtet. Bei Malfunktion, wie beispielsweise dem Abgleiten von Elektroden, betrat der Versuchsleiter das Zimmer der ProbandInnen, schaltete kurzfristig das Licht an und korrigierte die betroffene Elektrode.

Um 6:00 Uhr morgens wurden die Versuchspersonen geweckt und die Elektroden entfernt. Unmittelbar danach wurde abermals der PANAS ausgefüllt. Die ProbandInnen wurden darauf hingewiesen, am Tag bis zur zweiten Nacht nicht zu schlafen und auch keine stimulierenden Nahrungsmittel oder Getränke (z.B. Kaffee, Tee, Energydrinks) zu sich zu nehmen.

Am darauf folgenden Abend stellten sich die ProbandInnen wieder im Schlaflabor vor und wurden an die Messgeräte angeschlossen. Kurz vor 22:00 Uhr wurden die ProbandInnen gebeten, den PANAS auszufüllen. Wie am Tag zuvor wurde anschließend das Licht in den Zimmern ausgeschaltet und die ProbandInnen wurden aufgefordert einzuschlafen.

Der Versuchsleiter beobachtete die polysomnografischen Ableitungen während der Nacht. Beim Erreichen der zu unterdrückenden Schlafphase startete der Versuchsleiter eine MP3-Datei mit einem weckerähnlichen Ton, der über Audioleitungen durch einen Lautsprecher im Zimmer der jeweiligen ProbandIn das Aufwachen bewirkte. Erwies sich die ProbandIn durch das Geräusch nicht erweckbar, wurde zunächst die Lautstärke maximiert und bei weiterhin persistierendem Schlaf das Zimmer durch den Versuchsleiter betreten, das Licht kurzzeitig angeschaltet und die Versuchsperson angesprochen, was immer zum Aufwachen führte.

Um 6:00 Uhr morgens wurde das Licht im Zimmer angeschaltet, die Messelektroden entfernt und abermals ein PANAS ausgefüllt. Anschließend begleitete der Versuchsleiter die ProbandInnen zum MRT-Labor.

5.2.2 Versuchsablauf der MRT-Studie

Im Vorraum des MRT-Labors wurden die ProbandInnen begrüßt und über die Funktionsweise des Kernspintomographen sowie über den Ablauf des Experiments aufgeklärt. Anschließend wurde mittels einer Checkliste abermals sichergestellt, dass sich kein Metall im Körper befindet und auch keine anderen Kontraindikationen vorliegen. Die Teilnehmenden wurden daraufhin gebeten, alle metallischen Gegenstände am Körper abzulegen. Zunächst wurde den ProbandInnen im Vorraum des MRT ein Beispieldurchgang des Paradigmas gezeigt, um sie mit den Inhalten vertraut zu machen und eventuelle Fragen beantworten zu können. Daraufhin legten sich die ProbandInnen auf die dafür vorgesehene Fläche des Scanners und wurden mit Schaumstoffkissen in ihrer Kopfhaltung arretiert. Als Gehörschutz wurden Ohrenschützer verwendet. Die Präsentation der Stimuli erfolgte über integrierte Spiegel in der Kopfspule, welche die dargestellten Stimuli auf einem Computermonitor am Kopfende des Scanners darstellten. Die Eingabe der Antworten erfolgte über eine Tastatur mit vier Knöpfen in der rechten Hand der ProbandInnen. In die linke Hand wurde ein Notknopf gelegt, der gedrückt werden konnte, um die Untersuchung im Notfall zu unterbrechen. Es wurden Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) präsentiert. Das IAPS wurde entwickelt, um eine Datenbank standardisierter, visueller Reize zu entwickeln, die zuverlässig Emotionen auslösen können und möglichst viele semantische Kategorien abdecken. Die Datenbank ist stetig gewachsen und bietet heute 1800 verschiedene Fotografien, die hinsichtlich ihrer emotionsauslösenden Qualitäten auf verschiedenen Reaktionsebenen an großen Stichproben international evaluiert wurden und eine hohe Korrelation bezüglich Valenz ($r = .94$) und Erregung ($r = .78$) besitzen. Die Bilder des IAPS sind für wissenschaftliche Arbeiten frei erhältlich (150). In diesem Experiment wurden für die negativen Antworten Bilder ausgesucht, die eine negative Valenz und moderate Erregung hervorriefen (z.B. das Bild eines aggressiven Hundes, siehe Abbildung 13), beziehungsweise Bilder mit neutraler Valenz und niedriger

Erregung (z.B. Bild einer Tasse, siehe Abbildung 14), um die neutralen Antworten hervorzurufen.



Abbildung 13. Beispielbild für einen negativen Stimulus (151).



Abbildung 14. Beispielbild für einen neutralen Stimulus (152).

Drei Bedingungen wurden unterschieden:

1. „Betrachten“: Die ProbandInnen wurden instruiert, das dargestellte Bild auf sich wirken zu lassen und keine Versuche zu unternehmen, den Inhalt umzudeuten oder sich von ihm abzulenken.

2. „Neubewerten“: Bei der Neubewertung wurden die ProbandInnen gebeten, den Inhalt des Bildes in eine emotional positivere Interpretation umzuwandeln. Die Aufgaben der ProbandInnen wurden in mehreren Beispieldurchläufen vor der MR-Messung erklärt und eingeübt. Bei dem Bild einer verletzten Person konnten sich die ProbandInnen beispielsweise vorstellen, dass diese Person den Unfall überlebt hätte, da die Rettungssanitäter schnell hinzugekommen waren. Bei dem Bild eines gefährlichen Tieres konnten sich die ProbandInnen vorstellen, dass sich zwischen ihnen und dem angstausslösenden Reiz eine Glasscheibe befindet.

3. „Ablenken“: Die Ablenkungsstrategie war unabhängig vom Bildinhalt. Die ProbandInnen wurden gebeten, beim Betrachten des Bildes entweder selbstgestellte Kopfrechenaufgaben zu lösen oder sich komplexe geometrische Formen vorzustellen. Sie wurden explizit darauf hingewiesen, während der Anwendung der Ablenkungsstrategie ununterbrochen auf das dargebotene Bild zu blicken.

Nach dem Experiment wurden die ProbandInnen mit dem vereinbarten Betrag finanziell kompensiert und eventuelle Fragen bezüglich des Versuchs besprochen. Eine Nachkontrolle fand nicht statt.

5.3 Verwendete Instrumente

5.3.1 Schlaflabor

Im Schlaflabor wurde mittels eines Embla N7000 PSG (TNI-Medical) einem 12-Kanal-EEG im 10-20-System, einem EMG mit Elektroden am Musculus mentalis, einem EOG und einem Pulsoxymeter abgeleitet. Eine Infrarot-Kamera nahm Extremitätenbewegungen auf.

Die initiale Einstufung der Schlafstadien wurde von vier Studierenden der Humanmedizin und Psychologie der Universität Marburg in Echtzeit vorgenommen. Als Software wurde die Plattform Somnologica 3.3.1 (Build 1529) verwendet. Alle Studierenden waren im Umgang mit dem EEG und des Polysomnografen vertraut und

geübt. Die Einteilung der Schlafstadien wurde nach Maßgabe der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin durchgeführt.

5.3.2 Analyse der Polysomnografie

Die Analyse der polysomnografischen Ableitungen wurde durch geschultes Personal des Schlaflabors an der Uniklinik Marburg nach Maßgabe der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin durchgeführt. Zum Staging der Schlafstadien wurde das Computerprogramm Somnologica 3.3.1 (Build 1529) verwendet.

5.3.2 MRT

5.3.2.1 Design des fMRT-Experiments

Die Induktion von negativen Emotionen wurde über die Präsentation von Bildern aus der IAPS operationalisiert, die in zahlreichen internationalen Studien bereits zu diesem Zweck eingesetzt wurden und zuverlässig negative Emotionen auslösten (153).

Im fMRT sahen die ProbandInnen zur Emotionsinduktion jeweils ein Bild für je 6000ms. Anschließend gaben sie auf einer Skala ihren emotionalen Zustand an (siehe Abbildung 15).



Abbildung 15. Darstellung der Skala zur Selbsteinschätzung nach Exposition mit einem Stimulus.

Nachdem eine Antwort gegeben worden war, folgte ein Entspannungsintervall von ca. 8000ms. Abbildung 16 stellt den zeitlichen Ablauf eines Trials dar. Vor jedem Block wurde instruiert, ob aufkommende Emotionen nicht reguliert oder mit Neubewertung oder Ablenkung reguliert werden sollten.

Die Teilnehmer konnten jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden bzw. jeden Teil der Untersuchung (einschließlich fMRT- und Polysomnografie-Messung) abbrechen. Während der fMRT-Untersuchung hatten die Teilnehmer durch Betätigung eines Notfallknopfes jederzeit die Möglichkeit, das Experiment zu beenden. Zusätzlich wurde in kleinen Messpausen gefragt, wie sich die Teilnehmenden fühlten, um Zwischenfällen vorzugreifen.

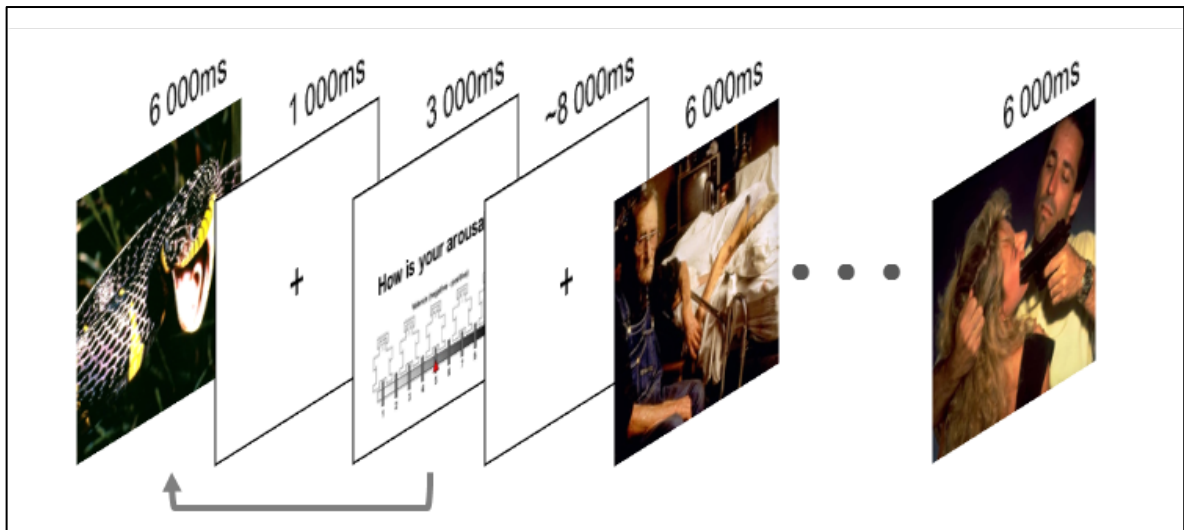


Abbildung 16. Zeitlicher Ablauf des Paradigmas zur Induktion von negativen Emotionen.

5.3.2.2 Analyse der fMRT-Daten

Die ProbandInnen wurden im lokalen Kernspintomographen (3T, Siemens Trio, Erlangen) gemessen. 36 fast axiale Schichten und ein Distanzfaktor von 10% ergaben eine Abdeckung des gesamten Gehirns. Eine „Echo Planar Imaging“ (EPI) Sequenz wurde für die Akquisition der funktionalen Bilder eingesetzt (TR= 2.2 s, TE = 30 ms, flip angle= 90°, slice thickness = 3 mm, FoV= 192). Stimuli wurden auf einem LCD-Bildschirm mit dem Presentation 11.0 Software-Paket dargestellt (154).

Die fMRT-Daten wurden mit SPM analysiert (155). Die ersten vier EPI-Bilder waren Dummies und wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die verbleibenden 541 EPI-Bilder wurden für Zeitdifferenzen der Bildakquisition und für Bewegungen korrigiert und räumlich auf das EPI des Standardgehirns des Montreal Neurological Institutes (MNI) normalisiert. Die normalisierten Bilder wurden mit einer Voxelgröße von 2x2x2 mm neu berechnet und mit einer 8 mm volle-Weite-bei-halbem-Maximum isotropischen Gaußglocke geglättet und gefiltert mit einem 1/512 Hz Hochpassfilter, um niedrig frequente Drifts zu entfernen.

Die statistische Analyse wurde in einer zwei-Ebenen-Prozedur mit gemischten Effekten durchgeführt. Das generalisierte lineare Modell (GLM) der festen Effekte auf der Ebene einzelner ProbandInnen beinhaltet drei Regressoren, welche die hämodynamischen Antworten auf die drei verschiedenen Bedingungen der Emotionsinduktion und Emotionsregulation (Betrachten, Neubewerten und Ablenken) modellieren, sowie einen Regressor für die Ratingphase, jeweils mit der

oben genannten Stimulusdauer. Die Selbstberichte der erlebten Angst nach jedem der Stimuli wurden als parametrische Modulatoren in die Analyse aufgenommen, um zusätzliche Varianz innerhalb der Gruppe der Versuchspersonen aufzuklären. Sechs zusätzliche Regressoren, welche die Kopfbewegungsparameter modellieren, wurden aufgenommen, um Signalveränderungen aufgrund von Bewegungen zu berücksichtigen.

Beta-Werte der Aktivierungen wurden auf der Gruppenebene analysiert. Die Analyse auf der Gruppenebene wurde mit einem GLM mit zufälligen Effekten durchgeführt. Dieses GLM beinhaltet einen Faktor mit unabhängigen Faktorstufen für die verschiedenen Gruppen (Kontrollgruppe, REM-Gruppe und SWS-Gruppe) und einen Faktor mit abhängigen Faktorstufen für die drei Bedingungen der Emotionsinduktion und Emotionsregulation: Betrachten, Neubewerten und Ablenken.

5.3.2.3 Analyse der Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden mit PASW Statistics 18 ausgewertet (156). Die selbstberichtete Angst der ProbandInnen wurde innerhalb der einzelnen Bedingungen gemittelt und mit einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen analysiert. Der Faktor Bedingung wurde als Faktor mit vier abhängigen Faktorstufen der Emotionsinduktion und Emotionsregulation „Neutral“, „Betrachten“, „Neubewerten“ und „Ablenken“ in die ANOVA aufgenommen; der Faktor Gruppe als Faktor mit drei unabhängigen Faktorstufen der Schlafmanipulation (Kontrollgruppe, REM-Gruppe, SWS-Gruppe). Mit a priori Kontrasten wurde der Effekt der Emotionsinduktion (Betrachten>Neutral) und der Emotionsregulation (Betrachten>Neubewerten, Betrachten>Ablenken) auf das Erleben von Angst über alle Gruppen hinweg untersucht und die Effektivität der Emotionsregulationsstrategien in Bezug auf die Angstreduktion miteinander verglichen (Neubewerten vs. Ablenken). Unterschiede zwischen den Gruppen aufgrund der Schlafmanipulation in der Stärke der induzierten Emotion und der Emotionsregulation wurden zunächst mit der Interaktion von Bedingung*Gruppe untersucht. Da in der REM-Gruppe sowohl die Emotionsverarbeitung als auch die Emotionsregulation durch „Neubewerten“ im Vergleich zur Kontrollgruppe beeinträchtigt sein sollte, wurde dies mit zusätzlichen t-Tests überprüft (REM-

Gruppe [Betrachten>Neutral] > Kontrollgruppe [Betrachten>Neutral], REM-Gruppe [Betrachten>Neubewerten] < Kontrollgruppe [Betrachten > Neubewerten]).

6. Ergebnisse

6.1 Schlafdaten

Aufgrund von Software-spezifischen Problemen des Somnologica-Systems mussten die Schlafdaten von 18 ProbandInnen (47,37%) aus der Analyse ausgeschlossen werden. Die im Bett verbrachte Zeit ($F_{(2,35)}=0.26$, $p=.776$) und die prozentuale Schlafzeit in der Experimentalnacht ($F_{(2,35)}=0.29$, $p=.752$) unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 2). Wie es die Manipulation in den beiden Schlafentzug-Gruppen vorsah, hatte die REM-Gruppe allerdings einen verringerten Anteil an REM-Schlaf im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (Kontrollgruppe - REM-Gruppe, $t_{(14)}=2.68$, $p=.009$; SWS-Gruppe - REM-Gruppe, $t_{(11)}=2.19$, $p=.025$). Die SWS-Gruppe unterschied sich nicht von der REM-Gruppe in Bezug auf die Anzahl der Weckungen ($t_{(10)}=0.791$, $p=.447$).

Variable	Kontrolle		SWS		REM	
	<i>M</i>	<i>SA</i>	<i>M</i>	<i>SA</i>	<i>M</i>	<i>SA</i>
Bettzeit	483,72	28,09	477,65	4,65	478,29	3,38
Schlafzeit in Prozent	87,39	9,82	89,17	5,02	85,30	10,14
REM in Prozent	19,02	3,56	18,88	4,05	13,26	5,05
Weckungen	-	-	26,50	5,32	24,00	5,62

Tabelle 2. Darstellung der Schlafdaten. *M* = Mittelwert, *SA* = Standardabweichung.

6.2 Verhaltensdaten

Die selbstberichtete Angst zeigte einen signifikanten Haupteffekt für Bedingung ($F_{(3,105)}=85.67$, $p<.001$). Wie erwartet, induzierte das Betrachten angstauslösender Bilder im Vergleich zu neutralen Kontrollbildern erhöhtes Erleben von Angst ($F_{(1,35)}=158.99$, $p<.001$) über alle Gruppen hinweg. Die Anwendung der Emotionsregulationsstrategien „Neubewerten“ ($F_{(1,35)}=73.17$, $p<.001$) sowie „Ablenken“ ($F_{(1,35)}=47.98$, $p<.001$) verringerte die erlebte Angst im Vergleich zum Betrachten der angstauslösenden Bilder in allen Gruppen. Die erlebte Angst

unterschied sich nicht signifikant zwischen den Bedingungen „Neubewerten“ und „Ablenken“ ($F_{(1,35)}=1.03$, $p=.316$). Es gab weder einen signifikanten Haupteffekt für Gruppe ($F_{(2,35)}=0.52$, $p=.598$) noch eine signifikante Interaktion von Bedingung*Gruppe ($F_{(6,105)}=0.25$, $p=.958$). Entgegen der Erwartung unterschied sich die REM-Gruppe weder in der Stärke der erlebten Angst beim Betrachten angstauslösender Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern ($t_{(26)}=-0.02$, $p=.987$) noch in der Angstreduktion durch „Neubewerten“ im Vergleich zum Betrachten der angstauslösenden Bilder ($t_{(26)}=-0.58$, $p=.568$) von der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 3).

Variable	Kontrolle		SWS		REM	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
IAPS_ANX_DIST	2,97	1,27	3,51	1,45	3,14	1,38
IAPS_ANX_REAP	3,16	1,11	3,24	1,48	2,82	1,01
IAPS_ANX_VIEW	4,65	1,80	4,95	1,97	4,58	1,23
IAPS_NEU_VIEW	1,39	0,32	1,80	1,04	1,32	0,30

Tabelle 3. Darstellung der Verhaltensdaten. *M* = Mittelwert, *SA* = Standardabweichung. IAPS = International Affective Picture System. Dargestellt sind die Ratings der Probanden auf negative Stimuli ("ANX") beziehungsweise neutrale Stimuli ("NEU") unter Anwendung der verschiedenen Strategien "Betrachten" ("VIEW"), "Ablenken" ("DIST") und "Neubewerten" ("REAP").

6.3 fMRT Daten

Zu Hypothese 1:

Während des Betrachtens angstauslösender Bilder im Vergleich zu neutralen Kontrollbildern fand sich über alle Gruppen hinweg eine erhöhte Aktivierung der Amygdala (links: -24, -2, -20, $t_{(140)}=4.38$, $p=.002$; rechts: 24, 0, -22, $t_{(140)}=3.99$, $p=.006$) und der Insula (links: -28, 12, -14, $t_{(140)}=4.72$, $p=.002$; rechts: 30, 18, -10, $t_{(140)}=4.24$, $p=.005$; siehe Abbildung 17).

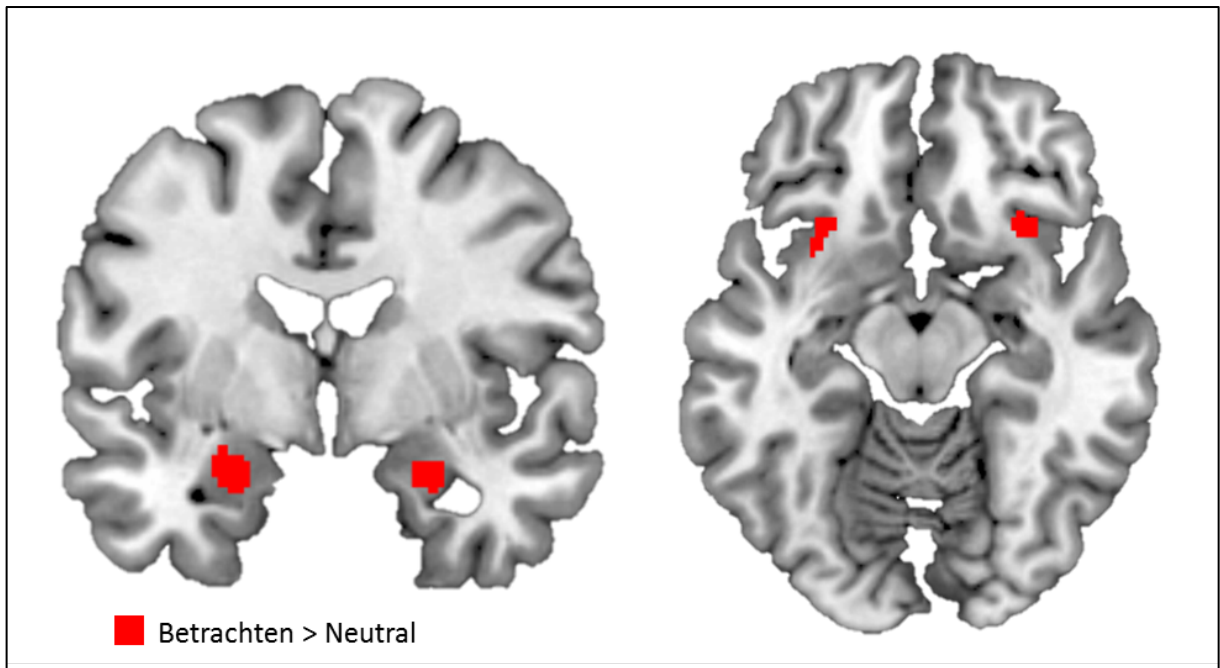


Abbildung 17. Bildliche Darstellung der fMRT-Daten. Darstellung für die Strategie „Betrachten“ im Vergleich zwischen negativen Bildern („Betrachten“) und neutralen Bildern („Neutral“). Die Ergebnisse wurden korrigiert innerhalb der ROI: Amygdala und Insula ($p < .05$).

Zu Hypothesen 2 und 3:

Sowohl bei Anwendung der Strategie „Neubewerten“ (Amygdala links: -24, -2, -20, $t_{(140)}=3.48$, $p=.030$; Insula links: -44, -14, 2, $t_{(140)}=4.17$, $p=.007$; Insula rechts: 48, -4, -4, $t_{(140)}=4.54$, $p=.002$) als auch der Strategie „Ablenken“ (Amygdala links: -24, -4, -22, $t_{(140)}=11.04$, $p<.001$; Amygdala rechts: 26, -6, -20, $t_{(140)}=7.79$, $p<.001$; Insula links: -26, 10, -16, $t_{(140)}=7.89$, $p<.001$; Insula rechts: 38, -14, -2, $t_{(140)}=5.20$, $p<.001$) waren die Aktivierungen in beiden Regionen im Vergleich zur Strategie „Betrachten“ reduziert.

Zu Hypothesen 4 und 5:

Beim Anwenden der Strategien „Neubewerten“ und „Ablenken“ im Vergleich zur Strategie „Betrachten“ fand sich eine erhöhte Aktivierung in der bilateralen Insula und in Kontroll- und Arbeitsgedächtnisarealen wie dem anterioren zingulären Kortex (ACC) (siehe Abbildung 18 und Tabellen 4 und 5).

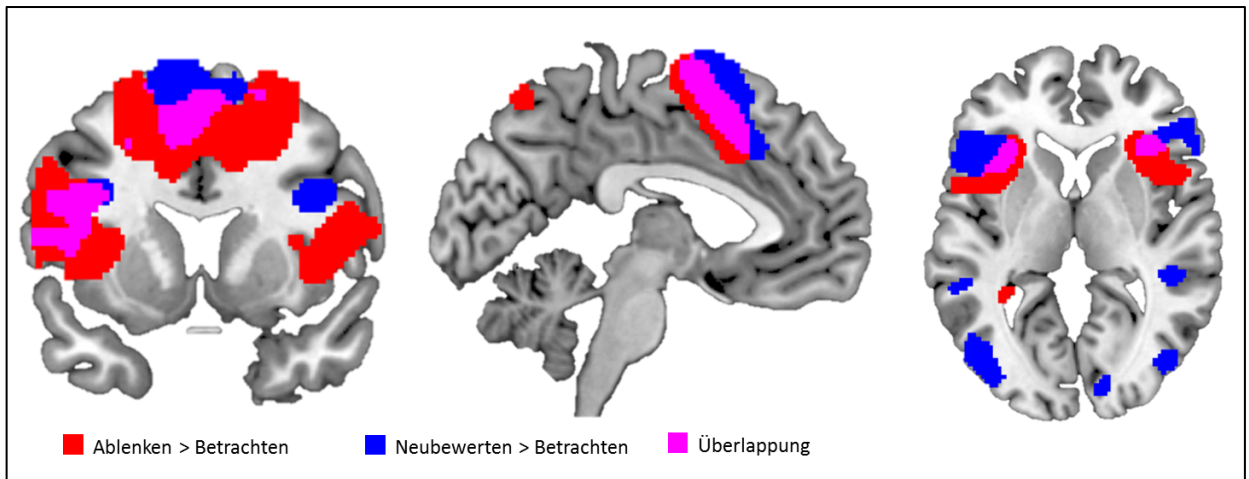


Abbildung 18. Bildliche Darstellung der fMRT-Daten. In rot dargestellt die Strategie „Ablenken“ im Vergleich zu der Strategie „Betrachten“. In blau dargestellt die Strategie „Neubewerten“ im Vergleich zu der Strategie „Betrachten“. In rosa dargestellt die überlappend aktivierten Areale. Unkorrigiert für *whole brain* ($p < .001$).

Gehirnareal	Seite	Clustergröße	MNI Koordinaten			<i>T</i>	<i>p</i>
			<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
SMA	L	9269	-2	0	64	11.54	< .001
			-2	10	52	11.35	< .001
			-26	2	60	10.57	< .001
Inferiorer Parietallappen	L	3538	-42	-42	44	15.43	< .001
			-26	-64	42	7.95	< .001
			-10	-68	56	7.52	< .001
Gyrus supramarginalis	R	1528	46	-38	42	10.66	< .001
			36	-56	44	3.47	< .001
Insula	R	1236	32	22	6	9.97	< .001
			48	8	14	5.28	< .001
Gyrus frontalis medius	R	739	34	42	32	6.69	< .001
Precuneus	R	185	12	-66	56	5.97	< .001
Inferiorer Temporalgyrus	L	180	-52	-56	-8	5.22	< .001

Tabelle 4. Darstellung der Messwerte während des fMRT-Experiments für die Strategie „Ablenken“ im Vergleich zu der Strategie „Betrachten“. MNI Koordinaten = Montreal National Institute Koordinatensystem, *T* = T-Test, *p* = P-Wert, unkorrigiert.

Gehirnareal	Seite	Clustergröße	MNI Koordinaten			T	p
			x	y	z		
Mittlerer temporaler Gyrus	R	2097	44	-68	20	6.10	< .001
			40	-44	-16	4.93	< .001
			42	-78	-8	4.69	< .001
Inferiorer frontaler Gyrus	L	2090	-46	16	26	5.91	< .001
			-58	20	8	5.80	< .001
			-44	16	16	5.36	< .001
SMA	L	1777	-2	6	64	7.95	< .001
			-6	24	40	4.24	< .001
			-18	24	44	3.71	< .001
Inferiorer frontaler Gyrus	R	1572	58	32	8	6.29	< .001
			52	32	2	5.71	< .001
			44	18	28	5.34	< .001
Mittlerer okzipitaler Gyrus	L	1160	-40	-76	2	5.02	< .001
			-46	-74	12	5.01	< .001
			-48	-52	16	4.05	< .001
Präzentraler Gyrus	L	400	-38	4	48	4.96	< .001
Superiorer temporaler Gyrus	R	275	46	-36	6	5.01	< .001
			48	-44	8	3.74	< .001
			44	-46	20	3.72	< .001
Mittlerer temporaler Gyrus	L	115	-52	-38	0	3.95	< .001
			-58	-42	6	3.49	< .001

Tabelle 5. Darstellung der Messwerte während des fMRT-Experiments für die Strategie „Neubewerten“ im Vergleich zu der Strategie „Betrachten“. MNI Koordinaten = Montreal National Institute Koordinatensystem, *T* = T-Test, *p* = P-Wert, unkorrigiert.

Zu Hypothese 6:

Der Vergleich der beiden Emotionsregulationsstrategien zeigt eine erhöhte Aktivierung in visuellen Arealen und Arealen des „Default-Mode“-Netzwerkes wie dem medialen präfrontalen Kortex und dem Precuneus während der Strategie „Neubewerten“ (siehe Abbildung 19) und eine erhöhte Aktivierung in Kontroll- und Arbeitsgedächtnisarealen wie dem ACC während der Strategie „Ablenken“ (siehe Abbildung 20 und Tabellen 6 und 7).

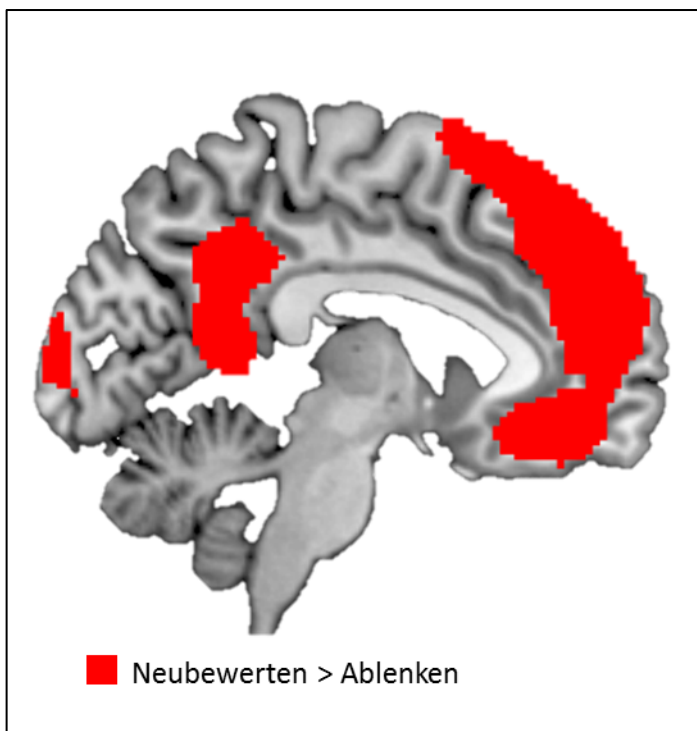


Abbildung 19. Bildliche Darstellung der fMRT-Daten. Dargestellt ist die Strategie „Neubewerten“ im Vergleich zu der Strategie „Ablenken“. Korrigiert für *whole brain* ($p < .05$).

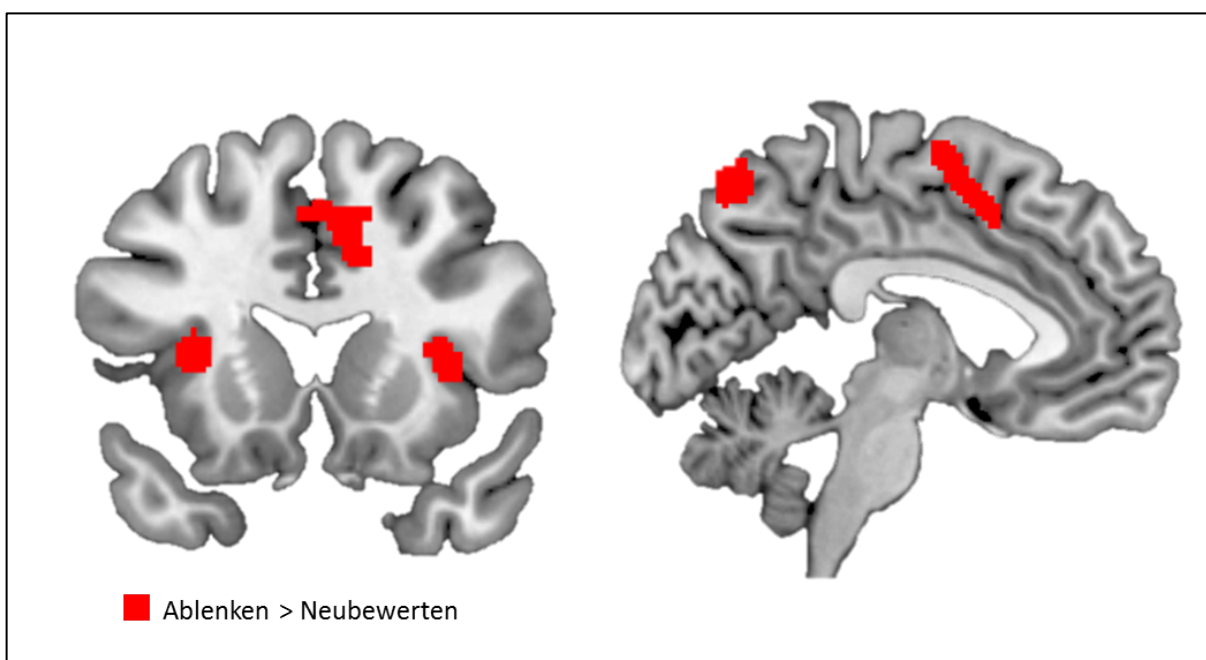


Abbildung 20. Bildliche Darstellung der fMRT-Daten. Dargestellt ist die Strategie „Ablenken“ im Vergleich zur Strategie „Neubewerten“. Korrigiert für *whole brain* ($p < .05$).

Gehirnareal	Seite	Clustergröße	MNI Koordinaten			T	p
			x	y	z		
Inferiorer okzipitaler Gyrus	R	24611	-40	-76	-4	13.04	< .05
			42	-80	-8	12.83	< .05
			40	-60	-12	12.36	< .05
Superiorer frontaler Gyrus	L	8331	-12	48	44	13.30	< .05
			-10	36	54	12.38	< .05
			-8	20	64	12.00	< .05
Mittlerer orbitaler Gyrus	R	1869	38	36	-14	11.49	< .05
			54	32	4	10.30	< .05
			48	34	-10	9.79	< .05
Mittlerer temporaler Gyrus	R	428	54	-6	-20	8.16	< .05

Tabelle 6. Darstellung der Messwerte während des fMRT-Experiments für die Strategie „Neubewerten“ im Vergleich zu der Strategie „Ablenken“. MNI Koordinaten = Montreal National Institute Koordinatensystem, T = T-Test, p = P-Wert, korrigiert für family-wise-errors (FWE).

Gehirnareal	Seite	Clustergröße	MNI Koordinaten			T	p
			x	y	z		
Mittlerer frontaler Gyrus	L	2149	-24	2	58	9.90	< .05
			30	4	60	7.70	< .05
			-4	0	62	7.24	< .05
Inferiorer Parietallappen	L	1951	-42	-42	44	16.10	< .05
			-28	-64	42	7.66	< .05
Supramarginaler Gyrus	R	1153	46	-38	44	12.38	< .05
			38	-58	46	5.14	< .05
Präzentraler Gyrus	L	588	-52	6	14	7.87	< .05
			-44	0	32	7.41	< .05
			-62	6	22	6.75	< .05
Mittlerer frontaler Gyrus	R	528	36	40	32	6.75	< .05
			42	42	24	6.36	< .05
Precuneus	L	268	-10	-68	54	8.51	< .05
Insula	R	166	34	20	6	7.48	< .05
Precuneus	R	118	12	-66	54	7.28	< .05
Insula	L	117	-32	16	8	6,74	< .05

Tabelle 7. Darstellung der Messwerte während des fMRT-Experiments für die Strategie „Ablenken“ im Vergleich zu der Strategie „Neubewerten“. MNI Koordinaten = Montreal National Institute Koordinatensystem, T = T-Test, p = P-Wert, korrigiert für family-wise-errors (FWE).

Zu Hypothese 7:

Die REM-Gruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe bei der Strategie „Betrachten“ von angstausslösenden Bildern im Vergleich zu neutralen Bildern eine erhöhte Aktivierung im Hirnstamm, der mit der Verarbeitung von körperlichem Arousal in Zusammenhang gebracht wird (0, -14, -12, $t_{(140)}=3.76$, $p=.032$) (siehe Abbildung 21).

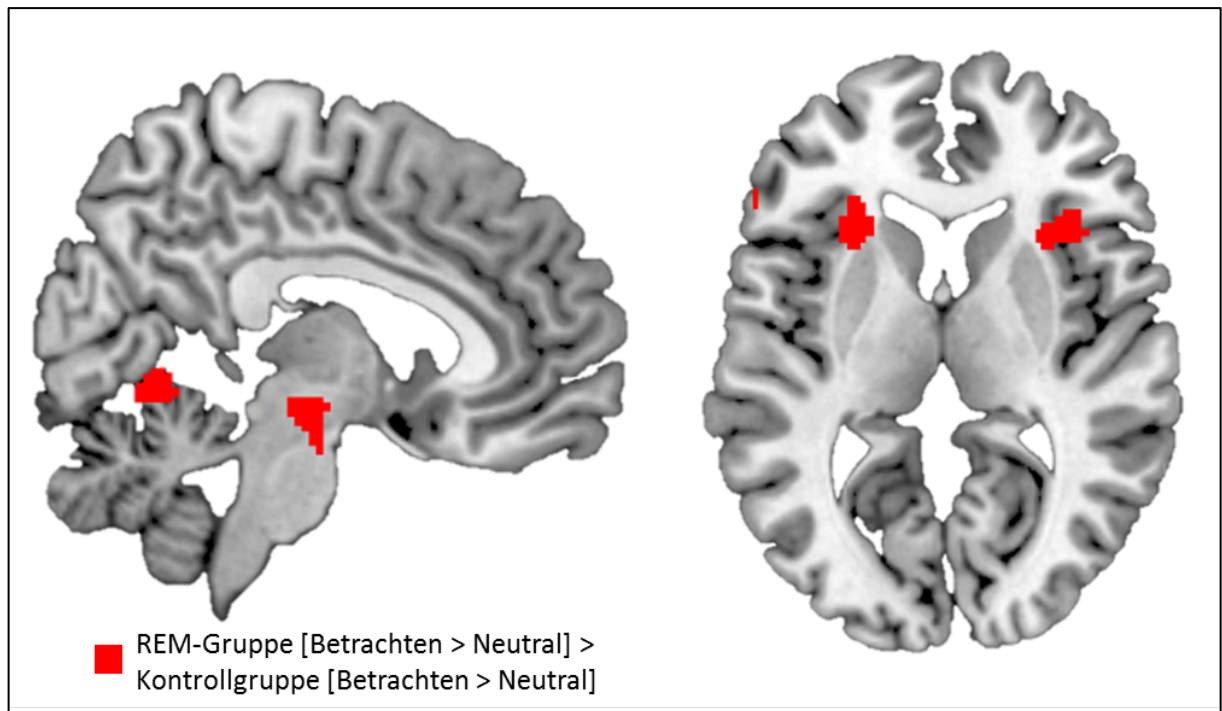


Abbildung 21 Bildliche Darstellung der fMRT-Daten. Dargestellt ist die Strategie „Betrachten“ für REM- und Kontrollgruppe im Vergleich zwischen neutralen und negativen Bildern des IAPS. Unkorrigiert zu Darstellungszwecken ($p<.01$).

Zu Hypothese 9:

Bei der Anwendung der Strategie „Neubewerten“ im Vergleich zur Strategie „Betrachten“ zeigte die REM-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine geringere Aktivierung in den Kontroll- und Arbeitsgedächtnisarealen, die in der Gesamtgruppe während der Strategie „Neubewerten“ aktiviert waren (linke Insula: -28, 18, 16, $t_{(140)}=3.60$, $p=.040$; ACC 10, 34, 12, $t_{(140)}=3.75$, $p=.032$).

7. Diskussion

Die Ergebnisse der Arbeit werden im folgenden Abschnitt zusammengefasst und diskutiert. Dabei wird auf Fehlerquellen eingegangen und die Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf die formulierten Hypothesen diskutiert werden. Ein Ausblick am Ende des Kapitels wird offene Fragen thematisieren und die vorliegende Arbeit bezüglich ihrer Relevanz im Forschungsfeld bewerten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die REM-Schlafphase in ihrer Bedeutung für die Fähigkeit der Emotionsregulation zu untersuchen. Dazu wurden $N=20$ gesunde ProbandInnen mittels fMRT untersucht. Während des fMRT-Experiments mussten die ProbandInnen verschiedene Emotionsregulationsstrategien anwenden. Es wurden dabei sowohl das subjektive Empfinden als auch der BOLD-Kontrast als Korrelat neuraler Aktivierung analysiert und zwischen drei Experimentalgruppen (REM-, SWS-, Kontrollgruppe) verglichen, um so einen spezifischen Effekt des REM-Schlafes nachzuweisen. Es konnte in der vorliegenden Studie ein signifikant geringerer REM-Schlafanteil der REM-Gruppe gegenüber der SWS- und Kontrollgruppe erzielt werden. Frühere Studien konnten zeigen, dass signifikante Effekte ab einem REM-Schlafanteil von $<10\%$ zu erwarten sind (157,158). Diese Schwelle konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht unterschritten werden. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die nachfolgend diskutierten Ergebnisse bei einer deutlicheren REM-Schlaf-Unterdrückung tendenziell stärker ausgeprägt wären.

Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich der aufgestellten Hypothesen separat diskutiert.

Hypothese 1:

Es war festzustellen, dass die Bilder des IAPS erfolgreich zu einer negativen emotionalen Antwort führten. Die ProbandInnen berichteten zum einen über einen negativeren Affekt, zum anderen konnte im fMRT während des Betrachtens angstauslösender Bilder im Vergleich zu neutralen Kontrollbildern über alle Gruppen hinweg eine erhöhte Aktivierung der Amygdala und der Insula festgestellt werden.

Hypothese 2 und 3:

Bezüglich der Emotionsregulationsstrategien war festzustellen, dass die ProbandInnen diese erfolgreich auf die bedrohlichen visuellen Stimuli anwenden konnten. Beide Strategien führten bei allen Gruppen erfolgreich zu einer Verbesserung des subjektiven Empfindens sowie zu einer Reduktion der Aktivierung in der Insula und Amygdala.

Hypothesen 4 und 5:

Beim Anwenden der Strategien „Neubewerten“ und „Ablenken“ im Vergleich zur Strategie „Betrachten“ fand sich eine erhöhte Aktivierung in der bilateralen Insula und in Kontroll- und Arbeitsgedächtnisarealen wie dem ACC. Die Schnittmenge der neuralen Aktivierungen beider Emotionsregulationsstrategien zeigte dementsprechend eine hohe Übereinstimmung zu den bei Ochsner und Gross (8) beschriebenen Korrelaten des Top-Down-Regulationssystems: DBAS (dorsaler PFC, ACC), OBAS (orbitoventraler PFC, ACC) und Bottom-Up-Perzeptionssystemen (Amygdala, visuelle Zentren). Die allgemein vertretenen neuralen Korrelate der Emotionsregulation konnten in der vorliegenden Studie also repliziert werden.

Hypothese 6:

Bei der Strategie „Neubewerten“ konnte im Vergleich zur Bedingung „Ablenkung“ eine Aktivierung in visuellen Arealen und Arealen des Default-Mode-Netzwerks wie dem medialen präfrontalen Kortex und dem Precuneus nachgewiesen werden. Die Aktivierung der visuellen Zentren passt zur mit der Methodik der Strategie: Das präsentierte Bild wurde detailliert betrachtet, um so eine Grundlage zur Neubewertung des Inhaltes zu schaffen. Die visuell gewonnenen Informationen wurden anschließend kognitiv verarbeitet und es wurde dabei auf frühere Erlebnisse zurückgegriffen. Als Folge entstand eine individuelle Interpretation des Bildes, welches eine positivere emotionale Wertigkeit besaß. Die Aktivierung des Default-Mode-Netzwerkes ist hiermit vereinbar. Das Default-Mode-Netzwerk wurde in der Vergangenheit mit einer erhöhten Introspektion und einem ausgeglichenen Affekt in Verbindung gebracht (159–161).

Bei der Strategie „Ablenkung“ zeigte sich im Vergleich zu der Bedingung „Neubewerten“ eine höhere Aktivierung von Kontroll- und Arbeitsgedächtnisarealen

wie dem ACC. Auch dieses Ergebnis ist vereinbar mit den Hypothesen über die Dynamik der Strategie. Die Instruktion an die ProbandInnen lautete, sich bei der Betrachtung des dargestellten Bildes entweder komplexe geometrische Formen vorzustellen oder selbstgestellte Kopfrechenaufgaben zu lösen. Bei diesen Aufgaben wird typischerweise das Arbeitsgedächtnis aktiviert (162).

Hypothese 8:

Zwischen den einzelnen Gruppen stellten sich für die Bedingung „Ablenkung“ keine signifikanten Unterschiede dar. Zur Erklärung kann möglicherweise auf den relativ niedrigen kognitiven Anspruch dieser Strategie verwiesen werden. Während der Ablenkung vollzogen die ProbandInnen Aufgaben, die sie sich selber stellten und die dementsprechend ihre kognitive Leistungsfähigkeit auch nicht überstiegen. Die gleiche Strategie (z.B. von der Zahl 100 kontinuierlich sieben abziehen) konnte zudem auf alle dargebotenen Bilder angewendet werden und bedurfte folglich keiner kognitiv womöglich anspruchsvolleren flexiblen Lösung. Im Gegensatz dazu musste bei der Strategie der Neubewertung bei jedem neuen Bild eine an den spezifischen Inhalt gerichtete Anpassung vorgenommen werden. Diese Studie kann demnach nicht beweisen, dass ein Schlafentzug zu einer Verminderung der Fähigkeit zur „Ablenkung“ führen kann. Es ist jedoch denkbar, dass der notwendige Schwellenwert der zur Einschränkung auch so grundlegender kognitiver Prozesse führt unterschritten werden kann.

Hypothese 7:

Der Vergleich zwischen der REM-Gruppe und der Kontroll-Gruppe zeigte Unterschiede im BOLD-Kontrast bei der Strategie „Betrachten“ von negativen Bildern. Bei der neutralen Betrachtung der Bilder kam es in der REM-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer höheren Hirnstammaktivierung. Die Aktivierung im Hirnstamm ist in der Vergangenheit mit einem körperlichen Arousal assoziiert worden und ist auch in der vorliegenden Studie mit dieser Assoziation vereinbar (163,164). Die Aktivierung deutet auf eine erhöhte Irritabilität hin und spricht für die These, dass der Schlafentzug mit einer erhöhten Vulnerabilität für negative emotionale Reize einhergeht. Da sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der REM- und SWS-Gruppe für diese Bedingung darstellte, kann hiermit keine

Aussage über die spezifische Wirkung des REM-Schlafs getroffen werden, sondern nur im Hinblick auf die Funktion des Schlafes im Allgemeinen.

Hypothese 9:

Während der Anwendung der Strategie „Neubewerten“ wurde in der REM-Gruppe eine geringere Aktivierung in den Kontroll- und Arbeitsgedächtnisarealen nachgewiesen, die in der Gesamtgruppe während des Neubewertens der Stimuli stärker aktiviert waren. Möglicherweise zeigte dieses Aktivierungsmuster die Effekte des selektiven REM-Schlaf-Entzugs. Das neurofunktionelle Korrelat entspräche dabei einer gestörten Top-Down-Regulation, bei welcher der frontale Kortex sowie die Arbeitsgedächtnisareale weniger kompetent darin sind, die Bottom-Up entstandenen emotionalen Inhalte herunter zu regulieren. Dieses Ergebnis ist demnach vereinbar mit der aufgestellten These, dass der REM-Schlaf für die Fähigkeit zur Emotionsregulation relevant ist.

Trotz dieser signifikanten Ergebnisse konnte bei der subjektiven Einschätzung der ProbandInnen in diesen Bedingungen kein Unterschied festgestellt werden. Es ist möglich, dass die in der Bildgebung gezeigten Unterschiede den Schwellenwert einer emotionalen Selbstwahrnehmung unterschritten haben. Möglich ist aber auch, dass andere, von uns unbeobachtete Kompensationsmechanismen die Defizite im Bereich der überprüften Emotionsregulationsstrategien ersetzt haben, sodass die gemessenen Veränderungen sich psychologisch nicht niederschlugen.

Im direkten Vergleich zwischen der SWS-Gruppe und der REM-Gruppe konnte bezüglich der Bedingungen „Betrachten“ und „Neubewerten“ weder mittels BOLD-Kontrast noch in den Verhaltensdaten ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieses Ergebnis kann als Argument gegen die Hypothese gewertet werden, dass der REM-Schlaf-Entzug einen spezifischen Effekt auf die Fähigkeit zur Emotionsregulation besitzt, da der Vergleich zwischen den beiden Schlafentzugsgruppen der spezifischste Test dieser Studie in Bezug auf diese Hypothese war. Allerdings ist die Aussagekraft des negativen Ergebnisses in diesem Fall durch den eingeschränkten REM-Schlafentzug zu relativieren. Die vermuteten Effekte des selektiven REM-Schlafentzugs besitzen wahrscheinlich ein geringes Niveau. Um signifikante Unterschiede im fMRT sichtbar machen zu können, wäre möglicherweise ein stärker ausgeprägter REM-Schlaf-Entzug vonnöten gewesen.

Es kann also festgestellt werden, dass die meisten Hypothesen bestätigt werden konnten. Die siebte Hypothese konnte nur teilweise bestätigt werden. Die REM-Gruppe zeigte zwar signifikante Unterschiede im Aktivierungsmuster, jedoch nicht in einer erhöhten Aktivierung von angstverarbeitenden limbischen Strukturen, sondern in einer verminderten Aktivierung von Kontroll- und Gedächtnisarealen. Es kann vermutet werden, dass die hervorgerufenen Effekte bereits stark genug waren, um eine leichte Dysregulation der Emotionsregulation hervorzurufen, jedoch nicht in einem Ausmaß, das ausreicht hat, um das limbische System nachweislich zu stören.

Auch die neunte Hypothese konnte nur im Vergleich zur Kontrollgruppe, nicht aber im Vergleich zur SWS-Gruppe nachgewiesen werden. Es besteht die Möglichkeit, dass hier die Unterdrückung der REM-Schlafphase nicht ausgeprägt genug war, um den spezifischen Einfluss des REM-Schlafs nachweisbar zu machen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass es keinen spezifischen Effekt des REM Entzugs gibt.

Zusammenfassend konnte diese Studie weitere Hinweise dafür liefern, dass ein gesunder Schlaf für die Fähigkeit zur Emotionsregulation notwendig ist. Die Gruppen, denen Schlafstadien entzogen wurden, gaben zum einen eine erhöhte emotionale Reaktivität auf negative Stimuli an, zum anderen konnte die Bildgebung eine korrespondierende Aktivitätserhöhung in emotionsverarbeitenden Arealen nachweisen. Ein spezifischer Effekt des REM-Schlafes konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind mit den Ergebnissen früherer Studien vereinbar, die eine gestörte Emotionsregulation nach allgemeinem Schlafentzug nachgewiesen haben (124,165,166). Zukünftige Studien, die der nach wie vor offenen Frage des Einflusses des REM-Schlafes auf die Fähigkeit zur Emotionsregulation nachgehen wollen sollten die fast vollständige Unterdrückung des REM-Schlafes sicherstellen. Es ist zu empfehlen, die VersuchsleiterInnen diesbezüglich in den Seminaren der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) zu schulen (167).

Die Frage nach dem Einfluss des REM-Schlafes bleibt weiterhin eine so kontroverse wie interessante Thematik. Ein belastbarer Nachweis des spezifischen Einflusses des REM-Schlafes auf die Emotionsregulation wäre eine der seltenen

konkreten Anhaltspunkte für seine psychologisch wie neurofunktionell schwer fassbare Funktion. Trotz der methodischen Hürden ist es technisch gut möglich, die Grundlagen für eine neurofunktionelle Testung zu legen und nachfolgende Studien können sich diesen Umstand gut nutzbar machen.

8. Literaturverzeichnis

1. Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* [Internet]. 2005 Jun [cited 2015 May 21];14(2):123–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910510>
2. Walker MP, Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Apr 17];57:139–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16318592>
3. Chuah LYM, Chee MWL. Functional neuroimaging of sleep deprived healthy volunteers and persons with sleep disorders: a brief review. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. 2008 Aug [cited 2015 May 21];37(8):689–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797563>
4. Dement, W, Fisher C. Experimental Interference with the sleep cycle. *Can Psychiatr Assoc J* [Internet]. 1963 Dec [cited 2015 May 21];257:400–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14102057>
5. Greenberg R, Pillard R, Pearlman C. The effect of dream (stage REM) deprivation on adaptation to stress. *Psychosom Med* [Internet]. 1972 Jan [cited 2015 May 21];34(3):257–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4338295>
6. Gross JJ. The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Rev Gen Psychol* [Internet]. 1998 [cited 2015 May 21];2(3):271–99. Available from: <http://brainimaging.waisman.wisc.edu/~perlman/0903-EmoPaper/EmergingEmoRegGrossJ1998a.pdf>
7. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2005 May [cited 2012 Mar 1];9(5):242–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15866151>
8. Gross JJ. *Handbook of Emotion Regulation* [Internet]. 2nd ed. Gross JJ, editor. Guilford Press; 2009. 654 p. Available from: http://www.amazon.de/gp/product/1462520731/ref=pd_lpo_sbs_dp_ss_1?pf_rd_p=556245207&pf_rd_s=lpo-top-stripe&pf_rd_t=201&pf_rd_i=1606233548&pf_rd_m=A3JWKAKR8XB7XF&pf_rd_r=1D7FWG8HVR607BXQQXNX
9. Giuliani NR, McRae K, Gross JJ. The up- and down-regulation of amusement: experiential, behavioral, and autonomic consequences. *Emotion* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Sep 17];8(5):714–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4138973&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Frijda NH. The laws of emotion. *Am Psychol* [Internet]. 1988 [cited 2015 May 21];43(5):349–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3389582>
11. Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2014 Apr 30];63(6):577–86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2483789&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. James W. *The Principles of Psychology, Volumes I and II*. 1st ed. Cambridge, MA: Harvard University Press;
13. Murray EA. The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2007 Dec [cited 2015 Jan 31];11(11):489–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17988930>
14. Maren S. Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory. *Trends Neurosci* [Internet]. 1999 Dec [cited 2015 May 21];22(12):561–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10542437>
15. Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learn Mem* [Internet]. 2001 Jan [cited 2015 Apr 18];8(5):229–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584069>
16. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2005 Sep [cited 2014 Dec 5];6(9):691–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16136173>
17. Schoenbaum G, Takahashi Y, Liu T-L, McDannald MA. Does the orbitofrontal cortex signal value? *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 May 21];1239:87–99. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3530400&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Bush G, Luu P, Posner M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2000 Jun [cited 2015 Mar 28];4(6):215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10827444>
19. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* [Internet]. 1998 May 1 [cited 2015 Apr 23];280(5364):747–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9563953>
20. McRae K, Hughes B, Chopra S, Gabrieli JDE, Gross JJ, Ochsner KN. The neural bases of distraction and reappraisal. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2010

- Feb;22(2):248–62. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19400679>
21. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* [Internet]. 1969 Jun [cited 2015 Jun 24];26(6):644. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469469900212>
 22. Halász P. Arousals without awakening--dynamic aspect of sleep. *Physiol Behav* [Internet]. 1993 Oct [cited 2015 Jun 25];54(4):795–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8248359>
 23. Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2015 Jun 3];8:d878–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700074>
 24. De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2003 Oct [cited 2015 Jun 25];7(5):423–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14573378>
 25. Colgin LL. Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Jun 8];21(3):467–74. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3578407&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Wikimedia. Schlafphasen [Internet]. 2015 [cited 2015 May 24]. Available from: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schlafstadien_einer_nacht.png
 27. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* [Internet]. 1953 Sep 4 [cited 2015 Mar 27];118(3062):273–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13089671>
 28. Noreika V, Valli K, Lahtela H, Revonsuo A. Early-night serial awakenings as a new paradigm for studies on NREM dreaming. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2015 Jun 25];74(1):14–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596384>
 29. Pagel JF. Non-dreamers. *Sleep Med* [Internet]. 2003 May [cited 2015 May 25];4(3):235–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14592328>
 30. Morrison AR, Sanford LD, Ross RJ. The amygdala: a critical modulator of sensory influence on sleep. *Biol Signals Recept* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Jun 30];9(6):283–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025335>

31. McCarley RW, Winkelman JW, Duffy FH. Human cerebral potentials associated with REM sleep rapid eye movements: links to PGO waves and waking potentials. *Brain Res* [Internet]. 1983 Sep 12 [cited 2015 May 21];274(2):359–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6626965>
32. Chase MH, Morales FR. The atonia and myoclonia of active (REM) sleep. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 1990 Jan [cited 2015 Jun 25];41:557–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1968326>
33. Xi MC, Morales FR, Chase MH. The motor inhibitory system operating during active sleep is tonically suppressed by GABAergic mechanisms during other states. *J Neurophysiol* [Internet]. 2001 Oct [cited 2015 Jun 25];86(4):1908–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600650>
34. Scammell TE, Willie JT, Guilleminault C, Siegel JM. A consensus definition of cataplexy in mouse models of narcolepsy. *Sleep* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Jun 25];32(1):111–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2625315&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. Lai YY, Siegel JM. Pontomedullary glutamate receptors mediating locomotion and muscle tone suppression. *J Neurosci* [Internet]. 1991 Sep [cited 2015 Jun 25];11(9):2931–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1679125>
36. Lai YY, Siegel JM. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. *J Neurosci* [Internet]. 1990 Aug [cited 2015 Jun 25];10(8):2727–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388085>
37. Lai YY, Siegel JM. Medullary regions mediating atonia. *J Neurosci* [Internet]. 1988 Dec [cited 2015 Jun 25];8(12):4790–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2904495>
38. Kodama T, Lai YY, Siegel JM. Enhancement of acetylcholine release during REM sleep in the caudomedial medulla as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* [Internet]. 1992 May 15 [cited 2015 Jun 25];580(1-2):348–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1504813>
39. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2015 Jun 25];20(8):533–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229049>
40. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Jun 25];65(7):927–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892588>

41. Siegel JM. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* [Internet]. 2001 Nov 2 [cited 2015 May 21];294(5544):1058–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11691984>
42. Smith C. Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2001 Dec [cited 2015 Apr 9];5(6):491–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531156>
43. Lavie P, Pratt H, Scharf B, Peled R, Brown J. Localized pontine lesion: nearly total absence of REM sleep. *Neurology* [Internet]. 1984 Jan [cited 2015 May 21];34(1):118–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6537835>
44. Vetrugno R, Alessandria M, D'Angelo R, Plazzi G, Provini F, Cortelli P, et al. Status dissociatus evolving from REM sleep behaviour disorder in multiple system atrophy. *Sleep Med* [Internet]. 2009 Feb [cited 2015 May 21];10(2):247–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18396457>
45. Rasch B, Pommer J, Diekelmann S, Born J. Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci* [Internet]. 2009 Apr [cited 2015 May 21];12(4):396–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836440>
46. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jul 10];93(2):681–766. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3768102&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
47. Arnulf I, Sastre JP, Buda C, Jouvet M. Hyperoxia increases paradoxical sleep rhythm in the pontine cat. *Brain Res* [Internet]. 1998 Oct 5 [cited 2015 Jun 27];807(1-2):160–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9757024>
48. Genzel L, Dresler M, Wehrle R, Grözinger M, Steiger A. Slow wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. *Sleep* [Internet]. 2009 Mar;32(3):302–10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2647784&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Oleksenko A, Mukhametov L, Polyakova I, Supin A, Kovalzon V. Unihemispheric sleep deprivation in bottlenose dolphins. *J Sleep Res* [Internet]. 1992 Mar [cited 2015 Jun 27];1(1):40–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607024>
50. Floyd JA, Janisse JJ, Jenuwine ES, Ager JW. Changes in REM-sleep percentage over the adult lifespan. *Sleep* [Internet]. 2007 Jul [cited 2015 Jun 30];30(7):829–36. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1978369&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

51. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello M V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2015 Mar 11];27(7):1255–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15586779>
52. Busby K, Pivik RT. Failure of high intensity auditory stimuli to affect behavioral arousal in children during the first sleep cycle. *Pediatr Res* [Internet]. 1983 Oct [cited 2015 May 21];17(10):802–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6634244>
53. Wauquier A. Aging and changes in phasic events during sleep. *Physiol Behav* [Internet]. 1993 Oct [cited 2015 May 21];54(4):803–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8248360>
54. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* [Internet]. 1982 Jan [cited 2015 May 21];17(4):319–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7187776>
55. Prinz PN, Peskind ER, Vitaliano PP, Raskind MA, Eisdorfer C, Zemcuznikov N, et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1982 Feb [cited 2015 May 9];30(2):86–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7199061>
56. Prinz PN. Sleep Patterns in the Healthy Aged: Relationship With Intellectual Function. *J Gerontol* [Internet]. 1977 Mar 1;32 (2):179–86. Available from: <http://geronj.oxfordjournals.org/content/32/2/179.abstract>
57. Bonnet MH, Rosa RR. Sleep and performance in young adults and older normals and insomniacs during acute sleep loss and recovery. *Biol Psychol* [Internet]. 1987 Oct [cited 2015 Jun 25];25(2):153–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3502753>
58. Carskadon MA, Dement WC. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept Mot Skills* [Internet]. 1979 Apr [cited 2015 Jun 25];48(2):495–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/461051>
59. Kollar EJ, Namerow N, Pasnau RO, Naitoh P. Neurological findings during prolonged sleep deprivation. *Neurology* [Internet]. 1968 Sep [cited 2015 May 22];18(9):836–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5693677>
60. Kollar EJ, Slater GR, Palmer JO, Doctor RF, Mandell AJ. Stress in subjects undergoing sleep deprivation. *Psychosom Med* [Internet]. Jan [cited 2015 Jun

- 25];28(2):101–13. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5930959>
61. Dement W. The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* [Internet]. 1958 May [cited 2015 May 21];10(2):291–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13548075>
62. Gottesmann C. What the cerveau isolé preparation tells us nowadays about sleep-wake mechanisms? *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 1988 Jan [cited 2015 May 21];12(1):39–48. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3287241>
63. Slósarska M, Zernicki B. Sleep-waking cycle in the cerveau isolé cat. *Arch Ital Biol* [Internet]. 1973 Jun [cited 2015 May 21];111(2):138–55. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843820>
64. User P, Gioanni H, Gottesmann C. Intermediate stage of sleep and acute cerveau isolé preparation in the rat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* [Internet]. 1980 Jan [cited 2015 May 21];40(2):521–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7424600>
65. Siegel JM, Manger PR, Nienhuis R, Fahringer HM, Pettigrew JD. The echidna *Tachyglossus aculeatus* combines REM and non-REM aspects in a single sleep state: implications for the evolution of sleep. *J Neurosci* [Internet]. 1996 May 15 [cited 2015 May 21];16(10):3500–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627382>
66. Siegel J. Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften* [Internet]. 2004 Aug [cited 2015 Jun 30];91(8):355–65. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278215>
67. Shao Y, Lei Y, Wang L, Zhai T, Jin X, Ni W, et al. Altered resting-state amygdala functional connectivity after 36 hours of total sleep deprivation. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 May 27];9(11):e112222. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4221616&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
68. Yoo S-S, Gujar N, Hu P, Jolesz F a, Walker MP. The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol* [Internet]. 2007 Oct 23;17(20):R877–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956744>
69. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2008 Sep;6(3):235–53. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2687936&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

70. Curtis a L, Lechner SM, Pavcovich L a, Valentino RJ. Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracoerulear microinfusion of corticotropin-releasing factor: effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 1997 Apr;281(1):163–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9103494>
71. Aston-Jones G, Shipley MT, Chouvet G, Ennis M, van Bockstaele E, Pieribone V, et al. Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. *Prog Brain Res* [Internet]. 1991 Jan [cited 2014 Oct 5];88:47–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1687622>
72. Curtis AL, Pavcovich LA, Grigoriadis DE, Valentino RJ. Previous stress alters corticotropin-releasing factor neurotransmission in the locus coeruleus. *Neuroscience* [Internet]. 1995 Mar [cited 2014 Oct 5];65(2):541–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7777167>
73. Valentino RJ, Foote SL, Page ME. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1993 Oct 29 [cited 2014 Oct 5];697:173–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7903030>
74. Y Takeuchi, H Kimura, T Matsuura TY and YS. Distribution of Serotonergic Neurons in the Central Nervous System : *J Histochem Cytochem* [Internet]. 1983;31(181). Available from: http://www.researchgate.net/profile/Yoshihiro_Takeuchi/publication/16858391_Distribution_of_serotonergic_neurons_in_the_central_nervous_system_a_peroxidase-antiperoxidase_study_with_anti-serotonin_antibodies/links/0046351a3eedb36df3000000.pdf
75. Gurevich E V, Joyce JN. Comparison of [3H]Paroxetine and [3H]Cyanoimipramine for Quantitative Measurement of Serotonin Transporter Sites in Human Brain. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. American College of Neuropsychopharmacology; 1996 May;14(5):309–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00139-5](http://dx.doi.org/10.1016/0893-133X(95)00139-5)
76. Hajós M, Richards C., Székely A., Sharp T. An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat. *Neuroscience* [Internet]. 1998 Jun [cited 2014 Oct 5];87(1):95–108. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452298001572>
77. Arango V, Underwood MD, Boldrini M, Tamir H, Kassir SA, Hsiung S, et al. Serotonin 1A Receptors, Serotonin Transporter Binding and Serotonin Transporter mRNA Expression in the Brainstem of Depressed Suicide Victims. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. American College of Neuropsychopharmacology; 2001 Dec;25(6):892–903. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00310-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00310-4)

78. Mongeau R, Blier P, de Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res Brain Res Rev* [Internet]. 1997 Apr [cited 2014 Oct 5];23(3):145–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164669>
79. Stutzmann GE, McEwen BS, LeDoux JE. Serotonin modulation of sensory inputs to the lateral amygdala: dependency on corticosterone. *J Neurosci* [Internet]. 1998 Nov 15 [cited 2014 Oct 5];18(22):9529–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801389>
80. Serotonerges System [Internet]. [cited 2015 Jun 1]. Available from: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/82/Serotonergic_neurons.svg/758px-Serotonergic_neurons.svg.png
81. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2002 Oct [cited 2014 Jul 10];6(5):341–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S108707920190200X>
82. Rodin EA, Luby ED, Gottlieb JS. The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* [Internet]. 1962 Aug [cited 2015 May 22];14:544–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14493115>
83. Hobson JA. Sleep: physiologic aspects. *N Engl J Med* [Internet]. 1969 Dec 11 [cited 2015 May 22];281(24):1343–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4311243>
84. Poe GR, Walsh CM, Bjorness TE. Cognitive neuroscience of sleep. *Prog Brain Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 May 13];185:1–19. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4180265&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
85. Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res* [Internet]. 2000 Dec [cited 2015 May 22];9(4):335–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11123521>
86. Drummond SPA, Brown GG, Salamat JS, Gillin JC. Increasing task difficulty facilitates the cerebral compensatory response to total sleep deprivation. *Sleep* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2015 May 22];27(3):445–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164897>
87. Lim J, Choo W-C, Chee MWL. Reproducibility of changes in behaviour and fMRI activation associated with sleep deprivation in a working memory task. *Sleep* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 May 22];30(1):61–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17310866>

88. Romeijn N, Verweij IM, Koeleman A, Mooij A, Steimke R, Virkkala J, et al. Cold hands, warm feet: sleep deprivation disrupts thermoregulation and its association with vigilance. *Sleep* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 May 22];35(12):1673–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3490360&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
89. Horne JA. A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. *Biol Psychol* [Internet]. 1978 Sep [cited 2015 May 22];7(1-2):55–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/747719>
90. Fiorica V, Higgins EA, Iampietro PF, Lategola MT, Davis AW. Physiological responses of men during sleep deprivation. *J Appl Physiol* [Internet]. 1968 Feb [cited 2015 May 22];24(2):167–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5637679>
91. Akerstedt T, Palmblad J, de la Torre B, Marana R, Gillberg M. Adrenocortical and gonadal steroids during sleep deprivation. *Sleep* [Internet]. 1980 Jan [cited 2015 May 22];3(1):23–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6781027>
92. Fröberg JE. Twenty-four-hour patterns in human performance, subjective and physiological variables and differences between morning and evening active subjects. *Biol Psychol* [Internet]. 1977 Jun [cited 2015 May 22];5(2):119–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/884171>
93. Goh VH, Tong TY, Lim CL, Low EC, Lee LK. Effects of one night of sleep deprivation on hormone profiles and performance efficiency. *Mil Med* [Internet]. 2001 May [cited 2015 May 22];166(5):427–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11370208>
94. Zeitzer JM, Duffy JF, Lockley SW, Dijk D-J, Czeisler CA. Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 May 22];30(11):1437–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2082092&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
95. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* [Internet]. 2008 Sep [cited 2015 Apr 23];9 Suppl 1:S23–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929315>
96. Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Apr 29];6(6):341–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16459757>
97. Gary KA, Winokur A, Douglas SD, Kapoor S, Zaugg L, Dinges DF. Total sleep deprivation and the thyroid axis: effects of sleep and waking activity. *Aviat*

- Space Environ Med [Internet]. 1996 Jun [cited 2015 May 22];67(6):513–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8827131>
98. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, et al. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest* [Internet]. 1994 May [cited 2015 May 22];93(5):1930–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=294300&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
99. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Sep 18 [cited 2015 May 22];166(16):1756–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983055>
100. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation. *Semin Neurol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2015 Mar 15];25(01):117–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798944>
101. Whitney P, Hinson JM. Measurement of cognition in studies of sleep deprivation. *Prog Brain Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jun 25];185:37–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075232>
102. Killgore WDS. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Jun 3];185:105–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075236>
103. McCoy JG, Strecker RE. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Sep 20];96(4):564–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3614362&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
104. Harrison Y, Horne JA. One night of sleep loss impairs innovative thinking and flexible decision making. *Organ Behav Hum Decis Process* [Internet]. 1999 May [cited 2015 Apr 15];78(2):128–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10329298>
105. Samkoff JS, Jacques CH. A review of studies concerning effects of sleep deprivation and fatigue on residents' performance. *Acad Med* [Internet]. 1991 Nov [cited 2015 May 22];66(11):687–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1747181>
106. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2005 Oct [cited 2015 Jun 27];66(10):1254–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259539>
107. Benedetti F, Smeraldi E. Neuroimaging and genetics of antidepressant response to sleep deprivation: implications for drug development. *Curr Pharm Des*

- [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Jun 27];15(22):2637–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689334>
108. Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* [Internet]. 1997 Apr [cited 2015 Feb 27];20(4):267–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9231952>
 109. Zohar D, Tzischinsky O, Epstein R, Lavie P. The effects of sleep loss on medical residents' emotional reactions to work events: a cognitive-energy model. *Sleep* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 May 22];28(1):47–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15700720>
 110. Franzen PL, Siegle GJ, Buysse DJ. Relationships between affect, vigilance, and sleepiness following sleep deprivation. *J Sleep Res* [Internet]. 2008 Mar [cited 2015 May 20];17(1):34–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3107826&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 111. Killgore WDS, Kahn-Greene ET, Lipizzi EL, Newman RA, Kamimori GH, Balkin TJ. Sleep deprivation reduces perceived emotional intelligence and constructive thinking skills. *Sleep Med* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015 Feb 26];9(5):517–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765011>
 112. Huck NO, McBride SA, Kendall AP, Grugle NL, Killgore WDS. The effects of modafinil, caffeine, and dextroamphetamine on judgments of simple versus complex emotional expressions following sleep deprivation. *Int J Neurosci* [Internet]. 2008 Apr [cited 2015 May 22];118(4):487–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322858>
 113. Killgore WDS, McBride SA. Odor identification accuracy declines following 24 h of sleep deprivation. *J Sleep Res* [Internet]. 2006 Jun [cited 2015 May 22];15(2):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16704564>
 114. McKenna BS, Dickinson DL, Orff HJ, Drummond SPA. The effects of one night of sleep deprivation on known-risk and ambiguous-risk decisions. *J Sleep Res* [Internet]. 2007 Sep [cited 2015 May 22];16(3):245–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716272>
 115. Killgore WDS, Killgore DB, Day LM, Li C, Kamimori GH, Balkin TJ. The effects of 53 hours of sleep deprivation on moral judgment. *Sleep* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 May 22];30(3):345–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425231>
 116. Wagner U, Fischer S, Born J. Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep. *Psychosom Med* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2012 Aug 1];64(4):627–34.

Available from:

<http://www.psychosomaticmedicine.org/cgi/doi/10.1097/01.PSY.0000021940.35402.51>

117. Gujar N, McDonald SA, Nishida M, Walker MP. A role for rem sleep in recalibrating the sensitivity of the human brain to specific emotions. *Cereb cortex* [Internet]. 2011 Jan [cited 2011 Jun 29];21(1):115–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3000566&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
118. Wagner U, Gais S, Born J. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem* [Internet]. Jan [cited 2015 May 22];8(2):112–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=311359&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
119. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP. REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex* [Internet]. 2009 May [cited 2015 May 22];19(5):1158–66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2665156&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
120. Pace-Schott EF, Shepherd E, Spencer RMC, Marcello M, Tucker M, Propper RE, et al. Napping promotes inter-session habituation to emotional stimuli. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;95(1):24–36.
121. Spoomaker VI, Schröter MS, Andrade KC, Dresler M, Kiem S a, Goya-Maldonado R, et al. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on fear extinction recall and prediction error signaling. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2011 Aug 8 [cited 2012 Mar 7];00(May):1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21826762>
122. Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain* [Internet]. 1997 Jul [cited 2015 Apr 19];120 (Pt 7:1173–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236630>
123. Maquet P, Péters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* [Internet]. 1996 Sep 12 [cited 2015 Apr 23];383(6596):163–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774879>
124. Rosales-Lagarde A, Armony JL, Del Río-Portilla Y, Trejo-Martínez D, Conde R, Corsi-Cabrera M. Enhanced emotional reactivity after selective REM sleep deprivation in humans: an fMRI study. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Jul 24];6(June):25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3376727&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

125. Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009 Mar [cited 2013 Mar 4];1156:168–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338508>
126. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* [Internet]. 2004 Jun 10 [cited 2015 May 22];42(5):855–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182723>
127. Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R. Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2015 May 22];102(7):2626–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=548968&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
128. Walker BMP. Rem, dreams and emotional brain homeostasis. *Neuroscience* [Internet]. 2009;3(3):442–3. Available from: http://walkerlab.berkeley.edu/reprints/Walker_REM-Emotion_FiN_2010.pdf
129. Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2002 Sep [cited 2014 May 27];3(9):679–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209117>
130. Westermann S, Paulus FM, Müller-Pinzler L, Krach S. Elaborative encoding during REM dreaming as prospective emotion regulation. *Behav Brain Sci* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Jun 29];36(6):631–3; discussion 634–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304773>
131. Wagner V, Müller JL, Sommer M, Klein HE, Hajak G. [Changes in the emotional processing in depressive patients: a study with functional magnetoresonance tomography under the employment of pictures with affective contents]. *Psychiatr Prax* [Internet]. 2004 Nov [cited 2015 May 21];31 Suppl 1:S70–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570508>
132. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR. 9210741. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2003 Mar 15 [cited 2015 May 21];53(6):494–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644354>
133. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* [Internet]. 2002 Jun [cited 2014 Jul 9];16(2):331–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12030820>
134. Adolphs R. The biology of fear. *Curr Biol* [Internet]. 2013 Jan 21 [cited 2015 May 22];23(2):R79–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3595162&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

135. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2002 Apr [cited 2015 May 21];12(2):169–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015233>
136. Feinstein JS, Adolphs R, Damasio A, Tranel D. The human amygdala and the induction and experience of fear. *Curr Biol* [Internet]. 2011 Jan 11 [cited 2015 Apr 29];21(1):34–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3030206&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
137. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2001 May [cited 2015 May 12];935:107–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11411161>
138. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* [Internet]. 1995 Feb [cited 2015 Apr 22];118 (Pt 1:279–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7895011>
139. Mak AKY, Hu Z-G, Zhang JX, Xiao Z-W, Lee TMC. Neural correlates of regulation of positive and negative emotions: an fmri study. *Neurosci Lett* [Internet]. 2009 Jun 26 [cited 2015 May 21];457(2):101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429172>
140. Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Moore GJ, Uhde TW, Tancer ME. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2015 Mar 22];57(3):210–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691521>
141. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 May 11];3(10):1049–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11017179>
142. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, et al. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1997 Jul [cited 2015 May 21];154(7):918–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9210741>
143. Lamm C, Batson CD, Decety J. The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2007 Jan [cited 2015 May 20];19(1):42–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17214562>
144. Sabatinelli D, Lang PJ, Bradley MM, Flaisch T. The neural basis of narrative imagery: emotion and action. *Prog Brain Res* [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 May 21];156:93–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015076>

145. Kjaer TW, Nowak M, Lou HC. Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *Neuroimage* [Internet]. 2002 Oct [cited 2015 May 21];17(2):1080–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377180>
146. Lou HC, Luber B, Crupain M, Keenan JP, Nowak M, Kjaer TW, et al. Parietal cortex and representation of the mental Self. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 Apr 27 [cited 2015 Apr 21];101(17):6827–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=404216&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
147. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* [Internet]. 2006 Mar [cited 2014 Jul 10];129(Pt 3):564–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399806>
148. Lundstrom BN, Petersson KM, Andersson J, Johansson M, Fransson P, Ingvar M. Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic memory: activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *Neuroimage* [Internet]. 2003 Dec [cited 2015 May 21];20(4):1934–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14683699>
149. Sheppes G, Scheibe S, Suri G, Gross JJ. Emotion-regulation choice. *Psychol Sci* [Internet]. 2011 Nov [cited 2013 Aug 6];22(11):1391–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960251>
150. IAPS [Internet]. [cited 2015 May 25]. Available from: <http://csea.phhp.ufl.edu/Media.html>
151. Bild einer aggressiven Hundes [Internet]. [cited 2015 Jun 30]. Available from: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/Mad_dog.jpg
152. Bild einer Tasse [Internet]. [cited 2015 Jun 30]. Available from: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e1/Tasse_Gr_99.jpg
153. Mikels J a, Fredrickson BL, Larkin GR, Lindberg CM, Maglio SJ, Reuter-Lorenz P a LB-M. Emotional category data on images from the International Affective Picture System. *Behav Res Methods* [Internet]. 2005 Nov;37(4):626–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1808555&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
154. Presentation 11.0, Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA [Internet]. [cited 2015 Jun 30]. Available from: https://www.neurobs.com/menu_presentation/menu_features/features_overview
155. SPM [Internet]. [cited 2015 May 25]. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>

156. SPSS Inc. PASW Statistics for Windows, Chicago: SPSS Inc. [Internet]. [cited 2015 May 25]. Available from: <http://www-01.ibm.com/software/de/analytics/spss/>
157. Morgenthaler J, Wiesner CD, Hinze K, Abels LC, Prehn-Kristensen A, Göder R. Selective REM-sleep deprivation does not diminish emotional memory consolidation in young healthy subjects. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 May 22];9(2):e89849. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3937423&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
158. Endo T, Roth C, Landolt HP, Werth E, Aeschbach D, Achermann P, et al. Selective REM sleep deprivation in humans: effects on sleep and sleep EEG. *Am J Physiol* [Internet]. 1998 Apr [cited 2015 May 22];274(4 Pt 2):R1186–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9575987>
159. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Jul 10];1124:1–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400922>
160. Zhang S, Li CR. Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *Neuroimage* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2015 Jan 28];59(4):3548–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3288461&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
161. Horn A, Ostwald D, Reisert M, Blankenburg F. The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage* [Internet]. 2014 Nov 15 [cited 2015 May 22];102 Pt 1:142–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099851>
162. Dörfel D, Lamke J-P, Hummel F, Wagner U, Erk S, Walter H. Common and differential neural networks of emotion regulation by Detachment, Reinterpretation, Distraction, and Expressive Suppression: a comparative fMRI investigation. *Neuroimage* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2015 Mar 11];101:298–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993897>
163. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* [Internet]. 2007 Aug 2 [cited 2014 Jul 10];55(3):377–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678852>
164. Lebron-Milad K, Abbs B, Milad MR, Linnman C, Rougemont-Bücking A, Zeidan MA, et al. Sex differences in the neurobiology of fear conditioning and extinction: a preliminary fMRI study of shared sex differences with stress-arousal circuitry. *Biol Mood Anxiety Disord* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 May 22];2(1):7. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3416700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

165. Baum KT, Desai A, Field J, Miller LE, Rausch J, Beebe DW. Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 May 12];55(2):180–90. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4047523&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
166. Kahn M, Sheppes G, Sadeh A. Sleep and emotions: bidirectional links and underlying mechanisms. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 Mar 26];89(2):218–28. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711996>
167. Veranstaltungen der DGSM [Internet]. [cited 2015 May 25]. Available from:
http://www.dgsm.de/veranstaltungen_bub.php

9. Anhänge

9.1 Ethikantrag

Der Ethikantrag mit dem Titel „Einfluss selektiver Schlafphasen-Deprivation auf Emotionsregulations-Prozesse und deren neurale Korrelate“ wurde am 02.05.2012 mit der Nummer Az: 86/12 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Philipps-Universität Marburg bewilligt.

9.2 Probandenaufklärung

Sehr geehrter Proband, sehr geehrte Probandin,

Wir bitten Sie um Teilnahme an der oben genannten Studie zum Thema **„Einfluss selektiver Schlafphasen-Deprivation auf Emotionsregulations-Prozesse und deren neurale Korrelate“**.

In diesem Informationsblatt geben wir Ihnen im Folgenden Hintergrundinformationen zur Studie, beschreiben die geplanten Untersuchungen, klären über mögliche Risiken auf, beschreiben den Umgang mit sog. „Zufallsbefunden“, konkretisieren den Umgang mit den erhobenen Daten und nennen abschließend Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.

(1) Informationen zur geplanten Studie:

Diese Untersuchung findet im Rahmen einer Studie zum Thema „Einfluss von Schlaf auf den Umgang mit Gefühlen“ statt. Mittels einer Untersuchung im Kernspintomographen (fMRT) sollen die neuronalen Netzwerke dargestellt werden, die für die Verarbeitung und Regulation verschiedener Emotionen zuständig sind. Durch Erfassung und Veränderung von Schlafparametern wird der Einfluss von des Schlafens auf diese neuronalen Netzwerke untersucht. Es werden zwei Kernspintomographie-Messungen und zwei polysomnografische Messungen (im Schlaflabor) innerhalb von ca. 36 Stunden stattfinden. Die polysomnografischen Messungen dauern jeweils eine Nacht (22h-7h), die Kernspintomographie-Messung jeweils ca. 60 Minuten. Während der Messungen werden Sie jeweils eine Aufgabe bearbeiten, welche wir Ihnen vorher genau erklären

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig, Sie können jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen daraus

Nachteile entstehen. Als Aufwandsentschädigung erhalten Sie von uns pauschal 100 € für die folgende Untersuchung.

(2) Hiermit bitten wir Sie um Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

1. Klinische und neuropsychologische Untersuchung
2. Polysomnografische Messung im Schlaflabor (nachts)
3. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen
4. Polysomnografische Messung im Schlaflabor mit Verhinderung des Eintritts in bestimmte Schlafphasen durch Wecken mit lauten Tönen (nachts)
5. Erneute funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

1. Klinische Untersuchung und neuropsychologische Untersuchung:

Vor Einschluss in die Untersuchung findet eine neuropsychologische Testung statt, bei der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen sowie die allgemeine Intelligenz („IQ-Test“) mittels verschiedener kleiner Aufgaben untersucht werden. Zudem werden einige Fragebögen zum Umgang mit Emotionen und zur Schlafqualität bearbeitet. Diese Untersuchung wird insgesamt ca. 30 Minuten dauern.

2. Polysomnografische Messung im Schlaflabor (nachts)

Sie verbringen die Nacht in einem Einzelzimmer im Schlaflabor. Während der Nacht werden verschiedene physiologische Daten erhoben (Elektroenzephalografie, Elektrokardiografie, Elektromyografie, Elektrookulografie). Zu diesem Zweck werden Ihnen abends von geschultem Personal Elektroden an verschiedenen Stellen Ihres Körpers angebracht (Kopf, Gesicht, Oberkörper, Wade). Zudem findet nachts zur Überwachung eine Videoübertragung von Ihrem Zimmer in einen Kontrollraum statt. Am nächsten Morgen gegen acht Uhr werden die Sensoren wieder entfernt.

3. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen:

Die Aufgaben werden wir Ihnen - sofern Sie der Untersuchung zustimmen - natürlich ausführlich und anhand von Beispielen erklären und Sie können Sie ausreichend üben. Eventuell aufkommende Fragen können wir jederzeit klären. Kurz gefasst, sehen die Untersuchungen im Kernspintomographen folgendermaßen aus:

Experiment 1.

Sie sind Teilnehmer in einem virtuellen Ballwerfspiel und haben während des Spiels immer die Möglichkeit zu entscheiden, wem Sie einen Ball zuwerfen wollen, sofern Sie den Ball besitzen. Es gibt dabei drei virtuelle Mitspieler, die auch jeweils entscheiden können, wem sie den Ball zuwerfen wollen. Im Anschluss an jeden Ballwurfblock werden Sie gebeten, anzugeben, wie Ihr Gefühl ist. Insgesamt gibt es 30 Ballwurfblöcke. Die erste Messung im Kernspintomographen wird insgesamt ca. 20 Minuten dauern.

Experiment 2.

Hier haben Sie die Aufgabe, verschiedenste Bilder zu betrachten und anschließend einzuschätzen, wie stark Ihr Arousal/Aufregung während der Betrachtung der Bilder war. Insgesamt gibt es 60 Bildpräsentationen. Die zweite Messung im Kernspintomographen wird ebenfalls insgesamt ca. 20 Minuten dauern.

4. Polysomnografische Messung im Schlaflabor mit Verhinderung des Eintritts in bestimmte Schlafphasen durch Wecken mit lauten Tönen (nachts)

Nach der MRT-Messung werden Sie vom Versuchsdurchführer zum Schlaflabor begleitet und dort erneut gegen 21h mit den Messsensoren versehen. Während dieser Nacht werden Sie beim Eintritt in bestimmte Schlafphasen (REM-Schlaf oder Schlafphasen 3&4) durch ein Geräusch geweckt. Auf diese Weise wird nur eine bestimmte Schlafphase unterdrückt, während die anderen relativ unbeeinträchtigt durchlaufen werden. Welche Schlafphase verhindert wird, entscheidet das Los und wird Ihnen am Ende der Untersuchung mitgeteilt.

5. Erneute funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

Am nächsten Morgen werden Sie vom Versuchsdurchführer zurück zum MRT-Scanner gebracht und nehmen an einer funktionellen MRT-Messung teil, die der unter Punkt 3 entspricht. Es folgen Abschlussgespräch und Auszahlung der Aufwandsentschädigung.

Sie erhalten für Ihre Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung von 100 €.

(3) Ablauf der Kernspintomographieuntersuchung und mögliche Gefahren

Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lässt sich die Durchblutung des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Diese Veränderungen ergeben spezifische Muster, je nachdem, welche Sinnesreize oder Vorstellungen die Versuchsperson während der Messung innerlich verarbeitet. Auf diese Weise können unterschiedliche Funktionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Man spricht hier von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).

Ablauf der Untersuchung: In dieser Untersuchung werden Sie gebeten, Töne, Geräusche, Sprache oder Bilder zu verarbeiten. Um bei den Messungen im Gehirn verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist Ihre Kooperationsbereitschaft erforderlich.

Sie liegen während der Untersuchung auf einem Tisch, der Sie mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineinführt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen, ähnlich einem Helm, um Ihren Kopf gelegt.

Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen, die von elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrühren. Um deren Einfluss gering zu halten, tragen Sie einen Kopfhörer. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen Sie einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können.

Mögliche Gefahren: Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie basiert auf mehr als 20 Jahren Erfahrung und wird täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch metallische Gegenständen oder Stoffe mit magnetischen Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden. Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B.

Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper haben.

Risiken unabhängig von den Genannten sind bislang nicht bekannt. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen fMRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten.

Wir möchten sie allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

(4) Umgang mit Zufallsbefunden

Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder oder eine neurologische Befundung der Polysomnografien im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik finden daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern oder Polysomnografien Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neurologische oder neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen, würde Sie der Versuchsleiter persönlich darüber informieren und Ihnen eine fachärztlich neurologische oder neuro-radiologische Diagnostik empfehlen. Falls Sie über einen Zufallsbefund nicht informiert werden wollen, stellt dies ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

(5) Datenschutz

Ihre personenbezogenen Daten werden unter Verwendung eines Pseudonyms maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Das Pseudonym besteht aus einer fortlaufenden Zahl, die keine Rückschlüsse auf Ihre Person erlaubt. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung und setzt vor Teilnahme an der Studie Ihre freiwillige Einwilligung voraus.

(6) Ausschlusskriterien

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch,

„Spirale“) im oder am Körper haben. Frauen, die schwanger sind, werden nicht als Probandinnen zugelassen. Probanden, die nicht über mögliche Zufallsbefunde informiert werden wollen, können ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben

Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probandeninformation gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder oder eine neurologische Befundung der Polysomnogramme im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern oder Polysomnogrammen Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neurologische oder neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Ich willige hiermit ein, als Proband an dem Forschungsvorhaben, „Reliabilität und Stabilität neuronaler Aktivierungen bei Emotionsinduktion“ teilzunehmen.

VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum:

Uhrzeit:

Ort:

Unterschrift:

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum:

Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:

9.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Sören Krach, der mich mit großem Einfühlungsvermögen und persönlichem Engagement über die gesamte Dauer der Arbeit motiviert und unterstützt hat. Ich danke ferner Dipl.-Psych. Laura Müller-Pinzler, die mich mit viel Geduld und pädagogischem Gespür bei der Datenanalyse betreut hat. Dr. Stefan Westermann im Besonderen, aber auch Dr. Karl Kesper, Petra Mayr, Tareq Naji, Dipl.-Psych. Lilian Weber und Maria Gassmann danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente im Schlaflabor.

Für die Chance des Medizinstudiums und dieser Promotion danke ich meiner Familie, die mich in guten Zeiten meinen Weg finden ließ und in schlechten Zeiten die richtigen Worte fand.

9.4 Lebenslauf

Konrad Adrian Whittaker
*24.05.1988 in Bad Dürkheim

Ausbildung

Seit August 2015	Assistenzarzt für Neurologie <i>Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Freiburg</i>
Juni 2015	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung <i>Philipps-Universität Marburg</i>
2014 - 2015	Student im Praktischen Jahr <i>Chirurgische Klinik, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg</i> <i>Neurologische Klinik, Unispital Zürich</i> <i>Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden</i>
April 2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung <i>Philipps-Universität Marburg</i>
Juli –Dezember 2013	Forschungsaufenthalt <i>AG James J. Gross, Stanford University, CA, USA</i>
2010 - 2013	Famulaturen <i>Tropenmedizin, Forensische Psychiatrie, Allgemeinmedizin,</i> <i>Intensivmedizin</i>
September 2010	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung <i>Philipps-Universität Marburg</i>
2009	Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes
2008 - 2015	Studium der Humanmedizin <i>Philipps-Universität Marburg</i>
2008	Abitur <i>German Swiss International School, Hong Kong, S.A.R. China</i>