

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Münte

**Einfluss von Schlaf und Schlafentzug auf die  
Gedächtniskonsolidierung von erlernten  
Blicksprüngen zu erinnerten Blickzielen  
(„Memory-Sakkaden“)**

**Inauguraldissertation**

Zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
-Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von  
Judith Bethke  
aus Senftenberg  
Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen
  2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Alvarez-Fischer
- Tag der mündlichen Prüfung: 18.08.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 18.08.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

---

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
1. Einleitung.....	1
1.1 Gedächtnis.....	1
1.1.1 Gedächtniseinteilungen.....	2
1.1.2 Gedächtnismodelle.....	3
1.2 Das sakkadische System.....	4
1.2.1 Sakkadeneigenschaften.....	5
1.3 Sakkadengenerierung und kortikale Steuerung.....	6
1.3.1 Kortikale Kontrolle von Memory-Sakkaden.....	8
1.4 Gedächtnisleistung in Abhängigkeit von Memorierungszeiten.....	9
1.5 Schlaf und Schlafentzug.....	10
1.5.1 Schlaf.....	11
1.5.2 Schlafentzug.....	11
1.5.3 Gedächtnisbildung und Schlaf.....	11
1.6 Fragestellung.....	12
2. Methoden.....	14
2.1. Probanden.....	14
2.2 Versuchsaufbau.....	14
2.2.1 Okulomotoriklabor.....	14
2.2.2 Schlaflabor.....	15
2.2.3 Datengewinnung.....	15
2.3 Versuchsdesign.....	17
2.3.1 Schlafbedingung.....	17
2.3.2 Wachbedingung.....	17
2.4 Sakkadentest.....	18
2.4.1 Prosakkaden Paradigma.....	18
2.4.2 Antisakkaden Paradigma.....	19
2.4.3 Memory-Sakkaden Paradigma.....	20
2.5 Sakkadentraining.....	21
2.6 Auswertung des Sakkadentests.....	22
2.6.1 Memory-Sakkaden.....	23
2.7 Auswertung des Sakkadentraining.....	23
2.8 Auswertung des Schlafes.....	23

---

3. Ergebnisse .....	25
3.1 Zielgenauigkeit (Gain) .....	25
3.2 Ergebnisse Latenz .....	27
3.3 Ergebnisse im Studienvergleich.....	30
4. Diskussion .....	32
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung.....	32
4.1.1 Gain .....	32
4.1.2 Latenz.....	32
4.2. Diskussion der Ergebnisse bezogen auf die Hypothesen .....	33
4.2.1 Der Gain in Abhängigkeit von der Memorierungszeit .....	33
4.2.2 Zielgenaue Sakkaden (stabiler Gain) nach Schlafentzug .....	35
4.2.3 Latenz und Memorisierung.....	38
4.2.4 „normalisierte“ Latenz nach einer Erholungsnacht.....	40
4.2.5 Langzeiteffekte der Latenz und Zielgenauigkeit nach 4 Wochen.....	40
4.3 Limitationen der vorliegenden Studie .....	42
4.4 Ausblick und Ideen für weitere Studien.....	43
5. Zusammenfassung .....	44
6. Literaturverzeichnis.....	46
7. Danksagung.....	53
8. Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
9. Veröffentlichungen .....	54

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
Ag/AgCl	Silber/Silberchlorid
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ANT	Attention Network Test
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
DMN	Default Mode Netzwerk
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrooculogramm
FEF	Frontales Augenfeld
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HF	Hippocampale Formation
IPL	Inferiorer Parietaler Lappen
IPS	Intraparietaler Sulcus
MRF	Mesenzephalische Retikuläre Formation
MTL	Mittlerer Temporaler Lappen
PCS	Präcentraler Sulcus
PEF	Parietales Augenfeld
PHC	Parahippocampaler Cortex
PPRF	Paramediane Pontine Retikulärformation
PRC	Perirhinaler Cortex
REM	Rapid Eye Movements
riMLF	Rostraler Interstitieller Kern des Fasciculus Longitudinalis Medialis
SC	Colliculus Superior
SEF	Supplementäres Augenfeld
SRT	Saccadic Reaction Time

---

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 vereinfachte Darstellung des Gedächtnismodells nach Squire und Zola 19962</i>	
<i>Abbildung 2 Arbeitsgedächtnismodell modifiziert nach Baddeley 2003.....</i>	<i>3</i>
<i>Abbildung 3 Beteiligte Strukturen der Sakkadengenerierung und kortikalen Kontrolle; schwarze Pfeile zeigen exzitatorische Wege, rote Pfeile inhibitorische Wege ausgehend von den Basalganglien nach Klein und Ettinger 2019; PEF: parietales Augenfeld, IPL: inferiorer parietaler Lappen, FEF: frontales Augenfeld, SEF: supplementäres Augenfeld, DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Cortex.....</i>	<i>7</i>
<i>Abbildung 4 Schematischer Versuchsaufbau im Okulomotoriklabor .....</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 5 Elektrodenposition (grau) für diese Studie nach dem 10-20-System .....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 6 Schematischer Versuchsaufbau, nach 4 Wochen Wechsel der Bedingungen (Cross-Over Design).....</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 7 Prosakkaden Paradigma.....</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 8 Antisakkaden Paradigma .....</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 9 Memory-Sakkaden Paradigma .....</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 10 Beispiel Hypnogramm.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 11 Zielgenauigkeit (Gain) der ersten Sakkade nach Memorierungszeit und Trainingsart. Initiale Pre-Test-Messung der Probanden. A) Aufteilung nach Studie (Trainingsart/Ableitemethode), B) z-transformierte Werte, beide Studien zusammen. Lange Memorierungszeiten (25-30s): in beiden Ableitemethoden verringert sich die Zielgenauigkeit der Memory-Sakkade.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 12 Zielgenauigkeit (Gain) in Abhängigkeit von Messzeitpunkt, Memorierung und Schlaf/Schlafentzug; A) verringerter Gain bei Memorierungszeit 25-30s, B) keine Interaktionen .....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 13 Latenz der ersten Memory-Sakkade in Abhängigkeit der Memorierungszeit mit signifikanter Reduktion bei 15-20 s (beide Studien zusammen) .....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 14 A) Latenzen der Memory-Sakkaden mit Haupteffekt der Memorierungszeit (gepoolt über die Messzeitpunkte und die Gruppen Schlaf/Schlafentzug, B) verlängerte Latenzen nach einer Nacht Schlafentzug (gepoolt über die Memorierungszeiten) .....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 15 Latenzen im 4-Wochen- Follow-Up .....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 16 Interquartil-Differenzen der ersten Pre-Test-Messung.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 17 Vergessenskurve nach Ebbinghaus .....</i>	<i>41</i>

---

## 1. Einleitung

Erstmals konnten Jenkins und Dallenbach 1924 experimentell nachweisen, dass Lerninhalte besser behalten werden, wenn danach geschlafen wurde (Jenkins & Dallenbach, 1924). Es wurde postuliert, dass Schlaf eine aktive Rolle in der Konsolidierung des motorischen Gedächtnisses spielt (Stickgold, 2005). Der gedächtniskonsolidierende Effekt von Schlaf betrifft besonders das prozedurale und deklarative Gedächtnis (Diekelmann & Born, 2010).

Sakkadische Augenbewegungen eignen sich besonders für die Untersuchung unbewusster motorischer Lernvorgänge im Schlaf, da sie sich sehr präzise messen lassen und dann vergleichend nach Schlaf bzw. Schlafentzug analysiert werden können. Als besonders einfache Augenbewegungen gelten hier die reflexiven Sakkaden zu einem Blickziel (Prosakkaden). Die schlafgebundene Gedächtnisleistung soll in der vorliegenden Arbeit mit sogenannten Memory-Sakkaden untersucht werden. Memory-Sakkaden sind „Gedächtnis-Sakkaden“, also rasche Blicksprünge zu einem erinnerten, vormals kurz präsentierten Blickziel hin. Memory-Sakkaden sind insgesamt weniger gut untersucht als andere Sakkaden, da das Versuchsdesign und vor allem aber die Durchführung deutlich zeitaufwändiger ist als bei anderen reflexiven sakkadischen Tests zu vorhandenen Blickzielen.

Im Folgenden sollen zunächst Gedächtnismodelle und die Gedächtnisbildung dargestellt werden. Anschließend wird auf die neuronale Kontrolle des Sakkadensystems eingegangen. Ein kurzer Überblick über die aktuelle schlafgebundene Gedächtnisforschung, fokussiert auf sakkadische Augenbewegungen, führt zu den Fragestellungen.

### 1.1 Gedächtnis

*„Gedächtnis verbindet die zahllosen Einzelphänomene zu einem Ganzen, und wie unser Leib in unzählige Atome zerrieben müsste, wenn nicht die Attraktion der Materie ihn zusammenhielte, so zerfiele ohne die bindende Macht des Gedächtnisses unser Bewusstsein in so viele Splitter, als es Augenblicke zählt.“*  
(Hering, 1870)

### 1.1.1 Gedächtniseinteilungen

Eine Einteilung des Gedächtnisses ist entlang der Zeitachse möglich: Ultrakurz-, Kurz- und Langzeitgedächtnis. Das Ultrakurzzeitgedächtnis speichert Wahrnehmungseindrücke für einen Zeitraum von Millisekunden. Das Kurzzeitgedächtnis umfasst eine Zeitspanne von 20-40 s. Anschließend werden die Informationen ins Langzeitgedächtnis übertragen oder nicht weiterverarbeitet und „vergessen“. Das Langzeitgedächtnis ist bezüglich der Dauer und Speicherkapazität unbegrenzt. Das ganze Leben lang können dort neue Informationen aufgenommen und gespeichert werden, ohne dass die alten und vorhandenen Informationen gelöscht werden (Squire & Zola, 1996).

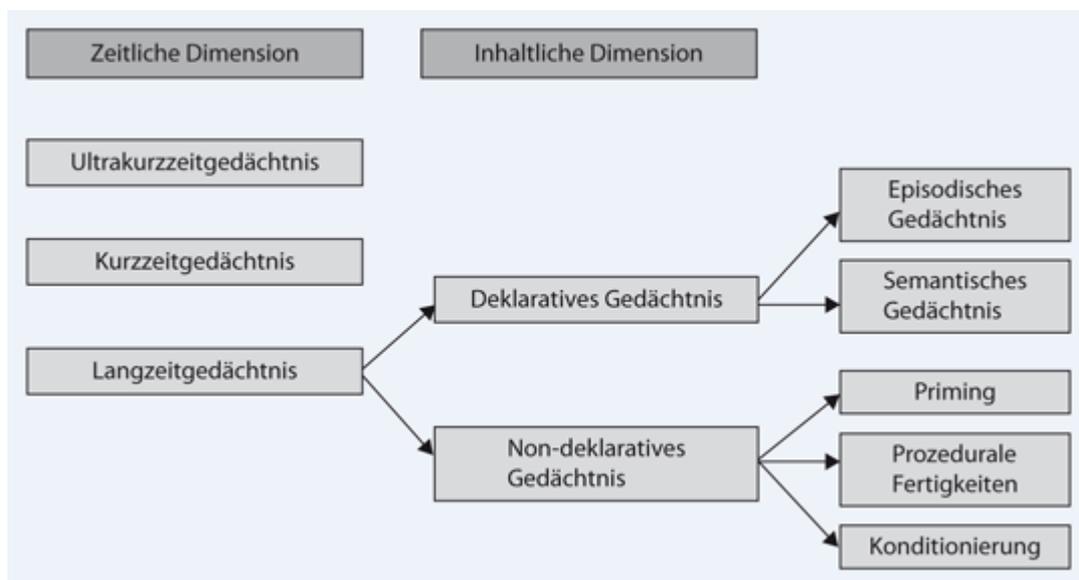


Abbildung 1 vereinfachte Darstellung des Gedächtnismodells nach Squire und Zola 1996

Neben der Einordnung von Gedächtnisprozessen entlang der Zeitachse, erfolgt bei dem Langzeitgedächtnis die Kategorisierung zusätzlich auf Basis der Inhalte in ein deklaratives und ein non-deklaratives Gedächtnis. Diese lassen sich wiederum unterteilen in ihre Subsysteme (Squire & Zola, 1996) (Abb.1).

Das deklarative Gedächtnis ist ein explizites Gedächtnis. Es umfasst bewusst verfügbares Wissen, das im Laufe des Lebens erworben wurde. Es teilt sich in ein episodisches Gedächtnis-Subsystem und in ein semantisches Gedächtnis-Subsystem. Die deklarative Gedächtnisbildung wird im Allgemeinen mit den Arealen des Hippocampus und Neokortex in Verbindung gebracht.

Das non-deklarative Gedächtnis ist vor allem ein implizites Gedächtnissystem und lässt sich wiederum in drei weitere Gedächtnis-Subsysteme unterteilen: Das prozedurale Gedächtnis (zum Beispiel das Erlernen motorischer Fähigkeiten, wie hier in der Studie vorliegend), Priming (Wiedererkennungsleistung für Informationen) und Konditionierungsvorgänge (Piosczyk, Kloepfer, Riemann, & Nissen, 2009).

### 1.1.2 Gedächtnismodelle

1967 erstellten Atkinson und Shiffrin ein Drei-Stufen-Modell. In diesem ersten Mehrspeichermodell werden zunächst Informationen getrennt nach visuellen, auditorischen, somatosensorischen, olfaktorischen und gustatorischen Kanälen im sensorischen Register verarbeitet, bevor sie von dort aus ins Kurzzeitgedächtnis gelangen und später ins Langzeitgedächtnis überführt werden (Atkinson & Shiffrin, 1968). Diese vereinfachte Darstellung ist überholt. Der Begriff des Kurzzeitgedächtnisses wird oft gleichgesetzt mit dem Begriff des Arbeitsgedächtnisses, wobei sie sich inhaltlich unterscheiden. Das Arbeitsgedächtnis ist in der Lage, Inhalte nicht nur zu speichern, sondern auch mit ihnen zu arbeiten.

Zum Arbeitsgedächtnis gehören nach Baddeley sowohl die auditiven (phonologische Schleife) als auch die visuell-räumlichen (visuell-räumlicher Notizblock) Elemente. Diese werden durch eine zentrale Exekutive koordiniert (Abb. 2). Diese voneinander getrennten mentalen Subsysteme gestatten es uns, Bilder und Wörter gleichzeitig zu verarbeiten (Stangl, 2018).

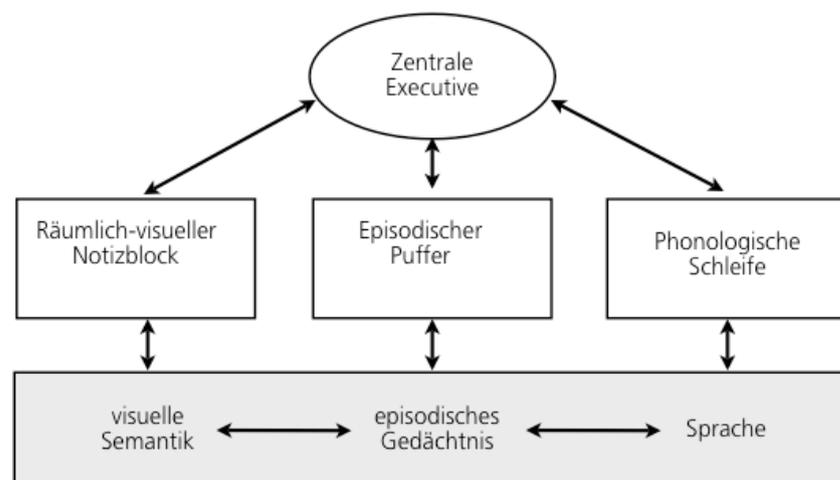


Abbildung 2 Arbeitsgedächtnismodell modifiziert nach Baddeley 2003

Die zentrale Exekutive stellt die Hauptstruktur des Modells dar. Sie erfüllt drei Aufgaben: Erstens das Verarbeiten aller Informationen, die sich nicht eindeutig zu einem der beiden vorherigen Subsysteme zuordnen lassen. Zweitens die Verbindung zum Langzeitgedächtnis und drittens die Aufmerksamkeit zu fokussieren. Aufgrund der Komplexität der Aufgaben wurde das Modell des Arbeitsgedächtnisses um den episodischen Puffer erweitert. Er wird von der zentralen Exekutiven gesteuert und stellt eine zusätzliche Speicherkomponente dar. Informationen aus den beiden anderen Komponenten werden integriert und zusammengefügt. Somit stellt der episodische Puffer eine Schnittstelle zum Langzeitgedächtnis dar (Baddeley, 2003).

Bei einer ausschließlich auf den Lerninhalten basierenden Gedächtnistheorie unterscheidet man drei Verarbeitungsweisen: rasches Lernen von flexiblen Verknüpfungen, langsames Lernen von rigiden Verknüpfungen und rasches Lernen von Einzelinformationen. Als anatomisches Korrelat dienen hierbei der Hippocampus und Neocortex für rasches Lernen von flexiblen Verknüpfungen. Das langsame Lernen von rigiden Verknüpfungen findet im Neocortex und im Kleinhirn statt, hingegen das rasche Lernen von Einzelinformationen im parahippocampalen Gyrus und Neocortex erfolgt. Für alle drei Arten ist dabei unerheblich, ob dies bewusst oder unbewusst geschieht. Somit wird der Hippocampus auch für unbewusstes Lernen in Betracht gezogen. Wie man etwas lernt und wo es gespeichert wird, wird über den Lerninhalt entschieden, unabhängig vom Bewusstsein (Henke, 2010).

## 1.2 Das sakkadische System

Sakkaden sind die schnellsten Bewegungen des Körpers. Ziel einer Sakkade ist es, dass retinale Bild eines Objektes auf die Fovea centralis zu bringen. Während einer Sakkade wird die Verarbeitung der visuellen Information unterdrückt, die Informationsverarbeitung erfolgt erst während der Fixationsphasen. Die mittlere Dauer für die Verarbeitung von visuellen Informationen beträgt etwa 300 ms, d.h. pro Sekunde finden etwa 3 Fixationsphasen statt (Kömpf & Heide, 1998).

Die Auslösung einer Sakkade kann willentlich beeinflusst werden, während der Durchführung der Sakkade kann die Bewegung nur in sehr geringem Maße verändert werden (Straumann & Henn, 1998). Die in dieser Studie untersuchten

Memory-Sakkaden gehören zur Gruppe der Willkürsakkaden. Die Willkürsakkaden werden durch die bewusste Aufmerksamkeitswendung zu einem Ort ausgelöst.

### 1.2.1 Sakkadeneigenschaften

Eine Sakkade kann anhand von 4 Merkmalen charakterisiert werden: Geschwindigkeit, Zielgenauigkeit, Dauer und Reaktionszeit (Latenz).

#### *Geschwindigkeit*

Die Geschwindigkeit von Augenbewegungen wird angegeben in Winkelgrad pro Sekunde ( $^{\circ}/s$ ). Die maximale Geschwindigkeit einer Sakkade „Peak Velocity“ beträgt beim gesunden Menschen zwischen  $100^{\circ}$  und  $600^{\circ}$  pro Sekunde (Kömpf & Heide, 1998) und kann nicht willkürlich gesteuert werden (Leigh & Zee, 2006). Geschwindigkeit und Amplitude einer Sakkade stehen in einem besonderen Verhältnis zueinander. Nach Bahill et al. bezeichnet man dieses Verhältnis als „Main Sequence“. Je größer eine Amplitude ist, desto höher wird ihre Maximalgeschwindigkeit (Bahill, Clark, & Stark, 1975). Diese lineare Abhängigkeit gilt bis zu einer Amplitudengröße von  $< 20^{\circ}$ . Bei  $> 20^{\circ}$  nähert sich die Geschwindigkeit asymptotisch einem Wert von  $500^{\circ}/s$ . Die Main Sequence Beziehung gilt heute als Standard zur Klassifizierung von sakkadischen Augenbewegungen (Leigh & Zee, 2006).

#### *Zielgenauigkeit*

Während Augenbewegungsmessungen im Labor bedient man sich eines Quotienten gebildet aus Amplitude der Sakkade zur Amplitude des bewegten Blickziels. Dieser Wert wird „Gain“ genannt. Im Idealfall ist der Gain 1 und die Sakkade trifft genau ihr Ziel. Der Gain ist somit ein Maß für die Genauigkeit. Ist der Gain  $< 1$  ist die Sakkade hypometrisch, ist der Gain  $> 1$  hypermetrisch (Leigh & Zee, 2006).

#### *Dauer*

Die Dauer einer Sakkade ist annähernd linear proportional zu ihrer Amplitude. Das gilt für Sakkaden mit Amplituden von  $1^{\circ}$  -  $50^{\circ}$ . Die Dauer einer Sakkade ist genauso

wie die Geschwindigkeit nicht willkürlich beeinflussbar (Leigh & Zee, 2006). Durchschnittlich dauert eine Sakkade 30-120 ms (Kömpf & Heide, 1998).

### *Reaktionszeit*

Die Reaktionszeit bis zum Beginn der Sakkade wird Latenz oder sakkadische Reaktionszeit (Saccadic Reaction Time = SRT) genannt. Eine typische Sakkade (reflexive Pro-Sakkade) hat eine Latenz von 180 - 220 ms (Straumann und Henn, 1998). Motivation und Aufmerksamkeit spielen eine wichtige Rolle. Einen weiteren Einfluss auf die Latenz hat die zeitliche Präsentation des Blickziels. Die Latenz ist länger, wenn der Fixierpunkt (Nullpunkt) noch leuchtet, während das Blickziel (Target) in der Peripherie bereits aufleuchtet (Overlap-Paradigma). Hingegen ist die Latenz kürzer, wenn der Fixierpunkt erlischt, bevor der Zielpunkt aufleuchtet. Ein unter solcher Bedingung dargebotenes Blickziel nennt man „Gap Stimulus“. Unter einem Gap-Paradigma konnten Sakkaden mit den kürzesten Latenzen beobachtet werden, „Gap-Effect“ (Saslow, 1967). Sakkaden mit einer Latenz um 100 ms werden als „Express-Sakkaden“ bezeichnet (Fischer & Boch, 1983). Express-Sakkaden treten am häufigsten auf, wenn die Lücke (Gap) um 200ms beträgt (Mayfrank, Mobashery, Kimmig, & Fischer, 1986).

### 1.3 Sakkadengenerierung und kortikale Steuerung

Sakkadische Augenbewegungen werden vor allem durch ein Netzwerk frontaler und parietaler Hirnareale kontrolliert (Gaymard, Ploner, Rivaud, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1998). Fischer postulierte 1986 zur Generierung einer Sakkade ein Drei-Schleifen-Modell bestehend aus Berechnung, Entscheidungsprozess und Lösen der Aufmerksamkeit vom Fixierpunkt. Danach folgt dann die Berechnung der Sakkade und letztlich die motorische Antwort (Fischer, 1986).

Diese Theorie wurde in den letzten Jahren immer wieder erneuert bzw. erweitert. Deubel verfasste 1994 eine Übersicht aller bei der Generierung sakkadischer Augenbewegungen beteiligten zentralnervösen Strukturen. Visuelle Informationen können somit über mindestens vier verschiedene Wege zu den okulomotorischen Zentren im Hirnstamm gelangen. Der Colliculus superior (SC) ist dabei eine der wichtigsten Schaltstellen für die Generierung sakkadischer Augenbewegungen (Deubel, 1994).

2003 veröffentlichten Pierrot-Deseilligny et al. eine Arbeit in der drei Hirnareale eine zentrale Rolle in der Sakkadengenerierung spielen: Das parietale Augenfeld (PEF), lokalisiert im intraparietalen Sulcus, das supplementäre Augenfeld (SEF), lokalisiert im oberen Teil des paracentralen Sulcus und das frontale Augenfeld (FEF), lokalisiert an der Grenze zwischen dem superioren frontalen Sulcus und dem präcentralen Sulcus (Pierrot-Deseilligny et al., 2003).

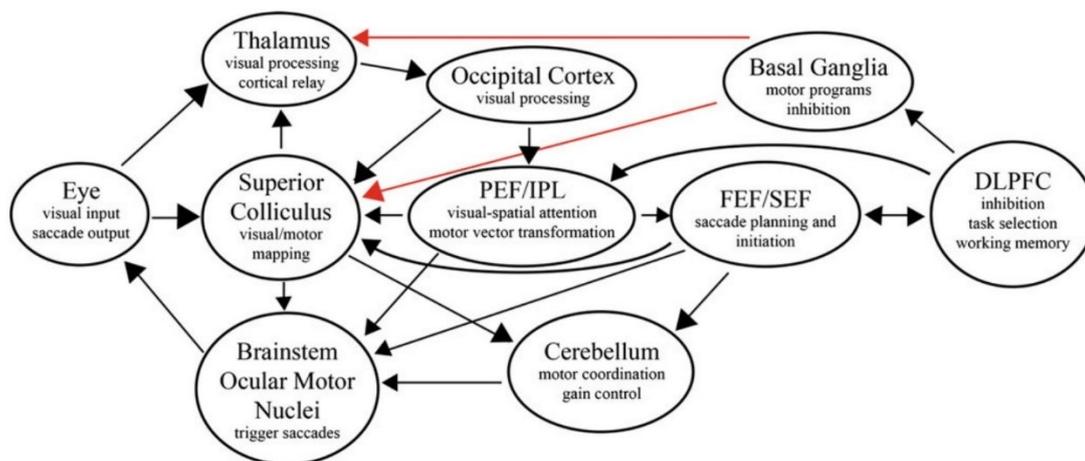


Abbildung 3 Beteiligte Strukturen der Sakkadengenerierung und kortikalen Kontrolle; schwarze Pfeile zeigen exzitatorische Wege, rote Pfeile inhibitorische Wege ausgehend von den Basalganglien nach Klein und Ettinger 2019; PEF: parietales Augenfeld, IPL: inferiorer parietaler Lappen, FEF: frontales Augenfeld, SEF: supplementäres Augenfeld, DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Cortex

2019 veröffentlichten Klein und Ettinger eine aktualisierte schematische Abbildung der Sakkadengenerierung und kortikalen Kontrolle (Abb. 3) (Klein & Ettinger, 2019).

Die wichtigste kortikale Region für willkürliche sakkadische Augenbewegungen ist das FEF. Es hat eine direkte Verbindung zur paramedianen pontinen Retikulärformation (PPRF) und zum rostralen interstitiellem Kern des Fasciculus longitudinalis medialis (riMLF) im Hirnstamm (Köpf & Heide, 1998). Eine weitere Verbindung besteht zum Colliculus superior – eine direkte und eine indirekte. Die direkte Aktivierung einer größeren Burst-Neuronen-Gruppe, ein sog. „Bewegungsfeld“, korreliert exakt mit Amplitude und Richtung der Sakkade (Straumann & Henn, 1998). Indirekt bestehen inhibitorische Projektionsfasern vom FEF über die Basalganglien zum SC (Gaymard, Ploner, Rivaud, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1998). Das PEF ist in der Lage, visuell getriggerte Sakkaden zu initiieren. Die Projektionen laufen dann direkt über den SC zur PPRF (Köpf & Heide, 1998). Auch eine fMRT Studie konnte zeigen, dass während einer Aufgabe

mit Memory-Sakkaden diese kortikalen Areale ebenfalls besonders aktiv sind (Anderson et al., 1994). Ähnliches konnte in einer neueren fMRT Studie nachgewiesen werden, allerdings für ein Antisakkaden Paradigma. Hier zeigten sich das frontale und supplementäre Augenfeld, der parietale präfrontale Cortex sowie der anteriore cinguläre Cortex besonders aktiv (Pierce & McDowell, 2016).

### 1.3.1 Kortikale Kontrolle von Memory-Sakkaden

Neben den Arealen zur Generierung von Sakkaden bedarf es Strukturen, die Sakkaden auch hemmen, speichern bzw. modifizieren können. Das ist der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) als räumliches Arbeitsgedächtnis, die Hippocampusregion als zeitliches Gedächtnis und der posteriore parietale Cortex (PPC) außerhalb des PEF als Zentrum für visuomotorische Integration und Raumorientierung (Kömpf & Heide, 1998). Pierrot-Deseilligny et al. stellten den Ablauf eines Memory-Sakkaden Paradigmas wie folgt dar (Pierrot-Deseilligny, Müri, Rivaud-Péchéux, Gaymard, & Ploner, 2002):

Die erste Phase ist die Phase der Wahrnehmung. Hier wird der Stimulus präsentiert, der sowohl als visueller Reiz als auch als Aufmerksamkeitsreiz gilt. Dies findet im okzipitalen und posterioren parietalen Cortex (PPC) statt. Die zweite Phase ist die Phase der Memorisierung. Hier findet die Repräsentation und Integration in das räumliche Arbeitsgedächtnis statt, welches im DLPFC lokalisiert ist und in Phase drei findet die motorische Antwort, das Ausführen der Sakkaden zum erinnerten Blickziel statt, nachdem sie von frontalen und parietalen Arealen berechnet und getriggert wurde und hier insbesondere dem frontalen Augenfeld (FEF). Zudem konnte gezeigt werden, dass es bei Memorisierungszeiten zwischen 1-20 s zu einer Aktivierung des unter Kontrolle des DLPFC und PPC stehenden räumlichen Arbeitsgedächtnisses kommt, dagegen werden bei längeren Memorisierungszeiten eher Areale im medialen Temporallappen aktiviert (Ploner et al., 1999).

Die Areale, die für die Triggerung und die Kontrolle von Memory-Sakkaden eine wichtige Rolle spielen sind somit der DLPFC, der PPC und das FEF (Pierrot-Deseilligny, Müri, Rivaud-Péchéux, Gaymard, & Ploner, 2002).

Der DLPFC ist lokalisiert in der Area 46 neben der Area 9 nach Brodmann. Der PPC ist beteiligt an der visuell-räumlichen Integration. Er ist lokalisiert im intraparietalen Sulcus. Das FEF ist beteiligt an der Auslösung aller Willkürsakkaden, somit auch

der Memory-Sakkaden. Es liegt im präcentralen Gyrus und Sulcus. Es projiziert zu den tiefen Schichten des Colliculus superior (SC) und direkt zu den supranukleären prämotorischen Blickzentren im Mittelhirn (mesenzepale retikuläre Formation, MRF) und in die Pons (PPRF) (Leigh & Zee, 2006).

Für Memorierungen über 20 s spielt der mittlere temporale Lappen (MTL) eine entscheidende Rolle. Der MTL ist eine komplexe anatomische Region bestehend aus dem Hippocampus und dem entorhinalen Kortex (hippocampale Formation; HF), dem perirhinalen Kortex (PRC) und dem parahippocampalen Kortex (PHC). Vor allem der PHC ist verbunden mit den Neocortex-Arealen, die involviert sind bei der räumlichen Wahrnehmung, also dem PPC und dem DLPFC. Ploner et al. vermuten, dass die Gedächtnisfunktion des MTL weitgehend auf den PHC beschränkt ist und unterschiedliche Hirnregionen bei der Sakkadenkontrolle in Abhängigkeit von der Memorierungszeit bevorzugt aktiv sind: der DLPFC bei Memory-Sakkaden bis zu einer 20 s Memorierungszeit, darüber hinaus der PHC und nach einigen Minuten die HF (Ploner et al., 2000). Bei der Frage nach der Interaktion stößt man auf den anterioren cingulären Kortex (ACC). Er ist involviert bei der Motivation, die für alle Willkürsakkaden wichtig ist. Er erhält Afferenzen vom DLPFC und MTL und schickt Efferenzen in den primären motorischen Kortex und das FEF. Somit kann der ACC vermitteln zwischen Informationen, die kontrolliert werden von unterschiedlichen frontalen und temporalen Arealen (Pierrot-Deseilligny, Müri, Rivaud-Péchoix, Gaymard, & Ploner, 2002).

#### 1.4 Gedächtnisleistung in Abhängigkeit von Memorierungszeiten

In einer Studie an 16 gesunden Probanden<sup>1</sup> wurde, unabhängig vom Effekt des Schlafes, der Einfluss der Memorierungszeit auf die Kenngrößen der Memory-Sakkaden untersucht (Ploner, Gaymard, Rivaud, Agid, & Pierrot-Deseilligny, 1998). Die Grundlage bildeten 1344 Memory-Sakkaden. 16 Probanden, die jeweils in Summe 84 Memory-Sakkaden mit einer pseudorandomisierten Memorierungszeit von 0,5 s, 5 s, 10 s, 15 s, 20 s, 25 s oder 30 s nach rechts oder links absolvierten. Zur Datengewinnung wurden die Augenbewegungen mittels EOG (Elektrooculogramm) aufgezeichnet. Als Grundlage für die statistischen

---

<sup>1</sup> Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

Berechnungen wurden hier die Mediane und die Interquartilsdifferenzen (75%-25%) verwendet. Ausgewertet wurde der Gain und die Gain Variabilität. Es zeigte sich eine Veränderung der Gain Variabilität in Abhängigkeit von der Memorierungszeit, jedoch keine Veränderung des Gains. Es konnte ein signifikanter Anstieg bis zu einer Memorierungszeit von 20 s nachgewiesen werden. Ab einer Memorierungszeit von 20 -30 s kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Gain Variabilität. Ab 30 s nähern sich die Werte den Werten für sehr kurze Memorierungen an.

In einer weiteren Studie von Ploner et al. (2000) konnte gezeigt werden, dass für das Gedächtnis für räumliche Blickziele der Parahippocampus bedeutsam ist. An der Studie nahmen drei Patienten<sup>2</sup> mit rechtsseitigen perirhinalen Läsionen (PRC), drei Patienten mit rechtsseitigen perirhinalen und parahippocampalen Läsionen (PRC + PHC) sowie zehn gesunde Probanden teil. In der Memory-Sakkaden Aufgaben zeigten die Patienten der PRC + PHC Gruppe einen deutlichen Anstieg des Amplitudenfehlers (Abweichung der tatsächlichen von der vorgegebenen Blicksprunggröße) ab 15 s Memorierungszeit und signifikanten Unterschiede ab 25 s Memorierungszeit. Die Autoren schließen daraus, dass ab einer Dauer von 20 s – passend zu den allgemeinen Gedächtnistheorien – das Kurzzeitgedächtnis benutzt wird, bei Dauern unter 20 s das Ultrakurzzeitgedächtnis (Ploner et al., 2000).

### 1.5 Schlaf und Schlafentzug

Erst in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts näherte man sich dem Schlaf auf experimenteller Ebene. 1929 publizierte dann der Psychiater Hans Berger das von ihm erfundene Verfahren der Elektroenzephalographie (EEG), das ermöglichte, die hirnelektrische Aktivität sowohl im Wachzustand als auch während des Schlafes zu messen (Berger, 1929). Somit war der Grundstein für eine Schlafstadienbestimmung gelegt. Mit der Entdeckung der schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements, REM) im Jahre 1953 durch Aserinsky und Kleitmann gelang es erstmals, den REM-Schlaf zu beschreiben (Aserinsky & Kleitmann, 1953).

---

<sup>2</sup> Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

### 1.5.1 Schlaf

30% unserer Lebenszeit verbringen wir schlafend (Banks & Dinges, 2007). Um Schlafstudien untereinander vergleichbar zu machen, publizierten Rechtschaffen und Kales ein Manual, dass die Schlafstadienbestimmung vereinheitlichte. Standardisiert wird für die Schlafpolygraphie empfohlen, den Schlaf mittels Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) aufzuzeichnen. Basierend auf dem 10:20 EEG-Elektroden System der International Federation von 1958 wurden 5 Schlafstadien (4x Non-REM, 1x REM) plus Wachzustand unterschieden (Rechtschaffen & Kales, 1968). Nach einer Veröffentlichung der American Academy of Sleep Medicine von 2007 wurde diese Einteilung überarbeitet. Der Non-REM-Schlaf (Schlafstadium N) wird nun mehr unterteilt in N1-3. N1 bezeichnet dabei den Übergang zwischen Schlaf- und Wachzustand, N2 den stabilen Schlaf und N3 den Tiefschlaf (American Academy of Sleep Medicine, 2008).

### 1.5.2 Schlafentzug

1896 fand das erste Experiment mit Schlafentzug statt (Patrick & Gilbert, 1896). In einem Experiment mit Ratten konnte nachgewiesen werden, dass totaler Schlafentzug länger als 2-3 Wochen tödlich ist (Rechtschaffen, Bergmann, Everson, Kushida, & Gilliland, 2002).

Schlafentzug beim Menschen führt zur eingeschränkten Wahrnehmung, Konzentrationsstörungen und zu verlangsamten Reaktionen. Man wird empfindlicher für Schmerzen (Orzel-Gryglewska, 2010). Unzureichender Schlaf wird mit gesundheitlichen Pathologien in Verbindung gebracht für Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes, Schlaganfall und eine geschwächte Immunantwort (Huang et al., 2021).

### 1.5.3 Gedächtnisbildung und Schlaf

Nach Marr gibt es zwei unterschiedliche Speichersysteme: eins lernt schnell, speichert die Informationen jedoch nur vorübergehend, das andere System speichert langsamer, aber die Rate des Vergessens ist auch langsamer (Marr, 1971). Neue Informationen werden parallel sowohl im temporären Speicher als auch im Langzeitspeicher kodiert. In den nachfolgenden Konsolidierungsprozessen

werden die Speicherspuren immer wieder reaktiviert und dadurch neu organisiert, was letztlich die Darstellung im langsam lernenden Speicher verstärkt. Somit werden neue Inhalte mit bereits bestehenden Inhalten verknüpft. Damit dabei keine Störungen auftreten, finden solche Neuorganisationen während der Konsolidierung im Offline-Modus, d.h. während des Schlafens statt. Schlaf unterstützt somit die aktive Gedächtniskonsolidierung (Diekelmann & Born, 2010).

Auch die Konsolidierung des für die Memory-Sakkaden wichtigen impliziten oder prozeduralen Gedächtnisses wurde zuvor untersucht. Arbeiten zum visuell-prozeduralen Gedächtnis konnten zeigen, dass eine Verbesserung einer visuellen Leistung nur nachweisbar ist, wenn nachfolgend eine Nacht geschlafen wurde (Stickgold, James, & Hobson, 2000a). Dieses Phänomen konnte auch für andere motorische Aufgaben zum Beispiel für Fingerbewegungen nachgewiesen werden (Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002).

Zils et al. konnten in einem dieser Studien ähnlichem Studiendesign zeigen, dass Schlafentzug einen Einfluss hat auf die Genauigkeit von Prosakkaden, nicht aber auf Anti- und Memory-Sakkaden (Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005). Widersprüchlich dazu konnten Gais et al. unter Schlafentzug keine Veränderung der Genauigkeit bei Pro- und Antisakkaden beschreiben. Eine verlängerte Latenz nach einer Nacht Schlafentzug wurde aber ebenfalls gefunden (Gais et al., 2008).

## 1.6 Fragestellung

Schlaf fördert motorisches Lernen, auch das von unbewusst durchgeführten Augenbewegungen (Sprenger, Zils, Gais, Born, & Heide, 2004; Diekelmann & Born, 2010). Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen mit Pro- und Express-Sakkaden (Sprenger et al., 2015) wurden in dieser Studie implizite motorische Lernvorgänge anhand von einer bestimmten, das Gedächtnis beanspruchenden Form von schnellen zielgerichteten Augenbewegungen (Sakkaden) vor, unmittelbar nach sowie verzögert 4 Wochen nach dem Schlaf bzw. Schlafentzug vergleichend untersucht: den sog. Gedächtnis-Sakkaden (Memory-Sakkaden). Das Paradigma testet somit den visuell-räumlichen Arbeitsspeicher, da Verzögerungen oder Korrektursakkaden nach dem ersten Blicksprung Enkodierungs- oder Gedächtnisfehler anzeigen. In dieser Arbeit sind wir der Frage nachgegangen, ob die Gedächtnisleistung, die Koordinaten des peripheren Blickziels zu speichern und

sie auf Aufforderung dann zielgenau anzuschauen, von der Dauer der Memorierungszeit und dem Schlaf bzw. Schlafentzug abhängt. Daher wurde die Memorierungszeit variiert. Die übergeordnete Frage zur schlafgebundenen Gedächtnisbildung wurde anhand der Messgrößen der Memory-Sakkaden (Latenz, Zielgenauigkeit bzw. ihrer Variabilität) im Vergleich von experimentell überwachtem Schlaf vs. Schlafentzug untersucht.

Folgende Hypothesen wurden überprüft:

*Hypothese 1:*

Die Variabilität der Zielgenauigkeit (Gain) von Memory-Sakkaden  $> 20$  s Memorierungszeit unterscheidet sich von Memory-Sakkaden mit kürzeren Memorierungszeiten.

*Hypothese 2:*

Schlafentzug verringert im Vergleich zu einer Schlafnacht-Bedingung die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden und führt zu einer größeren Gain Variabilität.

*Hypothese 3:*

Die Latenz von Memory-Sakkaden verlängert sich unter Schlafentzug, unabhängig von der Memorierungszeit.

*Hypothese 4:*

Eine Erholungsnacht mit Schlaf normalisiert die verlängerte Latenz von Memory-Sakkaden nach Schlafentzug.

*Hypothese 5:*

Nach 4 Wochen zeigt sich die Latenz und die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden unverändert.

---

## 2. Methoden

Die Studie war Teil des Teilprojektes A4 „Eye movements and the functional role of sleep“ des SFB 654 “Plasticity and Sleep” an der Universität zu Lübeck.

### 2.1. Probanden

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 40 gesunde Probanden untersucht. Nach einer ausführlichen Aufklärung wurde das Einverständnis schriftlich dokumentiert. Die Teilnahme war freiwillig und wurde mit einer Aufwandsentschädigung von 120 Euro entlohnt. Es waren 14 Frauen und 26 Männer im Alter zwischen 18 und 30 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: 23,6 Jahre  $\pm$  2,8). Alle Probanden hatten einen normalen bzw. bis normal korrigierten Visus. Eine dauerhafte Medikamenteneinnahme wurde verneint. Auswahlkriterien waren: regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus, durchschnittliche Schlafdauer von 7-9 Stunden, keine Schichtarbeit in den letzten 6 Wochen. An Versuchstagen durfte kein Alkohol getrunken und in den letzten 6 Stunden vor den Tests kein Koffein zu sich genommen worden sein.

Von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck wurden keine Einwände gegen die Studie erhoben (Projektnummer: 06-074). Weiterhin entspricht die Studiendurchführung den Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

### 2.2 Versuchsaufbau

#### 2.2.1 Okulomotoriklabor

Die Sakkadentests wurden im Okulomotoriklabor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt. Der Raum war abgedunkelt. Der Proband saß auf einem Holzstuhl mit Rücken- und Armlehne. Der Kopf wurde in einer Kinnstütze, die auf einem Tisch direkt vor dem Probanden angebracht war, abgelegt. Der Abstand vom Auge zur Leinwand, auf der das Blickziel präsentiert wurde, betrug 1,4 m.

Das Blickziel wurde mit Hilfe eines roten Dioden-Lasers (HL 11, Fa. LISA-Lasersystems, Katlenburg-Lindau, Deutschland) generiert, gesteuert von einem Galvo-Scanner (XY-Ablenk-Einheit 3037 S, Fa. General Scanning, Manning, MA, USA). Die Ansteuerung des Scanners erfolgte durch eine Digital-Analog-Karte (AT-

A0 6/10, Fa. National Instruments, München, Deutschland). Der Laserpunkt hatte einen Durchmesser  $0,1^\circ$  und wurde mittels Rückwand-Projektion auf eine Marata-Scheibe (Fa. BKE, Nörten-Hardenberg, Deutschland) projiziert.

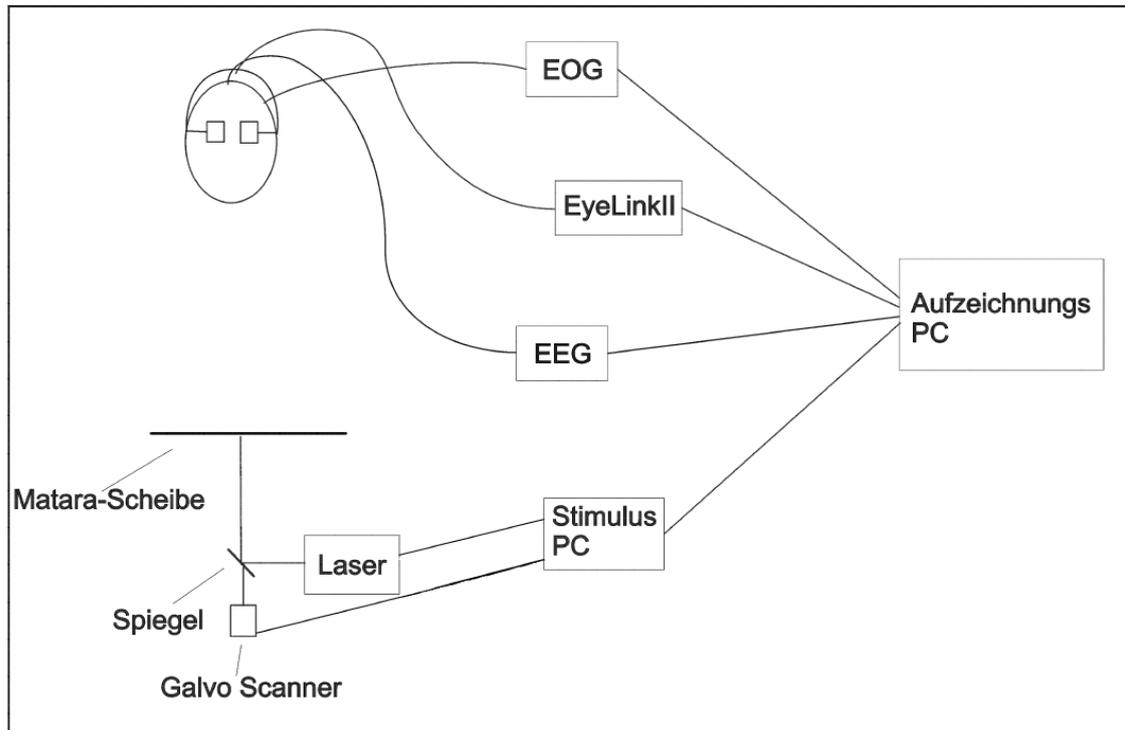


Abbildung 4 Schematischer Versuchsaufbau im Okulomotoriklabor

### 2.2.2 Schlaflabor

Das Schlaflabor befand sich in der Klinik für Neurologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Es gab einen schallisolierten und abgedunkelten Einzelraum.

### 2.2.3 Datengewinnung

Während der Sakkadentests wurden die Augenbewegungen mit einem videobasierten EyeLink II-System (Fa. SR Research Ltd., Osgoode ON, Canada) mit einer Abtastrate von 500 Hz aufgezeichnet und mit einem 100 Hz Gausfilter gefiltert. Die Datengewinnung beim Prosakkaden Training erfolgte ebenfalls mittels EyeLink II-System, während des Memory-Sakkaden Trainings durch EOG. Hierzu wurden Ag/AgCl-Elektroden verwendet, die mittels Elektrodenpaste (Synapse/conductive electrode cream, Med-Tek/Synapse, Arcadia, Canada) auf der Haut befestigt wurden.

Elektroden für die EOG-Datengewinnung wurden zum einen jeweils beidseits am lateralen Augenwinkel auf Höhe der Pupille zum anderen supra- und infraorbital auf Höhe der Pupille des linken Auges platziert. Die EOG-Daten wurden von einem analogen EOG-DC-Verstärker (Fa. Tönnies, Höchberg, Deutschland) aufgezeichnet. Es wurden ein Tiefpass-Filter von 300 Hz, eine DC-Ableitung und ein Verstärkungsfaktor von  $50 \mu\text{V} / \text{U}$  in dieser Studie verwendet.

Alle Daten des EyeLink II-Systems, EEGs und des EOGs sowie des Stimulusrechners liefen zur Umwandlung in digitale Daten in einer Analog-Digital-Wandlerkarte (PCI 6071E, Fa. National Instruments, München, Deutschland) im Aufzeichnungsrechner zusammen. Die Daten wurden mit einer Aufzeichnungsrate von 500 Hz digital gespeichert.

Zusätzlich wurden zur Schlafstadienbestimmung EEG-Daten erhoben. Die EEG-Elektroden wurden mit Hilfe einer Aufzeichnungskappe (Fa. Easycap GmbH, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) und mit Elektrodenpaste (Abrasives Elektroden Gel, Theodor-Körner-Apotheke, Graz, Österreich) auf der Kopfhaut befestigt. Basierend auf dem 10-20 System wurden 26 Elektroden platziert, dargestellt in der Abbildung 5. Die in dieser Studie benutzten Elektrodenpositionen sind grau hinterlegt.

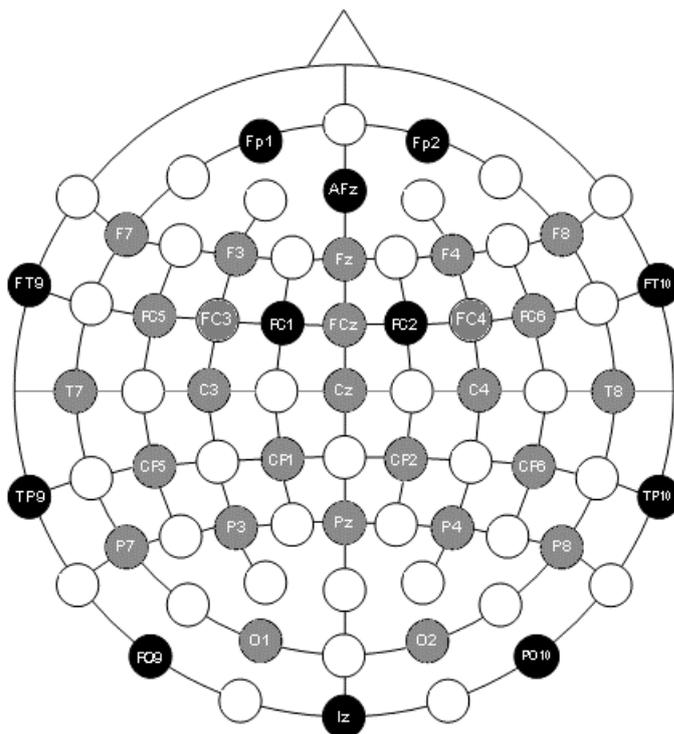


Abbildung 5 Elektrodenposition (grau) für diese Studie nach dem 10-20-System

### 2.3 Versuchsdesign

Die 40 Probanden wurden zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Am Abend wurde ein erster Sakkadentest („Pre-Test“, siehe 2.4.) mit anschließendem Sakkadentraining (mit Pro- oder Memory-Sakkaden) aufgezeichnet. Nach einer Schlaf- oder einer Wachbedingung wurde dann am Morgen derselbe Sakkadentest abgeleitet wie am Abend zuvor. Ein weiterer Sakkadentest fand dann am Morgen nach einer Erholungsnacht statt. Die Auswirkungen des Trainings und von Schlaf/Schlafentzug auf die Gedächtnisleistung der Parameter der Memory-Sakkaden wurde dann nach 4 Wochen in der Schlaf- und der Schlafentzugsgruppe erneut getestet und verglichen.

#### 2.3.1 Schlafbedingung

Die Probanden mussten vor Beginn der Schlafbedingung eine Adaptationsnacht im Schlaflabor verbringen. Am Morgen der Schlafbedingung waren die Probanden angehalten, um 7 Uhr aufzustehen und auf Mittagsschlaf zu verzichten. Um 23 Uhr wurde das Licht gelöscht. Nach 8 Stunden Schlaf wurden die Probanden geweckt.

Am Abend nach der Adaptationsnacht wurde zwischen 20.00 Uhr bis 20.45 Uhr der Sakkadentest („Pre-Test“) im Okulomotoriklabor durchgeführt. Anschließend erfolgte ein Sakkadentraining mit wiederkehrenden Sequenzen (s. unten). Nun durften die Probanden 8 Stunden schlafen. Am Folgetag (Tag 1) und an dem Tag darauf (Tag 2) fand von 7.30 Uhr bis 8.15 Uhr der gleiche Sakkadentest statt. Von Tag 1 auf Tag 2 durften die Probanden zuhause schlafen.

#### 2.3.2 Wachbedingung

Der Sakkadentest („Pre-Test“) im Okulomotoriklabor begann um 20.00 Uhr. Nach Beendigung des Sakkadentests mussten die Probanden nun wach bleiben bis 7.00 Uhr des Folgetages. Währenddessen waren Lesen und Fernsehen verboten. Der Studienleiter war die ganze Zeit anwesend. Zur Dokumentation des Wachseins mussten die Probanden alle 10 min einen Knopf an einem Notebook drücken. Am Morgen nach dem Schlafentzug (Tag 1), der Wach-Nacht, und am nächsten Morgen (Tag 2) wurden analog zur Schlafbedingung jeweils von 7.30 Uhr bis 8.15 Uhr die Sakkadentests durchgeführt. An dem Tag nach der Wachnacht mussten die Probanden wach bleiben und durften erst ab 20:00 Uhr ins Bett gehen (36 Stunden

Schlafentzug). Dies wurde mit einem Bewegungssensor (Actiwatch AW2, Fa. Cambridge Neurotechnology Ltd., Cambridge, UK) kontrolliert. In der Nacht zwischen Tag 1 und Tag 2 sollten die Probanden mindestens 8 Stunden schlafen.

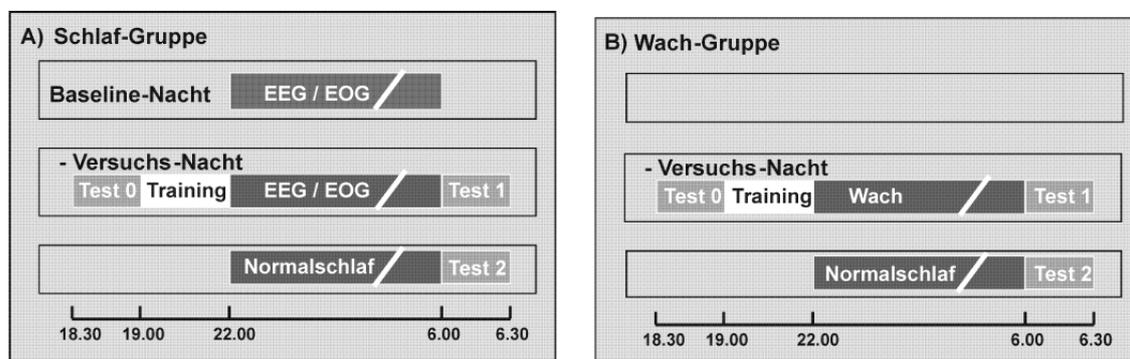


Abbildung 6 Schematischer Versuchsaufbau, nach 4 Wochen Wechsel der Bedingungen (Cross-Over Design)

## 2.4 Sakkadentest

Der Sakkadentest (durchgeführt vor der ersten Interventionsnacht als „Pre-Test“ und an Tag 1 und Tag 2) dauerte 45 min und bestand jeweils aus:

- 240 Prosakkaden (zwei Durchgänge zu je 120 Trials)
- 240 Antisakkaden (zwei Durchgänge zu je 120 Trials)
- 36 Memory-Sakkaden (zwei Durchgänge zu 17 bzw. 19 Trials)

Jede Sakkadenaufgabe wurde erklärt und durfte dreimal geübt werden. Der Studienleiter war während des gesamten Tests im Nebenraum und überwachte die korrekte Durchführung des Tests. Durch die Infrarotkamera des EyeLink II-Systems war eine direkte Beobachtung der Augen der Probanden möglich. Es wurden regelmäßige Pausen eingelegt, um Müdigkeit zu vermeiden. Auf Wunsch der Probanden waren zusätzliche kurze Pausen möglich.

### 2.4.1 Prosakkaden Paradigma

Ausgangspunkt war ein zentraler Laserpunkt, der für  $1000 \pm 200$  ms zu fixieren war. Nach Erlöschen des Fixierpunktes erschien 200ms danach ein Blickziel mit einer Amplitude von  $10^\circ$  bzw.  $20^\circ$  nach rechts oder links für eine Dauer von  $1250 \pm 250$  ms. Die Probanden hatten die Aufgabe dem Blickziel so schnell wie möglich mit den Augen zu folgen. Am Ende der Aufgabe sprang das Blickziel wieder zurück in die

Mitte und wurde somit zum Fixierpunkt für die nächste Aufgabe. 120 Trials wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert.

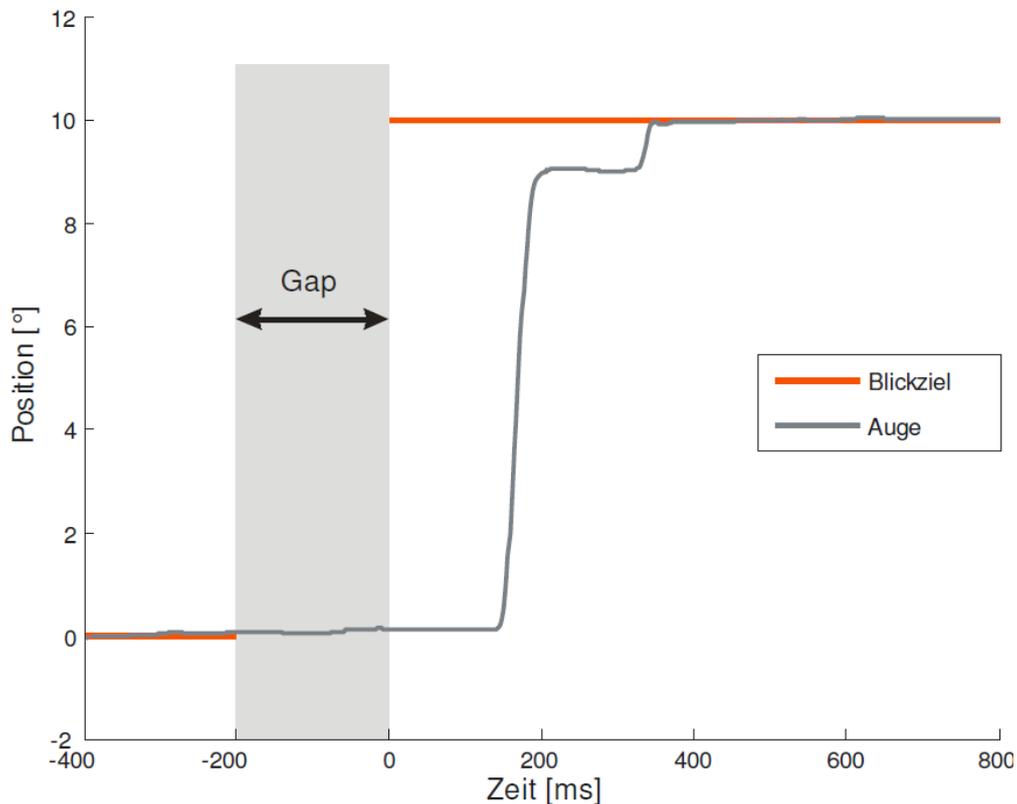


Abbildung 7 Prosakkaden Paradigma

#### 2.4.2 Antisakkaden Paradigma

Ausgangspunkt war wieder ein zentraler Laserpunkt, der für  $1000 \pm 250$  ms zu fixieren war. 200 ms nach Erlöschen des Fixierpunktes erschien ein Blickziel mit einer Amplitude von  $10^\circ$  bzw.  $20^\circ$  nach rechts oder links für eine Dauer von  $1800 \pm 300$  ms. Die Probanden hatten nun die Aufgabe, nach einer kurzen Pause ohne Blickziel, nur mit den Augen (keine Kopfbewegung) zur jeweils spiegelbildlichen Stelle des gesehenen Blickziels zu schauen. Nach der Aufgabe sprang das Blickziel wieder zurück in die Mitte. Auch hier wurden die 120 Durchgänge in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert.

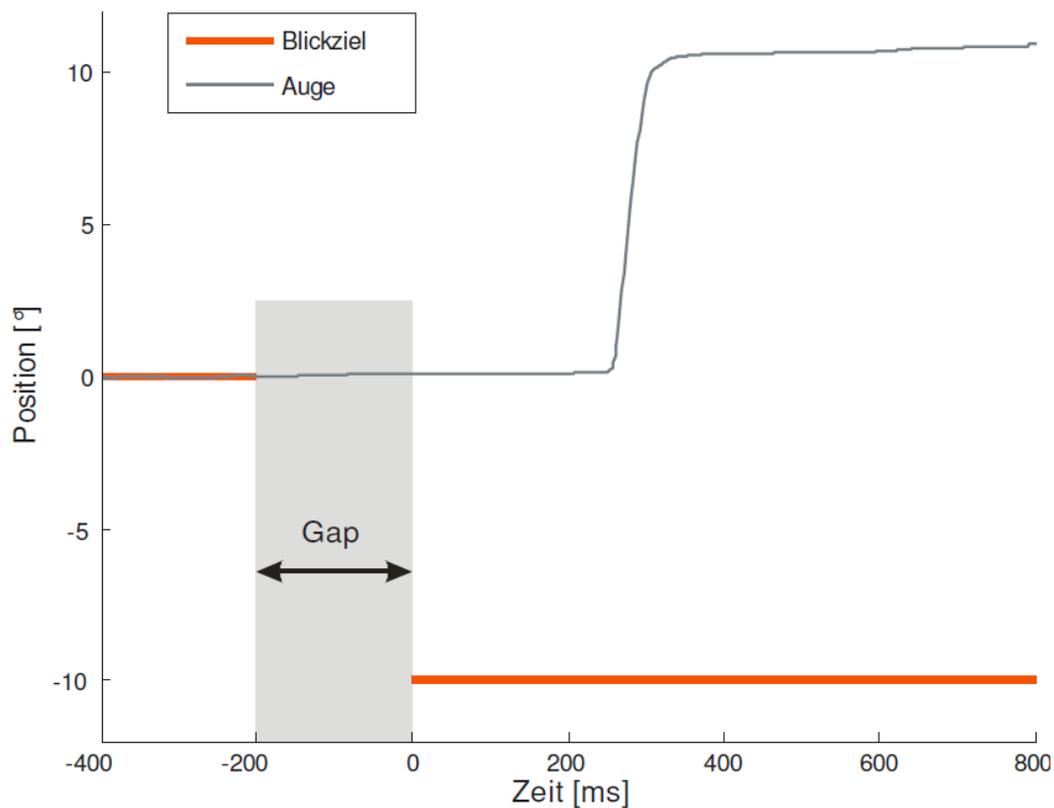


Abbildung 8 Antisakkaden Paradigma

### 2.4.3 Memory-Sakkaden Paradigma

Bei Memory-Sakkaden wurde der Laserpunkt in der Geradeaus-Blickposition für eine Dauer von  $1250 \pm 250$  ms präsentiert. Zusätzlich erschien dann für 200 ms ein peripheres horizontales Blickziel mit Amplituden von  $5^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $15^\circ$  und  $20^\circ$  nach rechts bzw. links. Die Probanden waren angehalten, sich die Position des peripheren Blickzieles zu merken, ohne direkt hinzuschauen. Nach 1, 5, 10, 15, 20, 25 bzw. 30 s Memorierungszeit erlosch der zentrale Fixierpunkt und die Probanden sollte nun zu der erinnerten Position des zuvor eingeblendeten peripheren Blickzieles schauen. Nach 1400 ms erschien das Blickziel als visuelles Feedback wieder und die Probanden konnten den Blick korrigieren in einem Zeitintervall von  $1500 \pm 200$  ms, bevor das Auge in einem Sinus mit  $\frac{1}{4}$  Sinusschwingung zurück zur Mitte geführt wurde. Die Maximalgeschwindigkeit dieser Bewegung betrug  $15^\circ/\text{sec}$ . Es wurden den Probanden insgesamt  $4 \times 5^\circ$ ,  $14 \times 10^\circ$ ,  $4 \times 15^\circ$  und  $14 \times 20^\circ$ -Sakkaden dargeboten, pseudorandomisiert nach links und rechts. Die Sakkaden wurden so auf beide Durchgänge verteilt, dass diese ungefähr gleich lang waren.

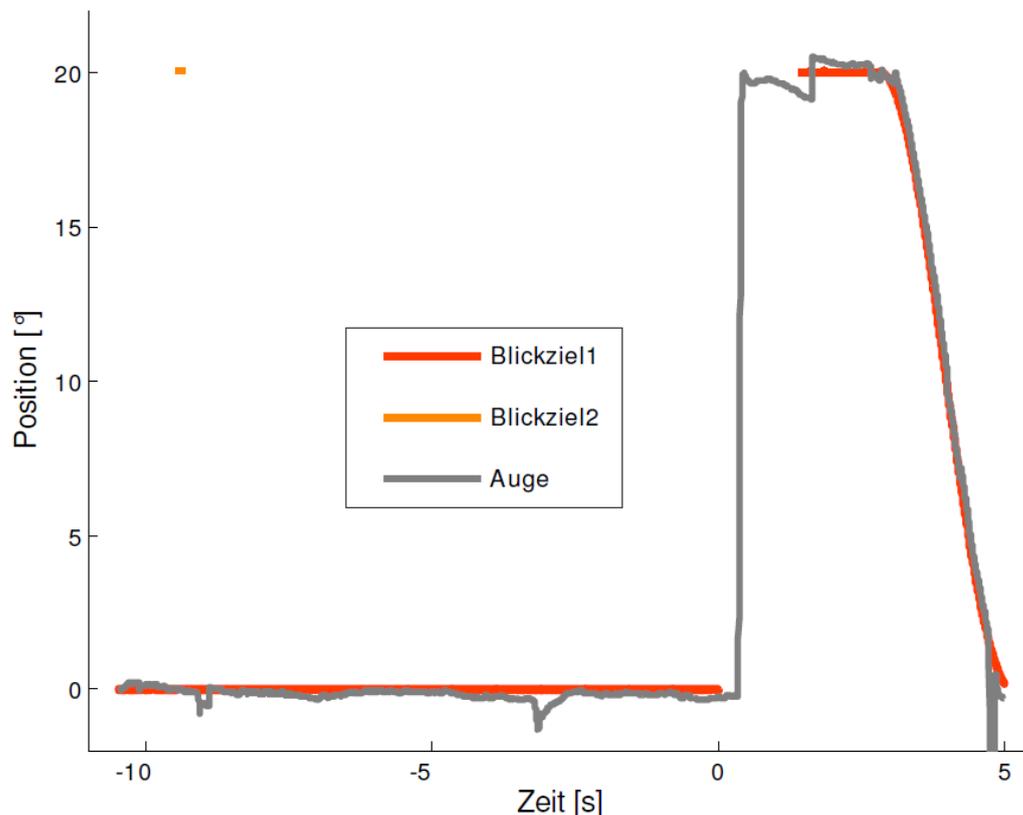


Abbildung 9 Memory-Sakkaden Paradigma

## 2.5 Sakkadentraining

Nach dem Sakkadentest führten 20 der 40 Probanden ein Memory-Sakkaden Training durch, welches aus 7 Durchgängen à 28 und 1 Durchgang mit 29 Memory-Sakkaden bestand. Diese 225 Memory-Sakkaden trainierten die Probanden nur in eine Richtung (zum Beispiel nach links). Um einen richtungsabhängigen Effekt nachzuweisen oder auszuschließen, wurden 4 Wochen später Memory-Sakkaden in die andere Richtung (nach rechts) trainiert. Es sollte durch das Training untersucht werden, ob sich die an einer Memory-Sakkade beteiligten korticalen Strukturen vor Müdigkeit schützen lassen. Dass dies nicht für pontine und cerebelläre Strukturen im Rahmen eines Prosakkaden Paradigmas möglich ist, konnte bereits gezeigt werden (Köster et al., 2006). Die Memory-Sakkaden wurden wie für den Sakkadentest dargeboten. Die anderen 20 Probanden führten ein Prosakkaden Training durch. 10 Durchgänge mit je 100 Prosakkaden wurden in eine Richtung durchgeführt. Auch hier erfolgte die Darstellung der Aufgabe wie im Sakkadentest beschrieben. Ebenfalls wurde dann nach 4 Wochen die Trainingsrichtung geändert. Unter welcher Bedingung (schlaf oder wach) und

welche Richtung (links oder rechts) trainiert wurde, wurde zufällig und balanciert festgelegt. Um Müdigkeit zu vermeiden, wurden regelmäßige kurze Pausen eingelegt.

### 2.6 Auswertung des Sakkadentests

Die Augenbewegungsdaten wurden halbautomatisch mit MATLAB 7 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ausgewertet. Nach der Kalibrierung wurden die Daten mit einem 100 Hz Gaussfilter gefiltert und nach einer initialen Augengeschwindigkeit von 30°/sec abgesucht. Von dieser Stelle ausgehend suchte der Algorithmus in einem Zeitfenster von 60 ms die Maximalgeschwindigkeit (Peak Velocity). Beginn und Ende einer Sakkade wurden durch die zwei Punkte markiert, an denen 5 % der Maximalgeschwindigkeiten bereits bzw. noch erreicht werden (Rambold, Sprenger, & Helmchen, 2002). Die Amplitude musste zwischen 0,2° und 50° liegen, um als Sakkade gezählt zu werden. Alle Sakkaden wurden interaktiv nachkontrolliert und ggf. manuell korrigiert. Die jeweils erste Sakkade auf das Blickziel wurde zur Auswertung herangezogen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (SPSS Version 20.0.0.2, IBM Inc., München, Deutschland). Die statistische Signifikanzprüfung wurde mit einer ANOVA im Messwiederholungsdesign durchgeführt. Abhängige Variablen waren hierbei die Latenz (zLatenz), der Gain (zGain) und die Gain Variabilität, errechnet als Interquartil-Differenz (75%-25%). Innersubjekt-Faktoren waren die Memorierungszeit (kurz: 5-10s; mittel: 15-20s, lang 25-30s), der Messzeitpunkt (Pre-Test, Tag 1, Tag 2) und die Messwiederholung nach 4 Wochen (erste vs. zweite Messung). Unabhängige Zwischensubjekt-Faktoren waren die Art des Trainings (Prosakkaden vs. Memory-Sakkaden) und die Bedingungen Schlaf oder Wach/Schlafentzug. Da in einigen Fällen die Sphärizitätsannahme verletzt wurde, werden in dieser Arbeit Ergebnisse nach Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser berichtet. Um das faktorielle Design zu verdeutlichen, werden die unkorrigierten Freiheitsgrade berichtet, jedoch die Wahrscheinlichkeiten (p-Wert) als korrigierter Wert dargestellt. Weiterhin wurde alpha-Fehlerkummulierung durch multiples Testen nach Bonferroni korrigiert.

### 2.6.1 Memory-Sakkaden

Die Memory-Sakkaden wurden analysiert hinsichtlich Latenz und Zielgenauigkeit (Gain) bzw. Gain Variabilität. Um als korrekt durchgeführte Memory-Sakkade gezählt zu werden, musste die Latenz zwischen 80 und 900 ms betragen, sowie der Gain zwischen 0,3 und 2 liegen. Es wurden Auswertungen nach der Memorierungszeit durchgeführt. Bei der Memorierungszeit wurden drei Gruppen gebildet. Kurze Memorierungszeiten von 5 und 10 s bilden dabei die Gruppe Mem1, mittlere Memorierungszeiten von 15-20 s wurden in der Gruppe Mem2 zusammengefasst und die Gruppe Mem3 bildeten die langen Memorierungszeiten von 25-30 s. Um unsere Daten mit den Daten von Ploner et al. (Ploner, Gaymard, Rivaud, Agid, & Pierrot-Deseilligny, 1998) zu vergleichen, wurden zusätzlich die Interquartil-Differenzen der Durchschnittswerte des Gain berechnet (Interquartil-Differenz=75%-25%).

Die Auswertung der Pro- und Antisakkaden sind Teil anderer Studien und finden hier nicht weiter Beachtung.

### 2.7 Auswertung des Sakkadentraining

Alle Daten des Sakkadentrainings wurden ebenfalls mithilfe von MATLAB 7 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) halbautomatisch ausgewertet und manuell nachkontrolliert. Kriterien der Auswertung waren dieselben wie für den Sakkadentest.

### 2.8 Auswertung des Schlafes

Die EEG-Daten aus den Schlafnächten (Adaptationsnacht und Schlafnacht) wurden nach dem Kriterien nach Rechtschaffen und Kales klassifiziert (Rechtschaffen & Kales, 1968). Ein Beispiel einer graphischen Darstellung als sog. Hypnogramm zeigt Abbildung 10. Eine statistische Auswertung fand im Rahmen dieser Studie jedoch nicht statt. Alle Probanden haben während der Messungen im Schlaflabor nachweislich geschlafen, keiner musste ausgeschlossen werden.

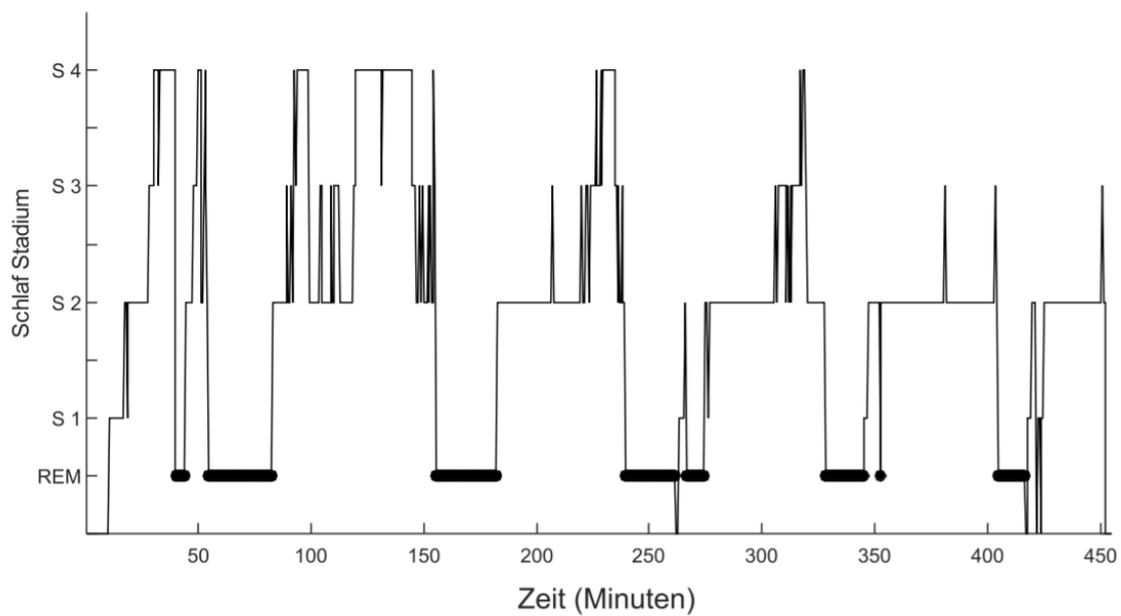


Abbildung 10 Beispiel Hypnogramm

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Zielgenauigkeit (Gain)

##### Hypothese 1:

In der ersten Messung unterscheidet sich die Zielgenauigkeit (Gain) von Memory-Sakkaden > 20 s Memorierungszeit von Memory-Sakkaden mit kürzeren Memorierungszeiten

Die Zielgenauigkeit (Gain) wurde nicht signifikant verändert durch unterschiedliche Memorierungszeiten  $F(2,37)=3.226, p<0.055$ ). Es zeigt sich ein Haupteffekt der Studie bzw. der Ableitemethode (Studie 1: Training von Memory-Sakkaden, Messung mit EOG; Studie 2: Training der Prosakkaden, Messung mit EyeLink II-System;  $F(1, 38) = 5.239, p = 0.028$ ). Es zeigt sich aber keine Interaktion zwischen den Studien ( $p > 0.995$ ).

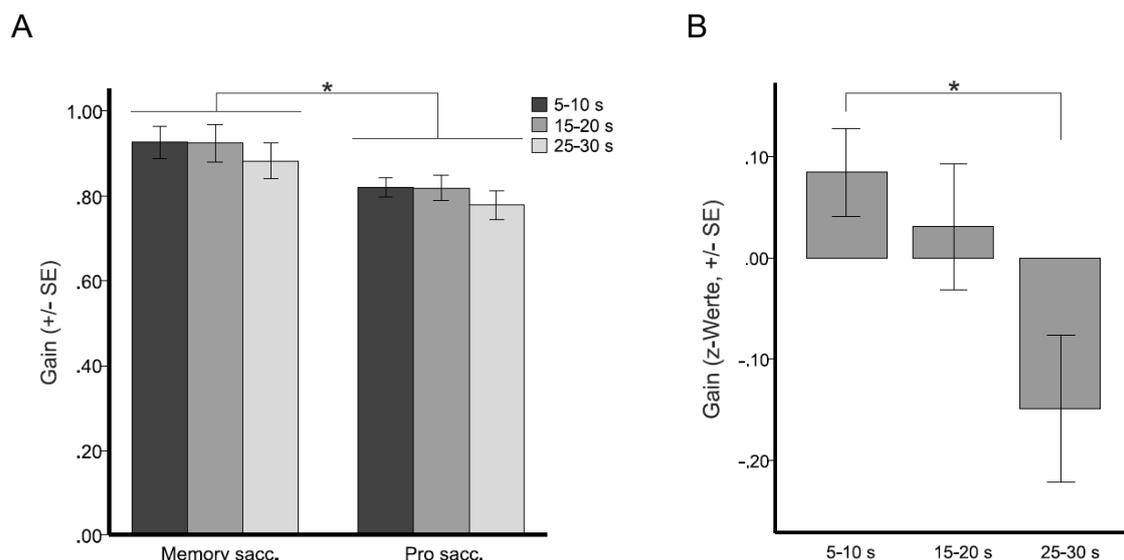


Abbildung 11 Zielgenauigkeit (Gain) der ersten Sakkade nach Memorierungszeit und Trainingsart. Initiale Pre-Test-Messung der Probanden. A) Aufteilung nach Studie (Trainingsart/Ableitemethode), B) z-transformierte Werte, beide Studien zusammen. Lange Memorierungszeiten (25-30 s): in beiden Ableitemethoden verringert sich die Zielgenauigkeit der Memory-Sakkade

Da bei der initialen Messung das nachfolgende Training keine Auswirkung auf den Gain hatte, bestand nur ein Einfluss des Messsystems. Daher wurden die Daten für jede Studie z-transformiert und dabei auch die unterschiedlichen Amplituden

normalisiert. Mit dieser größeren Kohorte zeigte die ANOVA einen signifikanten Effekt der Memorierungszeit ( $F(2, 38) = 3.438, p = 0.042$ ) auf die Genauigkeit der Sakkaden (Gain). Im Post-hoc Test zeigte sich eine Verringerung der Zielgenauigkeit beim langen (25-30 s) gegenüber den kurzen Memorierungszeiten (5-10 s,  $p = 0.029$ ).

#### *Hypothese 2:*

Schlafentzug verringert im Vergleich zu einer Schlafnacht-Bedingung die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden und führt zu einer größeren Gain Variabilität.

Eine 4-faktorielle ANOVA mit den Zwischensubjekt-Faktoren STUDIE (Pro- bzw. Memory-Sakkaden Training), SCHLAF (Schlaf bzw. Schlafentzug) und den Innersubjekt-Faktoren MESSZEITPUNKT (Pre, Tag 1, Tag 2) und Memorierungszeit (kurz, mittel, lang) zeigte keinen Haupteffekt und keine Interaktion des Faktors STUDIE mit anderen Faktoren. Daher wurde der Faktor STUDIE aus dem varianzanalytischen Design entfernt, jedoch wie zuvor mit z-transformierten Werten gerechnet.

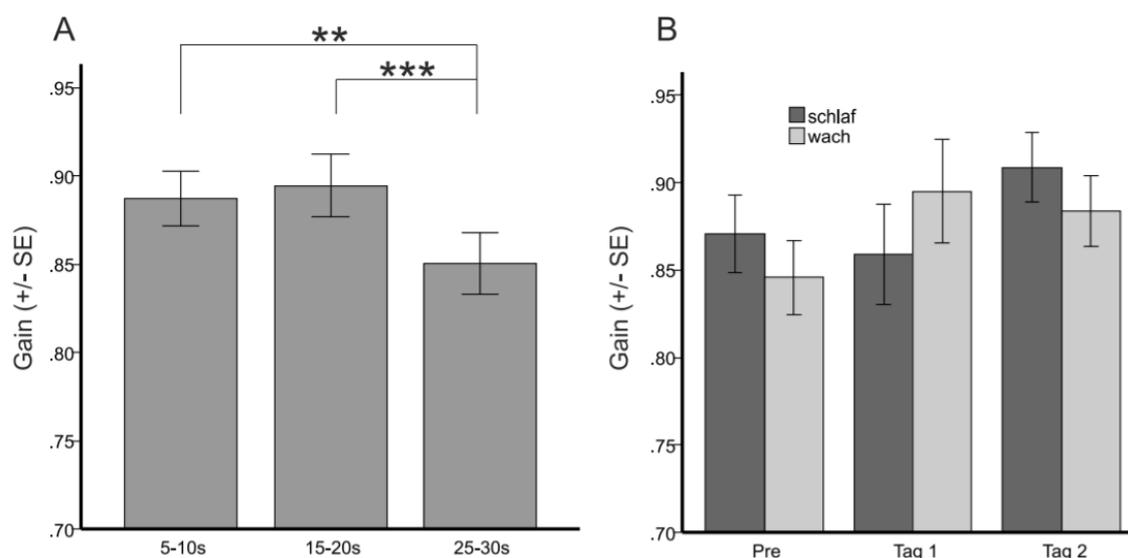


Abbildung 12 Zielgenauigkeit (Gain) in Abhängigkeit von Messzeitpunkt, Memorierung und Schlaf/Schlafentzug; A) verringerter Gain bei Memorierungszeit 25-30s, B) keine Interaktionen

In einer ANOVA mit den Faktoren MESSZEITPUNKT, MEMORISIERUNGSZEIT und Schlaf/Schlafentzug zeigte sich kein Haupteffekt von Schlaf bzw. Schlafentzug auf den Gain ( $p = 0.915$ ), ebenso zeigten sich keine signifikanten Interaktionen mit

den anderen Faktoren (Abb. 13B,  $p > 0.45$ ). Es zeigte sich aber – konträr zur Hypothese 2 - ein Haupteffekt für die Memorierungszeit (Abb. 13A,  $F(2, 37) = 9.10$ ,  $p < 0.001$ ). Die Post-hoc Analyse der Memorierungszeit zeigt einen signifikant niedrigeren Gain für die lange Memorierungszeit (25-30 s, Gain = 0.850) gegenüber den kurzen (5-10 s,  $p = 0.004$ , Gain = 0.887) und den mittleren Memorierungszeiten (15-20 s,  $p = 0.001$ , Gain = 0.893).

Die Langzeit-Auswirkungen des Sakkadentrainings auf die Zielgenauigkeit der Memory-Sakkaden wurden in einer ANOVA mit den Faktoren MESSZEITPUNKT (beide Pre-Messungen), Memorierungszeit und Reihenfolge Schlaf vs. Schlafentzug untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen MESSZEITPUNKT und Schlaf/Schlafentzug ( $F(1, 37) = 37.0$ ,  $p = 0.038$ ), der hauptsächlich davon getrieben wurde, dass der Gain vor der Schlafentzugsnacht höher war als jener vor einer Schlafnacht. Die Pre-Test-Messungen an Tag 2 unterschieden sich nicht signifikant, so dass die Hypothese 2 bzgl. der Amplitude nicht bestätigt werden kann (keine Reduktion der Zielgenauigkeit (Gain) nach Schlafentzug). Es zeigte sich kein Haupteffekt der Memorierungszeit oder eine Interaktion der Memorierungszeit mit anderen Faktoren.

### 3.2 Ergebnisse Latenz

#### *Hypothese 3:*

Die Latenz von Memory-Sakkaden ist unabhängig von der gewählten Memorierungszeit. Sie verlängert sich erst unter Schlafentzugsbedingungen.

#### *Hypothese 4:*

Die verlängerte Latenz von Memory-Sakkaden nach Schlafentzug normalisiert sich nach einer Erholungsnacht mit Schlaf.

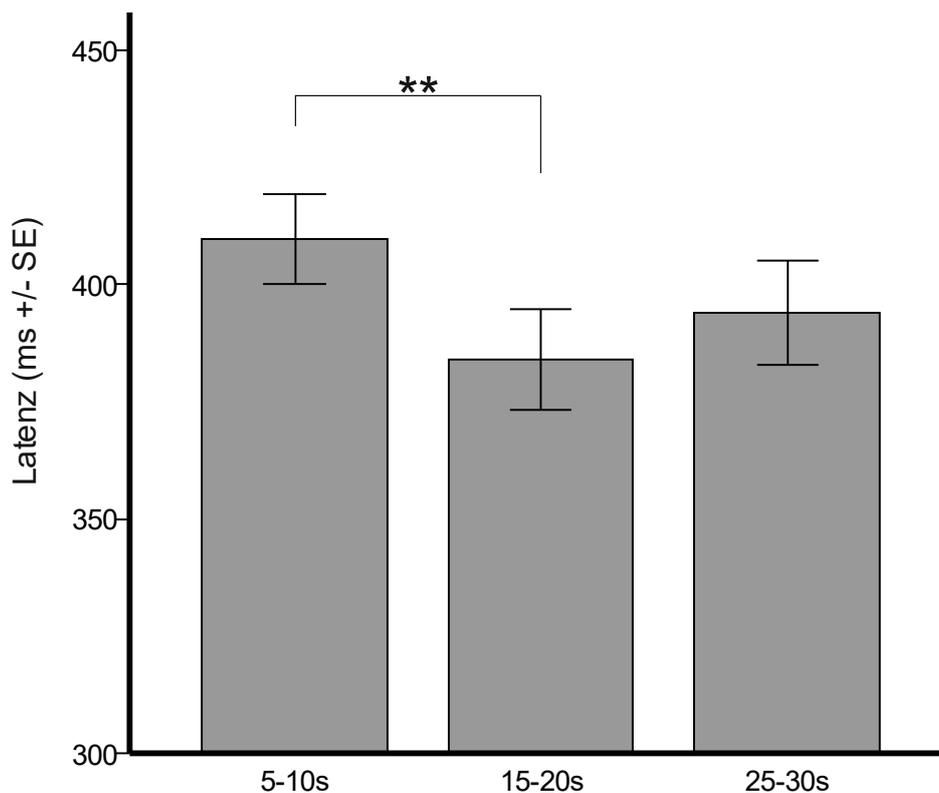


Abbildung 13 Latenz der ersten Memory-Sakkade in Abhängigkeit der Memorisierungszeit mit signifikanter Reduktion bei 15-20 s (beide Studien zusammen)

Die Überprüfung möglicher Auswirkungen der Studien auf andere Faktoren zeigte keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen mit der Latenz der Memory-Sakkaden. Daher wurden beide Studien zusammengefasst.

Beim Vergleich der Latenzen (1. Sakkade) der Memory-Sakkaden in der ersten Pre-Test-Messung zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Memorisierungszeit ( $F(2, 37) = 6.41, p = 0.003$ , Abb. 13). Die Post-hoc Analyse zeigte eine signifikante Reduktion der Latenz in Memory-Sakkaden mit mittleren Memorisierungszeiten (15-20 s) verglichen mit der Gruppe der Memory-Sakkaden mit kurzen Memorisierungszeiten (5-10 s,  $p = 0.001$ ) (Abb.13). Es zeigte sich kein Unterschied der langen Memorisierungszeiten mit den anderen Memorisierungszeiten ( $p > 0.123$ ).

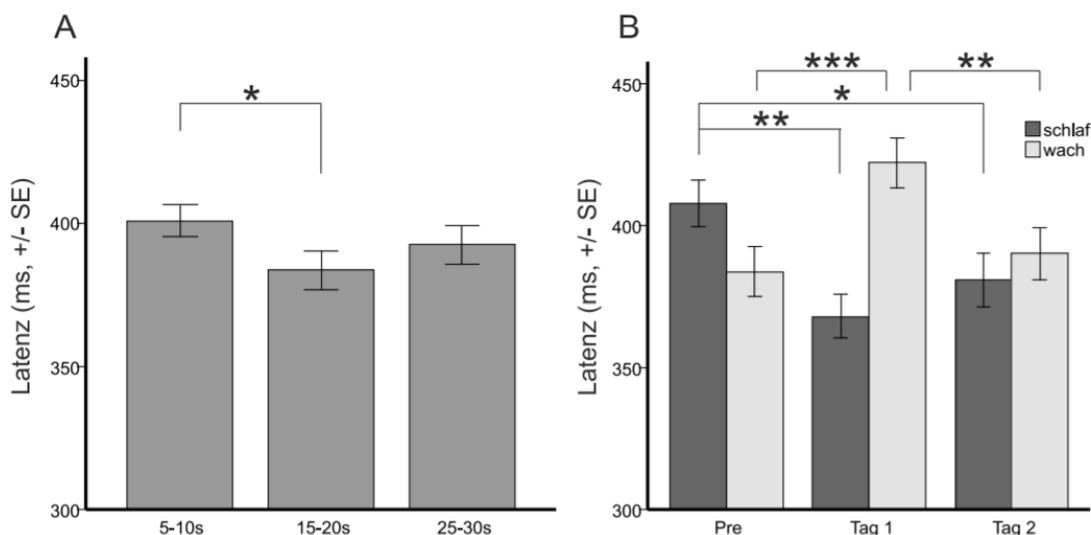


Abbildung 14 A) Latenzen der Memory-Sakkaden mit Haupteffekt für die Memorierungszeit (gepoolt über die Messzeitpunkte und die Gruppen Schlaf/Schlafentzug), B) verlängerte Latenzen nach einer Nacht Schlafentzug (gepoolt über die Memorierungszeiten)

Um die Auswirkungen von Schlaf auf die Latenz der Memory-Sakkaden zu untersuchen, wurde eine ANOVA mit dem Zwischensubjekt-Faktor Schlaf/Schlafentzug und den Innersubjekt-Faktoren MESSZEITPUNKT und MEMORISIERUNGSZEIT durchgeführt. Es zeigte sich ein Haupteffekt für die Memorierungszeit ( $F(2, 37)=4.235$ ,  $p=0.022$ , Abb. 14A). Nach Schlafentzug zeigt sich – im Einklang mit Hypothese 3 – für die Latenz aller Memory-Sakkaden eine signifikante Verlängerung ( $F(2, 37)=19.624$ ,  $p<0.001$ ) (Abb. 14B, Tag 1), welche sich nach einer weiteren Nacht Erholungsschlaf dem Ausgangsniveau wieder annähert (Hypothese 4, Abb. 14B). Es zeigt sich nach Greenhouse-Geisser Korrektur keine signifikante Interaktion aller Faktoren. Ohne Korrektur findet sich eine schwache Interaktion der Faktoren MESSZEITPUNKT x MEMORISIERUNGSZEIT x Schlaf/Schlafentzug ( $p=0.042$ ), die jedoch durch die oben beschriebene Verkürzung der Latenz in der Pre-Test-Messung in der Memorierungszeit 15-20 s erzeugt wird.

#### Hypothese 5:

Die Latenz und die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden bleiben auch nach 4 Wochen unverändert, unabhängig von der Memorierungszeit.

Um mögliche Langzeitauswirkungen auf die Latenz der Memory-Sakkaden zu untersuchen, wurden die letzten Messungen (Tag 2) des ersten Messblockes mit den ersten Sakkadentest („Pre-Test“) des zweiten Messblocks 4 Wochen später in einer ANOVA mit den Faktoren MESSBLOCK, MESSZEITPUNKT (Tag 2 vs. Pre), den Memorierungszeiten sowie der Reihenfolge von Schlaf/Schlafentzug verglichen. Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss des MESSZEITPUNKTES ( $F(1, 37) = 10.60, p = 0.002$ , Abb. 15), aber kein anderer Haupteffekt oder eine Interaktion zwischen den Faktoren, auch nicht zwischen den Memorierungsklassen. Die Hypothese 5 kann daher bestätigt werden: die Latenz und die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden sind nach 4 Wochen unverändert, unabhängig von der Memorierungszeit.

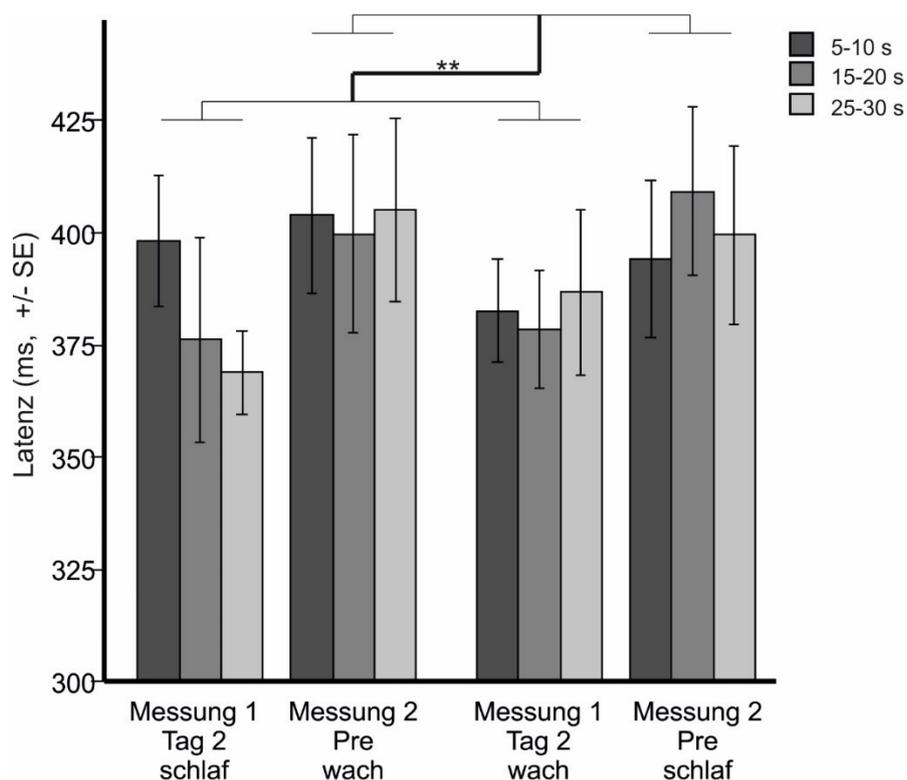


Abbildung 15 Latenzen im 4-Wochen-Follow-Up

### 3.3 Ergebnisse im Studienvergleich

In Anlehnung an die durchgeführte Studie von Ploner et al. 1998 wurde die Gain-Variabilität betrachtet. In der ersten Pre-Test-Messung konnte kein Unterschied in den Interquartil-Differenzen der Memorierungsklassen festgestellt werden ( $F(2, 38) = 0.30, p > 0.73$ ).

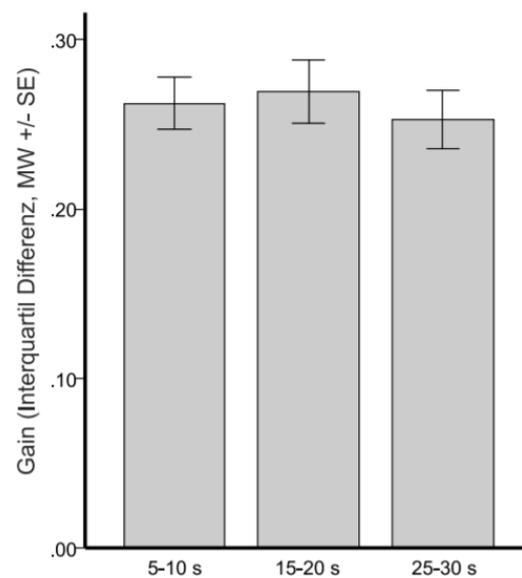


Abbildung 16 Interquartil-Differenzen der ersten Pre-Test-Messung

Um die Auswirkungen des Schlafs auf die Variabilität der Genauigkeit der Memory-Sakkaden zu untersuchen, wurden die Interquartil-Differenzen des ersten Messblocks in einer ANOVA mit den Innersubjekt-Faktoren MEMORISIERUNGSZEIT und MESSZEITPUNKT (Pre, Tag 1, Tag 2) sowie dem Zwischensubjekt-Faktor Schlaf/Schlafentzug verglichen. Es zeigt sich eine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor MESSZEITPUNKT und Schlaf/Schlafentzug ( $F(2, 37) = 4.96$ ,  $p = 0.01$ ), der getrieben wird durch eine erhöhte Variabilität am Morgen nach Schlafentzug (Hypothese 2) verglichen mit der Schlaf-Bedingung ( $p = 0.007$ , Abb. 16). Es zeigen sich keine weiteren Haupteffekte noch Interaktionen. Entgegen der Aussage der Studie von Ploner et al. 1998 ließ sich kein Effekt der Memorierungszeit auf die Variabilität der Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden finden.

---

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden sowohl der Gain bzw. die Gain Variabilität als auch die Latenz von Memory-Sakkaden untersucht sowie der Einfluss von Schlaf bzw. Schlafentzug und Memorierungszeit. Hierzu wurde ein Sakkadentest und anschließend ein Sakkadentraining durchgeführt. Im Folgenden blieb man die Nacht und den darauffolgenden Tag wach oder konnte schlafen. Um einen möglichen Langzeiteffekt darzustellen, erfolgte eine erneute Messung inklusive Sakkadentraining genau 4 Wochen später.

#### 4.1.1 Gain

Es konnte gezeigt werden, dass Schlafentzug zu keiner Veränderung der räumlichen Zielgenauigkeit (Gain) führt, weder am nächsten Tag noch langfristig nach 4 Wochen. Die Gain Variabilität hingegen wird größer am Morgen nach Schlafentzug.

Müdigkeit hat somit keinen Einfluss auf die Zielgenauigkeit, d.h. die Funktionen und das Zusammenspiel von DLPFC, PPC und je nach Memorierungszeit auch MTL unterliegen keinen Müdigkeitseffekten. Diese Vorgänge laufen stabil ab. Ähnliches konnte bereits für die Zielgenauigkeit von Antisakkaden (Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005; Gais et al., 2008) als auch für Prosakkaden gezeigt werden (Gais et al., 2008). Ein Langzeiteffekt nach 4 Wochen war somit nicht zu erwarten.

#### 4.1.2 Latenz

Wir konnten eine verkürzte Latenz in Abhängigkeit der Memorierungszeit (15-20s) nachweisen unabhängig aller weiteren Bedingungen. Die signifikante Reduktion der Latenz bezogen auf den Pre-Test, nachdem geschlafen wurde, spricht für einen Lerneffekt im Rahmen des Trainings, welcher nach einer Nacht Schlaf sichtbar wird. Auch das konnte bereits für Pro- und auch Antisakkaden nachgewiesen werden (Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005; Gais et al., 2008). Die verlängerte Latenz der motorischen Antwort nach Schlafentzug ist Ausdruck allgemeiner Müdigkeit und eingeschränkter Aufmerksamkeit und konnte bei anderen motorischen Lernparadigmen in Schlafentzugsstudien ebenfalls gezeigt werden

(Kurniawan, Cousins, Chong, & Chee, 2016; Kenneth, Owens, Hopkins, & Malhotra, 2016).

## 4.2. Diskussion der Ergebnisse bezogen auf die Hypothesen

### 4.2.1 Der Gain in Abhängigkeit von der Memorierungszeit

Die Daten der betrachteten Vergleichsstudie von Ploner et al. konnten bezüglich des Gains bestätigt werden. Allerdings konnten wir keine Veränderung der Gain Variabilität in Abhängigkeit von der Memorierungszeit nachweisen. Ploner et al. konnten bei der Berechnung der Gain Variabilität signifikante Unterschiede dokumentieren (Ploner et al. 1998). Bis 20 s Memorierungszeit stieg die Gain Variabilität an ( $p < 0.01$ ) und fiel zwischen 20 und 30 s Memorierungszeit wieder ab ( $p < 0.05$ ). Die Autoren zogen zum Vergleich ihrer Daten Tierstudien heran, die zwei Jahre zuvor von Bohbot (Bohbot, Otáhal, Liu, Nadel, & Bures, 1996) bzw. Goldman-Rakic (Goldman-Rakic, 1996) durchgeführt wurden und ähnliche zeitabhängige Werte bei Nagern bzw. Affen nachweisen konnten. Sie waren die ersten, die diesen zeitlichen Ablauf auch beim Menschen nachweisen konnte.

Diese zeitliche Abhängigkeit und damit ein mögliches zeitliches Limit des Arbeitsgedächtnisses fanden wir nicht. In der vorliegenden Studie konnte dieser Effekt trotz der höheren Anzahl an durchgeführten Memory-Sakkaden nicht reproduziert werden, es zeigte sich jedoch ein Trend. Erst in einem durchgeführten post-hoc-Test konnten wir bei Memory-Sakkaden mit einer Memorierungszeit zwischen 25-30 s einen signifikanten Unterschied des Gains nachweisen. Der Gain war dann im Vergleich zu kurzen Memorierungszeiten von 5-10 s geringer betrachtet über alle Messzeitpunkte. Ein Unterschied zwischen den beiden Studien ist die Ableitemethode. Ploner et al. benutzten ausschließlich EOG-Daten, während unsere Werte sowohl mittels EOG als auch mittels EyeLink-II System gewonnen wurden. In unseren Analysen zeigte sich ein Einfluss der Ableitemethode, sodass wir für die weiteren Berechnungen z-transformierte Werte benutzten. Da die Zielgenauigkeit und Latenz ähnliche Werte aufweisen und nur die Maximalgeschwindigkeit (Main Sequence) leicht überschätzt wird (durch höheren Noise), sind die Ergebnisse der beiden Studien (EOG vs. EyeLink II) vergleichbar. Gleiches wurde in einer Studie zum Vergleich beider Messsysteme beschrieben (Lappe-Osthege, Talamo, Helmchen, & Sprenger, 2010).

Ein Erklärungsversuch von Ploner et al. war das Verblässen der räumlichen Gedächtnisspur nach einer Memorierungszeit größer als 20 s. Dieser Verlauf ließ sie vermuten, dass das räumliche Gedächtnis insuffizient ist, die räumliche Zielgenauigkeit beizubehalten jenseits einer Grenze von 20 s Memorierungszeit. In einer Folgestudie von 1999 (Ploner et al., 1999) konnten sie die Beteiligung des medialen Temporallappens bei der Funktion des visuellen Arbeitsgedächtnisses nachweisen. Es handelte sich dabei um eine Läsionsstudie basierend auf 8 Probanden, welche aufgrund einer Epilepsie eine partielle Resektion des medialen Temporallappens erhalten hatten. Aufgabe war ein Memory-Sakkaden Paradigma mit ebenfalls drei Memorierungszeiten: 5-10 s, 15-20 s und 25-30 s. Betrachtet wurde der Gain. Für die Gruppe mit kurzen und mittleren Memorierungszeiten ergab sich kein Unterschied bezüglich der Zielgenauigkeit der Memory-Sakkaden zur gesunden Kontrollgruppe. Erst ab einer Memorierungszeit von mehr als 25 s zeigten sich signifikante Ungenauigkeiten. Die Autoren schlussfolgerten, dass der mediale Temporallappen an der Funktion des visuellen-räumlichen Arbeitsgedächtnisses beteiligt ist (Ploner et al., 1999). Weitere Läsionsstudien bewiesen, dass Patienten mit einer Läsion im PHC bei einer Memorierungszeit weniger als 20 s keine Auffälligkeiten zeigten (Ploner et al., 2000).

Eine Studie mit Memory-Sakkaden im Vergleich zu visuell-geführten Sakkaden konnte zeigen, dass bei Läsionen des DLPFC, die nicht den präcentralen Sulcus (PCS) betreffen, keine Veränderung der Genauigkeit der Sakkaden verursacht wird. Ungenauigkeiten der Memory-Sakkaden traten nur auf, wenn die Läsion auch explizit den Bereich des PCS betraf. Untersucht wurden Memorierungszeiten zwischen 3 und 5 s an 12 Probanden mit o.g. partieller Läsion des DLPFC mit (3 Probanden) und ohne Beteiligung des PCS (9 Probanden) verglichen mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 9 neurologisch gesunden Probanden (Mackey, Devinsky, Doyle, Meager, & Curtis, 2016).

Eine weitere Läsionsstudie im gleichen Jahr zeigte, dass sich bei Patienten mit Schäden im parietalen Cortex, und hier insbesondere im intraparietalen Sulcus (IPS), bei Memory-Sakkaden mit Memorierungszeiten zwischen 3-5 s sowohl die Genauigkeit reduzierte als auch die Latenz verlängerte. Hingegen zeigten sich bei visuell-geführten Sakkaden keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Der PCS und

der IPS sind strukturell miteinander verbunden. Die gespeicherte Ortsangabe von Memory-Sakkaden könnte somit im parietalen posterioren Kortex (PPC) beibehalten und dem PCS zugeführt werden, wo dann eine örtlich gebundene (Memory-) Sakkadenplanung erstellt und behalten wird, bis die motorische Antwort letztlich ausgeführt wird (Mackey, Devinsky, Doyle, Golfinos, & Curtis, 2016).

Dass der Gain einer Memory-Sakkade auch nicht beeinflusst wird, wenn während der Memorierungszeit von 6 s zusätzliche eine Diskriminationsaufgabe gestellt wurde, zeigten Ostendorf et al. Eine Störung der Erinnerung an das präsentierte ortsabhängige Blickziel konnte nicht beobachtet werden (Ostendorf, Finke, & Ploner, 2004). Die räumliche Präsentation des Ziels scheint damit sehr stabil.

Die Unabhängigkeit der Zielgenauigkeit der Memory-Sakkaden von Memorierungszeiten bis 30 s konnten wir nun in dieser Studie ergänzend zeigen.

Ein Einfluss auf den Gain von Memory-Sakkaden konnte bei Patienten mit Kleinhirnläsionen gezeigt werden. In einer Studie mit einer Memorierungszeit von 1,4 s wurde eine Zunahme der Dysmetrie, also eine verringerte Zielgenauigkeit, bei Memory-Sakkaden im Vergleich zu visuell-geführten Sakkaden beschrieben. Die Ungenauigkeit war größer, wenn sich während der Memorierung das Auge zusätzlich bewegte. Ursächlich dafür wurde eine Störung der „Vorhersagemechanismen“ vermutet (Kori, Das, Zivotofsky, & Leigh, 1998). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in der Studie von Kori et al. die Memorierungszeiten erheblich kürzer waren als in den meisten – und auch in der aktuellen – Studie.

#### 4.2.2 Zielgenaue Sakkaden (stabiler Gain) nach Schlafentzug

Schlafentzug bzw. Müdigkeit hatte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden.

Ein stabiler Gain nach Schlafentzug konnte bereits mehrfach für Antisakkaden (Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005; Gais et al., 2008), aber auch für Prosakkaden (Ferrara, De Genarro, & Bertini, 2000; Gais et al., 2008) nachgewiesen werden. Mit unserer Studie können wir das nun auch für Memory -Sakkaden bestätigen.

Die Generierung und Programmierung für Memory-Sakkaden und damit das Zusammenspiel von DLPFC, PPC und insbesondere des FEF und, je nach Memorierungszeit, auch MTL, unterliegen somit keinen Müdigkeitseffekten bezogen auf den Gain. Widersprüchlich dazu gibt es Studien, die unter Schlafentzug eine größere Fehlerrate (Raumfehler) bei Prosakkaden, aber auch Richtungsfehler bei Antisakkaden nachweisen konnten (Meyerhöfer, Kumari, Hill, Petrovsky, & Ettinger, 2017). Zils et al. konnten keinen stabilen Gain nach Schlafentzug für Prosakkaden beschreiben. Diskutiert wurden eine Störung im PEF sowie die besondere Anfälligkeit des Kleinhirns für Schlafentzug (Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005). Durch die Verwendung eines computergestützten virtuellen 3D-Navigationswerkzeugs konnte gezeigt werden, dass die topografische Orientierung beim Menschen nach dem Lernen vom Schlaf profitiert, hingegen 10 h Wachheit während des Tages keine positiven Auswirkungen haben. Insbesondere die Verbesserung der Navigationsleistung benötigt Schlaf in der ersten Nacht nach dem Training. Nach einer zweiten Nacht Schlaf wurden keine weiteren Verbesserungen beobachtet. Schlafentzug hingegen behindert jede Leistungssteigerung und übt eine Störung der räumlichen Gedächtniskonsolidierung aus, da der Erholungsschlaf seine Auswirkungen nicht rückgängig macht. Eine Verbesserung der räumlichen Leistung wurde nur beobachtet, wenn auf das Lernen eine Schlafphase folgt, unabhängig von der Länge des Retentionsintervalls (Ferrara et al., 2008).

All diese Studien beziehen sich jedoch nicht auf Memory-Sakkaden. Einmal erlernt, war die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden unabhängig von Alterungsprozessen oder Intelligenz (Mackey, Devinsky, Doyle, Meager, & Curtis, 2016). Nach den Ergebnissen unserer Studie war die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden auch unabhängig von Schlafentzug/Müdigkeit.

Eine fMRT Studie an 20 gesunden Männern und einer Nacht totalem Schlafentzug zeigte eine verminderte Wachsamkeit und einen Rückgang der Kurzzeitgedächtnisleistung (Delayed-Matching-Test). Es konnte eine verminderte funktionelle Konnektivität des Hippocampus mit dem Gyrus frontalis superior und den temporalen Regionen gezeigt werden. Allerdings wurde ein Anstieg der funktionellen Konnektivität zwischen Hippocampus und dem Thalamus beobachtet. Es wurde vermutet, dass die Störung der Verbindung zwischen Hippocampus und

Cortex mit dem Rückgang der Kurzzeitgedächtnisleistung zusammenhängt (Chengyang et al., 2017).

Die Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden scheint mit der neuronalen Aktivität im präfrontalen Kortex zu korrelieren und könnte ein Maß für die Güte der aktuellen Arbeitsgedächtnisrepräsentation sein (Funahashi, Bruce, & Goldman-Rakic, 1989). Nicht nur die Zielgenauigkeit der Memory-Sakkaden blieb unverändert durch den Schlafentzug und die Veränderung der Memorierungszeit, sondern damit verbunden eben auch das Arbeitsgedächtnis, das zumindest bis 30 s Memorierungszeit stabil blieb.

Einschränkend muss gesagt werden, dass eventuell mögliche Effekte auf den Gain bedingt durch Müdigkeit, durch das anschließende Sakkadentraining ausgeglichen werden könnten. Allerdings zeigte sich in der Auswertung, dass es egal war, ob ein Prosakkaden oder ein Memory-Sakkaden Training stattfand. Dass ein Prosakkaden Training Einfluss auf den Gain von Memory-Sakkaden hat, ist unwahrscheinlich, sind doch Prosakkaden in der neuronalen Steuerung verschieden und die Arbeitszeitgedächtniskomponente entfällt fast völlig. Dass ein Sakkadentraining den Einfluss von Müdigkeit auf die pontinen und cerebellären Strukturen im Rahmen eines Prosakkaden Paradigmas nicht verhindert kann, zeigten Köster et al. (Köster et al., 2006). Mit der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass auch ein Memory-Sakkaden Training keinen zusätzlichen Einfluss auf den Gain einer Memory-Sakkade hat. Die Zielgenauigkeit war stets unverändert gut.

Interessanterweise konnte hingegen eine Studie einen negativen Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis durch „zu viel“ Schlaf nachweisen. Bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe („Lesegeschwindigkeitstest“ aus dem „Kurztest zur Messung des Arbeitsgedächtnisses“ oder „Zahlennachsprechen vorwärts/rückwärts“ aus dem „Wechsler-Intelligenztest“) schnitt man schlechter ab, wenn man in den 4 Wochen vor dem Test durchschnittlich mehr als 8 Stunden pro Nacht geschlafen hatte. Als besonders gut konnte dabei die Gruppe abschneiden, die zwischen 5-8 Stunden geschlafen hatte im Vergleich zu denjenigen, die zwischen 8-9 Stunden geschlafen hatten. Getestet wurden insgesamt 68 Personen (Wolgast & Neuf, 2015).

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass das sichere Erinnern einer Zielcoordinate unabhängig von Alter, Intelligenz, Schlafentzug/Müdigkeit und Training ist.

#### 4.2.3 Latenz und Memorisierung

Die Reduktion der Latenz für Memory-Sakkaden mit einer Memorisierungszeit von 15-20s im allerersten Pre-Test konnte bisher in keiner anderen Sakkadenstudie gefunden werden. Es zeigte sich keine Interaktion mit der Trainingsart (Pro- oder Memory-Sakkaden) noch mit den Bedingungen Schlaf bzw. Schlafentzug. Am Folgetag war diese Verkürzung nicht mehr nachweisbar. Durch aktuelle Gedächtnismodelle lässt sich die Verkürzung nur bei dieser Memorisierungszeit nicht erklären. Hier sind weitere Studien nötig.

Verlängerte Reaktionszeiten nach Schlafentzug hingegen wurden bereits in anderen Schlafentzugsstudien nachgewiesen (Kleitmann, 1963). Entgegen dazu konnte eine verlängerte Latenz nach Schlafentzug nicht gezeigt werden für Pro- und Antisakkaden (Crevits, Simons, & Wildenbeest, 2003; Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005; Gais et al., 2008). Neben den Pro- und Antisakkaden Paradigmen untersuchten Zils et al. ebenfalls Memory-Sakkaden. Eine verlängerte Latenz nach Schlafentzug konnte auch hier beschrieben werden. Es zeigte sich allerdings insgesamt keine Abhängigkeit von der Memorisierungszeit. Eine Reduktion der Latenzen für Memory-Sakkaden mit einer Memorisierungszeit von 15-20 s wurde nicht gefunden (Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005).

In einem Memory-Sakkaden Paradigma ist die Motivation und visuelle Aufmerksamkeit eine Grundvoraussetzung. Zunächst ist es eine aktive Aufgabe, nicht direkt zum peripheren Blickziel zu schauen, d.h. reflexive Sakkaden müssen unterdrückt werden und als Start für die Sakkaden gilt das Erlöschen des Fixierpunktes während zum Beispiel bei einer Prosakkade das neue Auftreten eines Lichtreizes den Startschuss gibt. Die Unterdrückung der reflexiven Sakkade erfolgt über inhibitorische Signale vom FEF über die Basalganglien zum SC. Der SC hat die Kontrolle über das Einleiten einer Willkürsakkade. Das FEF steuert die Initiierung und damit die Latenz.

Die allgemeine Aufmerksamkeit ist besonders anfällig für Schlafentzug (Krause et al., 2017). Es konnte nachgewiesen werden, dass unter Schlafmangel die neuronale

Aktivität in Hirnarealen, die die Aufmerksamkeit steuern, also präfrontaler Kortex, insbesondere DLPFC, und intraparietale Kortex und im Thalamus reduziert ist (Ma, Dinges, Basner, & Rao, 2015). Es konnten deutliche reduzierte fMRT-Signale im DLPFC und IPS bei der Durchführung von Aufmerksamkeitsaufgaben gemessen werden unter Schlafentzug. Neben diesen frontalen und parietalen Regionen war auch die Aktivität im und die Konnektivität mit dem extrastriaten visuellen Kortex während visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsaufgaben nachweisbar. Schlafentzug beeinträchtigte die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit im Laufe der Zeit aufrechtzuerhalten. Nach Krause et al. trugen die Aktivitätsreduktionen im DLPFC und IPS zum Nachlassen der Aufmerksamkeitsleistung bei und verlängerten somit die Latenz (Krause et al., 2017). Wurde vor Messungen nach Schlafentzug (36h) eine Selbsteinschätzung der subjektiven Schläfrigkeit der Probanden erfragt, konnte nachgewiesen werden, dass die Probanden bei einer Sakkadenaufgabe (Prosakkaden) besser abschnitten. Betrachtet wurden allerdings die Sakkadengeschwindigkeit sowie das Verhältnis der Sakkadengeschwindigkeit zur Sakkadenamplitude. Beides verringerte sich unter Schlafentzug. War den Probanden aber bewusst, dass sie müde waren, verbesserte sich die okulomotorische Antwort (Fransson, Patel, Berg, Almladh, & Gomez, 2008).

Eine Studie zum Einfluss von Schlafentzug im Hinblick auf die Aufmerksamkeit, gemessen mittels Attention Network Test (ANT), zeigte bei 18 gesunden Probanden nach einem 20-minütigen Training und darauffolgendem Schlafentzug eine deutliche Verlängerung der Reaktionszeit. Das ließ die Autoren auf einen signifikanten Rückgang der Wachsamkeit schließen (Martella, Casagrande, & Lupianez, 2011).

Das 2001 vom Neurologen Marcus Raichle beschriebene Default-Mode-Netzwerk (DMN) ist ein Netzwerk, das aktiv ist, wenn eine Person wach und in Ruhe ist. Es ist lokalisiert im medialen präfrontalen Kortex sowie im medialen und lateralen parietalen Kortex, einschließlich des vorderen und hinteren cingulären Kortex. Aktivität in diesem System korreliert negativ mit der Aufmerksamkeit (Raichle et al., 2001). Es wird vermutet, dass Schlafentzug die funktionellen Verbindungen zwischen dem Hippocampus, dem präfrontalen Kortex und den DMN-Regionen stört (Chai et al., 2020). Eine verlängerte Latenz in einem Memory-Sakkaden

Paradigma ließe sich somit nicht nur allein durch Müdigkeit erklären, sondern auch durch das Unvermögen, während der Memorierungszeit die Aufmerksamkeit aufrecht zu halten.

Es konnte eine signifikante Reduktion der Latenz für die Memory-Sakkaden aller ersten Pre-Tests beobachtet werden. Ähnliche Daten konnten andere Pro- und Antisakkaden Studien zeigen (Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005; Gais, et al., 2008). Hier kann man annehmen, dass es sich um den von Karni et al. beschriebenen Lerneffekt handelte, der sich erst nach einer Nacht Erholungsschlaf zeigte (Karni et al., 1998). In der vorgelegten Studie konnte kein Einfluss der Memorierungszeit gezeigt werden, d.h. es handelt sich nicht um spezifische Funktionen des räumlich-zeitlichen Gedächtnisses.

#### 4.2.4 „normalisierte“ Latenz nach einer Erholungsnacht

Auch Zils et al. haben gezeigt, dass sich bereits nach einer Erholungsnacht, die verlängerten Latenzen bedingt durch Schlafentzug, dem Ausgangsniveau der Latenzen annähern (Zils, Sprenger, Heide, Born, & Gais, 2005). Eine Nacht Erholungsschlaf scheint auszureichen, die Defizite bzw. Störungen, bedingt durch Schlafentzug hier zu beheben. Konträr dazu konnte eine fMRT-Studie zeigen, dass bei einer allerdings episodischen Gedächtnisaufgabe zwei Erholungsnächte nötig waren, die hippocampale Konnektivität auf das Ausgangsniveau zu setzen. Allerdings war die Gedächtnisleistung (Trefferate) noch weiterhin eingeschränkt. Somit vermuteten Chai et al., dass es mehr als 2 Erholungsnächte bedarf, die untersuchte Gedächtnisfunktion nach Schlafentzug wiederherzustellen (Chai et al., 2020). In der aktuellen Studie wurden – im Gegensatz zur Studie von Chai et al. – prozedurale Fähigkeiten trainiert und nicht episodische Gedächtnisleistungen getestet. Es ist daher möglich, dass für prozedurale Leistungen nach Schlafentzug weniger Erholungsschlaf notwendig ist als für episodische Gedächtnisleistungen.

#### 4.2.5 Langzeiteffekte der Latenz und Zielgenauigkeit nach 4 Wochen

Nach 4 Wochen ließ sich weiterhin kein Einfluss auf den Gain und die Latenz nachweisen. Dies war für den Gain nicht zu erwarten, da der Gain unter allen Bedingungen konstant blieb. Da sich die Latenz bereits nach einer Erholungsnacht wieder dem Ausgangsniveau annäherte, war auch hier ein Langzeiteffekt nach 4 Wochen nicht zu erwarten. Nach vier Wochen war die Latenz der Memory-

Sakkaden (unabhängig von Schlaf/Schlafentzug) signifikant verlängert und auf dem Niveau der ersten Pre-Messung.

Langsames Lernen vs. „Vergessen“: Der Psychologe Hermann Ebbinghaus postulierte 1885 eine Vergessenskurve. Hier gilt das Gesetz: Der Quotient aus Behaltenem und Vergessenem verhält sich umgekehrt wie der Logarithmus der verstrichenen Zeit. Erlernete Gedächtnisinhalte (sinnlose Wortsilben oder Gedichtverse) unterliegen nach Ebbinghaus einer natürlichen zeitabhängigen Vergessenskurve (Abb.17). Nach 4 Wochen ist noch ca. 1/5 des Wissens vorhanden (Ebbinghaus, 1885). Sie kann durch serielle Wiederholungen des Lernparadigmas abgeflacht und die Vergessenswahrscheinlichkeit somit reduziert werden (Wozniak & Biedalak, 1992).

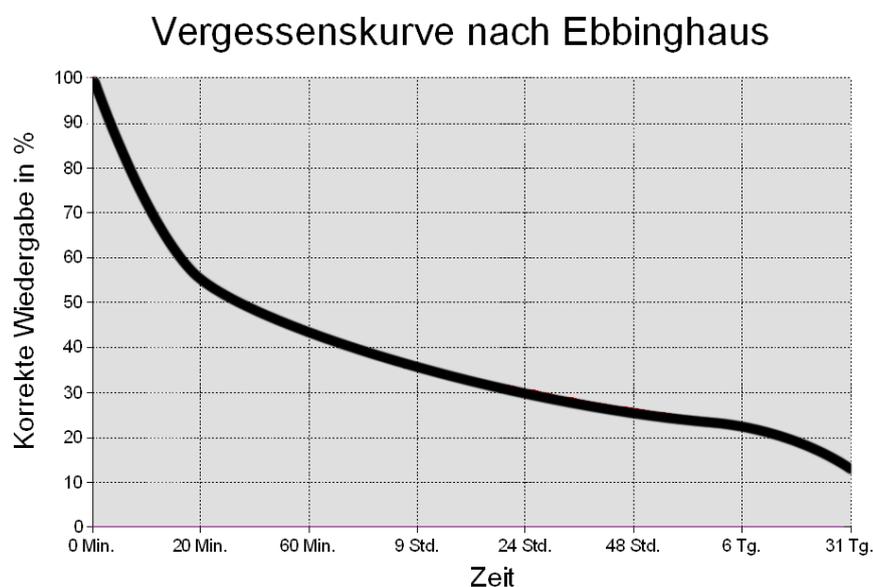


Abbildung 17 Vergessenskurve nach Ebbinghaus

Ob es möglicherweise einen Lerneffekt gibt, der vielleicht ausgeglichen wird durch die Hypothese des Vergessens, bleibt für die hier vorliegende Studie unklar. Einen anhaltenden Effekt (Lerneffekt) über 4 Wochen konnte in der Studie von Gais et al. gezeigt werden. Eine verbesserte Sakkadenreaktionszeit blieb auch nach 4 Wochen noch stabil und wurde sogar übertragen von den trainierten Prosakkaden auf die untrainierten Antisakkaden (Gais et al., 2008). Ebenfalls einen Langzeiteffekt nach 4 Wochen in einem Sakkaden Paradigma konnten Sprenger et al. beschreiben. Zunächst zeigte sich nach Schlafentzug eine höhere Rate an

Express-Sakkaden, welche nach 4 Wochen noch vorhanden war (Sprenger et al., 2015).

Die Ergebnisse legen daher nahe, dass das prozedurale Lernen schneller reflektorischer (Augen-) Bewegungen hippocampal gespeichert wird, während die gelernte kürzere Latenz von Willkürsakkaden mit räumlich-zeitlichen Aufgaben nicht längerfristig gespeichert wird.

#### 4.3 Limitationen der vorliegenden Studie

Wir haben in der vorliegenden Studie den Anteil des REM-Schlafes und des Non-REM-Schlafes nicht statistisch ausgewertet. Diese relativen Anteile am Schlaf sind aber für die schlafgebundene Gedächtniskonsolidierung von Bedeutung (Plihal & Born, 1997). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere der REM-Schlaf die prozedurale Gedächtnisleistung verbessert (Wagner & Born, 2008), und die erzielte Verbesserung abhängig von der Menge des REM-Schlafes ist (Diekelmann, Wilhelm, & Born, 2009). Auch auf molekularer Ebene wurde nachgewiesen, dass der REM-Schlaf die Plastizität in den Hauptneuronen der Großhirnrinde während der Gedächtniskonsolidierung fördert (Almeida-Filho, Queiroz, & Ribeiro, 2018). Dem stehen Berichte gegenüber, dass die prozedurale Gedächtniskonsolidierung nicht im REM-Schlafes stattfindet. Eine Übersichtsarbeit dazu wurde von Sara veröffentlicht (Sara, 2017).

Neuere Studien zeigen zudem eine zirkadiane Rhythmik der Fehlerrate von Antisakkaden (Collet et al., 2020). In der vorliegenden Studie war das Hauptinteresse die Auswirkung von Schlaf/Schlafentzug auf räumlich-zeitliche Gedächtniskomponenten. Daher konnten die zirkadianen Auswirkungen auf die Leistungen im Memory-Sakkaden Paradigma nicht überprüft werden und sind Fragestellung für zukünftige Studien.

Nicht betrachtet wurden in dieser Studie die Geschwindigkeit und die Dauer von Memory-Sakkaden. Dass die Geschwindigkeit und Dauer von Memory-Sakkaden insgesamt langsamer ist als bei visuell-geführten Sakkaden, wurde bereits berichtet (Felßberg & Dombrowe, 2018). Die Geschwindigkeit und Dauer von Sakkaden wird jedoch auf der Ebene der pontinen Kerne gesteuert und ist damit unabhängig von den in dieser Studie untersuchten kortikalen Funktionen.

#### 4.4 Ausblick und Ideen für weitere Studien

Es gibt bisher keine Studien, die explizit den Einfluss von unterschiedlichen Schlafstadien auf Memory-Sakkaden untersuchen. Da jedoch eine verbesserte prozedurale Gedächtnisleistung in Abhängigkeit vom REM-Schlaf beschrieben wurde (Wagner & Born, 2008), wäre eine ergänzende Studie dazu interessant.

Es ist denkbar, dass chronischer Schlafentzug bzw. eine geringere Schlafdauer auf die Gedächtniskonsolidierung Einfluss nehmen kann. In einer Studie mit chronischem Schlafentzug (max. 4-6 h Schlaf pro Tag) über 14 Tage zeigte sich eine nahezu lineare Abhängigkeit zwischen den Einschränkungen der Aufmerksamkeit/Wachsamkeit und der Menge an Schlafentzug (Van Dongen, Maislin, Mullington, & Dinges, 2003). Entsprechend kann sich die Reaktionszeit unter chronischem Schlafentzug verdoppeln (über 16h wach über mehrere Tage) (McHill, Hull, Wang, Czeisler, & Klerman, 2018). Umso wichtiger aus klinischer Sicht ist die Erkenntnis unserer Studie, dass die Präzision der räumlichen Orientierung (Gain der Memory-Sakkaden) trotz reduzierter Aufmerksamkeit in dem untersuchten Zeitintervall nicht beeinträchtigt zu sein scheint. Dies ist für zahlreiche Berufe mit Schichtdiensten und partiellem Schlafentzug von großer Bedeutung (z.B. bei der Fahreignung).

## 5. Zusammenfassung

Diese Studie war Teil einer Serie von Untersuchungen, die die Mechanismen der Gedächtnisbildung und Konsolidierung im Schlaf anhand von schnellen Augenbewegungen untersucht haben. In dieser Arbeit wurden implizite motorische Lernvorgänge anhand von schnellen zielgerichteten Augenbewegungen (Sakkaden), die das Ortgedächtnis beanspruchen, sog. „Gedächtnis-Sakkaden“ (Memory-Sakkaden), unmittelbar nach Schlaf bzw. Schlafentzug (Cross Over Design) untersucht. Für die Untersuchung eines Langzeit-Lerneffektes wurde 4 Wochen später die Untersuchung wiederholt. Untersucht wurden 40 gesunde Probanden (14 Frauen, 26 Männer) zwischen 18 und 30 Jahren. Auswahlkriterien waren: normaler Visus, regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus, Schlafdauer 7-9 h, keine Schichtarbeit, keine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Alkohol am Untersuchungstag und Koffein 6 h vor den Tests waren verboten. Im Memory-Sakkaden Paradigma soll ein kurzzeitig präsentierter Zielreiz wahrgenommen, aber nicht angeblickt werden. Nach einer variablen Wartezeit (Memorisierung) von bis zu 30 s soll eine (Memory-) Sakkade zu dem anfangs gezeigten, jetzt nicht mehr sichtbaren, Blickziel ausgeführt werden. Durch die Messung der Reaktionszeit (Latenz) und Genauigkeit der Memory-Sakkaden werden räumliche und zeitliche Funktionen des Gehirns überprüft. Eine Studie von Ploner et al. postulierte zwei verschiedene Gedächtnissysteme für die räumliche Speicherung von Informationen: eines bis 20 s (Ultrakurzzeit-Gedächtnis) und eines ab 20 s (Kurzzeit-Gedächtnis) (Ploner, Gaymard, Rivaud, Agid, & Pierrot-Deseilligny, 1998). Ziel der Studie war diese Ergebnisse zu replizieren und die Auswirkungen von Schlaf zu untersuchen.

Die Fragestellungen der Arbeit befassen sich mit

- (a) den Einflussgrößen auf die Memorisierungszeit und Zielgenauigkeit der Sakkade,
- (b) dem Einfluss von Schlaf und Schlafentzug auf den impliziten motorischen Lernvorgang (Memory-Sakkaden Aufgabe) und
- (c) einem evtl. Langzeit-Lerneffekt nach 4 Wochen.

Die Studie überprüfte folgende Ausgangshypothesen:

- (i) die Zielgenauigkeit verringert sich mit längeren Memorisierungszeiten;

- (ii) wenn Schlaf die Konsolidierung dieses motorischen Lernvorgangs fördert, dann führt Schlafentzug zu verlängerten Latenzen und einer schlechteren Zielgenauigkeit der Memory-Sakkaden;
- (iii) der implizite motorische Lernvorgang kann auch nach 4 Wochen anhand unveränderter Latenz und Zielgenauigkeit der Memory-Sakkaden nachgewiesen werden.

Die Resultate zeigten:

1) Memorierungszeiten: Die Zielgenauigkeit (und deren Variabilität) der Memory-Sakkaden wurde durch unterschiedlich lange Memorierungszeiten (bis 30 s) nicht signifikant verändert. Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis scheint bis zu einer Zeitspanne von 30 s gut zu funktionieren.

2) Schlaf hatte keinen Einfluss auf die Zielgenauigkeit der Memory-Sakkaden. Die Latenz verkürzte sich signifikant und war auch noch nach einer zweiten Schlafnacht festzustellen.

3) Nach Schlafentzug verlängerte sich die Latenz der Memory-Sakkaden bei unveränderter Zielgenauigkeit. Die Latenz normalisierte sich nach einer anschließenden Schlafnacht. Der schlafgebundene Lernvorgang (Verkürzung der Latenz) blieb aus.

4) Langzeiteffekte: Latenz und Zielgenauigkeit von Memory-Sakkaden blieben nach 4 Wochen unverändert, unabhängig von der Memorierungszeit und von der Bedingung Schlaf/Schlafentzug mit anschließender Konsolidierungsnacht.

Die Ergebnisse widerlegen die Beobachtungen (Ploner, Gaymard, Rivaud, Agid, & Pierrot-Deseilligny, 1998), dass eine Memorierungszeit bis 30 s Einfluss auf die Zielgenauigkeit der Memory-Sakkaden hat. Diese Arbeit umfasst nicht nur vergleichend die früher verwendete Augenbewegungsaufzeichnungstechnik (EOG, Elektrooculogramm) und die bessere videobasierte Aufzeichnungsmethode EyeLink II, sondern auch die viel größere Kohorte.

Die Studie konnte zeigen, dass Schlafentzug zwar kurzfristig Reaktionszeiten (Latenzen) verlängert, aber keinen Einfluss auf räumlich-zeitliche Hirnfunktionen zeigt.

---

## 6. Literaturverzeichnis

- Almeida-Filho, D. G., Queiroz, C. M., & Ribeiro, S. (Oktober 2018). Memory Corticalization Triggered by REM Sleep: Mechanisms of Cellular and Systems Consolidation. *Cellular and Molecular life Science: CMLS*, S. 3715-3740.
- American Academy of Sleep Medicine. (2008). *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen. Regel, Technologie und technische Spezifikationen*. Heidelberg: Steinkoff-Verlag.
- Anderson, T. J., Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Hawken, M. B., Frackowiak, R. S., & Kennard, C. (Oktober 1994). Cortical Control of Saccades and Fixation in Man. Eine PET-Studie. *Brain*(117), S. 1073-1084.
- Aserinsky, E., & Kleitmann, N. (1953). Regularly Occurring Periods of Eye Motility and Concomitant Phenomena During Sleep. *Science*, S. 273-274.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A proposed System and its Control Processes. In K. Spence, & J. Spence, *The psychology of learning and motivation* (S. 89-195). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (Oktober 2003). Working Memory: Looking back and Looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), S. 829-839.
- Bahill, A. T., Clark, M. R., & Stark, L. (1975). The Main Sequence, a Tool for Studying Human Eye Movements. *Mathematical Biosciences*(24), S. 191-204.
- Banks, S., & Dinges, D. F. (August 2007). Behavioral and Physiological Consequences of Sleep Restriction. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol.3(5), S. 519-528.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrekephalogramm des Menschen. *Arch. f. Psychiatrie*, S. 527-570.
- Bohbot, V., Otáhal, P., Liu, Z., Nadel, L., & Bures, J. (30. April 1996). Electroconvulsive Shock and Lidocaine Reveal Rapid Consolidation of Spatial Working Memory in The Water Maze. *Proceedings of the National Academy of the Unites States of America*(93), S. 4016-4019.
- Chai, Y., Fang, Z., Yong, F. N., Xu, S., Deng, Y., Raine, A., Wang, J., Yu, M., Basner, M., Goel, N., Kim, J.S., Wolk, D.A., Detre, J.A., Dinges, D.F., Rao, H. (Mai 2020). Two Nights of Recovery Sleep Restores Hippocampal Connectivity But Not Episodic Memory After Total Sleep Deprivation. *Scientific Reports*, S. 8774.
- Chengyang, L., Daqing, H., Jialin, Q., Haisheng, C., Qingqing, M., Jin, W., Jiajia, L., Enmao, Y., Yongcong, S., Xi, Z. (August 2017). Short-term Memory Deficits Correlate with Hippocampal-Thalamic Function Connectivity Alterations Following Acute Sleep Restriction. *Brain Imaging and Behavior*, S. 954-963.

- Collet, J., Ftouni, S., Clough, M., Cain, S.W., Fielding, J., & Anderson, C. (29. April 2020). Differential Impact of Sleep Deprivation and Circadian Timing of Reflexive versus Inhibitory Control of Attention. *Scientific Reports*, S. 7270.
- Crevits, L., Simons, B., & Wildenbeest, J. (2003). Effect of Sleep Deprivation on Saccades and Eyelid Blinking. *European Neurology*, S. 176-180.
- Crick, F., & Mitchison, G. (14-20. Juli 1983). The Function of Dream Sleep. *Nature*, S. 111-114.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Urbani, L., & Bertini, M. (Oktober 2000). Oculomotor Impairment After 1 Night of Total Sleep Deprivation: a Dissociation Between Measures of Speed and Accuracy. *Clinical Neurophysiology*(111), S. 1771-1778.
- Deubel, H. (1994). Visuelle Verarbeitung und kognitive Faktoren bei der Generierung sakkadischer Augenbewegungen. In W. B. Prinz, *Enzyklopädie der Psychologie* (Bd. 1, S. 189-253). Göttingen: Hogrefe.
- Diekelmann, S., & Born, J. (Februar 2010). The Memory Function of Sleep. *Nature Reviews Neuroscience*(11), S. 114-126.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (Oktober 2009). The Whats and Whens of Sleep-Dependent Memory Consolidation. *Sleep Medicine Reviews*, S. 309-321.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis*. Leipzig: Dunker.
- Fellßberg, A.-M., & Dombrowe, I. (Januar 2018). The Effect of Different Brightness Conditions on Visually and Memory Guided Saccades. *Vision Research*, S. 20-26.
- Ferrara, M., De Genarro, M., & Bertini, M. (15. September 2000). Voluntary Oculomotor Performance Upon Awakening After Total Sleep Deprivation. *Sleep*, S. 801-811.
- Ferrara, M., Iaria, G., Tempesta, D., Curcio, G., Moroni, F., Marzano, C., De Gennaro, L., Pacitti, C. (Mai 2008). Sleep to Find Your Way: The Role of Sleep in the Consolidation of Memory for Navigation in Humans. *Hippocampus*, S. 844-851.
- Fischer, B. (1986). The Role of Attention in The Preparation of Visually Guided Eye Movements in Monkey and Man. *Psychological Research*(48), S. 251-257.
- Fischer, B., & Boch, R. (1983). Saccadic Eye Movements after Extremely Short Reaction Times in the Monkey. *Brain Research*, S. 21-26.
- Fransson, P., Patel, M., Berg, S., Almladh, P., & Gomez, S. (Oktober 2008). Effects of 24-hour and 36-h Sleep Deprivation on Smooth Pursuit and Saccadic Eye Movements. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium and Orientation*, S. 209-222.
- Funahashi, S., Bruce, C., & Goldman-Rakic, C. (Februar 1989). Mnemonic Coding of Visual Space in The Monkey's Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, S. 331-349.

- Gais, S., Köster, S., Sprenger, A., Bethke, J., Heide, W., & Kimmig, H. (November 2008). Sleep is Required for Improving Reaction Times after Training on an Procedural Visuo-Motor Task. *Neurobiology of Learning and Memory*(90), S. 610-615.
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud, S., Vermersch, A. I., & Pierrot-Deseilligny, C. (November 1998). Cortical Control of Saccades. *Experimental Brain Research*(123), S. 159-163.
- Goldman-Rakic, P. (26. November 1996). Regional und Cellular Fractionation of Working Memory. *Proceedings of the National Academy of the United States of America*(93), S. 13473-13480.
- Henke, K. (Juli 2010). A Model of Memory Systems Based on Processing Modes rather than Consciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, S. 523-532.
- Hering, E. (1870). Über das Gedächtnis als eine allgemeine Funktion der organisierten Materie. Akademische Verlagsgesellschaft.
- Huang, J., Jong, P., Hong, K., Chem, Z., Zhu, Z., Zhang, Y., Xu, J., Qin, J., Wang, B., Qu, W., Huang, Z., Liang, C. (September 2021). Sleep Deprivation Disturbs Immune Surveillance and Promotes the Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*.
- Jenkins, J. G., & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence During Sleep and Waking. *The American Journal of Psychology*, S. 605-612.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (Februar 1998). The Acquisition of Motor Performance: Fast and Slow Experience-driven Changes in Primary Motor Cortex. *Proceedings of the National Academy of the United States*, S. 861-868.
- Kenneth, C. V., Owens, R., Hopkins, S. R., & Malhotra, A. (August 2016). Sleep Hygiene for optimizing Recovery in Athletes - Review and Recommendation. *International Journal of Sports Medicin*, S. 535-543.
- Klein, C., & Ettinger, U. (2019). *Eye Movement Research - An Introduction to its Scientific Foundations and Applications*. Cham: Springer Verlag.
- Kleitmann, N. (1963). *Sleep and Wakefulness*. Chicago: University of Chicago Press.
- Kojima, T., Onoe, H., Hikosaka, K., Tsutsui, K., Tsukada, H., & Watanabe, M. (November 2009). Default Mode of Brain Activity Demonstrated by Positron Emission Tomography Imaging in Awake Monkeys: Higher Rest-Related than Working Memory-Related Activity in Medial Cortical Areas. *Journal of Neuroscience*, S. 14463-14471.
- Kömpf, D., & Heide, W. (1998). Zentralnervöse Strukturen - two goals, two modes, six systems. Eine Einführung. In A. K. Huber, & Thieme (Hrsg.), *Klinische Ophthalmologie* (S. 48-55). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Kori, A. A., Das, V. E., Zivotofsky, A. Z., & Leigh, R. J. (Oktober 1998). Memory-Guided Saccadic Eye Movements Effects of Cerebellar Disease. *Vision Research*, S. 3181-3192.
- Korman, M., Raz, N., Flash, T., & Karni, A. (Oktober 2003). Multiple Shifts in The Representation of a Motor Sequence During The Acquisition of Skilled Performance. *Proceedings of the National Academy of the Unites States*, S. 12492-12497.
- Köster, S., Sprenger, A., Bethke, J., Born, J., Heide, W., Gais, S., & Kimmig, H. (Januar 2006). Schlafentzug maskiert okulomotorisches Lernen. *Aktuelle Neurologie*, S. 1.
- Krause, J., Simon, E., Mander, B., Greer, S., Saletin, J., Goldstein-Piekarski, A., & Walker, M. (Juli 2017). The Sleep-Deprived Human Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, S. 404-418.
- Kurniawan, I. T., Cousins, J. N., Chong, P. L., & Chee, M. W. (Oktober 2016). Procedural Performance following Sleep Deprivation Remains Impaired Despite Extended Praticice as an Afternoon Nap. *Scientific Reports*.
- Lappe-Osthege, M., Talamo, S., Helmchen, C., & Sprenger, A. (Mai 2010). Overestimation of Saccadic Peak Velocity Recorded by Electro-Oculography Compared to Video-Oculography and Scleral Search Coil. *Clinical Neurophysiology*, S. 1786-1787.
- Leigh, J. R., & Zee, D. S. (2006). *The Neurology of Eye Movements*. (F. D. Company, Hrsg.) Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Ma, N., Dinges, D., Basner, M., & Rao, H. (Februar 2015). How Acute Total Slepp Loss Affects the Attending Brain: a Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *Sleep*, S. 233-240.
- Mackey, W., Devinsky, O., Doyle, W., Golfinos, J., & Curtis, C. (September 2016). Human Parietal Cortex Lesions Impact the Precision of Spatial Working Memory. *Journal of Neurophysiology*, S. 1049-1054.
- Mackey, W., Devinsky, O., Doyle, W., Meager, M., & Curtis, C. E. (März 2016). Human Dorsolateral Prefrontal Cortex is Not Necessary for Spatial Working Memory. *Journal of Neuroscience*, S. 2847-2856.
- Marr, D. (Juli 1971). Simple Memory: a Theory for Archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, S. 23-81.
- Martella, D., Casagrande, M., & Lupianez, J. (April 2011). Alerting, Orienting and Executiv Control: The Effects Sleep Deprivation on Attentional Networks. *Experimental Brain Research*, S. 81-90.
- Mayfrank, L., Mobashery, M., Kimmig, H., & Fischer, B. (1986). The Role of Fixation on Visual Attention in the Occurence of Express Saccades in Man. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, S. 169-175.

- McHill, A. W., Hull, J. T., Wang, W., Czeisler, C. A., & Klerman, E. B. (Juni 2018). Chronic Sleep Curtailment, Even Without Extended (>16h) Wakefulness, Degrades Human Vigilance Performance. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, S. 6070-6075.
- Meyerhöfer, I., Kumari, V., Hill, A., Petrovsky, N., & Ettinger, U. (April 2017). Sleep Deprivation is an Experimental Modell System for Psychosis: Effects on Smooth Pursuit, Prosaccades and Antisaccades. *Journal of Psychopharmacology*, S. 418-433.
- Orzel-Gryglewska, J. (2010). Consequences of Sleep Deprivation. *International Journal of occupational medicine and environmental health*, S. 95-114.
- Ostendorf, F., Finke, C., & Ploner, C. (Februar 2004). Inhibition of Visuell Discrimination During a Memory-Guided Saccade Task. *Journal of Neurophysiology*, S. 660-664.
- Patrick, G. T., & Gilbert, A. (1896). On The Effect of Loss of Sleep. *Psychological Review* 3, 469-483.
- Pierce, J. E., & McDowell, J. E. (Februar 2016). Modulation of Cognitive Control Levels via Manipulation of Saccade Trial-Type Prohability Assessed with Event-Related BOLD fMRI. *Journal of Neurophysiology*, S. 763-772.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, S., Demeret, S., & Rivaud-Pechoux, S. (Juni 2003). Decisional Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Ocular Motor Behaviour. *Brain*, S. 1460-1473.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Rivaud-Péchoux, S., Gaymard, B., & Ploner, C. J. (Juli 2002). Cortical Control of Spatial Memory in Humans: The Visuoculomotor Model. *Ann Neurol*(52), S. 10-19.
- Piosczyk, H., Kloepfer, C., Riemann, D., & Nissen, C. (4. April 2009). Schlaf, Plastizität und Gedächtnis. *Somnologie*, S. 43-51.
- Plihal, W., & Born, J. (9. Juli 1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Journal of Cognitive Neusoscience*, S. 534-547.
- Ploner, C. J., Gaymard, B., Rivaud, S., Agid, Y., & Pierrot-Deseilligny, C. (Februar 1998). Temporal Limits of Spatial Working Memory in Humans. *European Journal of Neurosciene*(10), S. 794-797.
- Ploner, C. J., Gaymard, B., Rivaud-Péchoux, S., Baulac, S. A., Brandt, S. A., Clémenceau, S., . . . Pierrot-Deseilligny, C. (März 1999). Spatial Memory Deficits in Patients with Lesion Affecting the Medial Temporal Neocortex. *Annals of Neurology*, S. 312-319.
- Ploner, C. J., Gaymard, B., Rivaud-Péchoux, S., Baulac, S. A., Brandt, S. A., Clémenceau, S., . . . Pierrot-Deseilligny, C. (Dezember 2000). Lesions Affecting the Parahippocampal Cortex Yield Spatial Memory Deficits in Humans. *Cerebral Cortex*, S. 1211-1216.

- Raichle, M., MacLeod, A., Snyder, A., Powers, W., Gusnard, G., & Shulman, G. (16. Januar 2001). A Default Mode of Brain Function. *Proceedings of National Academy of the United States of America*, S. 676-682.
- Rambold, H., Sprenger, A., & Helmchen, C. (September 2002). Effect of Voluntary Blinks on Saccades, Vergence Eye Movements and Saccade-Vergence Interactions in Humans. *Journal of Neurophysiology*(88), S. 1220-1233.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, California: Information Service/Brain Research Institute, University of California.
- Rechtschaffen, A., Bergmann, B. M., Everson, C. A., Kushida, C. A., & Gilliland, M. A. (Februar 2002). Sleep Deprivation in The Rat: X.Integration and Discussion of the Findings. 1989. *Sleep*, S. 68-87.
- Robinson, D. (1975). Oculomotor Control Signals. In G. B.-Y.-R. Lennerstrand, & P. Press (Hrsg.), *Basic Mechanisms of Ocular Motility and Their Clinical Implications* (S. 337-374). Oxford: Pergamon Press.
- Sara, S. (Januar 2017). Sleep to Remember. *Journal of Neuroscience*, S. 457-463.
- Saslow, M. (1967). Effects of Components of Displacement-Step Stimuli upon Latency for Saccadic Eye Movements. *Journal of The Optical Society of America*, S. 1024-1029.
- Sprenger, A., Weber, F. D., Machner, B., Talamo, S., Scheffmeier, S., Bethke, J., . . . Born, J. (November 2015). Deprivation and Recovery of Sleep in Succession Enhances Reflexive Motor Behavior. *Cerebral Cortex*, S. 4610-4618.
- Sprenger, A., Zils, E., Gais, S., Born, J., & Heide, W. (2004). Auswirkungen von Schlafentzug auf sakkadische Augenbewegungen. *Aktuelle Neurologie*, S. 613.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (November 1996). Structure and Function of Declarative and Nondeclarative Memory System. *Proc Natl Acad Sci USA*, S. 13515-13522.
- Stangl, W. (2018). *Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik*. Abgerufen am 12. November 2020 von <http://lexikon.stangl.eu/1724/arbeitsgedaechtnis-working-memory>
- Stickgold, R. (Oktober 2005). Sleep-Dependent Memory Consolidation. *Nature*, S. 1272-1278.
- Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. (Dezember 2000a). Visual Discrimination Learning Requires Sleep after Training. *Nature Neuroscience*, S. 1237-1238.
- Straumann, D., & Henn, V. (1998). Das Sakkadische System. In A. K. Huber, & Thieme (Hrsg.), *Klinische Ophthalmologie* (S. 58-65). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (März 2003). The Cumulative Cost of Additional Wakefulness: Dose-Response Effects on Neurobehavioral Functions and Sleep Physiology From Chronic Sleep Restriction and Total Sleep Deprivation. *Sleep*, S. 117-126.
- Wagner, U., & Born, J. (Januar 2008). Memory Consolidation During Sleep: Interactive Effects of Sleep Stages and HPA Regulation. *Stress*, S. 28-41.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (Juli 2002). Practice with Sleep Makes Perfect: Sleep Dependent Motor Skill Learning. *Neuron*, S. 205-211.
- Wolgast, A., & Neuf, H. (Februar 2015). Das Arbeitsgedächtnis nach zu langem Schlaf. Eine transversale psychometrische Studie. *Prävention und Gesundheitsförderung*, S. 147-152.
- Wozniak, P. A., & Biedalok, K. (1992). The Super Memo Method - Optimization of learning. *Informatyka*, S. 1-9.
- Zils, E., Sprenger, A., Heide, W., Born, J., & Gais, S. (September 2005). Differential Effects of Sleep Deprivation on Saccadic Eye Movements. *Sleep*, S. 1109-1115.

---

## 7. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Dr. med. Thomas Münte und Herrn Professor Dr. med. Detlef Kömpf für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Geräte und damit verbunden die Möglichkeit, meine Arbeit an dem Institut durchführen zu können. Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hubert Kimmig für die Bereitstellung des Themas.

Ich danke herzlich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Christoph Helmchen für die Übernahme der Arbeit nach Weggang von Priv.-Doz. Dr. med. Kimmig, die gute Betreuung sowie Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein besonders tief empfundener Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. Dipl.-Psych. Andreas Sprenger, ohne den die Durchführung und das Fertigstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Mit seiner stets zuversichtlichen und geduldigen Art stand er mir motivierend zur Seite und glaubte an die Fertigstellung der Arbeit. Er unterstützte mich in allen Fragen der Versuchsdurchführung und Technik sowie der Statistik.

Ich danke allen Probanden für die Teilnahme an dieser Studie sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Förderung.

Ein Dank an alle meine Freunde und Wegbegleiter, die mich unterstützten und beharrlich nachfragten, insbesondere an meine Chefin Dr. med. Anja Spies, die mich forderte und im Arbeitsalltag individuellen Platz ließ zur Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke meinem Freund, Jens Röscheisen, für zeitliche Entbehrungen und gelassene Freiräume.

Ich danke meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und damit diese Arbeit ermöglicht haben.

---

## 9. Veröffentlichungen

### *Aus dieser Studie hervorgegangene Veröffentlichungen:*

Gais, S., Köster, S., Sprenger, A., Bethke, J., Heide, W., Kimmig, H. Sleep is required for improving reaction times after training on a procedural visuo-motor task. *Neurobiology of Learning and Memory* 90, 610-15 (2008)

Sprenger, A., Weber, Frederik D., Machner, B., Talamo, S., Scheffelmeier, S., Bethke, J., Helmchen, Ch., Gais, S., Kimmig, H., Born, J. Deprivation and Recovery of Sleep in Succession Enhances Reflexive Motor Behavior. *Cereb.Cortex* (25) 4610-4618 (2015)

### *Abstracts (publizierte Kongressbeiträge):*

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

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

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

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