

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

**Effekte des Kortisolsynthese-Inhibitors Metyrapon  
auf die schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung  
emotionaler versus neutraler Lerninhalte**

*Inauguraldissertation*

*zur*

*Erlangung der Doktorwürde*

*der Universität zu Lübeck*

*- Aus der Medizinischen Fakultät -*

*vorgelegt von*

*Metin Degirmenci*

*aus Arnsberg*

*Lübeck 2007*

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. Jan Born
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ferdinand Binkofski

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2008  
zum Druck genehmigt. Lübeck den 04.02.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

# Inhaltsverzeichnis<sup>1</sup>

Abkürzungsverzeichnis	04
<b>1. Einleitung</b>	<b>05</b>
1.1. Schlaf und Schlafphasen	05
1.2. Systeme und Mechanismen der Gedächtnisbildung	06
1.3. Die Rolle des Schlafes in der Gedächtniskonsolidierung	09
1.4. Der Einfluss von Glukokortikoiden auf die schlafassoziierte Gedächtnisbildung	10
1.5. Zielsetzung	12
<b>2. Methoden</b>	<b>14</b>
2.1. Versuchspersonen	14
2.2. Schlaflabor	15
2.3. Polysomnographie	15
2.4. Testsubstanzen und Versuchsdesign	17
2.5. Gedächtnistests	19
2.5.1. Emotionale und neutrale Texte	19
2.5.2. Spiegelzeichen	21
2.6. Kontrolltest zur subjektiven Stimmung, Aufmerksamkeit und Abruffunktion	24
2.7. Schlafaufzeichnung, Hormonassay und statistische Auswertung	24
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1. Hormone und Schlaf	26
3.2. Gedächtnisleistungen	29
3.3. Textbewertung, Abruffunktionen, Aufmerksamkeitskapazität und Stimmung	32
<b>4. Diskussion</b>	<b>33</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>38</b>
<b>6. Literatur</b>	<b>39</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>50</b>
<b>8. Curriculum vitae</b>	<b>51</b>

<sup>1</sup> Die vorliegende Dissertation wurde veröffentlicht unter dem Titel: „Effects of cortisol suppression on sleep-associated consolidation of neutral and emotional memory“ (Wagner, U., Degirmenci, M., Drosopoulos, S., Perras, B. & Born, J., Biological Psychiatry, 58, 2005, S. 885-893)

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH:	Adrenokortikotropes Hormon
ANOVA:	Varianzanalyse (engl.: analysis of variance)
CRH:	Kortikoliberin (engl.: corticotrophin releasing hormone)
EEG:	Elektroenzephalogramm
EMG:	Elektromyogramm
EOG:	Elektrookulogramm
GR:	Glukokortikoidrezeptoren
LTP:	Langzeitpotenzierung (engl.: long time potentiation)
MR:	Mineralokortikoidrezeptoren
MW:	Mittelwert
NREM-Schlaf:	Nicht-REM-Schlaf (engl.: non-rem-sleep)
PTBS:	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD:	posttraumatic stress disorder (englisch für PTBS)
REM-Schlaf:	„rapid-eye-movement“-Schlaf (schnelle Augenbewegungen)
RWT:	Regensburger Wortflüssigkeitstest
S1-S4:	Schlafstadium 1-4
SEM:	Standardfehler des Mittelwertes
SWS:	Tiefschlaf (englisch slow-wave-sleep)
TSH:	Thyreoida-stimulierendes Hormon

# 1. Einleitung

## 1.1. Schlaf und Schlafphasen

Der Schlaf gehört zu den tiefsten Grundbedürfnissen eines jeden Lebewesens. Dieses physiologische Phänomen ist entscheidend zur Aufrechterhaltung der selbstregulierenden Prozesse des Körpers und zeigt Wirkungen auf viele Körpersysteme. Vor allen Dingen auf den Stoffwechsel, die Körpertemperatur, das endokrine System und das Immunsystem (Horne, 1988). Zusätzlich wird ein Einfluss des Schlafs auf die Energieerhaltung des menschlichen Körpers (Berger und Phillips, 1995) und die Thermoregulation des Gehirns (McGinty und Szymusiak, 1990) angenommen. Die Wichtigkeit dieses Ruhezustands zeigt sich besonders deutlich, wenn man dem Organismus über längere Zeit Schlaf entzieht. Bei Tieren verursacht Schlafentzug Verhaltensauffälligkeiten und Funktionsstörungen des Körpers, die bis zum Tod führen können (Horne, 1988). Beim Menschen treten nach längerem Schlafentzug kognitive und emotionale Beeinträchtigungen wie Konzentrationsschwäche, Gereiztheit und Gedächtnisstörungen auf (Borbely, 1985, S.194; Cipolli, 1995). Diese Tatsache weist bereits auf den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis hin (dieser Themenbereich wird in Abschnitt 1.3. weiter vertieft).

Der Schlaf setzt sich aus verschiedenen Schlafstadien zusammen (siehe auch Abbildung 1). Diese werden nach standardisierten Kriterien (Rechtschaffen und Kales, 1968) eingeteilt. Hierbei unterscheiden sich die Stadien in ihren messbaren Eigenschaften, zum Beispiel im Elektroenzephalogramm (EEG), im Elektrookulogramm (EOG) wie auch im Elektromyogramm (EMG). Man unterscheidet die Wachphase, die Schlafphasen 1-4 und den REM-Schlaf (rapid eye movement). Das Stadium 1 wird die Einschlafphase genannt. Die Phasen S1 und S2 bilden so den leichten Schlaf. Die Phasen S3 und S4 werden als „Tiefschlaf“ (englisch: „slow wave sleep“, SWS, wegen der vorherrschenden langsamen EEG-Wellen im Frequenzbereich  $<4$  Hz; Delta-Schlaf) zusammengefasst. Den Phasen S1-S4 steht der REM-Schlaf gegenüber. Dieser zeichnet sich durch das dem Wachzustand ähnliche EEG aus, ebenso kommt es auch zu einer cholinergen Aktivierung und einem erhöhten Energieumsatz im Gehirn (Dujardin et al., 1990; Velazquez-Moctezuma et al., 1990; Jones, 1991; Winson, 1993). Zusätzlich sieht man in dieser Phase charakteristisch schnelle Augenbewegungen (rapid eye movement = REM) und eine vollständig entspannte Muskulatur („paradoxe Schlaf“).

Nach dem Wachzustand erreicht man beim Einschlafen die Stufe 1 und kommt in den folgenden Schlafphasen kontinuierlich auch in den Tiefschlaf. Anschließend werden die Schlafphasen in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen. Anstatt erneut in die Wachphase zu kommen, durchläuft der Schlafende die Phase des REM-Schlafes. Dieser Zyklus kann in einer Nacht vier- bis sechsmal beobachtet werden, wobei jedoch zum Morgen hin der Tiefschlaf nicht mehr erreicht wird, stattdessen aber die Länge der REM-Phasen zunimmt. Die Zykluslänge von Non-REM-/REM-Schlaf ist mit etwa 90 Minuten gleichbleibend. Bei Erwachsenen nimmt der REM-Schlaf etwa 20 % bis 25 % des Schlafes ein.

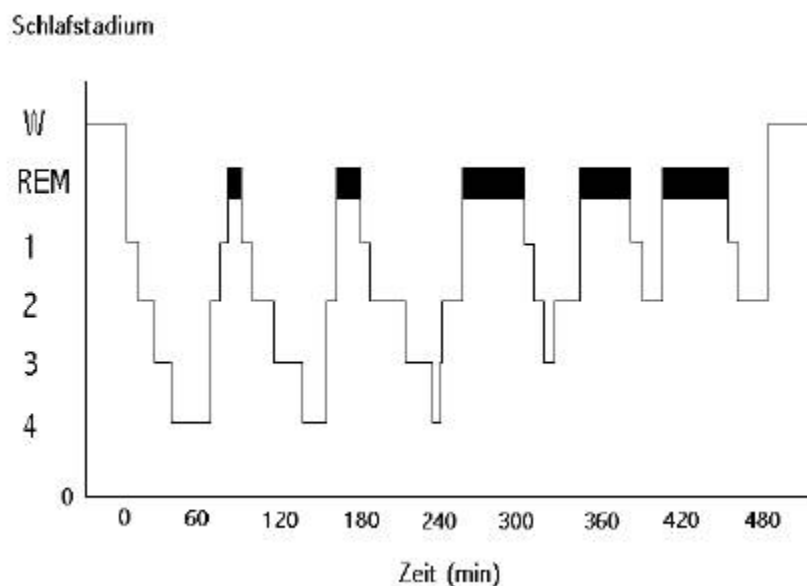


Abbildung 1: Typisches Schlafprofil (nach polysomnographischer Aufzeichnung) im Verlauf einer Nacht (Born et al., 1995)

## 1.2. Systeme und Mechanismen der Gedächtnisbildung

Man kann bei der Betrachtung des Gedächtnisses mehrere Aufteilungen vornehmen. Zunächst kann man eine Unterteilung in der Zeitdauer der vorliegenden Informationsspeicherung vornehmen und erhält so drei verschiedene Zeitbereiche. Das sensorische bzw. Ultrakurzzeitgedächtnis speichert maximal im Sekundenbereich, das Kurzzeitgedächtnis speichert im Bereich von Minuten und das Langzeitgedächtnis muss die Speicherung der Information über lange Zeiträume (Monate bis Jahre) hinweg

gewährleisten. Dazu muss die Information aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis überführt werden.

Bei der Einteilung des Langzeitgedächtnisses ist die bedeutendste und neurobiologisch am meisten verbreitete Unterscheidung die zwischen dem deklarativem (explizitem) und dem nondeklarativem (implizitem) Gedächtnis (Squire, 1992; Squire und Zola, 1996; vgl. Abbildung 2).

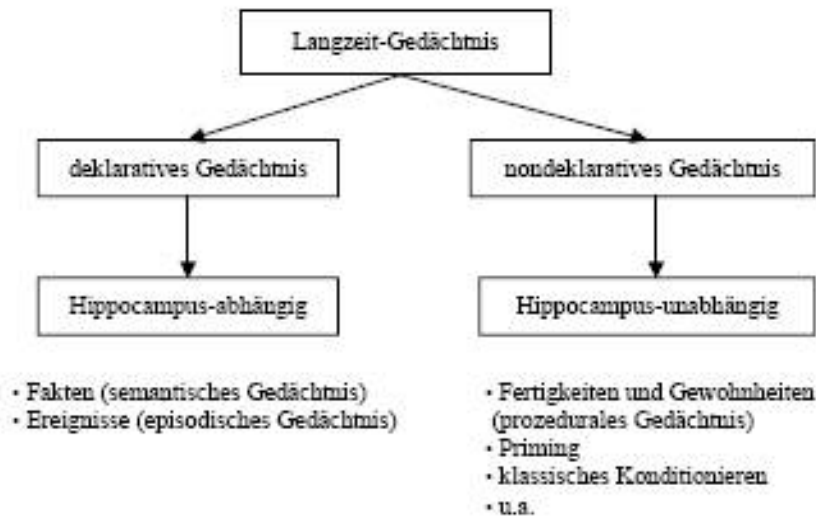


Abbildung 2: Subsysteme des Langzeitgedächtnisses (vereinfacht nach Squire und Zola, 1996)

Das deklarative Gedächtnis umfasst das semantische Gedächtnis (Gedächtnis für Fakten) und das episodische Gedächtnis (Gedächtnis für Ereignisse). Neurobiologisch ist das deklarative Gedächtnis abhängig vom Hippokampus, einer Struktur im mittleren Bereich des Schläfenlappens. In vielen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit Störungen im Hippokampus in ihren deklarativen Gedächtnisleistungen erheblich beeinträchtigt sind (Squire und Zola-Morgan, 1991; Squire, 1992). Als Testmaterial zur Erfassung des deklarativen Gedächtnisses dienen üblicherweise Wortlisten, Texte und Bildmaterial.

Das nondeklarative Gedächtnis wird unter anderem bei prozeduralen Aufgaben benötigt, die durch das wiederholte Einüben oder Ausführen (perzeptuell, motorisch oder kognitiv) gekennzeichnet sind, wie zum Beispiel beim Fahrradfahren. Eine typische Laboraufgabe zur Erfassung des nondeklarativen Gedächtnisses ist das Spiegelzeichnen (vgl. Abschnitt „Methoden“). Auch das klassische Konditionieren (Pavlov, 1927) und das Priming (Tulving und Schachter, 1990) werden zum nondeklarativen Gedächtnis gezählt.

Eine weitere wichtige Unterteilung besteht zwischen dem emotionalen und neutralen Gedächtnis. Dabei hängt die emotionale Gedächtnisbildung in hohem Maße von der Aktivität der Amygdala ab (Markowitsch et al., 1994; Cahill et al., 1995, Adolphs et al., 1997; Hamann 2001). Die Amygdala hat beim deklarativen Gedächtnis einen modulierenden Einfluss auf den Hippokampus (Kim et al., 2001; Akirav und Richter-Levin, 2002; Phelps, 2004). Bei Patienten mit einer selektiven Störung der Amygdalafunktion wird das Behalten emotionaler Textinhalte im Gegensatz zu neutralen Textinhalten stark beeinträchtigt (Markowitsch et al., 1994; Cahill et al., 1995, Adolphs et al., 1997). Bei Patienten mit intakter Amygdala und Störungen der Hippokampusfunktion wies man bei reduzierter deklarativer Gedächtnisleistung eine immer noch bessere Fähigkeit, emotionale Inhalte zu behalten, nach. (Hamann et al, 1997). Der Amygdala wird die Funktion zugesprochen, eine emotionale Filterung der eintreffenden Reize vorzunehmen (Phelps und Anderson, 1997; Zald, 2003).

Eine weitere Grundlage beim deklarativen Gedächtnis ist der hippokampal-neokortikale Dialog. Dieser dient dazu, Information aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis zu überführen, so dass man sagen kann, dass über diese Verbindung vom Hippokampus Information an den Neokortex übertragen wird, dem eigentlichen Langzeitspeicher mit fast unbegrenzter Speicherkapazität. So fungiert der Hippokampus nur als Zwischenspeicher, der Information schnell aufnehmen kann, aber nur eine begrenzte Speicherkapazität besitzt. Neue Informationen werden nur allmählich integriert, es müssen also wiederholt Informationen vom Hippokampus an den Neokortex gesendet werden. So wird der Neokortex vor einer „katastrophalen Interferenz“ geschützt (McClelland et al., 1995). Entsprechend kommt es nun bei erworbenen Hippokampus-Schäden zu einer retrograden Amnesie, die sich jedoch nicht auf ältere Ereignisse bezieht, da diese bereits im Neokortex gespeichert sind (Suire und Zolan-Morgan, 1991; Squire, 1992; Eichenbaum, 2000). Aufgrund des gestörten Informationstransfers kommt es auch zu einer anterograden Amnesie. Bei Menschen mit neokortikalen Schäden wurden Gedächtnislücken aus frühen Lebensphasen beobachtet (Wiltgen et al., 2004).

Bei der Gedächtnisbildung werden drei Phasen unterschieden: die Lernphase (Akquisition), darauf folgend die Behaltensphase (Retention) und schließlich die Testphase (Gedächtnisabruf). Als Konsolidierung bezeichnet man die Festigung der neu erworbenen und noch labilen Gedächtnisinhalte, welche in der Behaltensphase stattfindet (Müller und Pilzecker, 1900; McGaugh, 2000).



Neben der Akquisition ist auch bei der Konsolidierung die modulierende Eigenschaft der Amygdala für die emotionale Gedächtnisbildung im deklarativen System unabdingbar (Hamann, 2000; McGaugh, 2000; Phelps, 2004). An der Gedächtnismodulation durch die Amygdala sind dabei verschiedene Neurotransmitter beteiligt (McGaugh et al., 1996; Wagner und Born, 2000; Akirav und Richter-Levin 2002). Besonders wichtig sind hierbei die Glukokortikoide (Roozendaal, 2000; Buchanan und Lovallo, 2001; Wagner und Born, 2003) und das noradrenerge System (Cahill et al., 1994; O'Carroll et al., 1999 Southwick et al., 2002).

Gedächtnisbeschwerden sind charakteristisch für viele psychische Erkrankungen (Burt et al., 1995; Kuperberg und Heckers, 2000; Sapolsky, 2000; Elzinga und Bremner, 2002). Bei bestimmten Erkrankungen wie z.B. der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS; englisch „posttraumatic stress disorder“, PTSD) wird angenommen, es sei das Resultat einer inadäquaten Speicherung emotionaler Erinnerungen. Die posttraumatische Belastungsstörung fasst unterschiedliche psychosomatische Störungen zusammen, die als Langzeitfolgen eines Traumas oder mehrerer Traumata auftreten können, dessen oder deren Tragweite zuvor die Strategien des Einzelnen für eine abschließende Bewältigung des Erlebten überfordert hat. Meist zeigt sich eine posttraumatische Belastungsstörung in individuell unterschiedlichen Symptomkomplexen. Die Schwere, der Zeitpunkt und die Dauer der zugrunde liegenden Traumatisierung wirken sich dabei auf das Ausmaß und den Grad der Manifestation der Störungen aus. Die exakten Bedingungen, die zu einer normalen oder unzureichenden Bildung emotionaler Erinnerungen führen, sind bisher allerdings noch nicht hinreichend erforscht (Pitman, 1989; Charney et al., 1993; Yehuda, 2002).

### 1.3. Die Rolle des Schlafs in der Gedächtniskonsolidierung

Der Schlaf schafft die günstigsten biologischen Bedingungen zur Konsolidierung zuvor neu erworbener Gedächtnisinhalte (Maquet, 2001; Stickgold et al., 2001; Born et al., 2006). Bei Studien an gesunden Versuchspersonen zeigten sich durchweg Verbesserungen bei der Abfrage bei diversen Tests, wenn den Lernphasen im Anschluss Schlafphasen folgten und nicht Wachphasen. Allerdings können die verschiedenen Schlafstadien in Zusammenhang mit der Gedächtniskonsolidierung gebracht werden, je nach Art des erfassten Gedächtnissystems (Smith, 2001; Born und Gais, 2003). Das deklarative

Gedächtnis, welches das episodische Gedächtnis für Ereignisse und das semantische Gedächtnis für Fakten vereint und stark von der Funktionalität des Hippokampus abhängig ist (siehe oben), profitiert vor allem vom Schlaf in der ersten Nachthälfte, in welcher der Tiefschlaf dominiert (Fowler et al., 1973; Plihal und Born, 1997). Dagegen profitiert das nondeklarative Gedächtnis vor allem vom Schlaf in der zweiten Nachthälfte, in welcher der REM-Schlaf vorherrscht. Wenn im deklarativen Gedächtnis hoch emotionales, statt wie normalerweise üblich, neutrales Lernmaterial verwendet wird, wird die Gedächtniskonsolidierung ebenfalls vom späten rem-schlaf-reichen Schlaf besonders begünstigt (Grieser et al., 1972; Greenberg et al., 1983; Wagner et al., 2001). Im Gegensatz zu den neutralen Gedächtnisformen sind die emotionalen mit der Amygdala assoziiert (Cahill und McGaugh, 1998; Hamann, 2001; Phelps, 2004). Die Amygdala vermittelt nicht nur einfache Formen des emotionalen Lernens wie z.B. die Angstverarbeitung, sondern moduliert auch emotionale Arten des deklarativen Gedächtnisses (Cahill et al., 1995; Adolphs et al., 1997; Hamann et al., 1999; Canli et al., 2000). Das deklarative Gedächtnis für emotionale Ereignisse wird, obwohl es hippokampus-abhängig ist, speziell durch die Modulation der Amygdala in ihrer Funktion gesteigert (Packard und Cahill, 2001; Akirav und Richter-Levin, 2002; Phelps, 2004). Durch diesen modulierenden Einfluss der Amygdala werden emotional erregende Ereignisse generell besser behalten als neutrale; ein Phänomen, das als „Emotional Enhancement“ in der Gedächtnisbildung bezeichnet wird (Christianson, 1992; Cahill und McGaugh, 1998, Hamann, 2001). (Im Deutschen gibt es keinen passenden Ausdruck zur Beschreibung dieser Gedächtnis steigernden Wirkung emotionaler Erregung, weshalb im Folgenden weiterhin die englische Bezeichnung „Emotional Enhancement“ verwendet wird).

#### 1.4. Der Einfluss von Glukokortikoiden auf die schlafassoziierte Gedächtnisbildung

Schlaf ist begleitet von speziellen Regulationen wie der Freisetzung von Glukokortikoiden (beim Menschen hauptsächlich Kortisol), welche an sich potente Modulatoren für Gedächtnisfunktionen sind (zur Übersicht: Lupien und McEwen, 1997; Roozendaal, 2000). Das Kortisol wird in den Nebennierenrinden sezerniert und unterliegt hierbei einem zirkadianem Rhythmus (vgl. Abbildung 3). Beim Menschen kommt es in der frühen Nacht zu einem Minimum in der Glukokortikoidfreisetzung (Nadir), zur Zeit des

SWS (Born et al., 1986). Zur Zeit der späten Schlafphasen, wenn REM-Schlaf überwiegt, kommt es zu einem merklichen Anstieg bis hin zum Maximum zur Zeit des morgendlichen Erwachens (Born und Fehm, 1998). Eventuell zusätzlich auftretende Kortisol-Spitzenkonzentrationen korrelieren in der Regel mit physischem oder psychischem Stress.

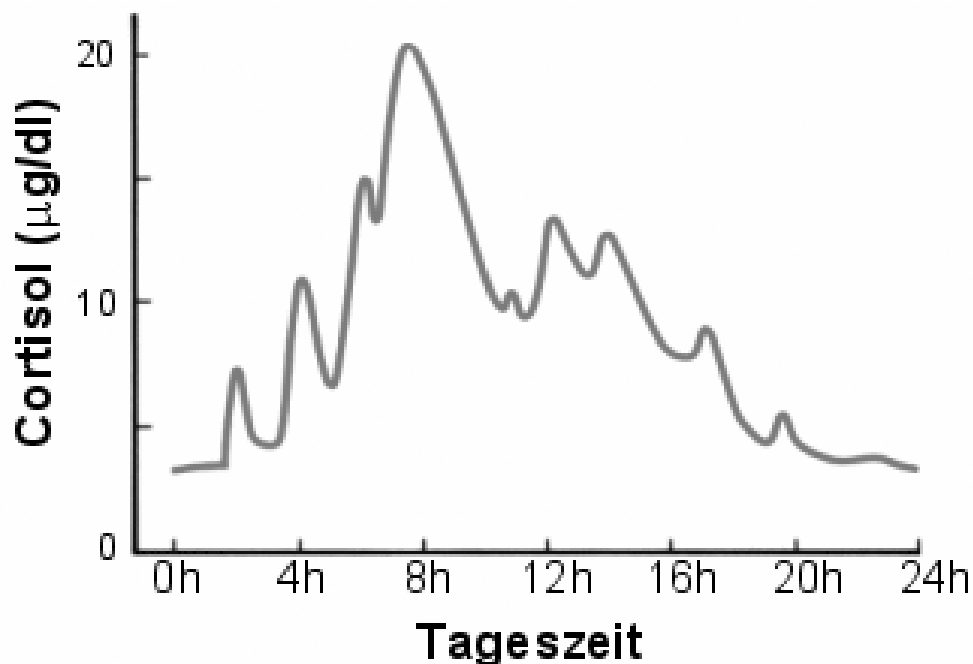


Abbildung 3: Kortisoltagesprofil: modifiziert nach Guyton, Textbook of Medical Physiology, 10. Auflage, 2000

Glukokortikoide wirken am limbischen System einschließlich des Hippokampus und an der Amygdala mittels zweier verschiedener Rezeptor-Typen, zum einen an den hoch affinen Mineralokortikoidrezeptoren (MR) und zum anderen an den schwach affinen Glukokortikoidrezeptoren (GR) (de Kloet et al., 1998; de Kloet et al., 1999). Die verbleibende Glukokortikoidfreisetzung während des frühen Schlafes wirkt vornehmlich an den MR, in der gesteigerten Phase der Glukokortikoidfreisetzung, während der späten Schlafphase, hauptsächlich durch eine Aktivierung der GR (Dallmann et al., 1987; Reul et al., 1987). Im Hippokampus bewirken GR eine verminderte Erregbarkeit von CA1-Neuronen, die in der CA1-Region des Hippokampus liegen (Joels und DeKloet, 1989, 1990). Diese sind vermutlich bei dem Transfer von deklarativen Gedächtnisinhalten zur Langzeitkonsolidierung im Neokortex beteiligt (Buzsáki, 1989; Wilson und McNaughton,

1994; Chrobak und Buzsáki, 1996). Bei Menschen wurde festgestellt, dass eine überwiegende Aktivierung von GR in Wachbedingungen, wie auch bei Schlafbedingungen, das deklarative Gedächtnis bei neutralen Standardaufgaben beeinträchtigt (Wolkowitz et al., 1990; Newcomer et al., 1994; Newcomer et al., 1999; Plihal und Born, 1999; Plihal et al., 1999). Im Bezug auf die schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung kommt es bei einer Erhöhung der Plasmaglukokortikoidkonzentration in den frühen sws-reichen Schlafphasen zu einer kompletten Blockade der schlafassoziierten deklarativen Gedächtnisbildung in dieser Periode (Plihal und Born, 1999; Plihal et al., 1999). Dieses scheint nicht das prozedurale Gedächtnis zu beeinflussen. Glukokortikoideffekte speziell bei Schlaf abhängigen deklarativen Gedächtnisbildungen sind noch nicht hinlänglich untersucht. Man kann jedoch aufgrund von zahlreichen Versuchen an wachen Menschen davon ausgehen, dass der Glukokortikoideffekt bei dem amygdala-abhängigen emotionalen Gedächtnis sich von denen des neutralen Gedächtnisses unterscheidet (Buchanan und Lovallo, 2001; Rimmele et al. 2003).

## 1.5. Zielsetzung

Über die interaktiven Effekte von Schlaf und Kortisol, speziell auf das emotionale Gedächtnis, ist bisher wenig bekannt, daher habe ich in der vorliegenden Arbeit die Rolle des Kortisols in der Bildung des emotionalen deklarativen Gedächtnisses während des Schlafes untersucht. Da bekannt ist, dass das emotionale Gedächtnis besonders vom rem-schlaf-reichen Schlaf der zweiten Nachthälfte begünstigt wird, d.h. der Phase mit hoher Glukokortikoidfreisetzung, hat sich unser Interesse darauf fokussiert, ob der nächtliche Anstieg des Kortisols die Bildung der emotionalen Erinnerungen unterstützt oder entgegenwirkt. Zu diesem Zweck testeten wir das Gedächtnis für vor dem Schlaf gelernte emotionale und neutrale Texte zu einem Zeitpunkt nach dem Schlaf, nachdem wir die nächtliche Kortisolsynthese und damit auch den normalen Anstieg der Konzentration mit der Gabe von Metyrapon unterdrückt haben.

Sollte der starke Kortisolanstieg in der zweiten Nachthälfte eine physiologische Voraussetzung für die positive Wirkung des zu dieser Zeit vorherrschenden REM-Schlafes darstellen, ist ein spezifischer negativer Effekt der Metyrapongabe auf die emotionale Gedächtnisbildung zu erwarten. Sollte der natürliche Kortisolanstieg in der rem-schlaf-

reichen zweiten Nachthälfte dagegen physiologisch dem begünstigenden Einfluss des REM-Schlafes auf die emotionale Gedächtnisbildung entgegenwirken, ist sogar ein förderlicher Effekt der Kortisol-suppression durch Metyrapon auf die emotionale Gedächtnisbildung zu erwarten.

## 2. Methoden

### 2.1. Versuchspersonen

An der Studie nahmen 16 gesunde männliche Probanden teil, die an der Universität zu Lübeck angeworben wurden. Die Probanden hatten in den letzten 6 Wochen keinen Schichtdienst und einen normalen Schlaf-Wach-Rhythmus, d.h. 7-9 Stunden nächtlichen Schlaf. Alle Probanden waren Nichtraucher und nahmen zu den Versuchen keine Medikamente oder Drogen ein. Unter diesen Personen waren auch keine mit psychiatrischen, kardialen oder neurologischen Erkrankungen bzw. Schlaf- oder Gedächtnisstörungen oder endokrinen Dysfunktionen. Im Vorfeld wurden den Probanden die wichtigsten Blutparameter venös abgenommen (kleines Blutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, Entzündungswerte, TSH). Ebenso wurden sie eingangs körperlich untersucht. Frauen wurden von dieser Studie ausgeschlossen, um eine mögliche Überlagerung der Ergebnisse durch zyklusabhängige hormonelle Schwankungen auszuschließen. Weitere Ausschlusskriterien waren die regelmäßige Einnahme von Medikamenten und chronische Erkrankungen, gerade im Hinblick auf die Kortisolunterdrückung und einer möglichen Exazerbation der Erkrankung.

Die Probanden wurden an die experimentellen Bedingungen des Schlaflabors gewöhnt, indem im Vorfeld eine Eingewöhnungsnacht mit EEG-Aufzeichnung in dem späteren Versuchsraum stattfand. Zu den Versuchstagen wurden die Probanden angehalten, um sieben Uhr morgens aufzustehen, keinen Mittagsschlaf zu halten und keine Getränke, die Koffein enthielten, nach 15:00 Uhr einzunehmen. Diese Studie wurde im Voraus durch die Ethikkommission geprüft und zugelassen. Die Probanden wurden in einem Eingangsgespräch aufgeklärt und nach dem Versuch für den Aufwand entschädigt.

Die Daten von zwei Probanden wurden aus der Analyse entfernt, da diese zuvor sehr stark gestresst auf die Venenpunktion reagiert hatten und die Werte für das Plasmakortisol auf ein sehr hohes Level anstiegen ( $>14\mu\text{g/dl}$  zur abendlichen Lernphase). Im Endeffekt wurden so die Daten von 14 Probanden berücksichtigt.

## 2.2. Schlaflabor

Die Schlafversuche fanden in den Räumen des Instituts für Neuroendokrinologie statt. Die Probanden schliefen in zwei nebeneinander liegenden und identischen, jedoch spiegelbildlich aufgebauten Räumen. Diese Räume waren nach außen optisch abgeschirmt und schallisoliert. In dem angrenzenden Arbeitsraum standen der Polysomnograph und diverse Arbeitsmittel für die Blutentnahmen und die Dauertropfinfusion. Der Schlaf erfolgte zu den Versuchsnächten jeweils in den gleichen Räumen, um die Probanden möglichst wenig abzulenken. Die kontinuierliche Überwachung erfolgte durch die polysomnographische Aufzeichnung. Außerdem war in jedem Raum eine Infrarotkamera installiert. Die zugehörigen Wiedergabegeräte standen im Vorraum. Es gab keine Aufzeichnung der Videodaten. Dieses System diente nur zur zusätzlichen Kontrolle des Schlafes wie auch des Wohlbefindens des Probanden. Da zwei Schlafräume zur Verfügung standen, bestand die Möglichkeit, den Versuch mit zwei Probanden zur gleichen Zeit durchzuführen. An den Kopfenden der Betten befanden sich schallisolierte Öffnungen in der Wand, durch die die Kabel für die Elektroden des Polysomnographen und das Katheterschlauchsystem zur Blutentnahme bzw. zur NaCl-Infusion liefen. Über ein System mit zwei Dreiwegehähne wurde sichergestellt, möglichst ohne eine Zumischung von NaCl-Lösung, Blut abnehmen zu können.

## 2.3. Polysomnographie

In den Versuchsnächten wurde der Schlaf mittels eines Polysomnographen des Typs „Nihon Kohden“ aufgezeichnet, jeweils kontinuierlich von 0:00 Uhr bis 8:00 Uhr (Papiergeschwindigkeit 10 mm/s, Amplitude 1 cm entsprechend 50  $\mu$ V). Dieser Polysomnograph bestand in seiner Grundeinheit aus einem elektrischen Verstärker und einem analogem Schreibsystem bzw. einem digitalen Aufzeichnungssystem. Mit diesem System wurden das Elektroenzephalogramm (EEG), das horizontale und vertikale Elektrookulogramm (EOG) und das Elektromyogramm (EMG) aufgezeichnet (vgl. Abbildung 4). Man unterscheidet bei der Ableitung zum einen die unipolaren und zum anderen die bipolaren Ableitungen. Bei der unipolaren Ableitung misst man eine differente Elektrode zu einer Referenzelektrode, bei der bipolaren misst man die Ströme zwischen zwei differenten Elektroden. Das EEG wurde von zwei Elektroden über zwei Regionen des

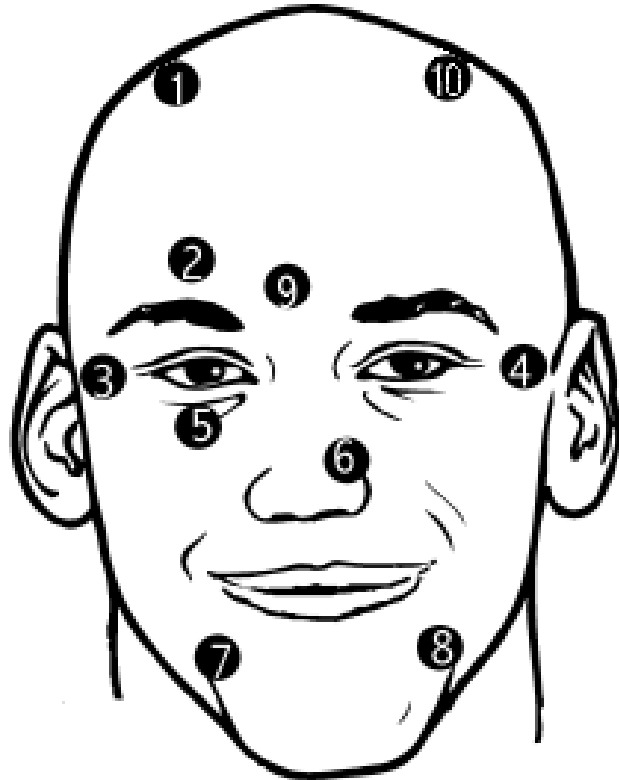
zentralen Kortex (C3 und C4) abgeleitet. Als Referenzelektrode diente eine Elektrode seitlich an der Nase. Das EOG wurde bipolar abgeleitet, dazu brachten wir die Elektroden für die horizontale Ableitung an den Schläfen und für die vertikale Ableitung über- und unterhalb eines Auges an. Für das EMG klebten wir die Elektroden beidseits am Kinn, als Referenz diente eine Elektrode mittig an der Stirn.

Bei dieser Versuchsreihe wurde gemäß den standardisierten Vorgaben von Rechtschaffen und Kales (1968) aufgezeichnet und ausgewertet. Die Auswertung erfolgte dabei ohne Wissen um die verabreichte Testsubstanz. Die gewonnenen Daten wurden in Schlafprofilen zusammengefasst.

Abbildung 4: Anbringen der Elektroden am Probanden

Platzierung der Elektroden:

- EEG:            1 C<sub>3</sub> Elektrode  
                  10 C<sub>4</sub> Elektrode  
                  6 Referenzelektrode
- EOG:            3, 4 horizontal  
                  2, 5 vertikal
- EMG:            7, 8
- Erdung:         9





## 2.4. Testsubstanz und Versuchsdesign

Die Studie wurde als randomisierte, doppel-blinde, plazebokontrollierte Studie durchgeführt. Als Wirkstoff zur Unterdrückung des nächtlichen Kortisolspiegels wurde Metyrapon (Handelsname: Metopiron<sup>®</sup>) verwendet. Metyrapon supprimiert die Produktion von Kortisol durch Verhinderung der enzymatischen 11Beta-Hydroxylierung in der Nebennierenrinde. Durch den Wegfall der stark hemmenden Wirkung, die durch den Feedback-Mechanismus über das Kortisol hervorgerufen wird, kommt es zu einer vermehrten Produktion von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) in der Hypophyse. Die Probanden nahmen gemäß einem Crossover-Design je einmal ein Plazebo und einmal den Wirkstoff (drei Gramm) ein, mit ausbalancierter Reihenfolge über die Probanden hinweg. Die Einnahme erfolgte für beide Bedingungen in einer undurchsichtigen Kapsel immer um 0:00 Uhr vor dem Schlafen. Die beiden Versuchsächte jeder Versuchsperson (Metyrapon vs. Plazebo) lagen mindestens eine Woche auseinander. Die Metyrapon-Einzeldosis von drei Gramm zur Hemmung der endogenen Kortisolsynthese war aufgrund von Vortests an drei Probanden ermittelt worden. Diese hatten gezeigt, dass diese Dosis hoch genug ist, um die Kortisolsuppression effektiv über die gesamte Nacht hinweg zu gewährleisten.

Jede Versuchsnacht begann um 20:30 Uhr mit dem Legen eines grünen Venenverweilkatheters in den Unterarm der nicht dominanten Seite. Dem folgte dann das Anbringen der Elektroden für das EEG-Aufzeichnungsgerät. Im Anschluss in der Zeit von 22:00 bis 23:45 Uhr mussten die Probanden unter Anleitung verschiedene Gedächtnistests durchführen. Direkt vor dem Schlafen erhielten die Probanden um Mitternacht entweder drei Gramm Metyrapon oder die entsprechende Menge Plazebo. Der Schlaf zur Gedächtniskonsolidierung dauerte dann immer acht Stunden. Die Kapseln wurden zusammen mit Milch verabreicht um gegebenenfalls mögliche negative Nebenwirkungen des Metyrapons (z.B. Übelkeit) zu vermeiden, welche in unserem Versuchsaufbau von den Probanden tatsächlich nicht berichtet wurden. Da Glukokortikoide nicht nur die Leistung bei der Konsolidierung, sondern auch beim Gedächtnisabruf (de Quervain et al., 2000) beeinflussen, fand die Abrufstestung immer zwischen 11:00 und 12:00 Uhr am Folgemorgen statt, wenn die hemmende Wirkung des Metyrapons nachgelassen hatte. In der Zeit zwischen dem Aufwachen und der Abfrage blieben die Probanden im Forschungslabor und wurden auf einem geringen Aktivitätslevel, z.B. durch gewaltfreie Filme und leichte Spiele, standardisiert beschäftigt. Zwischendurch bekamen die Probanden ein leichtes Frühstück serviert. Den Probanden wurde Blut vor und nach der

Lernphase sowie der Abfrage abgenommen. In den Zeiten dazwischen sogar halbstündlich. Es wurden die Konzentrationen für Kortisol, Kortikotropin (ACTH) und Noradrenalin bestimmt. Während der Proband in der Nacht schlief, wurde das Blut über ein Schlauchsystem aus dem Schlafzimmer durch eine kleine Öffnung in der Wand entnommen, ohne natürlich den Probanden in seinem Schlaf zu stören.

#### Versuchsaufbau im Überblick:

- |       |  |
|-------|--|
| 20:30 | Eintreffen des Probanden.  |
| 20:45 | Legen der Venenverweilkanüle.<br>Erste Blutentnahme.   |
| 21:00 | Anlegen der Elektroden.  |
| 22:00 | Vor Beginn der Testung zweite Blutentnahme.<br>Beginn der Gedächtnistests (Lernphase).   |
| 23:45 | Vorbereitung der Nachtruhe und Kopplung an das EEG-Gerät.  |
| 00:00 | Einnahme von Plazebo bzw. Wirkstoff.<br>Zuvor dritte Blutentnahme.<br>„Licht aus“ und danach 8 Stunden Schlaf (Konsolidierung).<br>Alle 30 Minuten Blutentnahme. |
| 08:00 | Wecken mit anschließender Blutentnahme.<br>Testung der Konzentrationsfähigkeit.  |
| 11:00 | Abfragetestung zu den Gedächtnistests.<br>Zeitpunkt der Wirkungsäquivalenz vom Plazebo und Wirkstoff.<br>Vor und nach Testung jeweils Blutentnahme.              |
| 13:00 | Bei gutem Wohlbefinden Verlassen des Labors.<br>Zuvor letzte Blutentnahme.   |

## 2.5. Gedächtnistests

### 2.5.1. Emotionale und neutrale Texte

Um das emotionale im Vergleich zum neutralen Gedächtnis zu messen, verwendeten wir standardisierte deutsche Texte (Schürer-Necker, 1994). Für diese Art Texte wurde schon durch andere Studien eine schlafassoziierte Konsolidierung nachgewiesen (Wagner et al., 2001). Zu dem benutzten Material gehörten je zwei Texte aus jeder Kategorie (emotional: Querschnittslähmung und Kindermord; neutral: Bronzeguss und Mode), je einer aus jeder Kategorie pro Versuchsnacht (mit ausbalancierter Textauswahl und Reihenfolge über die Probanden hinweg). Der unterschiedliche affektive Gehalt der emotionalen versus neutralen Texten wurde sowohl durch subjektive Textbewertungen als auch durch Maße physiologischer Reaktionen (elektrodermale Aktivität) bestätigt (Schürer-Necker, 1994; Wagner et al., 2001).

Der emotionale Text „Querschnittslähmung“ handelte von einem Mann mit einer gleichnamigen Erkrankung, der diese sehr genau und offen beschreibt, einschließlich seiner sexuellen Probleme. Bei dem Text „Kindermord“ ging es um die genaue Beschreibung einiger brutaler Kindermorde. Die beiden neutralen Texte beinhalteten die technische Beschreibung des Bronzegusses eines Objektes (Text „Bronzeguss“) bzw. von Kleidung, die auf einer Modenschau präsentiert wird („Text „Mode“). Die Texte waren von der Länge her annähernd gleich (zwischen 202 und 255 Worten). Bezüglich der Zahl der für die Auswertung relevanten Inhaltswörter (Nomen, Adjektive und Verben; siehe unten) war die Textlänge der neutralen Texte im Mittel 95,0 (Bronzeguss: 78, Mode: 112) und für die emotionalen Texte 94,5 (Kindermord: 94, Querschnittslähmung: 95). Vier zusätzliche Texte dienten als „Primacy“- bzw. „Recency“-Puffer, die nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Demnach hatte jeder Proband in jeder Versuchsnacht zwei Versuchstexte, einen neutralen und einen emotionalen, gelesen. Diese waren umgeben von zwei Puffertexten, welche nicht analysiert wurden. (Die allerersten und letzten Elemente einer Lernreihe werden generell besser erinnert. Um eine Konfundierung durch diese Effekte zu verhindern, wurden diese Elemente, das heißt der erste und der letzte Text, nicht berücksichtigt.). Die Reihenfolge der Versuchstexte während eines Versuchstages und die Zuordnung der parallelen Versionen zu den zwei Terminen wurden über die Probanden hinweg ausbalanciert.

Der Proband wurde aufgefordert, den jeweiligen Text, der auf ein Blatt Papier gedruckt war, innerhalb von vier Minuten zu lesen und sich genau alle Einzelheiten einzuprägen, um ihn später wiedergeben zu können. Zuvor wurde der Proband aufgeklärt, dass der jeweilige Text direkt nach dem Lesen sowie am nächsten Mittag abgefragt werden würde. Nach dem Lesen sollte der Proband den Text nach folgenden Eigenschaften auf einer Sieben-Punkte-Skala (-3 bis +3) bewerten: verständlich-unverständlich, interessant-uninteressant, schwierig-leicht, neutral-emotional, bekannt-unbekannt, harmlos-erschreckend, wichtig-unwichtig, anschaulich-abstrakt, amüsant-ernst, langweilig-erregend, vertraut-unvertraut und positiv-negativ. Direkt danach erfolgte eine erste Abfragetestung zur Bestimmung des Enkodierungsniveaus des jeweiligen Textes. Dabei sollte der Text möglichst originalgetreu wiedergegeben werden, inhaltlich wie auch förmlich. Hierbei wurde keine Zeitbegrenzung angesetzt. Beim Gedächtnisabruf am nächsten Mittag galt die gleiche Vorgabe. Hier konnte der Proband zudem die Reihenfolge der Texte bei der Wiedergabe selbst bestimmen und zwischen den Texten springen. Es musste nur jeder Text auf einen eigenen Zettel geschrieben werden.

Die Messung der Gedächtnisleistung basierte auf der Anzahl an Inhaltswörtern, die richtig wiedergegeben wurden (Substantive, Verben, Adjektive). Die Validität dieser Messmethode wurde in vorherigen Arbeiten durch Vergleich mit anderen Verfahren, in denen unter anderem auch die semantischen Beziehungen der Wörter in der Analyse berücksichtigt wurden, bestätigt (Schürer-Necker, 1994). Abgesehen von exakt wiedergegebenen Wörtern wurden auch Synonyme der Inhaltswörter als korrekte Wiedergabe gewertet, sowie auch Wortart-Transitionen (z.B. vom Substantiv zum Adjektiv), sofern diese den gleichen Wortstamm hatten.

Beim Enkodierungstest direkt nach dem Lernen wie auch beim späteren Abrufstest nach dem Konsolidierungsschlaf wurde die Wiedergabeleistung durch den Prozentsatz der richtig wiedergegebenen Wörter bestimmt. Zur Bestimmung der Konsolidierungsleistung zwischen Lernen und Abruf wurde der Prozentsatz der Inhaltswörter, die beim Abruf wiedergegeben wurden, in Relation zur Enkodierungsleistung, welche auf 100 Prozent gesetzt wurde, berechnet. Die Gedächtnisbildung für emotionale Texte, die ja grundsätzlich eine deklarative Aufgabe darstellt, stützt sich nicht nur auf die Amygdala, welche im speziellen emotionale Gedächtnisfunktionen übernimmt, sondern auch auf das hippokampus-abhängige deklarative Gedächtnissystem. Um besser den amygdala-abhängigen emotionalen Aspekt der Gedächtniskonsolidierung der deklarativen Gedächtnisfunktion erkennen zu können, wurde daher zusätzlich in jeder Lern- und

Abfragephase das Ausmaß des amygdala-vermittelten „Emotional Enhancement“ (vgl. Abschnitt 1.3.) als relativer prozentualer Zugewinn der emotionalen im Vergleich zur neutralen Textwiedergabeleistung ermittelt (Christianson, 1992; Cahill und McGaugh, 1998; Hamann, 2001; Phelps, 2004). Für diesen Wert der „reinen“ emotionalen Erinnerung wurde wie für die Roh-Erinnerungswerte ebenfalls ein Konsolidierungsmaß bestimmt, d.h. die Veränderung vom Lernen (Enkodierungsniveau) zum Abruf.

### 2.5.2. Spiegelzeichnen

Zur Überprüfung der Spezifität der Resultate aus dem Test zum Textgedächtnis mussten die Probanden zusätzlich eine prozedurale Gedächtnisaufgabe bearbeiten, und zwar eine Aufgabe zum so genannten Spiegelzeichnen (englisch: „mirror tracing“), die weder der hippocampalen oder nur amygdalen Funktion zuzuordnen ist (Laforce und Doyon, 2002). In dieser Aufgabe lernten die Probanden die Linien einfacher Figuren, die sie nur seitenverkehrt über einen Spiegel sehen konnten, mittels eines Sensorstiftes in möglichst kurzer Zeit richtig und möglichst fehlerfrei abzufahren (siehe Abbildung 5 für schematische Darstellung des Geräts, und Abbildung 6 für eine Darstellung der nachzuzeichnenden Figuren). Die Figuren wurden auf die beleuchtete Milchglasscheibe des Gerätes gelegt. Hierüber befand sich ein 31 x 33 cm großer Sichtschutz, der 17 cm über Platte befestigt war. Über einen 12 x 18 cm großen zentral angebrachten Spiegel konnten die Probanden die Figuren sehen. Der Sensorstift reagierte auf unterschiedliche Helligkeiten, so dass er Fehler aufzeichnete, wenn die Probanden die schwarzen Linien der Figuren verließen. Zusätzlich wurde über eine integrierte Stoppuhr die zum Nachzeichnen benötigte Zeit aufgezeichnet.

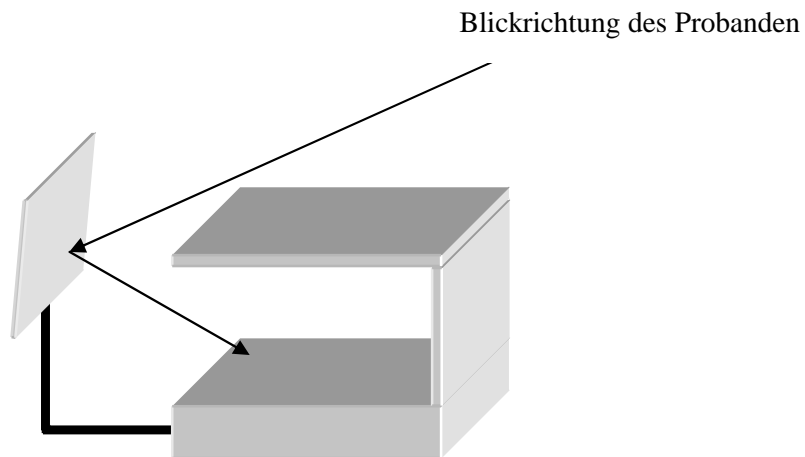


Abbildung 5: Aufbau eines Mirror-Tracing-Gerätes (Spiegelzeichnen)

Da jeder Proband zwei Versuchsnächte hatte, gab es zwei parallele Sets der Figuren (ein Set mit runden und ein Set mit eckigen Figuren; vgl. Abbildung 6). Die Zuordnung der beiden Sets war dabei ausbalanciert. Bei den Figuren handelte es sich um menschenähnliche Figuren. Der Unterschied bestand in der eher runderen bzw. eckigeren Darstellungsart. In jeder Sitzung gab es zunächst eine Übungsphase mit einer Figur in Form eines einfachen Sterns. Diese mussten die Probanden so oft nachzeichnen, bis sie maximal sechs Fehler erzielten, jedoch hatten sie insgesamt maximal nur sechs Durchgänge.



Abbildung 6: Sterne und Testfiguren für das Spiegelzeichnen.

## 2.6. Kontrolltests zur subjektiver Stimmung, Aufmerksamkeit und Abruffunktionen

Vor jeder Lern- und Abfragephase musste der Proband seine Stimmungslage anhand fünfstufiger Skalen angeben. Folgende Eigenschaften wurde abgefragt: Schläfrigkeit, Aktivität, Anspannung, Müdigkeit, Langeweile, Motivation und Konzentration. Hier nach gab es immer eine kurze Testung der Aufmerksamkeit anhand von 60 einfachen arithmetischen Aufgaben (Addition und Subtraktion), welche möglichst schnell und richtig zu lösen waren (vgl. Wagner et al 2001). Um das Problem von möglichen Effekten, die primär auf Abruffunktionen und weniger auf die Konsolidierung wirken, zu kontrollieren, wurde unmittelbar vor der Textwiedergabe in der Abfragesitzung am Mittag ein Wortflüssigkeitstest zur Messung der Abruffähigkeit durchgeführt („Regensburger Wortflüssigkeitstest“, RWT, von Aschenbrenner et al., 2000). Dieser Test stellt die deutsche Adaptation eines Originaltests von Christensen und Guilford (1958) dar, der die Flüssigkeit des Abrufs aus dem semantischen Gedächtnis testet.

## 2.7. Schlafaufzeichnung, Hormonassay und statistische Auswertung

Die polysomnographisch aufgezeichneten Schlafdaten wurden off-line nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) ausgewertet. Für jede Nacht wurden die gesamte Schlafzeit, Einschlafzeit, absolute und relative Wachzeit und die Schlafstadien (1, 2, 3, 4, REM) bestimmt. Der Tiefschlaf wurde als Summe der Schlafstadien 3 und 4 berechnet. Die Schlafdaten wurden für die gesamte Nacht ausgewertet, sowie auch separat für die erste und zweite Nachthälfte.

Nach den Blutentnahmen wurde das Blut sofort zentrifugiert und anschließend in einem Gefrierschrank bei  $-20^{\circ}\text{C}$  zur späteren Analyse gelagert. Mit Hilfe eines chemielumineszierenden Immunoassays (Immulate system, DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland) konnten die Plasmakonzentrationen von Kortisol (Sensitivität  $0,2 \mu\text{g}/\text{dl}$ ; Inter- und Intraassayvariationskoeffizient  $<10\%$ ) und ACTH (Sensitivität  $10 \text{ pg}/\text{ml}$ ; Inter- und Intraassayvariationskoeffizient  $<10\%$ ) und mit Hilfe eines Hochleistungs-



Flüssigkeitschromatographen die Plasmakonzentraion von Noradrenalin (Sensitivität 9 pg/ml; Inter- und Intraassayvariationskoeffizient 6,1%) bestimmt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Analyse der Hormone wurden diese in fünf verschiedenen Zeitgruppen aufgeteilt: Lernphase (22:00-23:45 Uhr), frühe Schlafphase (00:00-04:00 Uhr), späte Schlafphase (04:00-08:00 Uhr), morgendliche Phase (08:00-11:00 Uhr) und Abfragephase (11:00-12:00 Uhr).

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe einer Varianzanalyse (ANOVA). Diese beinhaltete für die Auswertung des Textgedächtnisses die Messwiederholungsfaktoren Bedingung (Metyrapon vs. Plazebo) und Emotionalität (neutral vs. emotional) und für die Hormon-Verlaufsmessungen die Messwiederholungsfaktoren Bedingung (Metyrapon vs. Plazebo) und Zeit (fünf Phasen). Signifikante Effekte in der Varianzanalyse wurden durch paarweise t-Tests spezifiziert. Analoge Varianzanalysen wurden auch zur Auswertung der Kontrollvariablen verwendet (Schlafparameter, Text-Bewertung, Stimmung, Aufmerksamkeitskapazität, Abruffunktionen). Die Freiheitsgrade wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  gesetzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Hormone und Schlaf

Tabelle 1 zeigt die Verlaufsprofile von Kortisol, ACTH und Noradrenalin über die fünf verschiedenen Zeitphasen. Die Kortisolraten sind zudem in Abbildung 7 grafisch dargestellt. Die Kortisolkonzentrationen unterschieden sich während des Lernens nicht zwischen den beiden Treatment-Bedingungen, waren aber in der Nacht nach der Gabe von Metyrapon stark unterdrückt. Die Hemmung war schon in der frühen Nacht ( $p < 0,01$ ) effektiv und erreichte das Maximum an Wirkung während des späten Schlafes. Im Gegensatz zum normalen Schlaf (nach Placebogabe) wurde unter Metyrapon der typische Anstieg des Plasmakortisols in der zweiten Nachthälfte vollständig verhindert ( $1,3 \pm 0,2$  gegen  $12,5 \pm 0,7 \mu\text{g/dl}$ ,  $t(13) = -16,85$ ,  $p < 0,0001$ ). In den Morgenstunden nach dem Aufwachen bis zu dem Gedächtnisabruf stieg der Plasmakortisolspiegel dann in der Metyrapon-Bedingung allmählich wieder auf das normale (Placebo-)Level an ( $p > 0,20$ ). Aufgrund der fehlenden Feedback-Hemmung stieg erwartungsgemäß die Plasmakonzentration von ACTH, dem übergeordneten Hormon von Kortisol, an. Der Anstieg entwickelte sich bereits in der frühen Nachtphase ( $p = 0,047$ ) und das hohe Level verblieb merklich auch in den anschließenden Phasen ( $p < 0,001$ ). Die Plasma-NoradrenalinKonzentrationen gingen in der Nacht zurück und erholten sich nach dem Wecken. Dieser Verlauf war unabhängig von der Metyrapongabe ( $p > 0,25$ , für Treatment x Zeitinteraktion).

Die Schlafdaten sind in Tabelle 2 aufgezeigt. Metyrapon reduzierte deutlich den Tiefschlaf (im Durchschnitt um 18,8%,  $p < 0,01$ ). Im Gegenzug nahm der Anteil an Schlafstadium 1 tendenziell zu ( $p < 0,10$ ). Getrennte Analysen der zwei Nachthälften zeigten, dass die Abnahme des Tiefschlafs und die Zunahme des Schlafstadiums 1 nach Metyrapongabe auf die frühe Nacht begrenzt waren, während der späte Schlaf von Metyrapon unbeeinflusst blieb. Auf die übrigen Schlafparameter hatte Metyrapon keinerlei Einfluss, weder in der frühen oder späten Nacht, noch in der gesamten Schlafperiode. Insbesondere hatte Metyrapon keine Auswirkung auf den REM-Schlaf.

Tabelle 1. Hormonkonzentrationen\*

	Plazebo		Metyrapon		t	p
	Mittel	SEM	Mittel	SEM		
<b>Kortisol (µg/dL)</b>						
Lernen	3.9	0.9	3.0	0.6	-1.01	
Früher Schlaf	2.9	0.7	0.6	0.1	-3.43	<0.01
Später Schlaf	12.5	0.7	1.3	0.2	-16.09	<0.0001
Morgen	11.6	1.4	4.3	0.6	-4.99	<0.001
Abfrage	7.4	0.9	5.9	0.7	-1.28	
<b>ACTH (pg/mL)</b>						
Lernen	6.7	0.6	6.3	0.7	-0.70	
Früher Schlaf	7.5	0.8	28.6	9.5	2.22	<0.05
Später Schlaf	27.1	2.9	173.4	33.3	4.59	<0.001
Morgen	17.6	2.6	291.8	43.9	6.30	<0.001
Abfrage	12.8	1.6	233.5	45.2	4.94	<0.001
<b>Noradrenalin (pg/mL)</b>						
Lernen	102.0	21.2	122.5	32.0	0.97	
Früher Schlaf	62.7	10.9	74.6	12.8	1.74	
Später Schlaf	67.1	13.7	71.8	14.3	1.11	
Morgen	127.0	28.7	121.1	27.5	-0.53	
Abfrage	132.8	28.8	160.0	33.2	1.72	

\*Bluthormonkonzentration für die 5 eingeteilten Zeitintervalle

Tabelle 2. Schlafdaten

Schlafparameter	Plazebo		Metyrapon		t(13)	p
	Mittel	SEM	Mittel	SEM		
<b>Gesamte Nacht</b>						
Einschlafphase (min)	10.4	2.3	9.1	3.0	-0.37	
Schlafzeit (min)	471.6	2.2	469.9	4.0	-0.47	
Wach (%)	1.2	0.1	1.8	0.5	1.13	
S1 (%)	5.2	1.3	9.6	2.2	1.90	<0.10
S2 (%)	52.5	1.7	52.1	1.9	-0.22	
SWS (%)	17.6	1.6	14.3	1.0	-3.32	<0.01
REM (%)	22.8	1.0	21.2	1.0	-1.12	
<b>Früher Schlaf</b>						
Wach (%)	1.5	0.3	2.5	1.0	0.91	
S1 (%)	3.7	1.2	10.9	2.3	3.73	<0.01
S2 (%)	53.3	3.1	54.1	2.2	0.27	
SWS (%)	29.7	3.0	21.5	1.8	-3.27	<0.01
REM (%)	11.3	1.1	9.9	1.4	-0.74	
<b>Später Schlaf</b>						
Wach (%)	1.2	0.1	1.1	0.1	-0.79	
S1 (%)	6.7	2.2	8.3	2.6	0.48	
S2 (%)	51.6	2.5	50.1	2.7	-0.48	
SWS (%)	5.5	1.4	7.1	1.5	0.92	
REM (%)	34.3	2.1	32.4	1.7	-0.81	

S1: 1. Schlafphase; S2: 2. Schlafphase; SWS: Tiefschlaf; REM: REM-Schlaf.

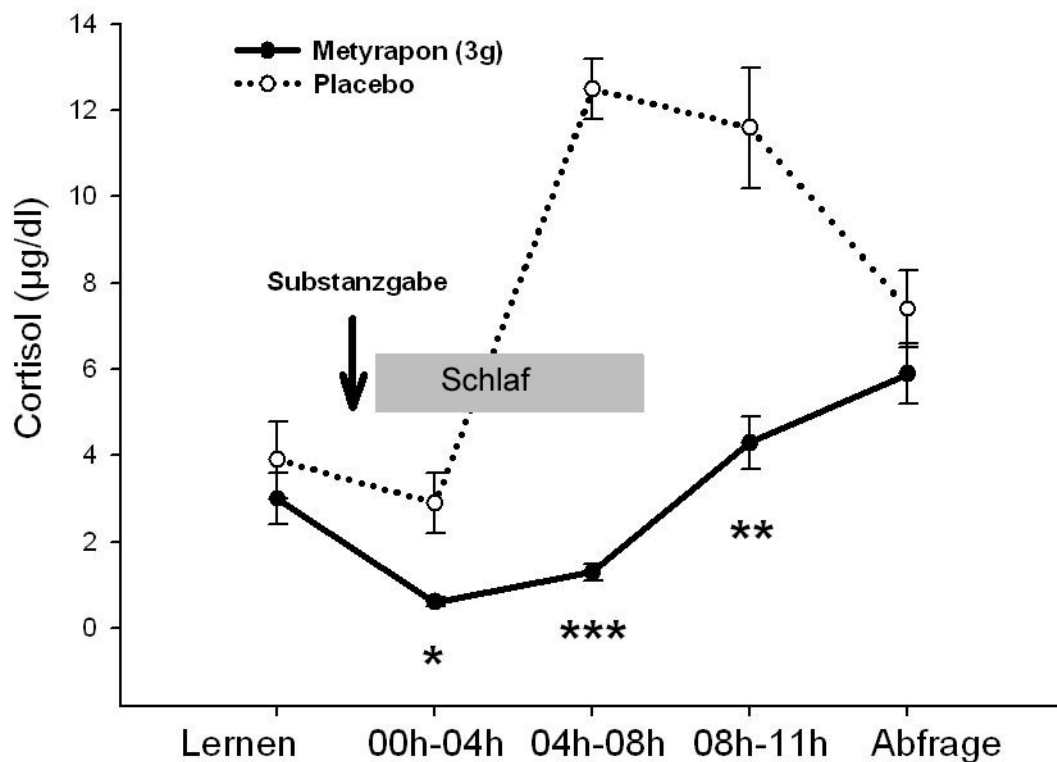


Abbildung 7: Kortisolkonzentration während der fünf relevanten Zeitintervalle. Direkt nach der Lernphase bzw. vor der achtstündigen Schlafphase wurde Metyrapon bzw. Placebo verabreicht. Gut sichtbar ist die metyrapon-vermittelte Suppression der Kortisolausschüttung während der Nacht und insbesondere die komplette Blockade des Kortisolanstiegs während des späten Schlafes (4:00 Uhr bis 8:00 Uhr morgens). Die Kortisolkonzentrationen nach Metyrapongabe normalisierten sich bis zur Zeit der Abfrage (etwa 11:00 Uhr vormittags). \* $p < .01$ . \*\* $p < .001$ . \*\*\* $p < .0001$ .

### 3.2. Gedächtnisleistungen

Die Gedächtnisleistungen für das emotionale und neutrale Material sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Wie erwartet, gab es in der direkt nach dem Lernen gemessenen Enkodierungsleistung keinen Unterschied zwischen den beiden Konditionen ( $p > 0,40$  für alle Konditionen). Entscheidend für die Messung der Gedächtniskonsolidierung waren die Behaltensmaße, d.h. die Veränderungen über die Schlafperiode hinweg. Auf das Behalten von neutralen vs. emotionalen Gedächtnisinhalten hatte Metyrapon differenzielle Effekte (Abbildung 8). Die Metyrapongabe verringerte merklich die Behaltensleistung für neutrale Texte im Vergleich zum Plazebo ( $p = 0,019$ ), während die Behaltensleistung für emotionale Texte in den beiden Konditionen vergleichbar war ( $p = 0,60$ ,  $(F(1,13) = 8,56$ ,  $p = 0,012$  für Interaktion Treatment x Emotionalität). In der Metyrapon-Bedingung war die Erinnerungsfähigkeit für die emotionalen Texte signifikant im Vergleich zu den neutralen Texten erhöht ( $p = 0,02$ ; Abbildung 8a).

Die Tatsache, dass die Erinnerung für emotionale Texte von der Metyrapon induzierten Beeinträchtigung verschont blieb, obwohl es wie das neutrale Gedächtnis abhängig vom Hippokampus ist, deutet auf einen getrennten fördernden Einfluss des Metyrapons speziell auf die amygdala-abhängigen Anteile der emotionalen Gedächtnisbildung hin, der die abgeschwächte hippokampale Gedächtnisfunktion kompensiert. Dieses wurde durch eine weitere Analyse des Emotional Enhancement in der deklarativen Gedächtnisbildung (vgl. Abschnitt 1.3.) spezifiziert, gemessen durch die relative Überlegenheit (in Prozent) der Wiedergabe der emotionalen gegenüber den neutralen Texte. Diese Analyse diente so als eine Abschätzung des reinen amygdala-abhängigen Aspekts der emotionalen Gedächtnisbildung. Das Emotional Enhancement wurde über Schlaf hinweg nach Metyrapongabe im Vergleich zur Plazebogabe deutlich verstärkt (Metyrapon,  $32,8 \pm 19,9\%$  gegen Plazebogabe  $-11,0 \pm 10,3\%$ ,  $t(13) = 2,45$ ,  $p < 0,029$ ; Abbildung 8b).

Das prozedurale Gedächtnis für das Spiegelzeichnen blieb von der Metyraponwirkung vollkommen unbeeinflusst, sowohl im Hinblick auf die Bearbeitungszeiten als auch im Hinblick auf die Fehlerraten (Tabelle 3).



Abbildung 8: Metyraponeffekte auf die schlafassoziierte Behaltensleistung für das neutrale und emotionale Textmaterial. Links: Verglichen mit der Plazebogabe reduzierte Metyrapone die Behaltensleistung (Retention) für neutrale Texte, während die Retention für emotionale Texte unbeeinflusst blieb. Rechts: Das Emotional Enhancement (die relative Überlegenheit der emotionalen Texte über die neutralen Texte), welches als reines Maß für das amygdala-abhängige emotionale Gedächtnis dient (unabhängig von der Hippokampusfunktion), stieg nach Metyraponegabe im Vergleich zu Plazebogabe. \* $p < .05$ .

Tabelle 3

	Plazebo		Metyrapon		t(13)	p
	Mittel	SEM	Mittel	SEM		
Text-Gedächtnis						
Lernen						
Neutrale Textwiedergabe	27.9	3.1	30.6	2.9	0.86	
Emotionale Textwiedergabe	49.6	4.2	52.3	2.9	0.57	
Emotional Enhancement (% Steigerung)	101.6	23.2	106.8	39.4	0.11	
Abfrage						
Neutrale Textwiedergabe	26.2	2.9	25.3	3.1	-0.30	
Emotionale Textwiedergabe	45.0	4.4	46.9	3.9	0.38	
Emotional Enhancement (% Steigerung)	90.6	22.3	139.6	58.6	0.82	
Behalten						
Neutrale Texte (% des Lernens)	96.7	6.2	80.7	3.5	-2.67	<0.05
Emotionale Texte (% des Lernens)	90.6	3.8	88.1	4.0	-0.54	
Emotional Enhancement (Differenz zum Lernen)	-11.0	10.3	32.8	19.9	2.45	<0.05
Spiegelzeichnen						
Lernen						
Zeichenzeit (s)	68.8	9.3	56.6	5.1	-1.09	
Fehlerrate	7.7	1.8	7.9	2.9	0.07	
Abfrage						
Zeichenzeit (s)	48.0	3.0	45.9	3.1	-0.69	
Fehlerrate	4.3	0.8	5.1	1.5	0.82	
Behalten						
Zeichenzeit (% des Lernens)	78.8	5.4	83.0	2.7	0.58	
Fehlerrate (% des Lernens)	80.0	12.2	78.0	8.1	-0.12	

Die Textwiedergabe zur Zeit des Lernens bzw. der Abfrage ist angezeigt in Bezug auf die Textlänge. Das Behalten bezieht sich auf die Veränderung vom Lernen auf die Abfrage. Das Emotional Enhancement, als Maß für das spezifisch amygdala-abhängige Gedächtnis unabhängig vom Hippokampus wird beim Lernen und bei der Abfrage als prozentuale Überlegenheit der emotionalen gegenüber der neutralen Textwiedergabe berechnet, d.h.  $((\text{emotionale Textwiedergabe} / \text{neutrale Textwiedergabe}) \times 100) - 100$ . Das Behalten von neutralen und emotionalen Texten wird durch Prozentwerte im Vergleich zur Lernleistung angezeigt. Für das Emotional Enhancement, das selbst schon einen Prozentwert ausdrückt, ist das Behaltensmaß als Differenz zwischen dem Wert der Abfrage minus dem des Lernens angegeben.

### 3.3. Textbewertung, Abruffunktionen, Aufmerksamkeitskapazität und Stimmung

In Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, in denen dasselbe Textmaterial verwendet wurde (Wagner et al., 2001; Schürer-Necker, 1994), zeigte sich im Vergleich von emotionalen zu neutralen Texten, dass die emotionalen Texte als erschreckender ( $2,07 \pm 0,18$  gegen  $-2,14 \pm 0,26$ ), emotionaler ( $1,64 \pm 0,25$  gegen  $-1,36 \pm 0,24$ ), negativer ( $-1,96 \pm 0,21$  gegen  $0,46 \pm 0,30$ ), erregender ( $0,61 \pm 0,24$  gegen  $-1,61 \pm 0,20$ ), ernster ( $2,11 \pm 0,21$  gegen  $0,29 \pm 0,26$ ) (alle  $F(1,13) > 30$ ,  $p < 0,0001$ ) empfunden wurden. Sie unterschieden sich jedoch nicht in der Bewertung der Erkennbarkeit und Verständlichkeit.

Metyrapon beeinflusste nicht die generelle Fähigkeit zum Gedächtnisabruf, die durch den „Regensburger Wortflüssigkeitstest“ vor der Textwiedergabe in der Abrufphase erfasst wurde (Metyrapon  $54,4 \pm 3,2$  gegen Plazebo  $52,1 \pm 2,7$  Wörter richtig abgerufene Wörter,  $t(13) = 1,15$ ;  $p=0,27$ ). Ebenso zeigte es keinen Effekt auf die Aufmerksamkeitskapazität im Rechentest ( $145,1 \pm 9,9$  gegen  $147,9 \pm 12,7$  Sek.,  $t(13) = -0,56$ ;  $p=0,58$ ). In der subjektiven Stimmung deuteten einige Skalen auf eine leichte Reduktion psychischen Wohlbefindens nach Metyrapon im Vergleich zu Plazebo (Schläfrigkeit  $2,21 \pm 0,24$  gegen  $1,93 \pm 0,25$ ; Aktivierung  $3,07 \pm 0,20$  gegen  $3,50 \pm 0,25$ ; Anspannung  $1,93 \pm 0,17$  gegen  $2,21 \pm 0,21$ ; Konzentration  $3,07 \pm 0,17$  gegen  $3,36 \pm 0,17$ ), jedoch zeigte sich eine statistische Signifikanz hierbei nur auf einer einzigen Skala, nämlich Aktivierung ( $p < 0,05$ ). Auch gab es keinen statistischen Unterschied in der subjektiven Beurteilung der Müdigkeit ( $2,21 \pm 0,32$  gegen  $2,21 \pm 0,31$ ), Langeweile ( $2,86 \pm 0,29$  gegen  $2,93 \pm 0,31$ ) und der Motivation ( $3,36 \pm 0,17$  gegen  $3,50 \pm 0,17$ ).



## 4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte bei gesunden männlichen Probanden mit Hilfe von Textmaterial die Effekte einer nächtlichen Hemmung der Kortisol synthese durch Metirapon auf die schlafassoziierte Konsolidierung des emotionalen und neutralen deklarativen Gedächtnisses. Das primäre Ergebnis war, dass Metirapon die Konsolidierung von neutralen Texten verschlechterte, während die Konsolidierung emotionaler Texte unverändert blieb. Um die amygdala-abhängige Gedächtnisfunktion von denen der hippokampus-abhängigen Funktionen beim Einprägen von emotionalen Texten trennen zu können, bestimmten wir das „Emotional Enhancement“, d.h. die relative Überlegenheit der emotionalen über die neutrale Textwiedergabe. Diese Überlegenheit im Behalten von emotional erregendem im Vergleich zu neutralem Material ist ein konsistenter Befund in der Humanforschung, und ist, wie in vielen klinischen und bildgebenden Studien gezeigt wurde, spezifisch von der Amygdala abhängig (Cahill et al., 1995; Adolphs et al., 1997; Hamann et al., 1999; Canli et al., 2000). In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass speziell dieses Emotional Enhancement über den Behaltensschlaf hinweg nach Metirapongabe im Vergleich zur Placebogabe deutlich erhöht wurde. Dieses Muster der Ergebnisse zeigt, dass die nächtliche Kortisolhemmung durch Metirapon einerseits einen generell nachteiligen Effekt auf das hippokampus-vermittelte Gedächtnis für Texte hat. Andererseits werden die amygdala-vermittelten emotionalen Gedächtnisfunktionen aber sogar unterstützt, womit das abgeschwächte Textgedächtnis im Falle der emotionalen Texte kompensiert werden kann. Die Spezifität dieses Einflusses wurde mit Hilfe des Spiegelzeichnens in einer prozedural kontrollierten Aufgabe bekräftigt. Bei dieser Aufgabe, die weder auf den Hippokampus noch auf die Amygdala angewiesen ist, hatte Metirapon keinen Effekt auf die Gedächtnisbildung.

Der Prozess der Gedächtnisbildung kann in drei Stadien eingeteilt werden: die Akquisition, die Konsolidierung und der Abruf. Bei uns lag der Fokus auf der Gedächtniskonsolidierung (McGaugh, 2000), dem zeitintensiven Prozess der Festigung neu angelegter Gedächtnisrepräsentationen, von dem bekannt ist, dass er wesentlich durch Schlaf gefördert wird (Smith, 1995; Maquet, 2001; Stickgold, 2005; Born et al., 2006). Glukokortikoide spielen eine modulierende Rolle in allen drei Subprozessen der Gedächtnisbildung (Lupien und McEwen, 1997; de Quervain et al., 2000). Aus diesem Grund haben wir Metirapon erst nach dem Lernen verabreicht, um einen Effekt auf die Akquisition auszuschließen. Darüber hinaus war die Studie so beschaffen, dass zur Zeit des

Abrufs am Folgetag keine Metyraponwirkungen mehr zu erwarten waren. Demnach war die Kortisolhemmung in der Tat nur während der Konsolidierung effektiv. Die Messungen der Abruffunktionen aus dem Langzeitgedächtnis durch den Regensburger Wortflüssigkeitstest vor der Textabfrage in der Abrufsitzung bestätigten, dass diese sich in der Metyraponbedingung nicht von der Plazebobedingung unterschieden. Einflüsse aufgrund von unspezifischen Wirkungen des Metyrapons auf die Aufmerksamkeitskapazität oder die Probandenstimmung sind gleichfalls sehr unwahrscheinlich, da diese Variablen ebenfalls durch die Metyrapongabe weitgehend unbeeinflusst waren.

Der generelle beeinträchtigende Effekt von Metyrapon auf die hippokampal bedingte Gedächtniskonsolidierung in unserer Studie könnte aus der Veränderung der Schlafarchitektur resultieren. In Übereinstimmung mit vorherigen Forschungsergebnissen (Jahn et al., 2003; Neylan et al., 2003) reduzierte Metyrapon den Tiefschlaf, was durch vermehrten Schlaf des Stadiums 1 kompensiert wurde. Dieser Effekt war auf die erste Schlafhälfte beschränkt, in welcher man den meisten Tiefschlaf in der nächtlichen Schlafphase findet. Während des frühen Schlafes war die Menge des Tiefschlafs um etwa 30% reduziert. Vor dem Hintergrund von Befunden, die auf eine spezifische fördernde Funktion des Tiefschlaf bei der Konsolidierung der hippokampus-abhängigen deklarativen Erinnerung hinweisen (Fowler et al., 1973; Plihal und Born, 1997; Smith, 2001; Born und Gais, 2003), hat die deklarative Gedächtnisbildung hier also vermutlich unter der Tiefschlaf-Reduktion in der frühen Nachtphase nach der Metyrapongabe gelitten.

Die Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses könnte allerdings auch eine direkte Konsequenz der Hemmung des Kortisols durch Metyrapon widerspiegeln, welches seine ausgeprägteste Wirkung in der späten Nacht hatte, jedoch auch schon in der frühen Nacht effektiv war. Auf den ersten Blick wirkt diese Erklärung ein wenig überraschend, da man herausgefunden hat, dass eine niedrige Kortisolkonzentration und eine niedrige Tätigkeit des Glukokortikoidrezeptors eine Voraussetzung für den fördernden Effekt des Schlafes für das deklarative Gedächtnis während dieser Periode sind (Plihal und Born, 1999; Plihal et al., 1999). Wenn jedoch Kortisol in dieser Zeit des zirkadianen Nadirs weiter reduziert wird, ergibt sich ein Zustand eines beeinträchtigten Gleichgewichts in der Glukokortikoidrezeptorbelegung, weil die Mineralokortikoidrezeptoren, die in der Zeit des Kortisolnadirs normalerweise zu 70-80% aktiviert sind (de Kloet et al., 1998), durch die Metyraponwirkung nicht ausreichend aktiviert werden. In diesem Fall liegt somit als Störung eher eine Hypoaktivierung der Mineralokortikoidrezeptoren als eine

Hyperaktivierung der Glukokortikoidrezeptoren vor. Diese Interpretation entspricht anderen Ergebnissen eines beeinträchtigenden Effekts von Metyrapon auf das deklarative Gedächtnis bei Wortlisten, der bei jungen und älteren Probanden in Wachphasen gefunden wurde (Lupien et al., 2002a; Lupien et al., 2002b). Interessant sind in diesem Zusammenhang neurophysiologische Befunde, die zeigen, dass durch Aktivierung der MR Langzeitpotenzierung (englisch: „long-term potentiation“, LTP) in den hippocampalen Neuronen gefördert und verlängert wird. Langzeitpotenzierung ist ein synaptischer Mechanismus, von dem angenommen wird, dass er der Gedächtnisbildung zugrunde liegt (Pavlidis und McEwen, 1999; Korz und Frey, 2003). Die insuffiziente MR-Besetzung nach metyrapon-bedingter Kortisolhemmung könnte also die erhebliche Beeinträchtigung der hippocampus-abhängigen Gedächtnisbildung bei unseren Probanden erklären.

Bemerkenswert ist, dass speziell das amygdala-abhängige Emotional Enhancement im deklarativen Gedächtnis durch Metyrapon sogar noch verbessert wurde. Im Falle der emotionalen Texte wurde die beeinträchtigte deklarative Gedächtnisfunktion dadurch vollständig kompensiert. Es wurde in Vorarbeiten gezeigt, dass emotionale Gedächtnisfunktionen vor allem durch späten rem-schlaf-dominierten Schlaf gefördert werden (Wagner et al., 2001; Wagner et al., 2002). Dieses passt gut zu den Ergebnissen aus bildgebenden Studien, die eine erhöhte Amygdala-Aktivierung während des REM-Schlafes zeigen (Maquet et al., 1996; Nofzinger et al., 1997). Vor diesem Hintergrund sind die physiologischen Bedingungen in der zweiten Nachthälfte, wenn der REM-Schlaf überwiegt, vermutlich entscheidend für die hier gefundenen Ergebnisse im Hinblick auf das amygdala-abhängige emotionale Gedächtnis. Während Metyrapon den späten Schlaf gänzlich ungestört ließ (und insbesondere keinen Effekt auf den REM-Schlaf hatte), bewirkte es gleichzeitig eine maximale Kortisolsuppression und blockierte so den typischen zirkadianen Anstieg des Kortisols zu dieser Zeit. Aufgrund des Befundes eines sogar gesteigerten Emotional Enhancement nach Metyrapongabe, kann man die Möglichkeit ausschließen, dass der normalerweise hohe Kortisolspiegel während des späten Schlafs eine physiologische Voraussetzung für die emotionale Gedächtnisbildung während des gleichzeitigen rem-schlaf-reichen Schlafes darstellt. Ganz im Gegenteil scheint der Anstieg des Kortisols in der späten Nacht die amygdala-abhängigen emotionalen Prozesse sogar zu dämpfen und könnte so eine protektive Funktion im Sinne einer Unterdrückung exzessiver Emotionalität im Gedächtnis haben.

Es ist möglich, dass die Effekte des Metyrapons zumindest teilweise durch sekundäre hormonelle Veränderungen infolge der Kortisolsuppression vermittelt werden.

Aufgrund der Feedback-Regulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems werden nach Metyrapongabe insbesondere das Kortikotropin Releasing Hormon (CRH) und ACTH in deutlich erhöhtem Maße produziert. Während es keine klaren Hinweise auf gedächtnismodulierende Effekte des ACTH gibt, zeigen Tierversuche in vielen Fällen eine fördernde Rolle des CRH in amygdala-vermittelten emotionalen Lernprozessen (Heilig et al., 1994; Roozendaal et al., 2002). Solche Einflüsse könnten zu einer Metyrapon induzierten Verbesserung emotionaler Gedächtnisleistungen beitragen. Auch von Noradrenalin ist bekannt, dass es eine Rolle in der emotionalen Gedächtnisbildung spielt (McGaugh, 2000; Southwick et al., 2002). Jedoch waren in der vorliegenden Studie die Plasmakonzentrationen für Noradrenalin nicht signifikant durch Metyrapon verändert.

Klinisch sind die Ergebnisse dieser Studie besonders im Hinblick auf die neurobiologischen Mechanismen der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) relevant, einer psychischen Störung mit primären Symptomen einer Hyperemotionalität in der Gedächtnisbildung. Typische Charakteristika dieser Erkrankung sind plötzlich und bruchstückhaft auftretende Erinnerungen an das traumatisierende Ereignis (Flashbacks bzw. Intrusionen), die starke Angst auslösen und in der Nacht auch häufig entsprechende Alpträume (Pitman, 1989; Charney et al., 1993; American Psychiatric Association, 1994; van Oyen, 1997; Yehuda, 2002). Es wird vermutet, dass diese Symptome aus einer übersteigerten amygdala-vermittelten Gedächtnisverarbeitung in Kombinationen mit einer beeinträchtigten hippokampalen Funktion resultieren (van der Kolb, 1994; Elzinga und Bremner, 2002; Yehuda, 2002). In der Tat zeigen neuropsychologische Testungen von PTBS-Patienten eine Beeinträchtigung bei Standardaufgaben des deklarativen Gedächtnisses (Barrett et al., 1996; Vasterling et al., 1998; Sapolsky, 2000; Elzinga und Bremner, 2002), wohingegen emotionales (traumabedingtes) Material gut erinnert wird (McNally, 1998; Golier et al., 2003). Interessanterweise findet man häufig bei PTBS reduzierte basale Kortisolspiegel (Mason et al., 1986; Yehuda et al., 1990; Yehuda et al., 1995; Rohleder et al., 2004), und in 24-Stunden-Profilen zeigt sich während des Schlafs, dass die Kortisolreduktion in der zweiten Nachthälfte besonders ausgeprägt ist (Yehuda et al., 1996). Darüber hinaus sind Schlafstörungen ein diagnostisches Kriterium der PTBS (American Psychiatric Association, 1994; Yehuda, 2002), und insbesondere eine Reduktion des Tiefschlafs konnte bei PTBS-Patienten beobachtet werden (Glaubmann et al., 1990; Fuller et al., 1994; Neylan et al., 2003). Die vorliegende Studie bietet demnach ein nützliches Modell für mehrere der für die PTBS typischen Eigenschaften und deutet

darauf hin, dass reduzierte Kortisolspiegel, besonders während des Schlafes, eine entscheidende Rolle für den Prozess der „Überkonsolidierung“ (Pitman 1989) der emotionalen Erinnerungen bei dieser Erkrankung spielen.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das hippocampus-abhängige deklarative Gedächtnis wird durch Tiefschlaf begünstigt, welcher zu Beginn der Nacht vorherrscht, wenn die Kortisolausschüttung minimal ist. Das amygdala-abhängige emotionale Gedächtnis wird durch REM-Schlaf (rapid eye movement sleep) gefördert, welcher hauptsächlich in der zweiten Nachthälfte auftritt. Die Rolle des stark ansteigenden Kortisolspiegels im Blut während des rem-schlafreichen Schlafs der zweiten Nachthälfte für die Gedächtniskonsolidierung wurde bisher noch nicht hinreichend geklärt und soll hier untersucht werden.

**Methoden:** Die Effekte nächtlicher Kortisolsuppression durch Metyrapon (3g oral) auf die schlafassoziierte Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses für neutrale und emotionale Texte wurden in einer randomisierten, doppel-blinden, Plazebo-kontrollierten, Crossover-Studie an 14 gesunden männlichen Probanden untersucht. Die Lernphase lag direkt vor der Medikamenteneinnahme, die um Mitternacht erfolgte, gefolgt von acht Stunden Schlaf, der polysomnographisch aufgezeichnet wurde. Der Gedächtnisabruf erfolgte am folgenden Vormittag um 11:00 Uhr, einem Zeitpunkt, zu dem die Kortisolsuppression durch Metyrapon nachgelassen hatte. Es wurden kontinuierlich die Konzentrationen von Kortisol, Kortikotropin (ACTH) und Noradrenalin im Blut bestimmt.

**Ergebnisse:** Metyrapon unterdrückte die Freisetzung von Kortisol im Behaltensschlaf und bewirkte insbesondere, wie beabsichtigt, eine vollständige Blockade des normalen zirkadianen Kortisolanstiegs in der zweiten Nachthälfte. Metyrapon führte zu einer ausgeprägten Reduktion des Tiefschlafs in der frühen Schlafphase und reduzierte gleichzeitig die Konsolidierung neutraler Texte. Ausgenommen von diesem Effekt waren die emotionalen Texte. Die generelle Überlegenheit der Wiedergabe emotionaler gegenüber neutralen Texten („Emotional Enhancement“) als spezifisch amygdala-abhängiger Aspekt der deklarativen emotionalen Gedächtnisbildung wurde nach Metyrapongabe sogar noch verstärkt.

**Fazit:** Die Hemmung von Kortisol im Schlaf beeinträchtigt die hippocampus-abhängige deklarative Gedächtniskonsolidierung, fördert jedoch die amygdala-abhängige emotionale Gedächtniskonsolidierung. Der normale nächtliche Anstieg des Kortisols in der späten Schlafphase, wenn REM-Schlaf überwiegt, könnte vor einer überschießenden Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte schützen. Klinisch könnte dieser Mechanismus besonders im Hinblick auf die Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) von Bedeutung sein.

## 6. Literaturverzeichnis

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

Akirav I, Richter-Levin G (2002). Mechanisms of amygdala modulation of hippocampal plasticity. *J Neurosci*, 22, 9912-9921.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. Göttingen (Germany): Hogrefe.

Barrett DH, Green ML, Morris R, Giles WH, Croft JB (1996). Cognitive functioning and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 153:1492-1494.

Berger RJ, Phillips NH (1995). Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res*, 69 (1-2), 65-73

Borbely AA (1984). *Das Geheimnis des Schlafs: Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung*. Deutsche Verlags-Anstalt, Stuttgart.

Born J, Fehm HL (1998). Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*., 106:153-163.

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

Born J, Kern W, Bieber K, Fehm-Wolfsdorf, Schiebe M, Fehm HL (1986). Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol. Psychiatry*, 21, 1415-1424

Born J, Pietrowsky R, Plihal W, Fehm HL (1995): Neuroendokrine Funktion des Schlafs. *Forum Stress und Schlafforschung*, 1, 68-96

Born J, Rasch B, Gais S (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12, 410-24

Buchanan TW, Lovallo WR (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 307-317.

Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G (1995). Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull*, 117:285-305.

Buzsaki G (1989). A two-stage model of memory trace formation: a role for „noisy“ brain states. *Neuroscience*, 131, 551-570.

Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*, 377, 295-296.

Cahill L, McGaugh JL (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci*, 21, 294-299.

Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371, 702-704.

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

Charney DS, Deutch AY, Krystal JH, Southwick SM, Davis M (1993). Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 50:295-305.



Christensen PR, Guilford JP (1958). Word fluency, Form A. Beverly Hills, CA: Sheridan Supply.

Christianson SA (1992). The Handbook of Emotion and Memory: Research and Theory. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Chrobak JJ, Buzsáki G (1996). High-Frequency oscillations in the output networks of hippocampal-entorhinal axis of the freely behaving rat. *Journal of Sleep Research*, 4, 2-9.

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

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

De Kloet ER, Oitzl MS, Joels M (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci*, 22:422-426.

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

De Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci*, 3:313-314.

Dujardin K, Guerrien A, Leconte P (1990). Sleep, brain activation and cognition. *Physiol Behav*, 47, 1271-1278.

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

Elzinga BM, Bremner JD (2002). Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *J Affect Disord*;70:1-17.

Fowler MJ, Sullivan MJ, Ekstrand BR (1973). Sleep and memory. *Science*, 179, 302-304.

Fuller KH, Waters WF, Scott O (1994). An investigation of slow-wave sleep processes in chronic PTSD patients. *J Anxiety Disord*, 8:227-236.

Glaubman H, Mikulincer M, Porat A, Wasserman O, Birger M (1990). Sleep of chronic post-traumatic patients. *J Traumatic Stress*, 3:255-263.

Golier JA, Yehuda R, Lupien SJ, Harvey PD (2003). Memory for trauma-related information in Holocaust survivors with PTSD. *Psychiatry Res*, 121:133-143.

Greenberg R, Pearlman C, Schwartz WR, Grossman HY (1983). Memory, emotion, and REM sleep. *J Abnorm Psychol*, 92, 378-381.

Grieser C, Greenberg R, Harrison RH (1972). The adaptive function of sleep: the differential effects of sleep and dreaming on recall. *J Abnorm Psychol*, 80, 280-286.

Guyton AC (2000), *Textbook of Medical Physiology*, 10. Auflage.

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

Hamann SB, Cahill L, McGaugh JL, Squire LR (1997). Intact enhancement of declarative memory for emotional material in amnesia. *Learn Mem*, 4, 301-309.

Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci*, 2, 289-293.

Heilig M, Koob GF, Ekman R, Britton KT (1994). Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. *Trends Neurosci*, 17:80-85.

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

Jahn H, Kiefer F, Schick M, Yassouridis A, Steiger A, Kellner M, Wiedemann K (2003). Sleep endocrine effects of the 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenase inhibitor metyrapone. *Sleep*, 26:823-829.

Joels M, DeKloet ER (1989). Effects of glucocorticoids and norepinephrine on the excitability in the hippocampus. *Science*, 245, 1502-1505.

Joels M, DeKloet ER (1990). Mineralcorticoid receptor mediated changes in membrane of CA 1 pyramidal neurons in vitro. *Proceedings of the Academy of Science of USA*. 87, 4495-4498.

Jones BE (1991). Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*, 40, 637-656.

Kim JJ, Lee HJ, Han JS, Packard MG (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J Neurosci*, 21, 5222-5228.

Korz V, Frey JU (2003). Stress-related modulation of hippocampal long-term potentiation in rats: Involvement of adrenal steroid receptors. *J Neurosci*, 23:7281-7287.

Kuperberg G, Heckers S (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*, 10:205-210.

Laforce R, Jr., Doyon J (2002). Differential role for the striatum and cerebellum in response to novel movements using a motor learning paradigm. *Neuropsychologia*, 40:512-517.

Lupien SJ, McEwen BS (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev*, 24, 1-27.

Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Menard C, Ng Ying Kin NM, Nair NP (2002b). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 27:401-416.

Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Ng Ying Kin NM, Meaney MJ, Nair NP (2002a). Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:3798-3807.

Maquet P (2001). The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science*, 294, 1048-1052

Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383:163-166.

Markowitsch HJ, Calabrese P, Wurker M, Durwen HF, Kessler J, Babinsky R, Brechtelsbauer D, Heuser L, Gehlen W (1994). The amygdala's contribution to memory--a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport*, 5, 1349- 1352.

Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff RB, Podd L (1986). Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis*, 174:145-149.

McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev*, 102, 419-457.

McGaugh JL (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.

McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 13508-13514.

McGinty D, Szymusiak R (1990): Keeping cool: a hypothesis about the mechanism and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci*, 13 (12), 480-487

McNally RJ (1998). Experimental approaches to cognitive abnormality in posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev*, 18:971-982.

Müller GE, Pilzecker A (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Z Psychol Ergänzungsband*, 1, 1-300.

Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K, Bardgett ME (1994). Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci*, 14:2047-2053.

Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, Alderson AL (1999). Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 56:527-533.

Neylan TC, Lenoci M, Maglione ML, Rosenlicht NZ, Metzler TJ, Otte C, Schoenfeld FB, Yehuda R, Marmar CR (2003). Delta sleep response to metyrapone in post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 28:1666-1676.

Nofzinger EA, Mintun MA, Wiseman M, Kupfer DJ, Moore RY (1997). Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res*, 770:192-201.

O'Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, Shajahan P, Ebmeier KP (1999). Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol Med*, 29, 1083-1088.

Packard MG, Cahill L (2001). Affective modulation of multiple memory systems. *Curr Opin Neurobiol*, 11, 752-756.

Pavlidis C, McEwen BS (1999). Effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors on long-term potentiation in the CA3 hippocampal field. *Brain Res*, 851:204-214.

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

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

Phelps EA, Anderson AK (1997). Emotional memory: what does the amygdala do? *Curr Biol*, 7, R311-R314.

Pitman RK (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol Psychiatry*, 26:221-223.

Plihal W, Born J (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9, 534-547.

Plihal W, Born J (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, 10:2741-2747.

Plihal W, Pietrowsky R, Born J (1999). Dexamethasone blocks sleep induced improvement of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology*, 24:313-331.

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

Reul JM, de Kloet ER (1986). Anatomical resolution of two types of cortisone receptor sites in rat brain in vitro autoradiography and computerized image analysis. *J. Steroid. Biochem*, 24, 269-272

Rimmele U, Domes G, Mathiak K, Hautzinger M (2003). Cortisol has different effects on human memory for emotional and neutral stimuli. *Neuroreport*, 14:2485-2488.

Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder (in press). *Biol Psychiatry*.

Roosendaal B (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 213-238.

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

Sapolsky RM (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57:925-935.

Schürer-Necker E (1994). *Gedächtnis und Emotion: Zum Einfluss von Emotionen auf das Behalten von Texten (Memory and emotion: On the influence of emotions on text retention)*. Munich (Germany): Psychologie Verlags Union.

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

Southwick SM, Davis M, Horner B, Cahil, L, Morgan CA III, Gold PE, Bremner JD, Charney DC (2002). Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am J Psychiatry*, 159, 1420-1422.

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

Squire LR, Zola SM (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 13515-13522.

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

Stickgold R (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063):1272-8

Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M (2001). Sleep, Learning, and Dreams: Off-line Memory Reprocessing. *Science*, 294, 1052-1057

Tulving E, Schacter DL (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-306.

Van der Kolk BA (1994). The body keeps the score: memory and the evolving psychobiology of posttraumatic stress. *Harv Rev Psychiatry*, 1:253-265.

Van Oyen WC (1997). Traumatic intrusive imagery as an emotional memory phenomenon: a review of research and explanatory information processing theories. *Clin Psychol Rev*, 17:509-536.

Vasterling JJ, Brailey K, Constans JI, Sutker PB (1998). Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*, 12:125-133.

Velazquez-Moctezuma J, Shiromani PJ, Gillin, JC (1990). Acetylcholine and acetylcholine receptor subtypes in REM sleep generation. *Prog Brain Res*, 84, 407-413.

Wagner U, Born J. (2000): Neurochemische Emotionssysteme. In Otto, J.H., Euler, H.A. & Mandl, H. (Eds.). *Emotionspsychologie: Ein Handbuch*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.

Wagner U, Born J (2003): Psychoendokrine Aspekte neuropsychologischer Funktionen. In Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (Eds.). *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer, S. 123-145.

Wagner U, Fischer S, Born J (2002). Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep. *Psychosom Med*, 64:627-634.

Wagner U, Gais S, Born J (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem*, 8:112-119.

Wilson MA, McNaughton BL (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265, 676-679.



Wiltgen BJ, Brown RA, Talton LE, Silva AJ (2004). New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation. *Neuron*, 44, 101-108.

Winson J (1993). The biology and function of rapid eye movement sleep. *Curr Opin Neurobiol*, 3, 243-248.

Wolkowitz OM, Reus VI, Weingartner H, Thompson K, Breier A, Doran A, Rubinow D, Pickar D (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry*, 147:1297-1303.

Yehuda R (2002). Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*, 346:108-114.

Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL, Jr. (1995). Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*., 52:583-593.

Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL, Jr., Mason JW (1990). Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis.*, 178:366-369.

Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever LJ (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol Psychiatry*., 40:79-88.

Zald DH (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*, 41, 88-123.

## 7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Born danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Bereitstellung von Arbeitsplatz und Materialien.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Ullrich Wagner, der mich in der ganzen Zeit bei der Themafindung, dem Versuchaufbau und -durchführung, der statistischen Auswertung und auch bei der Verfassung der Dissertationsschrift unterstützt hat und auch privat für jede Frage offen war.

Für die Einweisung in die Auswertmethoden der Polysomnographie sowie die Unterstützung bei der Auswertung danke ich Frau Anja Otterbein.

Ich möchte auch allen nicht namentlich erwähnten Mitgliedern der Klinischen Forschergruppe danken.

Bei Frau Christiane Otten bedanke ich mich für die zahlreichen Hormonbestimmungen und Antworten auf viele labortechnische Fragen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Marc Borrmann bedanken, der mich in jeglicher Hinsicht in der Studienzeit unterstützt hat und in dieser Zeit ein sehr guter Freund geworden ist.

Wichtig in dieser Zeit waren auch alle hier nicht namentlich erwähnten guten Freunde und Mitbewohner, die mir zur Seite standen und mich immer wieder motiviert haben.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in der ganzen Studienzeit und auch in der Aufbereitungszeit der Dissertationsschrift unterstützt haben.

## 8. Curriculum vitae

### Persönliche Daten

Name: Metin Degirmenci  
Geburtstag: 04.06.1978  
Geburtsort: Arnsberg  
Wohnort: Stöckmannstraße 171  
46045 Oberhausen  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung

1984 - 1988 Grundschule: Müggenberg-Rusch, Arnsberg  
1988 - 1997 Gymnasium: Graf-Gottfried-Gymnasium, Arnsberg  
1997 Allgemeine Hochschulreife / Latinum

### Studium

1997 Beginn des Medizinstudiums, Universität zu Lübeck  
2000 - 2002 Famulaturen in den Fachbereichen Innere Medizin,  
Chirurgie, Allgemeinmedizin und Pädiatrie  
2003 - 2004 Praktisches Jahr in den Fachbereichen Pädiatrie,  
Innere Medizin Pneumologie, Innere Medizin  
Nephrologie, Kinderchirurgie, Thoraxchirurgie  
2005 Ende des Medizinstudiums, Universität zu Lübeck

### Examina

1999 Physikum  
2001 1. Staatsexamen  
2003 2. Staatsexamen  
2004 3. Staatsexamen

### Studienbegleitende Tätigkeiten

2002 - 2004  
Wissenschaftliche Hilfskraft in der Klinischen  
Forschergruppe im Institut für Neuroendokrinologie /  
Schlaf Labor. Durchführung, Auswertung und  
Anleitung von Versuchen.

### Promotion

2002 - 2004  
Praktischer Teil und Auswertung der Arbeit.  
2006 - 2007  
Verfassen der Dissertationsarbeit.

### Wissenschaftliche Publikation

Thema  
Effects of cortisol suppression on sleep-associated  
consolidation of neutral and emotional memory“  
(Wagner, U., Degirmenci, M., Drosopoulos, S.,  
Perras, B. und Born, J., Biological Psychiatry,  
58, 2005, S. 885-893)

### Berufliche Tätigkeit

2005  
Anstellung als Assistenzarzt in der Pädiatrie des  
Evangelischen Krankenhauses in Oberhausen, NRW.