

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

---

**Die Auswirkungen des Serotonin  
Wiederaufnahmehemmers Fluvoxamin  
auf die Gedächtniskonsolidierung im  
Schlaf**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der  
Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der medizinischen Fakultät -

**vorgelegt von  
Julian Michael Pommer**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. Jan Born  
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. phil. Erich Kasten

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 02.03.2009

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Schlaf .....	1
1.2	Gedächtnis.....	4
1.3	Der Einfluss des Schlafes auf die Gedächtnisbildung .....	5
1.4	Das Serotonerge System .....	9
1.5	Einfluss von Serotonin auf REM Schlaf.....	10
1.6	Der Einfluss von Serotonin auf die Gedächtnisbildung.....	11
1.7	Hypothese .....	12
<b>2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>13</b>
2.1	Versuchspersonen .....	13
2.2	Fluvoxamin .....	13
2.3	Versuchsablauf.....	14
2.4	Gedächtnisaufgaben .....	15
2.5	Schlaf-EEG und Schlafstadien.....	19
2.6	Blutparameter.....	21
2.7	Tests und Fragebögen zum Ausschluss von Störgrößen.....	22
2.8	Statistische Auswertung.....	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1	Schlafdaten.....	24
3.2	Gedächtnistests .....	26
3.3	Blutparameter.....	28
3.4	Tests und Fragebögen zum Ausschluss von Störgrößen.....	29
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>41</b>
7.1	Tabellen.....	41
7.2	Fragebögen.....	46
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>54</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispielhafter Ablauf der Schlafphasen .....	3
Abbildung 2: Serotonin.....	9
Abbildung 3: Ablauf einer Versuchsnacht.....	15
Abbildung 4: Vorrichtung zum Spiegelzeichnen.....	16
Abbildung 5: Übungsfigur (links) und Zielfiguren.....	17
Abbildung 6: Positionen der Elektroden: 10-20 Methode, Gesichtselektroden .....	20
Abbildung 7: Anteil der Schlafphasen unter Fluvoxamin und Placebo.....	24
Abbildung 8: Schlafqualität .....	25
Abbildung 9: Schlafdauer in der Nacht vor Abfrage.....	25
Abbildung 10: Lernerfolg bei der Fingersequenzaufgabe .....	26
Abbildung 11: Lernerfolg beim Spiegelzeichnen .....	26
Abbildung 12: Lernerfolg bei Wortpaarlernen .....	27
Abbildung 13: Lernerfolg beim Geruchslernen .....	27
Abbildung 14: Verlauf der Konzentration von ACTH und Cortisol .....	28
Abbildung 15: Verlauf der Konzentrationen von GH und Noradrenalin .....	28
Abbildung 16: Abrufttest .....	29
Abbildung 17: Reaktionsgeschwindigkeit .....	29
Abbildung 18: Zufriedenheit und Wachheit .....	30
Abbildung 19: Subjektive Ruhe.....	30

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlafphasen nach Rechtschaffen und Kales.....	2
Tabelle 2: Hormonspiegel in verschiedenen Schlafphasen (Hobson und Pace-Scott 2002) .	4
Tabelle 3: Studien zu REM-Supressiva und Gedächtnis (Walker und Stickgold, 2004) .....	8
Tabelle 4: Geruchsstoffe .....	18
Tabelle 5: bei EEG, EOG und EMG verwendete Filter.....	20
Tabelle 6: Detaillierter Ablauf einer Versuchsnacht .....	41
Tabelle 7: Schlafparameter unter Fluvoxamin und Placebo .....	42
Tabelle 8: Subjektive Schlafparameter .....	42
Tabelle 9: Schlafdauer Nacht vor Abfrage .....	43
Tabelle 10: Lernerfolg bei der Fingersequenzaufgabe .....	43
Tabelle 11: Lernerfolg beim Spiegelzeichnen .....	43
Tabelle 12: Lernerfolg bei Wortpaarlernen .....	43
Tabelle 13: Lernerfolg beim Geruchslernen .....	44
Tabelle 14: Hormonkonzentrationen im Verlauf.....	44
Tabelle 15: Störgrößen.....	45

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ATD	Akute Tryptophan Depletion
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GH	Wachstumshormon, Somatotropin (Growth Hormone)
HEOG	Horizontales Elektrookulogramm
HZ	Herz
MA	Movement Arousal
MMQ	Multidimensional-Mood-Questionnaire
NREM	Non-rapid-eye-movement
PC	Personal Computer
PKA	Proteinkinase Alpha
REM	Rapid-eye-movement
S 1 – S 4	Schlafstadium 1-4
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitors)
SWS	Tiefschlaf (Slow-Wave-Sleep)
VEOG	Vertikales Elektrookulogramm
W	Wachzustand

# 1 Einleitung

Eine wesentliche Funktion des Schlafes ist die Förderung der Gedächtnisbildung. Durch Antidepressiva, wie zum Beispiel der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmemhemmer, wird die Binnenarchitektur des Schlafes verändert. Diese Arbeit widmet sich der Frage, ob diese Schlafveränderungen sich auf die Gedächtnisbildung auswirken.

In der Einleitung wird zunächst auf den Schlaf und dessen Schlafphasen eingegangen. Darauf folgt eine kurze Erklärung des Begriffes Gedächtnis und des Vorganges der Gedächtnisbildung. Darauf folgt ein Überblick über die Studienlage zur Rolle des Schlafes bei der Gedächtnisbildung. Hierauf wird das Serotonerge System vorgestellt und dessen Einfluss sowohl auf Schlaf als auch auf die Gedächtnisbildung beleuchtet. Aus diesen Grundlagen wird schließlich die Hypothese dieser Dissertation aufgestellt.

## 1.1 Schlaf

Schlaf ist ein physiologischer Zustand in dem die Menschen etwa ein Drittel ihres Lebens verbringen. Der Wechsel von Schlaf und Wachzustand wird durch den 24-stündigen zirkadianen Rhythmus bestimmt, der von Nucleus Suprachiasmaticus generiert wird (Green et al., 2007). Obwohl sich die Wissenschaft seit jeher mit dem Phänomen des Schlafes beschäftigt, wird dessen Funktion immer noch kontrovers diskutiert. Außer Zweifel steht aber der hohe Stellenwert eines gesunden Schlafes für den Organismus. So konnte zum Beispiel im Tiermodell gezeigt werden, dass Schlafentzug zum Tod führen kann (Horne, 1988). Diskutierte Funktionen des Schlafes sind beispielsweise die Energiekonservierung des Körpers (Berger und Phillips, 1995), die Thermoregulation des Gehirns (Szymusiak und McGinty, 1990) sowie die Gedächtniskonsolidierung (Plihal und Born, 1997). Mit Letzterer soll sich diese Arbeit beschäftigen.

### 1.1.1 Schlafstadien

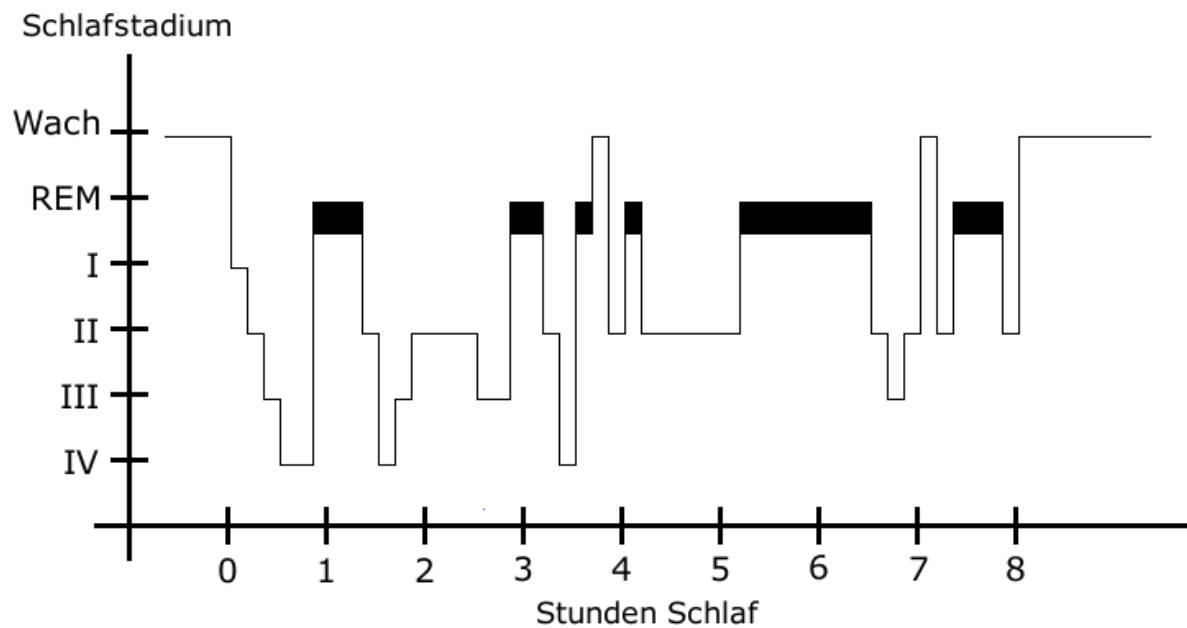
Schlaf ist kein einheitlicher Zustand, gängigerweise wird er nach Rechtschaffen und Kales (1968) in fünf Schlafstadien eingeteilt, die sich in einem ultradianem Rhythmus zyklisch wiederholen. Diese Einteilung erfolgt nach den Kriterien Elektroenzephalogramm-Aktivität (EEG-Aktivität) über dem Cortex, Augenbewegungen und Muskeltonus. Stadium 1,

manchmal auch als das Einschlafstadium bezeichnet, ist gekennzeichnet durch eine geringe Schlaftiefe und leichte Erweckbarkeit. Stadium 2 nimmt etwa die Hälfte der Zeit unter den Schlafphasen ein, wie in Stadium 1 zeigt sich im EEG überwiegend hochfrequente Aktivität mit niedrigen Amplituden. Stadium 3 und 4 sind gekennzeichnet durch langsame Wellen mit hohen Amplituden, so genannte Theta- und Delta-Wellen, deshalb werden diese Stadien als Tiefschlaf oder „slow-wave-sleep“ bezeichnet. Diesen vier Phasen, die als „non-rapid-eye-movement-sleep“ (NREM) zusammengefasst werden, steht der REM-Schlaf entgegen. Typisch für diese Phase sind ein sehr geringer Muskeltonus, ruckartige Augenbewegungen, eine hohe Weckschwelle, aber ein EEG, das dem Wachzustand ähnelt. Deswegen wird der REM-Schlaf oft auch als paradoxer Schlaf bezeichnet. Eine Übersicht über die Schlafstadien gibt Tabelle 1.

Schlafstadium	EEG- Aktivität	Muskeltonus	Augenbewegungen	Weckschwelle
S 1	2-7 Hz, kleine Amplituden	mittel	rollend	niedrig
S 2	Wie S1, zusätzlich Schlafspindeln, K-Komplexe	mittel	kaum	mittel
S 3	Viele langsame Wellen mit großer Amplitude	mittel	kaum	hoch
S 4	Überwiegend langsame Wellen mit großer Amplitude	mittel	kaum	hoch
REM	Niedrige Amplitude, gemischte Frequenz	sehr niedrig	Zuckungen	hoch

**Tabelle 1: Schlafphasen nach Rechtschaffen und Kales**

Die fünf Schlafphasen wechseln sich im Verlauf der Nacht zyklisch ab, hierbei tritt der meiste Tiefschlaf in der ersten Nachthälfte auf, wogegen der REM-Schlaf vor allen im der zweiten Nachthälfte stattfindet. Abbildung 1 zeigt einen möglichen Ablauf der Schlafphasen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass dieser Ablauf von Person zu Person und auch von Nacht zu Nacht sehr variieren kann.



**Abbildung 1: Beispielhafter Ablauf der Schlafphasen**

Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien EEG, Elektromyogramm (EMG) und Elektrookulogramm (EOG) weisen die einzelnen Schlafphasen auch charakteristische Hormon- und Neurotransmitterspiegel auf (Hobson und Pace-Schott, 2002; Born et al., 2006; Tabelle 2). So ist beispielsweise der Acetylcholinspiegel im Tiefschlaf gegenüber dem Wachzustand und dem REM-Schlaf deutlich reduziert (Hasselmo, 1999). Acetylcholin produzierenden Zellen des Tegmentums wird eine entscheidende Rolle der Regulation des Schlaf/Wach Rhythmus zugeschrieben (Pace-Schott und Hobson, 2002). Sowohl der Noradrenalinspiegel als auch der Serotoninspiegel sind im REM-Schlaf im Vergleich zu NREM-Schlaf und insbesondere zum Wachzustand deutlich verringert. In bisher unveröffentlichten Experimenten der Arbeitsgruppe Born konnte direkt gezeigt werden, dass eine Erhöhung des noradrenergen Tonus zu einer Verringerung insbesondere des REM-Schlafes, aber auch der Gesamtschlafdauer führt. Auf die Rolle des Serotonins bei der Regulation des Schlafes wird in Kapitel 1.5 ausführlich eingegangen.



	Wachzustand	Tiefschlaf	REM-Schlaf
Acetylcholin	↑	↓↓	↑
Noradrenalin, Serotonin	↑	↔	↓↓
Wachstums- hormon	↔	↑↑	↓

**Tabelle 2: Hormonspiegel in verschiedenen Schlafphasen (Hobson und Pace-Scott 2002)**

So ist also festzustellen, dass für die verschiedenen Schlafphasen nicht nur hirnelektrische sondern auch neuroendokrine Korrelate existieren.

## 1.2 Gedächtnis

Unter Gedächtnis versteht man die Fähigkeit des Gehirns, aufgenommene Informationen zu speichern und abzurufen. Die Gedächtnisbildung läuft in drei Phasen ab: Als erstes erfolgt die Aufnahme neuer Inhalte in das Kurzzeitgedächtnis, die Enkodierung (im Folgenden als Lernen bezeichnet). Manche Inhalte werden vom fragilen Kurzzeit- ins stabile Langzeitgedächtnis übertragen, man bezeichnet diesen Vorgang als Konsolidierung (McGaugh, 2000). Die dritte Phase des Lernprozesses stellt das Erinnern der gelernten und konsolidierten Inhalte dar, dieser Vorgang wird oft auch als Abruf bezeichnet. Alle drei Phasen Enkodierung, Konsolidierung und Abruf tragen gleichermaßen zur erfolgreichen Gedächtnisbildung bei, somit kann diese durch Störungen in allen drei Phasen beeinträchtigt werden. Dies führt zu einem methodischen Problem, da es experimentell sehr schwierig ist, eine dieser Phasen isoliert zu untersuchen.

Da die Art der gespeicherten Information ein sehr weites Spektrum umfassen kann, gibt es mehrere Untereinteilungen in verschiedene Gedächtnissysteme. Häufig verwendet und relativ übersichtlich ist die Einteilung in deklaratives und prozedurales Gedächtnis (Squire, 1992). Hierbei werden dem deklarativen Gedächtnis Fakten und Ereignisse zugeordnet. Typische neuropsychologische Tests hierfür bestehen zu Beispiel aus dem Lernen von Wortpaaren, während im prozeduralen Gedächtnis sensorische und motorische Fähigkeiten wie etwa das Tippen gewisser Fingersequenzen abgespeichert werden. Die deklarative Gedächtniskonsolidierung ist im Gegensatz zur prozeduralen abhängig vom Hippocampus (Born et al., 2006).

Bei dem olfaktorischen Gedächtnis ist die Zuordnung zum deklarativem oder prozeduralen System unklar, in der Literatur wird es zumeist als eigenes Gedächtnissystem behandelt.

Der Geruchssinn liegt im Paläokortex, dem phylogenetisch ältesten Teil des Großhirns, er ist neuronal sehr direkt mit Regionen wie Hippocampus, Thalamus und frontalem Kortex verbunden, die mit Gedächtnis und Emotionen in Verbindung gebracht werden (Schab, 1991). So ist es nicht verwunderlich, dass olfaktorische Reize oft sehr lebhaft episodische Erinnerungen triggern.

### **1.3 Der Einfluss des Schlafes auf die Gedächtnisbildung**

Eine Vielzahl von Studien an Tieren als auch an Menschen konnten zeigen, dass der Schlaf eine verstärkende Wirkung auf die Gedächtnisbildung hat (Maquet, 2001). So wirkt sich beispielsweise Schlafentzug nach dem Lernen negativ auf die Gedächtnisbildung aus (Smith, 1995). Eine mögliche Erklärung für die das Gedächtnis fördernde Wirkung des Schlafes ist, dass während des Schlafes weniger oder keine Interferenzen mit neuen Gedächtnisinhalten entstehen, die zur Auslöschung des Gelernten beitragen können (Cipolli, 1995). Zusätzlich gibt es aber deutliche Hinweise, dass im Schlaf die Gedächtniskonsolidierung intensiviert ist (Walker und Stickgold, 2004).

Im Detail betrachtet besteht nun die Möglichkeit einzelnen Schlafphasen die Konsolidierung gewisser Gedächtnissysteme zuzuordnen. Eine mögliche Hypothese, die zur Zeit sehr kontrovers diskutiert wird besagt, dass im Tiefschlaf besonders deklarative und im REM-Schlaf vor allem prozedurale Gedächtnisinhalte konsolidiert werden (Vertes, 2004; Stickgold und Walker, 2004, 2005).

So konnten Plihal und Born (1997) zeigen, dass Probanden, die in der ersten Nachthälfte, in der der Großteil des Tiefschlafes stattfindet, schlafdepriviert wurden, verglichen mit Probanden, die die ganze Nacht schlafen durften, schlechtere Leistungen bei der deklarativen, nicht aber bei der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung aufwiesen. Probanden, die in der zweiten, REM-Schlaf reichen Nachtphase wach bleiben mussten, schnitten im Vergleich zur Kontrollgruppe schlechter in prozeduralen, nicht aber in deklarativen Gedächtnisaufgaben ab. Andere Untersuchungen bestätigen den Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und prozeduralem Gedächtnis (Karni et al., 1994; Smith, 1995). So konnten Fischer et al. (2002) eine positive Korrelation zwischen dem REM-Schlafanteil und dem Lernerfolg bei einer motorischen Fingersequenzaufgabe zeigen.

Passend hierzu konnte bei Nagetieren ein prozentualer Anstieg des REM-Schlafes nach dem Trainieren komplexer Aufgaben festgestellt werden (Hennevin und Leconte, 1977). Auch bei Menschen kommt es nach dem Training prozeduraler Aufgaben zu einem

selektivem Anstieg des REM-Schlafes (Smith et al., 2004). Eine weitere Studie an Ratten ergab, dass während des REM-Schlafes die selben hippocampalen Neuronen aktiviert werden, die auch zuvor beim Lernen einer Aufgabe aktiv waren (Poe et al., 2000).

Für einen fördernden Einfluss des REM-Schlafes selektiv auf das hippocampusabhängige, also deklarative Gedächtnis spricht eine Studie von Graves et. al. (2001), in der gezeigt wurde, dass die Hemmung der Proteinkinase alpha (PKA), einem Schlüsselenzym der Proteinbiosynthese, die Gedächtnisbildung besonders effektiv einschränkt, wenn sie während des REM-Schlafes eintritt. Allerdings tritt dieser Effekt nur bei deklarativen, nicht bei prozeduralen Gedächtnisaufgaben auf. Graves und Kollegen schlossen aus diesem Befund, das hippocampusabhängige Langzeitgedächtnis könnte insbesondere während des REM-Schlafes über den PKA Signalweg konsolidiert werden.

Aber die Rolle des Schlafes und insbesondere des REM-Schlafes bei der Gedächtniskonsolidierung ist durchaus umstritten. Im Folgenden sollen die wichtigsten Argumente gegen diese Theorie dargelegt und kommentiert werden.

Kritiker weisen beispielsweise darauf hin, dass es keine Korrelation von Intelligenz und Anteil des REM-Schlafes bei Menschen gibt. Außerdem ist der Anteil von ca. 25% REM-Schlaf bei Menschen verglichen mit anderen Säugetieren, die im Allgemeinen als weniger intelligent betrachtet werden, wie etwa dem Schnabeltier (50% REM-Schlaf) oder dem Frettchen (40% REM-Schlaf), relativ gering (Siegel, 2001).

Allerdings ist die fehlende Korrelation zwischen Intelligenz und REM-Schlaf als auch der verhältnismäßig mittelmäßige prozentuale Anteil des REM-Schlafes, verglichen mit anderen Säugetieren, wenig aussagekräftig, da das prozedurale Gedächtnis nur einen kleinen Teil des Komplexes Intelligenz ausmacht und auch bei der menschlichen Überlegenheit gegenüber anderen Säugetieren keine tragende Rolle spielt.

Als weiteres Gegenargument bemängeln Kritiker der REM-Schlaf-Gedächtnis-Hypothese die Tatsache, dass die Traum inhalte aus dem REM-Schlaf geweckter Probanden meist wenig mit den Inhalten zu tun haben die scheinbar soeben konsolidiert werden (Stickgold et al., 2000).

Die Annahme, Träume müssten eine stattfindende Gedächtniskonsolidierung widerspiegeln ist jedoch ohne wissenschaftliche Grundlage. Es gibt keine Hinweise dafür, dass Träume zur Gedächtniskonsolidierung, die ja auch im verringertem Maße im Wachzustand stattfinden kann, notwendig wären.

Der Anstieg des REM-Schlafes bei Nagetieren nach dem Trainieren einer Aufgabe lässt sich nicht nur mit der vermehrten Konsolidierung sondern auch mit dem Stress, der mit der

Aufgabe verbunden ist, erklären. So konnte ein Anstieg des REM-Schlafes bei Ratten nur durch Stress ohne Beteiligung einer Lernaufgabe induziert werden (Gonzalez et al., 1995). Zwar zeigt diese Beobachtung, dass der Anstieg des REM-Schlafes nach dem Lernen nicht auf Gedächtnisbildung beruhen muss, andererseits ist auch nicht auszuschließen, dass der von Gonzalez et al. induzierte Stress ungewollt bei den Ratten zu einem Lernvorgang geführt hat, der in der folgenden Nacht konsolidiert wurde.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die mangelnde Konsistenz bei Untersuchungen an Menschen bezüglich des Einflusses einzelner Schlafphasen auf Gedächtnissysteme (Rauchs et al., 2005; Siegel, 2001). Eine Studie zeigt im Gegensatz zu Plihal und Born (1997), dass Schlafstadium 2 statt des REM-Schlafes mit der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung korreliert (Smith und MacNeill, 1994), eine weitere zeigt, dass sowohl Tiefschlaf als auch REM-Schlaf zur prozeduralen Gedächtniskonsolidierung beitragen (Gais et al., 2000).

Diese Inkonsistenz der Ergebnisse verschiedener Studien bezüglich der Frage, welche Schlafphasen nun welches Gedächtnissystem konsolidiert, lässt sich zum Teil mit den hierbei verwendeten Gedächtnistests erklären. Die Einteilung in deklaratives und prozedurales Gedächtnis ist eine willkürlich gewählte Vereinfachung komplexer Zusammenhänge, die verwendeten Tests greifen Einzelaspekte dieser Systeme heraus, sind aber immer als Annäherung an diese zu verstehen. Es ist es somit schwierig einen Test zu finden, der beispielsweise genau nur das prozedurale Gedächtnis repräsentiert. So unterscheiden sich die von Smith und MacNeill (1994) verwendete motorische Aufgabe „pursuit rotor task“ und das sehr ähnliche Spiegelzeichen von Plihal und Born (1997) stark von der visuellen Diskriminierungsaufgabe bei Gais et al. (2000), die eher perzeptueller Natur ist. Trotzdem werden alle drei Aufgaben dem prozeduralen Gedächtnis zugeordnet. Die widersprüchlichen Ergebnisse, die hierbei entstanden sind, sind weniger als Argument gegen die Rolle des REM-Schlafes bei der Gedächtniskonsolidierung zu werten, als als Hinweis dafür, dass eine differenziertere Einteilung der Gedächtnissysteme in Erwägung gezogen werden sollte.

Zusätzlich treten bei allen Studien, die einzelne Schlafstadien mit Gedächtnissystemen in Verbindung bringen, methodische Probleme auf. Da in diesen Untersuchungen selektiv Schlafphasen entzogen werden müssen, was meistens durch kontrolliertes Aufwecken aus diesen Phasen geschieht, lässt sich schwer beweisen, dass die Auswirkungen auf das Gedächtnis nur auf dem Entzug dieser Schlafphasen, nicht aber zum Beispiel auf dem Stress des plötzlichen Aufgewecktwerdens und dem damit verbundenen Cortisolanstieg beruhen. Plihal und Born (1997) umgingen dieses Problem indem sie ihre Versuchs-

personen die erste oder zweite Nachthälfte komplett wach hielten, mussten dadurch jedoch eine geringe Spezifität der entzogenen Schlafphasen hinnehmen.

Der störende Einfluss von versuchsdesignsbedingtem Stress ist schwer von der Hand zu weisen. Eine Möglichkeit für zukünftige Studien, Schlafphasen stressfrei zu unterdrücken, stellt die Gabe von Medikamenten wie SSRI dar, jedoch muss hierbei der Einfluss von zusätzlichen Wirkungen der Medikamente neben der Veränderung des Schlafes kontrolliert werden.

Ein letztes schwerwiegendes Argument gegen den Einfluss des REM-Schlafes auf die Gedächtniskonsolidierung stellt die Tatsache dar, dass es bei Depressionspatienten, die über längere Zeit mit REM-Schlaf unterdrückenden Medikamenten wie Monoaminoxidasehemmern oder SSRI behandelt werden, zu keinen auffälligen Gedächtnisstörungen kommt (Vertes, 2004).

Diese Behauptung wurde jedoch bisher noch nie auf Ebene der Gedächtniskonsolidierung systematisch untersucht (Walker und Stickgold, 2004). So gibt es zwar 19 Veröffentlichungen zum Thema REM-Schlaf unterdrückende Medikamente und Gedächtnis, von denen aber nur eine etwas Zeit zwischen Lernen und Abfrage zur Konsolidierung verstreichen lässt, Bei keiner dieser Untersuchungen wurde die Abfrage nach einer Schlafperiode durchgeführt (siehe Tabelle 3).

Veröffentlichungen	19	
Reviews	3	
Primärquellen	16	
Ohne Gedächtnistests	5	
Mit Gedächtnistests	11	
Abfrage sofort (<10min)		7
Abfrage nach 30-60min		3
Abfrage nach 30min–5h		1
Schlafabhängige Aufgaben		0
Abfrage nach Schlaf		0
Schlaf aufgezeichnet		0

**Tabelle 3: Studien zu REM-Suppressiva und Gedächtnis (Walker und Stickgold, 2004)**

Eine systematische Untersuchung des Einflusses von REM-Schlaf unterdrückenden Medikamenten auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf ist bisher also noch nicht erfolgt.

Da die SSRI unter den REM-Schlaf hemmenden Antidepressiva die geringsten Nebenwirkungen aufweisen (Lüllmann et al., 1999), eignen sie sich besonders für eine experimentelle REM-Schlaf Unterdrückung. Deshalb soll im Folgenden das serotonerge System im Allgemeinen, sowie die Wirkungen von Serotonin auf Schlaf und Gedächtnisbildung dargestellt werden

## 1.4 Das Serotonerge System

Serotonin, ein Monoamin, das aus der Aminosäure L-Tryptophan gebildet wird, ist ein phylogenetisch sehr altes Molekül, das sich schon bei einfachsten Lebewesen findet (Sanders-Bush et al., 2003). Beim Menschen ist seine Hauptaufgabe, die neuronale Transmission zu regulieren. Serotonerge Neuronen finden sich in den Raphe-Kernen des Hirnstamms, ihre Projektionen erstrecken sich bis in den frontalen Kortex und ins Rückenmark. Die größte Menge Serotonin im Körper findet sich im Intestinaltrakt, wo es lokal die Peristaltik anhebt (Gentilcore et al., 2007). In den Gefäßen reguliert Serotonin den Tonus, je nach Gewebe gefäßverengend oder gefäßerweiternd (Linder et al., 2007). Serotonin passiert nicht die Blut- Hirnschranke (Löffler, 1999).

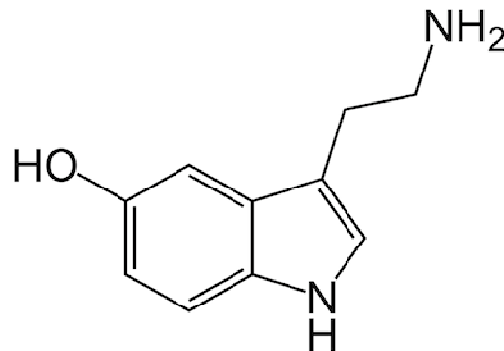


Abbildung 2: Serotonin

Zentralnervös beeinflusst Serotonin Kognition, Lernen, Gedächtnis und auch Schlaf (Graves et al., 2001; Schmitt et al., 2000). Bisher ist es gelungen 15 verschiedene Rezeptoren - die meisten G-Protein gekoppelt - zu klonieren (Linder et al., 2007). Pharmakologisch wird am serotonergen System sowohl mit hemmenden Medikamenten, beispielsweise Ondansetron als Antiemetikum, als auch mit Agonisten, wie den Triptanen, die zur Migränetherapie verwendet werden, angesetzt (Lüllmann et al., 1999). So genannte selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erhöhen die Menge des Transmitters

am synaptischen Spalt und finden unter Anderem bei der Therapie von Depressionen, Ängsten und Zwängen Verwendung (Westenberg und Sandner, 2006).

## **1.5 Einfluss von Serotonin auf REM Schlaf**

Wie bereits in Tabelle 2 dargelegt, ist der Serotoninspiegel insbesondere während des REM-Schlafes, aber auch während des Tiefschlafes gegenüber dem Wachzustand erniedrigt (Hobson und Pace-Scott 2002). Im Folgenden werden nun einige Hinweise dargelegt, die zeigen sollen, dass die Veränderungen des serotonergen Systems nicht nur Epiphänomene der einzelnen Schlafphasen sind, sondern dass dem Serotonin eine direkte Funktion bei der Regulierung sowohl des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus, als auch des ultradianen Wechsels von REM und NREM-Schlaf zukommt.

So ist die Aktivität der Neuronen im dorsalen Raphe-Kern im Schlaf, insbesondere im REM-Schlaf gegenüber dem Wachzustand erhöht (Park et al., 1999). Bei Depressionspatienten, die mit dem SSRI Fluvoxamin behandelt werden, wurde eine deutliche Verringerung des REM-Schlafes zugunsten den Schlafstadiums 2 beobachtet, die Menge des Tiefschlafes blieb unverändert, allerdings wachten die Probanden im Verlauf der Nacht häufiger auf (Kupfer et al., 1991). Ob die antidepressive Wirkung von SSRI und anderen Antidepressiva sogar hauptsächlich auf der REM-Schlafunterdrückung beruht wird gegenwärtig noch untersucht. Einige Autoren sehen direkten Zusammenhang zwischen dem Grad der REM-Unterdrückung bei Therapiebeginn und dem Therapieerfolg, andere wiederum negieren diesen (van Bommel, 1997).

Nach dem Modell der reziproken Interaktion wird der ultradiane Wechsel zwischen REM und NREM-Schlaf über so genannte REM-On- und REM-Off-Zellen in der pontinen Formatio Reticularis gesteuert. Hierbei werden im Wachzustand die cholinerg exzitatorischen REM-On-Zellen durch serotonerge oder noradrenerge REM-Off-Zellen inhibiert, während im NREM-Schlaf diese Hemmung heruntergefahren wird, im REM-Schlaf sogar völlig sistiert und somit die REM-On-Zellen verstärkt Azetylcholin ausstoßen (Pace-Schott und Hobson, 2002). Passend hierzu wurde bei Mäusen denen der Serotonin-1-B Rezeptor ausgeknockt wurde, im Gegensatz zu Wildtypmäusen ein erhöhter Anteil an Rem-Schlaf beobachtet (Graves et al., 2001). Somit ist eine hemmend regulierende Funktion des serotonergen Systems auf den REM-Schlaf zu erwarten.

## 1.6 Der Einfluss von Serotonin auf die Gedächtnisbildung

Die Studienlage zum Einfluss von Serotonin auf die Gedächtnisbildung, unabhängig von Einflüssen auf den Schlaf und die schlafvermittelte Gedächtnisbildung, ist relativ inkonsistent. So finden manche Untersuchungen Hinweise für einen verstärkenden, andere für einen hemmenden Einfluss einer verringerten serotonergen Funktion, dritte wiederum sehen gar keine Auswirkungen auf das Gedächtnis (Schmitt et al., 2000). Zu den Indizien für eine wichtige Rolle des serotonergen Systems zählt die in Post Mortem Studien festgestellte Verringerung serotonerger Neurone bei den Gehirnen von Alzheimer-Patienten (Santucci et al., 1996).

Bei Ratten, die vor dem Training durch Injektion von P-Chloramphetamin serotonin-depletiert wurden, konnte eine Verschlechterung beim Erlernen einer Vermeidungsaufgabe beobachtet werden jedoch zeigten sich bei einem erneuten Performanztest 24 Stunden später keine Auswirkungen mehr (Markowska und Wenk, 1991).

Bei Versuchspersonen, an denen eine akute Tryptophan-Depletion (ATD), eine Methode die eine kurzfristige Absenkung des zentralen Serotoninspiegels bewirkt, durchgeführt wurde kam es zu einer Verschlechterung des Wiedererkennens von Wörtern. Allerdings bezieht sich dieser Effekt eher auf die Enkodierung als auf die Gedächtniskonsolidierung. Zusätzlich wurde unter ADT die fokussierte Aufmerksamkeit verbessert. Diese Effekte traten nur auf, wenn die ADT kurz nach dem Lernen angewandt wird (Schmitt et al., 2000). Meneses und Hong (1995) konnten bei Ratten eine dosisabhängige Verstärkung durch den SSRI Fluoxetin beim Lernen einer konditionierten Reaktion nachweisen. Die Fluoxetingabe erfolgte bei diesem Experiment direkt nach dem Lernen der Reaktion. Allerdings ist, berücksichtigt man die lange Halbwertszeit dieses Medikamentes, zu erwarten, dass der Serotoninspiegel bei der Abfrage 24 Stunden nach der Fluoxetingabe immer noch erhöht war. Somit lässt sich nicht sicher abgrenzen, ob hier eine reine Manipulation der Gedächtniskonsolidierung erfolgte, oder ob ebenfalls die Abfrageperformanz durch die Medikamentengabe beeinflusst wurde. Es bleibt also unklar, ob der positive Effekt des SSRI bei Abfrage nach Wirkungsabklingen ebenso bestünde. Somit kann aus dieser Studie kein direkter Effekt von Fluoxetin auf die Gedächtniskonsolidierung abgeleitet werden.

Im Gegensatz zu diesen Studien, kommt eine Untersuchung von Santucci et. al. (1996) zu dem Ergebnis, dass die exzessive Freisetzung und nicht die Depletion zu Gedächtnisver-



schlechterung führt. Vulnerabel seien hierbei besonders die Phasen der Konsolidierung und der Abfrage, nicht aber die Enkodierung.

Als mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Studien sind Unterschiede sowohl bezüglich Zeitpunkt und Selektivität der Manipulation, als auch bei den verwendeten Gedächtnistest zu nennen. Bei allen diesen Befunden ist außerdem unklar ob die Effekte des Serotonins auf das Gedächtnis nun positiver oder negativer Natur sind.

## 1.7 Hypothese

Aus den Annahmen, dass im REM-Schlaf eine verstärkte Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses stattfindet (Plihal und Born, 1997), und dass Serotonin eine selektiv hemmende Wirkung auf den REM-Schlaf ausübt, lässt sich nun folgende Hypothese ableiten:

**Die Erhöhung des Serotoninspiegels bei Versuchspersonen mittels des SSRI Fluvoxamin während des Schlafes nach dem Lernen von Gedächtnisaufgaben führt zu einer Verschlechterung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung und damit einer schlechteren Leistung beim Abruf der Aufgaben gegenüber einer Kontrollgruppe mit unverändertem Serotoninspiegel.**

**Das deklarative sowie das olfaktorische Gedächtnis hingegen werden hiervon nicht beeinflusst.**

Der Überprüfung dieser Hypothese widmet sich diese Arbeit.

## 2 Methoden

### 2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen 16 männliche Nichtraucher im Alter von 22 bis 30 Jahren teil. Eine Versuchsperson wurde wegen ihrer außergewöhnlich schlechten Lernleistung bei der Fingersequenzaufgabe von der Auswertung ausgeschlossen, somit bezieht sich alles Folgende auf die verbliebenen 15 Versuchsteilnehmer.

Alle Versuchspersonen gaben nach ausführlicher Aufklärung über den Ablauf und über mögliche Risiken ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme am Versuch. Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Universität Lübeck (Aktenzeichen 04149) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (eudraCT-Nummer 2004004246-40) geprüft und genehmigt.

Ausschlusskriterien waren Nikotinabusus, da die Gedächtnisleistung von Rauchern stark vom Nikotinspiegel abhängt, die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, geistige oder körperliche Erkrankungen insbesondere Depression, Aufmerksamkeitsstörungen sowie Schichtarbeit in den letzten 2 Monaten. Teilnahmevoraussetzungen waren gesunder Schlaf und Deutsch als Muttersprache. Um zyklusbedingte Schwankungen der Hormonspiegel und der kognitiven Leistungsfähigkeit zu vermeiden (Fernandez et al., 2003), wurden Frauen ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen.

Weiterhin wurden die Blutwerte Natrium, Kalium, Kreatinin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase und gamma-Glutamyl-Transpeptidase untersucht, um eine problemlose Verstoffwechselung von Fluvoxamin sicher zu stellen und Elektrolytstörungen auszuschließen.

Die Probanden wurden angewiesen am Versuchstag zu normaler Zeit aufzustehen, tagsüber nicht zu schlafen, keinen Alkohol und nach Mittag kein Koffein mehr zu sich zu nehmen.

### 2.2 Fluvoxamin

Fluvoxamin ist ein Medikament, das klinisch als Antidepressivum eingesetzt wird, es gehört zu der Gruppe der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI). Diese steigern den Serotoninspiegel, indem sie die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin hemmen. Neben ihrer antidepressiven Wirkung senken SSRI auch den Anteil des REM-Schlafes, ohne die Gesamtschlafzeit zu verändern (Dumont et al., 2005). Fluvoxamin

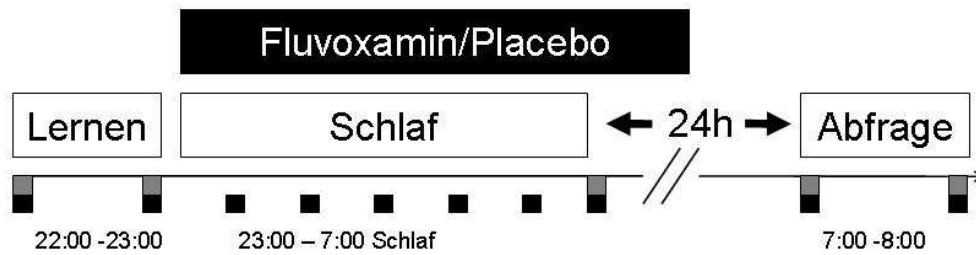
wurde speziell aus der Gruppe der SSRI ausgewählt, weil es eine vergleichsweise kurze Halbwertszeit von 20h (Preskorn, 1997) und eine gute Verträglichkeit aufweist. Außerdem ist Fluvoxamin in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren.

Fluvoxamin (Fluvoxamin-Neuraxpharm®, Neuraxpharm®, Langenfeld) beziehungsweise das Placebo (Klinikapotheke UK-SH, Lübeck) wurden in je einer der Experimentalnächte um 24h, also vor dem Einschlafen in der Dosierung 50 mg oral eingenommen. Da ein positiver Einfluss des Fluvoxaminspiegels auf das Konzentrationsvermögen bekannt ist (Hasbroucq et al., 1997) fand die Abfragen erst 31 Stunden nach Medikamenteneinnahme, also am übernächsten Morgen um 7h statt, um Verfälschungen der Abfrageleistung zu vermeiden.

### **2.3 Versuchsablauf**

Vor Beginn der eigentlichen Experimentalnächte wurde mit allen Versuchspersonen eine Eingewöhnungsnacht durchgeführt. Diese diente zum Einen dazu, die Probanden an die Schlafbedingungen unter EEG-Ableitung im ungewohnten Umfeld zu gewöhnen. Zum Anderen wurde bei der Eingewöhnungsnacht Blut für die unter 2.1 genannte Routineuntersuchungen abgenommen, zudem wurden drei Fragebögen erhoben. Der Gesundheitsfragebogen diente zum Ausschluss relevanter Vorerkrankungen. Mit dem Beck'schen Depressionsfragebogen (Beck et al., 1961) und der Brown'schen ADD-Skala (Rubinstein und Brown, 1984) wurden speziell Depressionsneigung und ein Aufmerksamkeitsdefizit überprüft.

Daraufhin folgten pro Versuchsperson zwei Experimentalnächte, die sich durch die randomisierte und doppelt verblindete Einnahme von 50 mg Fluvoxamin beziehungsweise Placebo und die jeweiligen Versionen der einzelnen Gedächtnistests unterschieden. Am Abend der Experimentalnächte übten die Probanden die vier Aufgaben Geruchslernen, Fingersequenzlernen, Wortpaare und Spiegelzeichnen anhand derer die Gedächtnisbildung im Schlaf untersucht werden sollte (näheres zu diesen Aufgaben siehe Kap. 2.4). Daraufhin schliefen sie sieben Stunden und gingen mit der Anweisung, tagsüber nicht zu schlafen und kein Koffein zu trinken nach Hause. Die Abfrage der geübten Aufgaben fand wegen der pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluvoxamin erst 24 Stunden nach dem Aufwachen aus der eigentlichen Experimentalnacht, also um 7:00 des Folgetages statt. Abbildung 3 stellt den zeitlichen Ablauf einer Experimentalnacht dar, eine Tabelle mit dem genauen Versuchsablauf findet sich im Anhang (Tabelle 6).



**Abbildung 3: Ablauf einer Versuchsnacht**

Graue Kästchen stellen die Abnahme/Erfassung von Reaktionsgeschwindigkeit und Stimmung dar, schwarze Kästchen stehen für Blutentnahmen. Alle Probanden nahmen an je einer Nacht unter Placebo und einer Nacht unter Fluvoxamin Teil (Cross-Over-Design)

## 2.4 Gedächtnisaufgaben

Im Folgenden werden die vier Lernaufgaben vorgestellt, anhand derer die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf überprüft wurde. Dabei wurde mittels Fingersequenzaufgabe und Spiegelzeichnen das prozedurale Gedächtnis geprüft, mit dem Wortpaar-Test das deklarative Gedächtnis und mit dem Geruchstest das olfaktorische Gedächtnis. Bei allen Lernaufgaben wurden jeweils zwei verschiedene Versionen verwendet, um die Aufgaben von erster und zweiter Versuchsnacht variieren zu lassen. Die Zuordnung dieser Versionen zu den Versuchsnächten erfolgte immer balanciert.

### 2.4.1 Fingersequenzaufgabe (prozedurales Gedächtnis)

Bei der Fingersequenzaufgabe (Walker et al., 2003) war es Ziel, mit den Fingern der nicht dominanten Hand eine von zwei fünfstelligen Zahlensequenzen (4-1-3-2-4 und 4-2-3-1-4) so schnell und mit so wenigen Fehlern wie möglich auf der Computertastatur zu tippen. Die Versuchspersonen hatten jeweils 30 Sekunden Zeit, die Sequenz so oft wie möglich zu tippen, gefolgt von einer Pause von 30 Sekunden. Die Sequenz war hierbei auf dem Bildschirm zu sehen. Bei jedem der 30 Sekunden langen Versuche wurden die Geschwindigkeit, also die Anzahl der korrekt getippten Sequenzen, und die Fehlerzahl pro Sequenz gemessen. Während der Lernphase erfolgten zwölf Übungsdurchläufe, wobei die Durchschnittsleistung der letzten Drei als Ausgangswert verwendet wurde. In der Abrufphase erfolgten vier Durchläufe derselben Zahlenfolge, hier wurde am Durchschnitt der ersten drei Sequenzen der Lernzuwachs im Vergleich zum Ausgangswert gemessen. Zielparameter der prozeduralen Gedächtnisleistung war die Differenz zwischen der

mittleren Anzahl korrekt getippter Sequenzen bei der Abrufphase und bei der Lernphase (im Folgenden als Lernerfolg der Geschwindigkeit bezeichnet), beziehungsweise die Differenz zwischen mittlerer Fehlerzahl bei der Abrufphase und bei der Lernphase (im Folgenden als Lernerfolg der Fehlerreduktion bezeichnet). Bei der zweiten Experimentalnacht fand jeweils die andere Zahlenfolge Verwendung.

#### 2.4.2 Spiegelzeichnen (prozedurales Gedächtnis)

Dieser Test wurde bereits von Born und Plihal (1997) zur Erfassung des prozeduralen Gedächtnisses verwendet. Hierbei war Ziel, mit einem Stift eine Figur auf einer Folie nachzufahren. Die Versuchspersonen sahen hierbei ihre Hand und die Figur nur durch einen Spiegel, sie mussten also alle Bewegungen spiegelverkehrt zu ihrer visuellen Wahrnehmung ausführen. Das hierbei verwendete Gerät (Hasamed®, Havelberg) besteht aus einem beleuchteten Untergrund, auf den die Folien mit den Figuren aufgelegt werden, hinter diesem befindet sich der Spiegel, die direkte Sicht auf die Folie ist durch einen Schirm verdeckt. Der Stift zum Nachzeichnen ist an der Spitze mit einem Lichtsensor versehen, der Abweichungen des Stiftes vom der lichtundurchlässigen schwarzen Linie der Figur auf der Folie registriert. Pro Durchgang wurden die Anzahl der Fehler, die Zeit die sich der Stift neben der Figur befindet (im Folgenden als „Error Time“ bezeichnet) sowie die Zeit, die die Versuchsperson benötigt um die gesamte Figur abzufahren, gemessen.

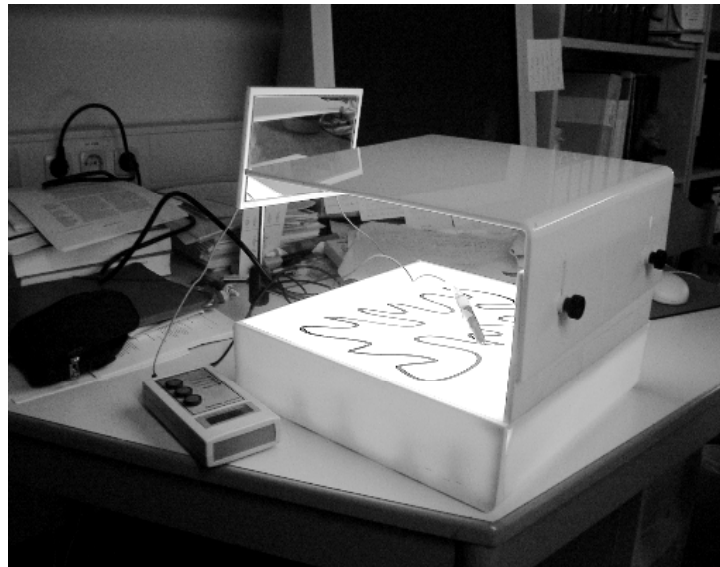


Abbildung 4: Vorrichtung zum Spiegelzeichnen

In der Lernphase wurde zunächst an einer sternförmigen Figur geübt, bis die Versuchspersonen diese in weniger als 60 Sekunden mit maximal zwölf Fehlern nachfahren konnten. Daraufhin wurde viermal eine der zwei schwierigeren Zielfiguren

geübt. An derselben Figur wurde dann viermal die Abfrage durchgeführt. Abbildung 5 zeigt die verwendeten Folien.



**Abbildung 5: Übungsfigur (links) und Zielfiguren**  
Der Pfeil markiert den Start- und Endpunkt

Zielparameter war hier die Differenz aus mittlerer Zeit zur Vervollständigung der schwierigeren Figur bei Abfrage und beim Lernen (im Folgenden als Lernerfolg der Geschwindigkeit bezeichnet) und die Differenz der hierbei gemachten Fehler bei Abfrage und beim Lernen (im Folgenden als Lernerfolg der Genauigkeit bezeichnet).

### 2.4.3 Wortpaare (deklarative Gedächtnis)

Dieser Test bestand aus 80 semantisch verwandten Wortpaaren (z.B. Sklave - König). Aus diesen wurden zwei Listen mit je 40 Wortpaaren konstruiert, je eine für jede Experimentalnacht, die bezüglich Gegenständlichkeit, Bedeutungsgehalt, Bildlichkeit, Valenz, Erregung, und Assoziationsstärke von einer Arbeitsgruppe im Institut ausbalanciert wurden. Während der Lernphase wurden die Wortpaare zunächst sequentiell je 5 Sekunden am Bildschirm gezeigt. Daraufhin wurde in einen so genannten „cued recall“-Verfahren immer das erste der beiden Worte auf dem Bildschirm gezeigt („cue“). Die Versuchspersonen sollten dazu das zweite Wort zu erinnern („recall“). Daraufhin wurde für zwei Sekunden die richtige Antwort gezeigt. Auf diese Weise wurde die Liste geübt, bis mindestens 60% aller Wortpaare richtig erinnert werden konnten. Bei der Abfrage wurde dasselbe „cued-recall“-Verfahren angewandt, allerdings ohne vorher erneut die Lösungen

zu zeigen. Zielparameter der deklarativen Gedächtnisleistung waren der Quotient der Anzahl von richtigen Antworten bei der Abfrage und der Anzahl von richtigen Antworten beim letzten Lerndurchgang (im Folgenden als Lernerfolg der Wortpaare bezeichnet). Da es möglich war, bei der Abfrage mehr Wortpaare richtig zu erinnern als bei der Lernphase, waren Ergebnisse von mehr als 100% möglich.

#### 2.4.4 Gerüche (olfaktorisches Gedächtnis)

Für diesen Aufgabe wurden insgesamt 24 relativ unbekannte (Sulmont et al., 2002) Geruchsstoffe in kleinen Fläschchen verwendet. Aus diesen wurden für jeden Probanden zufällig vier Gruppen mit je sechs Gerüchen eingeteilt, für jede Versuchsnacht je sechs Zielgerüche und sechs Ablenkungsgerüche. Tabelle 4 zeigt die verwendeten Geruchsstoffe.

##### Geruchsstoffe

2,6-dimethylhept-5-enal	Tridec-2-enenitrile (Ozonil)
4-Phenylbutan-2-one (Benzylacetone)	Tridecan-2-one
Adoxal (2,6,10-trimethyl undec-9-enal) (Farenal)	Bornyl acetate
Butan-1-ol	Menthyl acetate
Cyclabute (4,7-methano-2-methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-(1H)-inden-5-yl propanoate)	Diethyl malonate
Damascenone	Methyl benzoate
Decan-2-one	Dec-9-en-1-ol
Heptan-2-one	3,7-Dimethyloctanenitrile
Hex-2-enal	Isobutyl quinoline
Lilestralis (4-tertobutyl-2-methyl benzenepropanal)	Vigoflor (Perhydro spiro[2-furane-2,5'-(4',7'-methano)indene])
Linalool oxide	Herbac (1-acetyl-3,3-dimethyl cyclohexane)
Octan-1-ol	1-Phenylethyl acetate

**Tabelle 4: Geruchsstoffe**

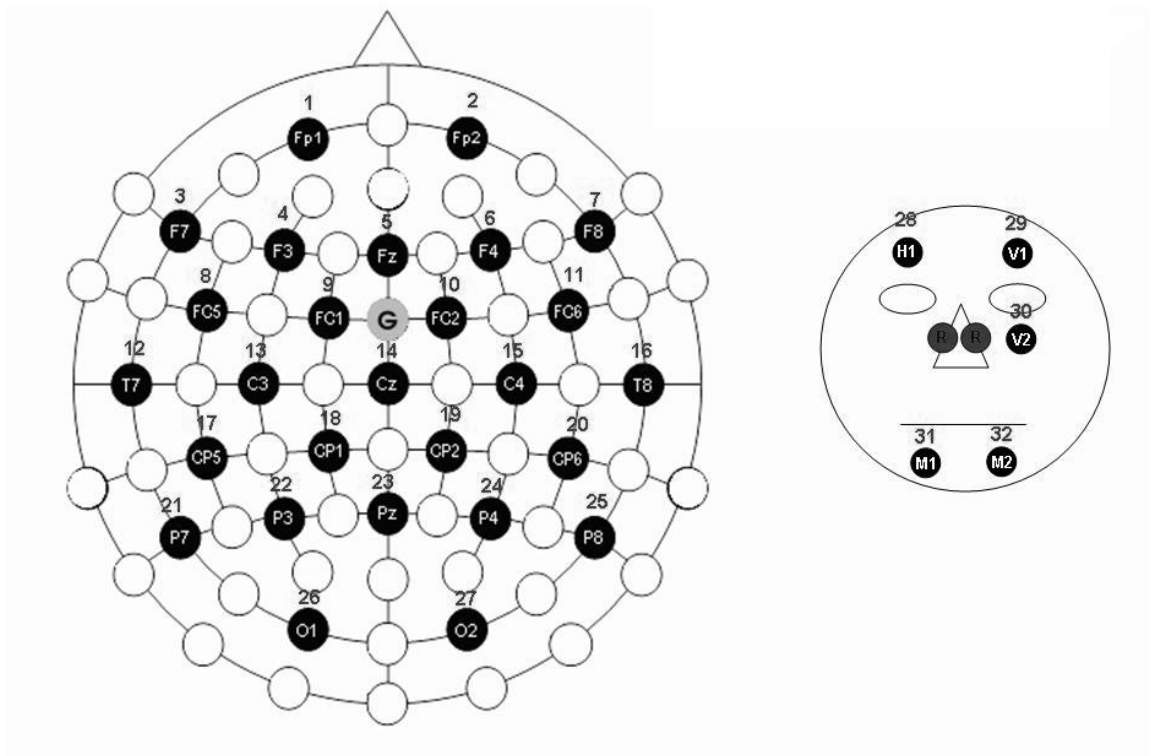
In der Lernphase wurden den Versuchspersonen jeder der sechs Zielgerüche je 20 Sekunden mit der Anweisung, sich diesen Geruch zu merken, und ihn bezüglich seiner Intensität (Skala von 0 bis 5) Valenz (Skala von -2 bis +2) und Bekanntheit (Skala von 0 bis 5) zu bewerten, präsentiert. Die Lernphase wurde am selben Abend wiederholt. Bei der

Abfrage wurden den Versuchspersonen in zufälliger Reihenfolge dieselben sechs Zielgerüche und die Sechs Ablenkungsgerüche präsentiert. Neben der erneuten Beurteilung von Intensität, Valenz und Bekanntheit war es Aufgabe, die Gerüche außerdem der Gruppe der Zielgerüche oder der Ablenkungsgerüche zuzuordnen und für diese Entscheidung eine Sicherheit anzugeben (Skala von 0 bis 5). Zielgröße war die Anzahl der bei der Abfrage richtig zugeordneten Gerüche.

## **2.5 Schlaf-EEG und Schlafstadien**

Für die Polysomnographie wurde ein EEG nach 10-20 Methode, horizontale und vertikale Augenbewegungen und ein EMG aufgezeichnet (Abbildung 6). Das EEG wurde unipolar mittels Ringlelektroden (Ringlelektroden, Easy Cap, Herrsching), die auf eine Haube (Subtemporalhaube, Easy Cap, Herrsching) gesteckt wurden, abgeleitet. Der Kontakt zur Kopfhaut wurde durch eine Leitpaste (ABRASIVES Elektroden Gel, Theodor-Körner Apotheke, Graz, Österreich) hergestellt. Die Elektronenhaube wurde zum Schlafen mit einem Kopfverband (Surgifix 6, FRA r, Cistema d'Ásti, Italien) stabilisiert. Zur Ableitung von EOG und EMG wurden je eine Elektrode über jedes Auge, eine unter das linke Auge, zwei seitlich auf das Nasenbein und zwei am Kinn unterhalb der Mundwinkel angebracht. Hierfür wurden Silber-Chlorid-Elektroden verwendet, die zur Verbesserung der Leitfähigkeit mit Gel (Lectron II Gel, Gelimed, Bad Segeberg) beschichtet und mit Pflaster fixiert wurden. Alle Elektroden wurden so angebracht, dass eine Impedanzgrenze von 5k $\Omega$  nicht überschritten wurde.





**Abbildung 6: Positionen der Elektroden: 10-20 Methode, Gesichtselektroden**

Die Elektroden wurden über eine Box (Electrode Input Box 64 Channel, Brain Products®, Gilching) durch einen Verstärker mit einer Ableitfrequenz von 500Hz (Brainamp DC, Brain Products®, Gilching) zu einem PC geleitet, dort wurden mittels der Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products®, Gilching) EEG, EOG, und EMG aufgezeichnet. Durch die Software „Brain Vision Analyser“ (Brain Products®, Gilching) wurde das Signal gefiltert (siehe Tabelle 5) und mit der Institutseigenen Software „Schlaf aus“ wurden schließlich EMG, EOG und die Elektroden C3 und C4 gemäß der Regeln von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) ausgewertet.

Kanal	Tiefpassfilter (Dämpfung)	Hochpassfilter (Dämpfung)	Notch Filter	Zeitkonstante
C3	0.1592 Hz (24 dB/oct)	35.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	1.0000s
C4	0.1592 Hz (24 dB/oct)	35.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	1.0000s
HEOG	0.0318 Hz (24 dB/oct)	35.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	5.0000s
VEOG	0.0318 Hz (24 dB/oct)	35.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	5.0000s
EMG	3.0029 Hz (24 dB/oct)	90.000 Hz (24 dB/oct)	50 Hz	0.0530s

**Tabelle 5: bei EEG, EOG und EMG verwendete Filter**

## 2.6 Blutparameter

Im Verlauf einer Versuchsnacht wurden den Probanden insgesamt zehn Blutproben abgenommen. Die ersten zwei Blutentnahmen fanden vor dem Einschlafen statt, die folgenden sechs während der Nacht, die Neunte nach dem Aufwachen und die Zehnte vor und nach der Abfrage (zum genauen Zeitpunkt der Blutentnahmen siehe 7.1). Zur Auswertung wurden die Blutparameter zu den Zeitpunkten Lernphase (Mittelwert aus erster und zweiter Blutentnahme), 1. Nachthälfte (Mittelwert aus Blutentnahme 3-5), 2. Nachthälfte (Mittelwert aus Blutentnahme 6-8), Aufwachen (Blutentnahme 9) und Abrufphase (Blutentnahme 10) betrachtet.

Vor Beginn der Versuchsnacht wurde den Versuchspersonen ein Venenverweilkatheter (BD Adsyte Pro™, bd Vialon, Madrid, Spanien) gelegt, der über einen Verlängerungsschlauch (Druckleitung 210 cm MI/wbl. II., Angiokard Medizintechnik GmbH u. Co. KG, Friedburg) und einen Drei-Wege-Hahn (Dreiwegehahn mit 10 cm Verlängerung, Angiokard Medizintechnik GmbH u. Co. KG, Friedburg) an ein Infusionssystem (Infusomat® – Leitung, Braun, Melsungen) im Nachbarraum angeschlossen war. Über dieses System wurde den Versuchspersonen im Verlaufe der Nacht 500 ml isotoner Natriumchloridlösung (Natriumchlorid-Infusionslösung 154, Berlin-Chemie, Berlin) infundiert, um einen Verschluss der Venenverweilkanüle zu verhindern. Diese Vorrichtung erlaubte es, den schlafenden Probanden durch ein Loch in der Wand aus dem Nachbarraum über den Drei-Wege-Hahn Blut zu entnehmen, ohne sie dabei zu wecken. Hierfür wurden mit einer Spritze (BD Discardit™ II, BD, Fraga, Spanien) 5 ml aufgezogen und verworfen, um den Schlauch von Infusionslösung zu befreien und damit eine Verdünnung des Blutes durch Natriumchloridlösung zu vermeiden. Daraufhin wurden in einer weiteren Spritze 12 ml Blut aufgezogen. Hiervon wurden 2 ml in eine Monovette zur Bestimmung von Glucose, Laktat, Insulin und C-Peptid (S-Monovette® 2.6 ml FE, Sarstedt, Nümbrecht), je 3 ml in Monovetten zur Bestimmung von Cortisol (S-Monovette® 9 ml Z, Sarstedt, Nümbrecht) und das adrenocorticotrope Hormon ACTH (S-Monovette® 2.7 ml K3E, Sarstedt, Nümbrecht) und 4 ml in eine Monovette zur Bestimmung von Katecholaminen (ClinRep, Recipe, München) gegeben. Bei der Abfrage erfolgte die Blutentnahme analog mit einer einfachen Kanüle (Monovette® Kanüle, Sarstedt, Nümbrecht). Die Monovetten für Cortisol, ACTH und Katecholamine wurden 5 min nach der Abnahme bei 4000 U/min zentrifugiert (3K10, Sigma, Osterode am Harz). Anschließend wurde das Plasma abpipettiert und bei minus 70 Grad Celsius eingefroren.

Die Bestimmung von Cortisol erfolgte mittels des Immunoassays „Immulite Cortisol“™

(DPC, Los Angeles) bei einer Nachweisgrenze von 0,2 µg/dl und einer Inter-Assay Varianz von 4-6,4%.

ACTH wurde mittels des „Immulite ACTH“ (DPC, Los Angeles) bei einer analytischen Nachweisgrenze von 1 pg/ml und einer Inter-Assay Varianz von 6,8-7,8% bestimmt. Die Bestimmung von des Katecholamins Noradrenalin erfolgte in einem standardisiertem Verfahren mit einer Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (Chromsystems Instruments and Chemicals, München) bei einer Nachweisgrenze von 6 pg/ml und einer Inter-Assay Varianz von 6,1%. Das Wachstumshormon wurde mittels des „Immulite HGH“<sup>TM</sup> bestimmt. Die Nachweisgrenze lag bei 0,9 ng/ml bei einer Inter-Assay Varianz von 1,8-8,3%.

## **2.7 Tests und Fragebögen zum Ausschluss von Störgrößen**

Der medizinische Fragebogen (siehe Anhang 7.2) erfasst die häufigsten Erkrankungen, und bezieht sich sowohl auf den aktuellen Gesundheitszustand als auch auf die Krankengeschichte.

Die Brown'sche-ADHS-Skala (Rubinstein und Brown, 1984) ist ein standardisiertes Untersuchungsinstrument zur Beurteilung der aktuellen Symptomatik bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), fand hier aber nur Verwendung um Probanden mit Konzentrationsstörungen herauszufiltern.

Das Beck'sche-Depressions-Inventar (Beck et al., 1961) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik, es diente hier zu Ausschluss einer Depression bei den Versuchspersonen.

Mittels eines Reaktionszeittestes (Little et al., 1998) wurde insgesamt fünfmal pro Versuchssarm die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt. An je 40 Durchläufen fixierten die Versuchspersonen zunächst ein Kreuz, das für 500-1000 Millisekunden auf einem weißen Bildschirm erschien. Darauf erschien in 35 der Durchläufe ein großer roter Kreis auf dem Bildschirm, in fünf zufällig ausgewählten Durchläufen blieb der Bildschirm weiß. Die Versuchspersonen wurden instruiert, beim Erscheinen des roten Kreises so schnell wie möglich eine Taste zu drücken. Daraufhin wurde ihnen ihre Reaktionszeit angezeigt.

Mittels einer deutschen Version des Multidimensional-Mood-Questionnaire (Steyer et al., 1994) wurden allgemeine Stimmung, Müdigkeit und Ruhelosigkeit überwacht. Dabei gaben die Versuchspersonen auf einer fünfstufigen Skala an, wie sehr ihr momentaner Zustand zwölf Adjektiven entsprach, die sich den Untergruppen zufrieden/unzufrieden,

wach/müde und ruhig/unruhig zuordnen lassen. Für jede dieser Untergruppen wurde so ein Punktwert von 4 bis 20 ermittelt.

Blutdruckmessungen erfolgten jeweils am Abend vor dem Lernen sowie am Morgen nach der Labornacht mittels eines digitalen Blutdruckmessgerätes (Boso-Medicus, Bosch).

Der Fragebogen zur Schlafqualität (siehe Anhang 7.2) erfasst verschiedene subjektive Aspekte des Schlafes des Probanden und wurde sofort nach dem Aufwachen ausgefüllt.

Der Abrufttest ist ein Mittel, um die Fähigkeit der Versuchspersonen, auf deren lexikalisches Gedächtnis zuzugreifen, zu beurteilen. Er sollte eventuelle diesbezüglich unerwünschte Beeinträchtigungen durch Fluvoxamin auf die Abfrageleistung aufdecken beziehungsweise ausschließen. Hierbei wurden die Probanden instruiert, je nach Version innerhalb von 2 Minuten so viele Hobbys oder Berufe und daraufhin ebenfalls innerhalb von zwei Minuten, so viele Worte mit M oder P wie möglich aufzuschreiben.

Während der Zeit zwischen dem Aufwachen aus der Versuchsnacht und der Abfrage wurden die Schlaf- und Wachzeiten der Probanden mittels einer so genannten Actiwatch® (med-NATIC, München), einem am Handgelenk getragenen Gerät, das die Bewegungen der Versuchspersonen aufzeichnet, überwacht.

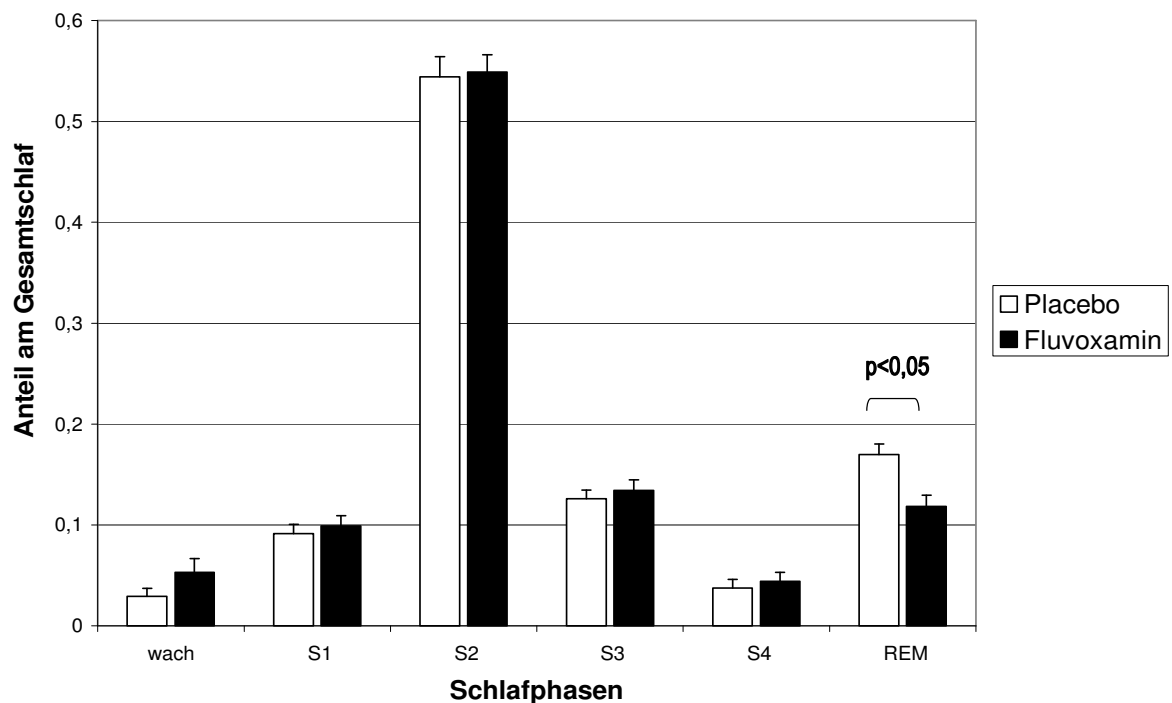
## 2.8 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden Varianzanalysen mit zwei zweistufigen messwiederholten Faktoren (Lernen kontra Abfrage und Medikament kontra Placebo) angewandt. Wo erforderlich, wurden weitere Einzelvergleiche mit t-Tests für abhängige Stichproben gerechnet. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt. Zusammenhänge zwischen Schlafphasen und Gedächtnisleistung wurden über Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson bestimmt. In Balkengraphiken werden im Folgenden signifikante Differenzen zwischen Merkmalen mit dem Hinweis  $p < 0,05$  und der Standardfehler des Mittelwertes mit einem Fehlerbalken markiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Schlafdaten

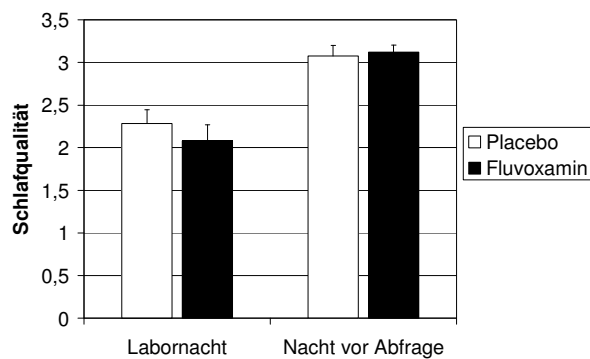
Der Schlaf der Probanden unterschied sich unter dem Einfluss von Fluvoxamin von dem unter Placeboeinfluss vor allem hinsichtlich seines unter Fluvoxamin um 30% signifikant ( $p < 0,002$ ) verringerten Anteils an REM Schlaf am Gesamtschlaf. Hinsichtlich der Einschlafzeit, der Gesamtschlafzeit ( $p > 0,1$ ) und des Anteils der Schlafphasen S1-S4 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 7 und Tabelle 7 im Anhang).



**Abbildung 7: Anteil der Schlafphasen unter Fluvoxamin und Placebo**

Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

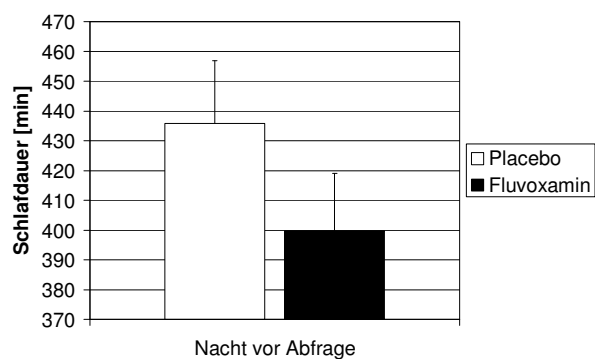
Auch bezüglich der subjektiven Einschätzung der Schlafqualität in der Labornacht ( $p > 0,3$ ) und der Nacht vor der Abfrage ( $p > 0,6$ ) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fluvoxamin- und Placebobedingung (Abbildung 8 und Tabelle 8 im Anhang).



**Abbildung 8: Schlafqualität**

Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar, die Schlafqualität wurde durch die Probanden mit einem subjektivem Wert von 0 (kein Schlaf) bis 3,5 (sehr guter Schlaf) bewertet.

In der Nacht vor der Abfrage schliefen die Probanden unter Fluvoxaminbedingung im Mittel 400 Minuten und unter Placebobedingungen im Mittel 435 Minuten. Die Differenz von 35 Minuten ist nicht signifikant ( $p > 0,3$ ) (siehe Abbildung 9 und Tabelle 9).



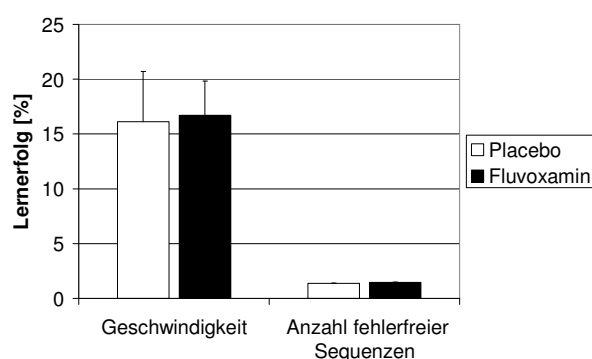
**Abbildung 9: Schlafdauer in der Nacht vor Abfrage**

Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

## 3.2 Gedächtnistests

### 3.2.1 Fingersequenzaufgabe

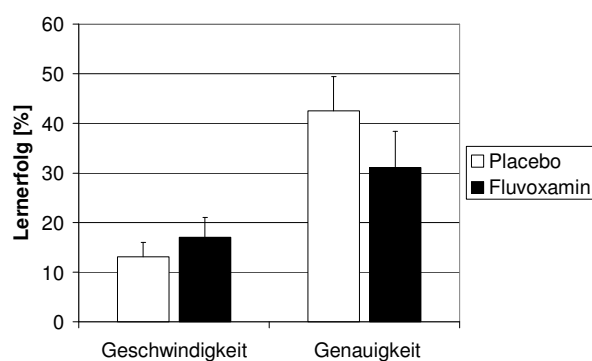
Zwischen beiden Zielparametern Geschwindigkeit ( $p > 0,9$ ) und Anzahl fehlerfreier Sequenzen ( $p > 0,9$ ) trat kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Bedingungen auf, tendenziell schnitten die Versuchspersonen in der Fluvoxamin Bedingung marginal schneller und fehlerfreier ab (Abbildung 10). Für Details siehe Tabelle 10 im Anhang.



**Abbildung 10: Lernerfolg bei der Fingersequenzaufgabe**  
Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

### 3.2.2 Spiegelzeichen

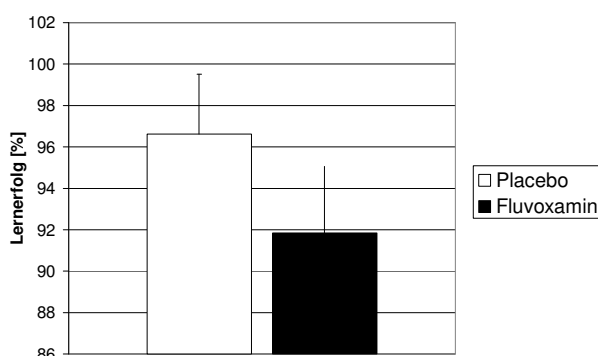
Unter Fluvoxamin war der gemessene Lernerfolg der Geschwindigkeit ( $p > 0,4$ ) leicht höher, dagegen war der gemessene Lernerfolg der Genauigkeit ( $p > 0,3$ ) unter Placebo etwas ausgeprägter (Abbildung 11). Beide Effekte waren nicht signifikant. Für Details siehe Tabelle 11 im Anhang.



**Abbildung 11: Lernerfolg beim Spiegelzeichen**  
Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

### 3.2.3 Wortpaare

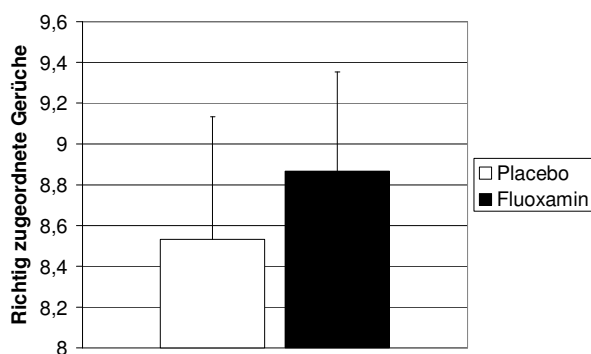
Als prozentualer Lernerfolg wird der Quotient aus der Anzahl der richtig erinnerten Worte bei der Abfrage und der Anzahl der richtig erinnerten Worte in der Lernphase bezeichnet. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen ( $p > 0,2$ ), der gemessene Wert unter Placebo Bedingung war tendenziell etwas höher (Abbildung 12). Für Details siehe Tabelle 12 im Anhang.



**Abbildung 12: Lernerfolg bei Wortpaarlernen**  
Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

### 3.2.4 Geruchslernen

Die Anzahl der richtig erinnerten Gerüche war unter Fluvoxamin Bedingung etwas höher als unter Placebo Bedingung, der Effekt war nicht signifikant ( $p > 0,1$ ) (Abbildung 13). Für Details siehe Tabelle 13 im Anhang.

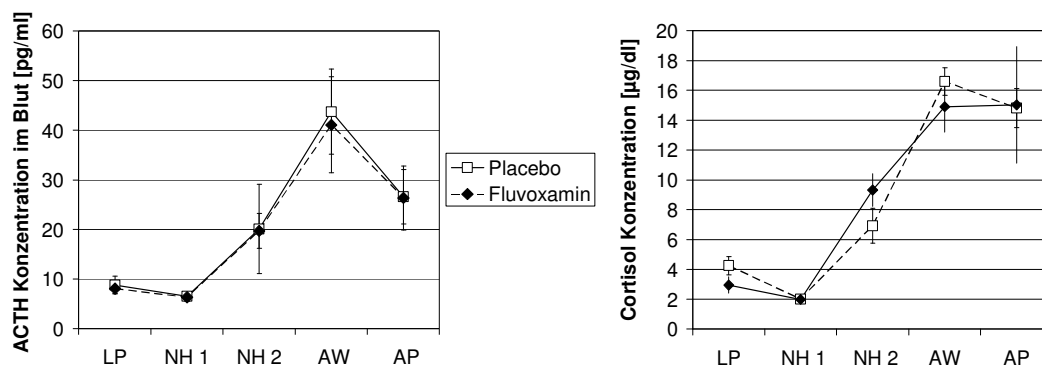


**Abbildung 13: Lernerfolg beim Geruchslernen**  
Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar



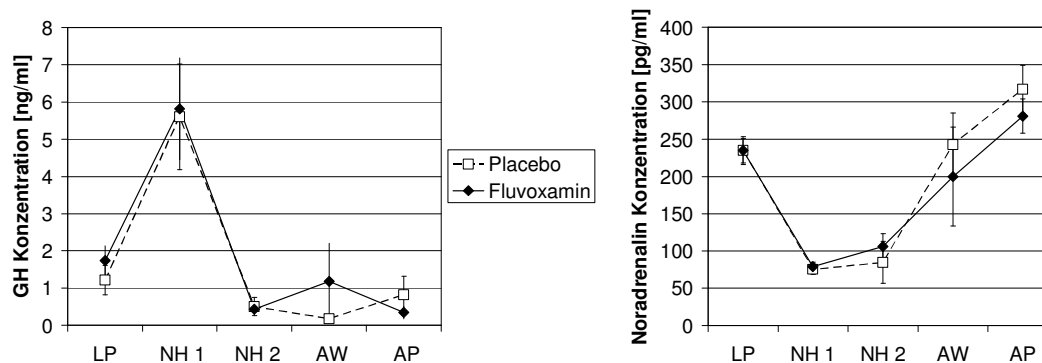
### 3.3 Blutparameter

Die Plasmakonzentrationen von ACTH, Cortisol, Somatotropin (GH) und Noradrenalin wurden zu den Zeitpunkten der Lernphase (LP), der 1. Labornachthälfte (NH 1), der 2. Labornachthälfte (NH 2), des Aufwachens (AW) und der Abrufphase (AP) betrachtet. Dabei führte die Fluvoxamingabe zu keinen signifikanten Abweichungen der Hormonkonzentrationen im Vergleich zur Placebobedingung (ACTH:  $p > 0,5$ , Cortisol:  $p > 0,08$ , GH:  $p > 0,1$ , Noradrenalin  $p > 0,1$ ). Alle vier Hormonparameter verliefen erwartungsgemäß. So stiegen ACTH und Cortisol weitgehend parallel an, bei GH zeigte sich der typische Gipfel nach dem Einschlafen und Noradrenalin wurde während des Schlafes vermindert freigesetzt (Abbildung 14, Abbildung 15 und Tabelle 14 im Anhang).



**Abbildung 14: Verlauf der Konzentration von ACTH und Cortisol**

Blutparameter wurden zu den Zeitpunkten Lernphase (LP), 1. Nachthälfte (NH 1), 2. Nachthälfte (NH 2), nach dem Aufwachen (AW) und Abrufphase betrachtet. Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

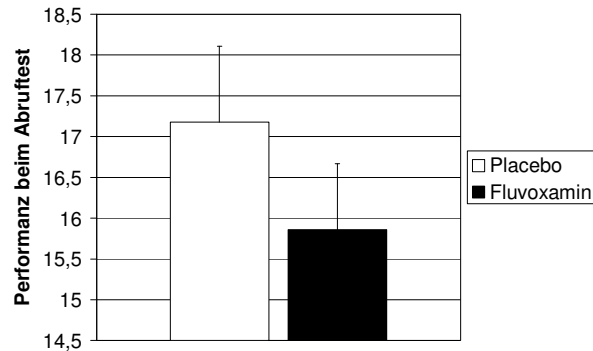


**Abbildung 15: Verlauf der Konzentrationen von GH und Noradrenalin**

Blutparameter wurden zu den Zeitpunkten Lernphase (LP), 1. Nachthälfte (NH 1), 2. Nachthälfte (NH 2), nach dem Aufwachen (AW) und Abrufphase betrachtet. Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

### 3.4 Tests und Fragebögen zum Ausschluss von Störgrößen

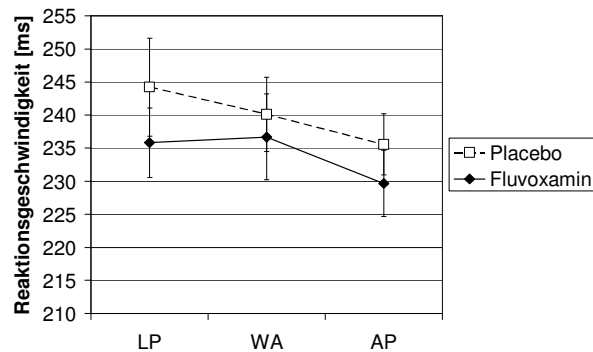
Die Performanzen beim Abrufttest bei Fluvoxamin- und Placebogabe unterschied sich nicht signifikant ( $p > 0,2$ ) (Abbildung 16).



**Abbildung 16: Abrufttest**

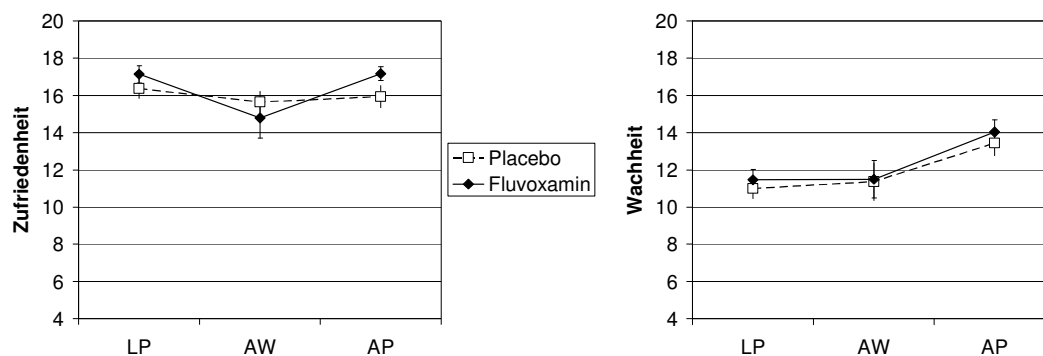
Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

Zu den Zeitpunkten Lernphase ( $p > 0,7$ ), Aufwachen ( $p > 0,4$ ) und Abrufphase ( $p > 0,1$ ) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit (Abbildung 17). Ebenso verhielt es sich mit der subjektiven Zufriedenheit ( $p > 0,05$ ) und der subjektiven Wachheit ( $p > 0,4$ ) (Abbildung 18).



**Abbildung 17: Reaktionsgeschwindigkeit**

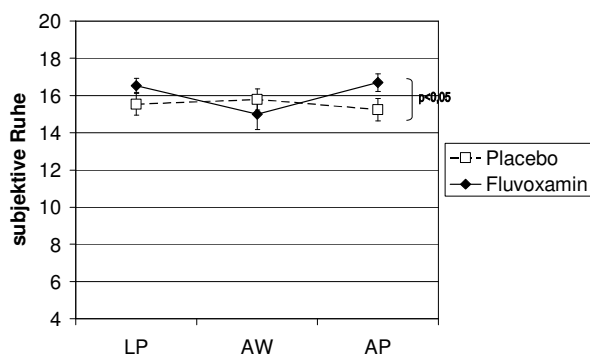
Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.



**Abbildung 18: Zufriedenheit und Wachheit**  
Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

Eine signifikant höhere subjektive Einschätzung der emotionalen Ruhe unter Fluvoxaminbedingung trat zum Zeitpunkt der Abfrage ( $p < 0,04$ ) auf, nicht jedoch beim Lernen ( $p > 0,06$ ) oder nach dem Aufwachen ( $p > 0,2$ ) (Abbildung 19).

Für Details zu den Störgrößen siehe Tabelle 15 im Anhang.



**Abbildung 19: Subjektive Ruhe**  
Balken stellen den Standardfehler des Mittelwerts dar.

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich mit der Fluvoxaminapplikation der REM-Schlaf um 30 % reduzieren lässt, ohne andere Schlafparameter stärker zu verändern. Entgegen der Hypothese führte dies jedoch nicht zu einer signifikanten Veränderung der prozeduralen Gedächtnisleistung. Die deklarative und die olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung wurde ebenfalls nicht beeinflusst. Ein starker Einfluss möglicher Surrogatparameter konnte weitestgehend ausgeschlossen werden. Im Folgenden soll auf verschiedenen Deutungsmöglichkeiten dieser Ergebnisse eingegangen werden.

Der direkteste Schluss führt zu dem Standpunkt von Vertes (2004), nach dem es keinen Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und Gedächtnisbildung gibt. Es ist andererseits aber auch möglich, an diesem Zusammenhang festzuhalten und die Aussagekraft dieses Versuchs diesbezüglich zu hinterfragen. Ein letzter Ansatzpunkt ist, die derzeit verwendeten Gedächtnissysteme und ihre Tests sowie die Bedeutung der Schlafstadien zu hinterfragen. Auf diese Ansätze soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

Betrachtet man die bisher veröffentlichte Literatur zur Fragestellung, so finden sich Befürworter so wie Gegner der Schlaf-Gedächtnisbildungs-Hypothese. Aber auch unter den Befürwortern sind die Ansichten, in welcher Schlafphase welches Gedächtnissystem konsolidiert wird, oft kontrovers. Natürlich wird jede dieser Ansichten mit verschiedenen experimentellen Daten untermauert. Da sich diese Daten aber teilweise gegenseitig widersprechen, zumindest wenn man die dichotome Einteilung in deklaratives und prozedurales Gedächtnis beibehält, liegt es nahe, an der Validität der Methodik, mit der diese Daten erhoben wurden, zu zweifeln. So finden sich in der Literatur auch vielfältigste Kritikpunkte an der Methodik der jeweiligen Diskussionsgegner. In diesem Experiment wurde versucht diese Kritikpunkte aufzugreifen und soweit es geht die Methode zu verfeinern. Die Ergebnisse dieses Experiments sprechen deutlich gegen eine positive Wirkung des REM-Schlafes auf sowohl prozedurales wie auch deklaratives Gedächtnis. Nun stellt sich vor allem die Frage nach der Validität der Methodik dieses Experimentes.

Wie bereits erwähnt zeigt sich bei fast allen überwachten Surrogatparametern kein Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen. Einzige Ausnahme ist die erhöhte subjektiv eingeschätzte Ruhe bei der Abfrage unter Fluvoxaminbedingung. Diese lässt sich mit der Wirkung des SSRI erklären, spricht aber dafür, dass dessen Wirkung nicht wie erwünscht abgeklungen ist. Da jedoch der Cortisolspiegel durch diese Restwirkung nicht

beeinflusst wurde, ist nicht von einer Verfälschung der Abfrage durch das restliche Fluvoxamin auszugehen. Zwar mag die erhöhte Ruhe eine leichte Verbesserung der Abfrageperformanz bewirkt haben, es ist dennoch aber sehr unwahrscheinlich, dass dieser Effekt eine beeinträchtigte prozedurale Gedächtniskonsolidierung ausgeglichen haben könnte, zumal die Erhöhung der emotionalen Ruhe relativ gering war. Zudem konnte statistisch eine Korrelation zwischen der subjektiven Ruhe bei Abfrage und dem Lernerfolg bei den Gedächtnistests ausgeschlossen werden ( $p > 0,1$ ;  $r < 0,45$  für alle Gedächtnistests).

Ein möglicher methodischer Kritikpunkt an dem Versuch wäre, dass keine vollständige REM-Schlafdeprivation erfolgt ist. So könnte man vermuten, dass nur ein Teil des nächtlichen REM-Schlafes zur prozeduralen Gedächtniskonsolidierung benötigt wird und eine REM-Deprivation von 30% möglicherweise kompensiert werden kann. Betrachtet man andere Experimente die einen Zusammenhang zwischen prozeduralem Gedächtnis und REM-Schlaf zeigen konnten in Hinblick auf das Ausmaß der REM-Deprivation, so erfolgte beispielsweise bei Plihal und Born (1997) eine deutlich stärkere Unterdrückung des REM-Schlafes. Fischer et al. (2002) hingegen konnten eine Korrelation zwischen REM-Schlaf und prozeduraler Konsolidierung im Rahmen der natürlichen Schwankungen der Schlafarchitektur, also ohne jede externe REM-Deprivation, nachweisen. Somit scheint eine totale REM-Deprivation keine absolute Voraussetzung für einen Effekt auf die Gedächtnisbildung zu sein.

In eine ähnliche Richtung führt der Einwand, eine möglicherweise in der ersten Nacht stattgefundenen Beeinträchtigung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung sei in der zweiten Nacht vor der Abfrage kompensiert worden. Dem widersprechen aber Ergebnisse von Dotto (1996), die besagen, dass für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung vor allem die erste Nacht nach dem Lernen eine wichtige Rolle spielt, nicht die zweite Nacht.

Des Weiteren könnte man bemängeln, dass während der gesamten Versuchsdauer niemals der Serotoninplasmaspiegel bestimmt wurde, und damit die durch Fluvoxamin hervorgerufene Manipulation nur indirekt über die Veränderungen der Schlafparameter quantifiziert werden kann. Bedenkt man aber, dass Serotonin nicht nur im Zentralnervensystem, sondern ebenso am Gastrointestinaltrakt und an den Gefäßen regulatorisch wirkt, auch in Leber und Milz gebildet wird und außerdem nicht in der Lage ist die Blut-Hirn-Schranke zu passieren (Löffler, 1999), wird offensichtlich dass der Serotoninplasmaspiegel als Prädiktor der Serotoninwirkung am Zentralnervensystem kaum brauchbar ist.

Als letzter Kritikpunkt an dieser Studie ist anzumerken, dass mit der Erhöhung des Serotoninspiegels nur ein neurohormonelles Korrelat des REM-Schlafes manipuliert wurde, während das Noradrenalin weiter niedrig und das Azetylcholin weiter hoch belassen wurde. In einer Studie unserer Arbeitsgruppe konnte allerdings gezeigt werden, dass eine isolierte Erhöhung des Noradrenalinpiegels, bei ansonsten identischem Versuchsdesign, ebenfalls zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung führt (Rasch et al., 2008). Auf diese Studie soll im späteren Verlauf der Diskussion noch einmal Bezug genommen werden. Die Blockade von Azetylcholin bisher nur bei wachen Probanden untersucht wurde (Rasch et al., 2006).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die Methodik dieses Experimentes zwar einige Schwächen aufweist, auf die Unmöglichkeit einer völlig sauberen Methode wurde bereits in der Einleitung eingegangen, ungeachtet dessen aber einen wichtigen Beitrag zur momentanen kontroversen Diskussion um die Rolle des REM-Schlafes bei der Gedächtnisbildung liefert.

Die Widersprüchlichkeit der verschiedenen Studien zum Thema wirft eine weitere Frage auf. Wie geeignet sind eigentlich sowohl die dichotome Einteilung in prozedurales und deklaratives Gedächtnis als auch die Einteilung der Schlafphasen zum Verständnis der Gedächtnisbildung im Schlaf? Was das Gedächtnis betrifft, hat diese Einteilung vor allem einen großen Vorteil, sie ist sehr überschaubar. Diese Vereinfachung führt aber zu folgender Schwierigkeit. Werden in verschiedenen Studien beispielsweise das prozedurale Gedächtnis mal auf molekularer, mal auf tierexperimenteller Ebene, mal an Menschen untersucht, so werden dabei oft sehr unterschiedliche Aufgaben zur Testung des prozedurales Gedächtnisses verwendet. Möglicherweise beruhen die Widersprüche in den Ergebnissen auch auf kleinen Unterschieden in diesen Tests. Das Gleiche gilt selbstverständlich auch für das deklarative Gedächtnis. Eine Verfeinerung der Einteilung der Gedächtnissysteme, wie von Rauchs et al. (2005) vorgeschlagen, erscheint zwar sinnvoll, müsste sich aber bei der Mehrheit der Arbeitsgruppen durchsetzen. Auch erscheint es sinnvoll sich auf wenige Tests pro Gedächtnissystem bei weiteren Untersuchungen zu einigen um die Vergleichbarkeit zu erhöhen. Mit diesen Maßnahmen, die zweifelsohne ein hohes Maß an Einigkeit bei den beteiligten Arbeitsgruppen erfordern, ließen sich möglicherweise einige Widersprüche auflösen. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass Gedächtnisaufgaben nie rein prozeduraler oder deklarativer Natur sind (Born et al., 2006), somit kann bei deklarativen Aufgaben, wie dem Wortpaarlernen, durchaus auch das prozedurale Gedächtnis eine gewisse Rolle spielen und umgekehrt.

Eine weitere kritische Vereinfachung, die meist für selbstverständlich genommen wird, stellt die Einteilung der Schlafphasen nach Rechtschaffen und Kales dar. Diese ist primär nichts als eine willkürliche Einteilung nach oberflächlich abgeleiteten elektro-physiologischen Parametern. Was diese Schlafphasen aber wirklich jenseits dieser leicht messbaren Parameter ausmacht ist noch größtenteils unbekannt. Wenn wir beispielsweise in diesem Experiment nach allgemeiner Terminologie sagen, wir haben den REM-Schlaf um 30% unterdrückt, bedeutet dies eigentlich nur, dass die elektrischen Signale an denen wir den REM-Schlaf erkennen seltener geworden sind. Ob dadurch der scheinbar im REM-Schlaf stattfindenden Konsolidierungsmechanismus ebenfalls außer Kraft gesetzt wurde, kann man nur vermuten. So könnte man behaupten, Fluvoxamin maskiere den REM-Schlaf nur, statt ihn tatsächlich zu hemmen. Um diese Frage befriedigend zu klären und auch um die Ergebnisse dieses Experiments richtig zu beurteilen, ist das momentane Wissen um die Substanz der Schlafphasen nicht ausreichend.

Ebenfalls in diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die so genannte double-step Hypothese (Giuditta et al., 1995). Sie besagt, nicht einzelne Phasen allein seien Voraussetzung für die Gedächtniskonsolidierung, vielmehr komme es auch auf die korrekte Abfolge von NREM und REM-Phasen an. Nach dieser Theorie entscheidet also nicht das reine Ausmaß der REM-Deprivation über die Wirkung auf das Gedächtnis, vielmehr hängt diese davon ab, inwiefern bei der Schlafmanipulation die Kontinuität der Abfolge von REM und NREM Phasen gestört wird. Dies könnte auch die widersprüchlichen Ergebnisse der unterschiedlichen Studien erklären. Bei vorliegendem Experiment war die Kontinuität gemäß der double-step Hypothese möglicherweise ausreichend erhalten um die Gedächtniskonsolidierung nicht signifikant zu beeinträchtigen.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Erkenntnisse. Im Rahmen des momentan gebräuchlichen Verständnisses von Schlafphasen und Gedächtnissystemen spricht dieses Experiment gegen eine wichtige Funktion des REM-Schlafes bei der prozeduralen Gedächtnisbildung. Diese Schlussfolgerung wird auch von einer weiteren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe gestützt (Rasch et al., 2008). Hierbei wurde in einem zu diesem Experiment analogem Versuchsdesign mittels des Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Reboxetin ebenfalls der REM-Schlaf auf 2,6% der Gesamtschlafzeit reduziert. Auch hier wurde keine Verschlechterung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung beobachtet. Kontroverserweise war der Leistungszuwachs der Probanden im Kriterium Genauigkeit der Fingersequenzaufgabe im Vergleich zu Placebo sogar signifikant erhöht. Dieser Leistungszuwachs war positiv mit der Anzahl der Schlafspindeln, charakteristischen EEG-

Mustern des Schlafstadium 2, korreliert. Gemeinsam mit dem in dieser Arbeit dargestellten Experiment stützt dies die Behauptung von Vertes (2004), der REM-Schlaf habe keine wichtige Funktion bei der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung. Vielmehr sprechen diese Experimente für eine wichtige Funktion des Schlafstadium 2 bei der prozeduralen Gedächtnisbildung, wie bereits von Smith und McNeill 1994 vorgeschlagen wurde. Eine Besondere Funktion könnte hierbei den Schlafspindeln zukommen.

Damit sprechen diese Ergebnisse gegen eine Gefahr von gravierenden Gedächtnisstörungen durch SSRI-Medikation im psychiatrischen Langzeiteinsatz. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass diese Ergebnisse an psychiatrisch gesunden Versuchspersonen erhoben wurden, so dass eine weitere Untersuchung an Patienten mit manifester Depressions- Angst- oder Zwangsstörung durchaus interessant sein könnte. Auch ist zu bedenken dass eine Gedächtnistestung nach einmaliger SSRI Einnahme keine Langzeituntersuchung ersetzen kann.

Abschließend ist festzustellen, dass zur endgültigen Klärung der Rolle der verschiedenen Schlafstadien bei der Gedächtnisbildung noch einige Daten fehlen.

Weiterführende Studien könnten sich mit den Langzeiteffekten von SSRI-Behandlung auf das Gedächtnis beschäftigen. Ebenso interessant wäre eine Wiederholung dieser Studie mit einer höheren Dosis Fluvoxamin, die möglicherweise zur ausgeprägteren Ausschaltung des REM-Schlafes in der Versuchsnacht führen könnte. Auch eine Absenkung des Azetylcholinpiegels während des Schlafes könnte zu interessanten Ergebnissen führen. Schließlich bietet die weitere Erforschung der Rolle der Schlafspindeln vielfältige Forschungsmöglichkeiten.



## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss des Serotoninwiederaufnahmehemmers Fluvoxamin auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf untersucht werden. Die Untersuchung erfolgte an 15 gesunden Versuchspersonen mit normalem Schlaf-Wachrhythmus. Diese wurden zunächst in einer Probenacht an die Schlafbedingungen im Schlaflabor gewöhnt. Darauf nahm jede Versuchsperson an zwei Versuchsnächten teil. In einer Nacht davon nahmen die Probanden Fluvoxamin, in der anderen Nacht das Placebo ein. Die Zuordnung dieser beiden Versuchsarme zur jeweiligen ersten oder zweiten Experimentalnacht erfolgte randomisiert und doppelt verblindet.

An jeder Versuchsnacht lernten die Versuchspersonen abends vier Aufgaben zur Testung des prozeduralen, deklarativen und olfaktorischen Gedächtnisses. Um Wiederholungseffekten vorzubeugen wurden bei beiden Versuchsnächten unterschiedliche Versionen der Gedächtnistests verwendet. Nach Substanzeinnahme schliefen sie sieben Stunden im Schlaflabor, die Abfrage erfolgte 32 Stunden nach der Lernphase, also nach einer weiteren Nacht bei abgeklungener Medikamentenwirkung. Über die gesamte Versuchszeit wurde die Schlaf- beziehungsweise Wachzeiten mittels eines Bewegungssensors am Handgelenk kontrolliert.

Die Applikation von Fluvoxamin führte im Vergleich zum Placebo zu einer Reduktion des REM-Schlafes um 30%, während die anderen Schlafstadien und die Gesamtschlafzeit unverändert blieben. Trotzdem kam es zu keiner Veränderung, weder der prozeduralen noch der deklarativen noch der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung. Ein signifikanter Einfluss von Surrogatparametern konnte ausgeschlossen werden.

Dies spricht entgegen der aufgestellten Hypothese gegen eine wichtige Funktion des REM-Schlafes und des damit verbundenen niedrigen Serotoninspiegels bei der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung in der zweiten Nachthälfte.

## 6 Literaturverzeichnis

Beck,A.T., Ward,C.H., Mendelson,M., Mock,J., und Erbaugh,J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561-571.

Berger,R.J., und Phillips,N.H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behav. Brain Res.* 69, 65-73.

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

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

Dotto,L. (1996). Sleep stages, memory and learning. *CMAJ.* 154, 1193-1196.

Dumont,G.J., de Visser,S.J., Cohen,A.F., und van Gerven,J.M. (2005). Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 59, 495-510.

Fernandez,G., Weis,S., Stoffel-Wagner,B., Tendolkar,I., Reuber,M., Beyenburg,S., Klaver,P., Fell,J., de,G.A., Ruhlmann,J., Reul,J., and Elger,C.E. (2003). Menstrual cycle-dependent neural plasticity in the adult human brain is hormone, task, and region specific. *J. Neurosci.* 23, 3790-3795.

Fischer,S., Hallschmid,M., Elsner,A.L., und Born,J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99, 11987-11991.

Gais,S., Plihal,W., Wagner,U., und Born,J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat. Neurosci.* 3, 1335-1339.

Gentilcore,D., Little,T.J., Feinle-Bisset,C., Samsom,M., Smout,A.J., Horowitz,M., and Jones,K.L. (2007). Role of 5-hydroxytryptamine mechanisms in mediating the effects of small intestinal glucose on blood pressure and antropyloroduodenal motility in older subjects. *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 293, G692-G698.

Giuditta,A., Ambrosini,M.V., Montagnese,P., Mandile,P., Cotugno,M., Grassi,Z.G., und Vescia,S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav. Brain Res.* 69, 157-166.

Gonzalez,M.M., Debilly,G., Valatx,J.L., und Jouvet,M. (1995). Sleep increase after immobilization stress: role of the noradrenergic locus coeruleus system in the rat. *Neurosci. Lett.* 202, 5-8.

Graves,L., Pack,A., und Abel,T. (2001). Sleep and memory: a molecular perspective. *Trends Neurosci.* 24, 237-243.

Green,C.B., Douris,N., Kojima,S., Strayer,C.A., Fogerty,J., Lourim,D., Keller,S.R., und Besharse,J.C. (2007). Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 104, 9888-9893.

- Hasbroucq,T., Rihet,P., Blin,O., und Possamai,C.A. (1997). Serotonin and human information processing: fluvoxamine can improve reaction time performance. *Neurosci. Lett.* 229, 204-208.
- Hasselmo,M.E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci.* 3, 351-359.
- Hennevin,E., und Leconte,P. (1977). [Study of the relations between paradoxical sleep and learning processes (author's transl)]. *Physiol Behav.* 18, 307-319.
- Hobson,J.A., und Pace-Schott,E.F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 679-693.
- Horne,J. (1988). *Why we sleep: The function of sleep in humans and other mammals.* Oxford University Press, Oxford, England.
- Karni,A., Tanne,D., Rubenstein,B.S., Askenasy,J.J., und Sagi,D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265, 679-682.
- Kupfer,D.J., Perel,J.M., Pollock,B.G., Nathan,R.S., Grochocinski,V.J., Wilson,M.J., und McEachran,A.B. (1991). Fluvoxamine versus desipramine: comparative polysomnographic effects. *Biol. Psychiatry* 29, 23-40.
- Linder,A.E., Ni,W., Diaz,J.L., Szasz,T., Burnett,R., and Watts,S.W. (2007). Serotonin (5-HT) in veins: not all in vain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 323, 415-421.
- Little,J.T., Johnson,D.N., Minichiello,M., Weingartner,H., und Sunderland,T. (1998). Combined nicotinic and muscarinic blockade in elderly normal volunteers: cognitive, behavioral, and physiologic responses. *Neuropsychopharmacology* 19, 60-69.
- Löffler,G. (1999). *Basiswissen Biochemie.*
- Lüllmann,H., Mohr,K., und Wehling,M. (1999). *Pharmakologie und Toxikologie.*
- Maquet,P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science* 294, 1048-1052.
- Markowska,A.L., und Wenk,G.L. (1991). Serotonin influences the behavioral recovery of rats following nucleus basalis lesions. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 38, 731-737.
- McGaugh,J.L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science* 287, 248-251.
- Meneses,A., und Hong,E. (1995). Effect of fluoxetine on learning and memory involves multiple 5-HT systems. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52, 341-346.
- Pace-Schott,E.F., und Hobson,J.A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 591-605.
- Park,S.P., Lopez-Rodriguez,F., Wilson,C.L., Maidment,N., Matsumoto,Y., und Engel,J., Jr. (1999). In vivo microdialysis measures of extracellular serotonin in the rat hippocampus during sleep-wakefulness. *Brain Res.* 833, 291-296.
- Plihal,W., und Born,J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Massachusetts Institute of Technology* 9:4, 534-547.

- Poe, G.R., Nitz, D.A., McNaughton, B.L., und Barnes, C.A. (2000). Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.* 855, 176-180.
- Preskorn, S.H. (1997). Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin. Pharmacokinet.* 32 *Suppl 1*, 1-21.
- Rasch, B.H., Born, J., und Gais, S. (2006). Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. *J. Cogn Neurosci.* 18, 793-802.
- Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., und Born, J. (2008). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat. Neurosci.*
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., und Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.* 14, 123-140.
- Rechtschaffen, A., und Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service, Los Angeles.  
Ref Type: Pamphlet
- Rubinstein, R.A., und Brown, R.T. (1984). An evaluation of the validity of the diagnostic category of attention deficit disorder. *Am. J. Orthopsychiatry* 54, 398-414.
- Sanders-Bush, E., Fentress, H., und Hazelwood, L. (2003). Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors: molecular and genomic diversity. *Mol. Interv.* 3, 319-330.
- Santucci, A.C., Knott, P.J., und Haroutunian, V. (1996). Excessive serotonin release, not depletion, leads to memory impairments in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 295, 7-17.
- Schab, F.R. (1991). Odor memory: taking stock. *Psychol. Bull.* 109, 242-251.
- Schmitt, J.A., Jorissen, B.L., Sobczak, S., van Boxtel, M.P., Hogervorst, E., Deutz, N.E., und Riedel, W.J. (2000). Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *J. Psychopharmacol.* 14, 21-29.
- Siegel, J.M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 294, 1058-1063.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav. Brain Res.* 69, 137-145.
- Smith, C., und MacNeill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J. Sleep Res.* 3, 206-213.
- Smith, C.T., Nixon, M.R., und Nader, R.S. (2004). Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn. Mem.* 11, 714-719.
- Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev.* 99, 195-231.

- Steyer,R., Schwenkmezger,P., Notz,P., und Eid,M. (1994). Theoretical analysis of a multidimensional mood questionnaire (MDBF). *Diagnostica* 320-328.
- Stickgold,R., Malia,A., Maguire,D., Roddenberry,D., und O'Connor,M. (2000). Replaying the game: hypnagogic images in normals and amnesics. *Science* 290, 350-353.
- Stickgold,R., und Walker,M.P. (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci.* 28, 408-415.
- Sulmont,C., Issanchou,S., und Koster,E.P. (2002). Selection of odorants for memory tests on the basis of familiarity, perceived complexity, pleasantness, similarity and identification. *Chem. Senses* 27, 307-317.
- Szymusiak,R., und McGinty,D. (1990). Control of slow wave sleep by thermoregulatory mechanisms. *Prog. Clin. Biol. Res.* 345, 53-64.
- van Bommel,A.L. (1997). The link between sleep and depression: the effects of antidepressants on EEG sleep. *J. Psychosom. Res.* 42, 555-564.
- Vertes,R.P. (2004). Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron* 44, 135-148.
- Walker,M.P., Brakefield,T., Seidman,J., Morgan,A., Hobson,J.A., und Stickgold,R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn. Mem.* 10, 275-284.
- Walker,M.P., und Stickgold,R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* 44, 121-133.
- Westenberg,H.G., und Sandner,C. (2006). Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int. J. Clin. Pract.* 60, 482-491.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen

#### Ablauf einer Versuchsnacht

20:30	Legen der Venenverweilkanüle, Anlegen des EEGs
22:00	1. Blutentnahme, Durchführung des 1. Reaktionstests und Erhebung des 1. MMQ-Fragebogens, Blutdruckmessung
22:15	Beginn der Lernphase mit folgenden Aufgaben: 1. Geruchslernen, Fingersequenzaufgabe, Wortpaare, Spiegelzeichnen, 2. Geruchslernen
23:15	Durchführung des 2. Reaktionstestes und Erhebung des 2. MMQ-Fragebogens, 2. Blutentnahme, Blutdruckmessung
00:00	Gabe von Medikament, Beginn der EEG Aufzeichnung, der Proband legt sich Schlafen
01:00	3. Blutentnahme
02:00	4. Blutentnahme
03:00	5. Blutentnahme
04:00	6. Blutentnahme
05:00	7. Blutentnahme
06:00	8. Blutentnahme
07:00	Wecken des Probanden, Erhebung der Schlafqualität, 9. Blutentnahme, Erhebung des 3. MMQ-Fragebogens, Durchführung des 3. Reaktionstests, Blutdruckmessung, Aufzeichnungsstart der Actiwatch
07:30	der Proband wird für 24h entlassen
-----	
07:00 am Folgetag	Erhebung der Schlafqualität, Kontrolle der Actiwatch, Durchführung des 4. Reaktionstests, Erhebung des 4. MMQ-Fragebogens, Blutdruckmessung
07:20	Abfrage: Fingersequenzaufgabe, Wortpaare, Spiegelzeichnen, Geruchslernen
07:50	Abrufftest, Durchführung des 5. Reaktionstests, Erhebung des 5. MMQ-Fragebogens, 10. Blutentnahme

**Tabelle 6: Detaillierter Ablauf einer Versuchsnacht**

	Fluvoxamin Nacht	Placebo Nacht	Differenz der Nächte (Fluvox. – Placebo)	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Mittlere Ein- schlafzeit	22,5 min	15,3 min	7,2 min	0,22
Mittlere Gesamtschlafzeit	376,5 min	392,9 min	-16,4 min	Nicht berechnet
Mittlerer Anteil wach	5,3% ± 1,4%	2,9 % ± 0,8%	0,0237	0,16
Mittlerer Anteil S1	9,8% ± 1,0%	9,1% ± 0,9%	0,0074	0,42
Mittlerer Anteil S2	54,9% ± 1,7%	54,4% ± 2,0%	0,0046	0,79
Mittlerer Anteil S3	13,4% ± 1,0%	12,6% ± 0,9%	0,0083	0,46
Mittlerer Anteil S4	4,4% ± 0,9%	3,8% ± 0,8%	0,0066	0,38
Mittlerer Anteil REM	11,9% ± 1,1%	17,0% ± 1,1%	-0,0511	0,001*

Tabelle 7: Schlafparameter unter Fluvoxamin und Placebo

	Fluvoxamin Nacht	Placebo Nacht	Differenz der Nächte (Fluvox. – Placebo)	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Schlafqualität Labornacht	2,08 ± 0,19	2,29 ± 0,16	-0,20	0,31
Schlafqualität Nacht vor Abfrage	3,12 ± 0,08	3,07 ± 0,12	0,05	0,66
Traumintensität Labornacht	1,67 ± 0,13	2,2 ± 0,2	-0,53	0,01
Traumintensität Nacht vor Abfrage	1,6 ± 0,21	1,6 ± 0,21	0	1
Traumvalenz Labornacht	0,13 ± 0,09	0,07 ± 0,15	0,07	0,72
Traumvalenz Nacht vor Abfrage	0 ± 0,13	0,13 ± 0,13	-0,13	0,16

Tabelle 8: Subjektive Schlafparameter

	Fluvoxamin Nacht	Placebo Nacht	Differenz der Nächte (Fluvox. – Placebo)	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Schlafdauer Nacht vor Abfrage [min]	400 ± 19	436 ± 21	-36	0,25

**Tabelle 9: Schlafdauer: Nacht vor Abfrage**

	Fluvoxamin Bedingung	Placebo Bedingung	Differenz Fluvox. – Placebo	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Lernerfolg der Geschwindigkeit	16,69% ± 3,14%	16,13% ± 5,58%	0,56%	0,92
Lernerfolg der Genauigkeit	1,48% ± 0,01%	1,40% ± 0,01%	0,09%	0,98
Geschwindigkeit beim Lernen	19,13 ± 1,47	18,58 ± 1,43	0,56	0,43
Genauigkeit beim Lernen	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	-0,01	0,56

**Tabelle 10: Lernerfolg bei der Fingersequenzaufgabe**

	Fluvoxamin Bedingung	Placebo Bedingung	Differenz Fluvox. – Placebo	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Lernerfolg der Geschwindigkeit	17,08% ± 3,99%	13,06% ± 2,91%	4,03%	0,46
Lernerfolg der Genauigkeit	31,12% ± 7,27%	42,53% ± 6,91%	-11,41%	0,33
Benötigte Zeit pro Durchlauf beim Lernen	89,81s ± 7,25s	90,57s ± 6,65s	-0,76	0,92
Anzahl Fehler beim Lernen	19,5 ± 2,54	21,55s ± 3,24	-2,05	0,55

**Tabelle 11: Lernerfolg beim Spiegelzeichnen**

	Fluvoxamin Bedingung	Placebo Bedingung	Differenz Fluvox. – Placebo	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Lernerfolg der Wortpaare	91,83% ± 3,23%	96,61% ± 2,90%	-4,78%	0,21
Anzahl der benötigten Lerndurchgänge	1,73 ± 0,18	2 ± 0,20	-0,27	0,10

**Tabelle 12: Lernerfolg bei Wortpaarlernen**



	Fluvoxamin Bedingung	Placebo Bedingung	Differenz Fluvox. – Placebo	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Richtig zugeordnete Gerüche	8,87 ± 0,49	8,53 ± 0,60	0,33	0,15

Tabelle 13: Lernerfolg beim Geruchslernen

<b>ACTH: [pg/ml]</b>	Fluvoxamin	Placebo	Differenz Fluvox. – Placebo	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Lernphase	8,05 ± 1,01	8,83 ± 1,79	-0,77	0,52
1. Labor- nachthälfte	6,31 ± 0,79	6,50 ± 0,60	-0,19	0,76
2. Labor- nachthälfte	19,75 ± 3,50	20,10 ± 9,0	-0,36	0,96
Aufwachen	41,08 ± 9,69	43,74 ± 8,6	-2,67	0,61
Abrufphase	26,37 ± 6,45	26,6 ± 5,50	-0,23	0,93

**Cortisol [ng/dl]:**

Lernphase	2,95 ± 0,54	4,25 ± 0,62	-1,30	0,09
1. Labor- nachthälfte	1,99 ± 0,30	2,01 ± 0,27	-0,03	0,65
2. Labor- nachthälfte	9,32 ± 1,09	6,92 ± 1,17	2,39	0,11
Aufwachen	14,9 ± 1,70	16,59 ± 0,92	-1,69	0,44
Abrufphase	15,03 ± 3,91	14,80 ± 1,30	0,23	0,79

**GH [ng/ml]:**

Lernphase	1,73 ± 0,40	1,22 ± 0,40	0,52	0,31
1. Labor- nachthälfte	5,81 ± 1,37	5,60 ± 1,42	0,21	0,20
2. Labor- nachthälfte	0,43 ± 0,13	0,50 ± 0,25	-0,07	0,81
Aufwachen	1,18 ± 1,03	0,18 ± 0,10	1,00	0,38
Abrufphase	0,34 ± 0,16	0,82 ± 0,50	-0,48	0,26

**Noradrenalin  
[pg/ml]:**

Lernphase	234,62 ± 16,32	234,58 ± 18,58	0,04	1,0
1. Labor- nachthälfte	78,85 ± 6,15	75,35 ± 6,85	3,5	0,19
2. Labor- nachthälfte	105,93 ± 17,04	84,62 ± 28,08	21,31	0,34
Aufwachen	199,78 ± 66,37	242,67 ± 42,01	-42,89	0,49
Abrufphase	280,89 ± 22,89	316,78 ± 32,18	-35,89	0,45

Tabelle 14: Hormonkonzentrationen im Verlauf

	Fluvoxamin	Placebo	Differenz (Fluvox. – Placebo)	Signifikanz der Differenz (t-Test)
Performanz Abruftest	15,86 ± 0,81	17,18 ± 0,93	-1,32	0,27
Mittlere Reaktionszeit Lernphase	235,82 ± 5,25	244,22 ± 7,40	-8,40	0,8
Mittlere Reaktionszeit nach Aufwachen	236,69 ± 6,48	240,14 ± 5,61	-3,44	0,47
Mittlere Reaktionszeit Abrufphase	229,67 ± 5,03	235,57 ± 4,63	-5,90	0,16
Zufriedenheit Lernphase	17,13 ± 0,46	16,37 ± 0,53	0,77	0,21
Zufriedenheit nach Aufwachen	14,79 ± 1,07	15,64 ± 0,57	-0,86	0,44
Zufriedenheit Abrufphase	17,17 ± 0,37	15,93 ± 0,60	1,23	0,06
Subjektive Ruhe Lernphase	16,53 ± 0,38	15,53 ± 0,58	1	0,07
Subjektive Ruhe nach Aufwachen	15 ± 0,85	15,79 ± 0,56	-0,79	0,29
Subjektive Ruhe Abrufphase	16,7 ± 0,48	15,23 ± 0,61	1,47	0,03
Wachheit Lernphase	11,47 ± 0,56	11 ± 0,65	0,47	0,48
Wachheit nach Aufwachen	11,5 ± 1,01	11,36 ± 0,75	0,14	0,85
Wachheit Abrufphase	14,03 ± 0,69	13,43 ± 0,68	0,6	0,49

Tabelle 15: Störgrößen

## 7.2 Fragebögen

### Medizinischer Fragebogen:

#### Bisherige Erkrankungen und Behandlungen

Bei diesen Fragen geht es um ihre aktuelle und frühere Gesundheit. Wenn Sie eine Frage mit „nein“ oder „weiß nicht“ beantworten, fahren Sie bitte mit der nächsten fort. Sollten Sie bei der Beantwortung Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den Versuchsleiter / die Versuchsleiterin oder die Ärztin.

Besteht bei Ihnen oder litten Sie an einer der folgenden Erkrankungen:

#### Bluthochdruck

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

#### Herzinfarkt

nein  weiß nicht

ja  wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

#### Andere Herzerkrankungen

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

#### Verengung der Blutgefäße

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

#### Krampfadern oder Thrombosen

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

#### Erhöhter Blutzucker

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

#### Diabetes

nein  weiß nicht

ja  seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

#### Übergewicht

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

#### Hohe Blutfettwerte

nein  weiß nicht

ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Magen-, Gallenblasen- oder Lebererkrankungen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Nierenerkrankungen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Asthma oder chronische Lungenerkrankungen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Heuschnupfen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Sonstige Allergien

(z.B. Hausstaubmilben, Lebensmittelunverträglichkeit)

nein       weiß nicht       ja  welche: \_\_\_\_\_

seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Medikamentunverträglichkeit

nein       weiß nicht       ja  welche? \_\_\_\_\_

seit wann? \_\_\_\_\_

## Neurodermitis

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Schlafstörungen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Chronische Schmerzen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Gelenk- oder Muskelerkrankungen

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen des Magen- Darm-Traktes

nein       weiß nicht       ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

nein       ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Lunge

 nein  weiß nicht ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Niere

 nein  weiß nicht ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Leber

 nein  weiß nicht ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Knochen (z.B. Osteoporose)

 nein  weiß nicht ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Gicht oder Rheuma

 nein  weiß nicht ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Pilzinfektionen

 nein  weiß nicht ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der ableitenden Harnwege und Prostata

 nein  weiß nicht ja  wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Erkrankungen der Schilddrüse (Über- / Unterfunktion)

 nein  weiß nicht ja  seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Andere Hormonstörungen

 nein  weiß nicht ja  seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Infektionserkrankungen (z.B. Grippe, Fieber, Husten mit Auswurf, eitriger Schnupfen, Erbrechen, Durchfall, Herpes, Hepatitis)

 in den letzten zwei Wochen, wenn ja, welche? \_\_\_\_\_ sehr häufig häufig selten nie

## Tropische Erkrankungen (z.B. Malaria)

 nein  weiß nicht ja  welche? \_\_\_\_\_

wann trat die Erkrankung auf? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein  ja  welche: \_\_\_\_\_

## Schlaganfall

 nein       weiß nicht

 ja    wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein       ja    welche: \_\_\_\_\_

## Hirnblutung

 nein       weiß nicht

 ja    wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein       ja    welche: \_\_\_\_\_

## Epilepsie

 nein       weiß nicht

 ja    wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein       ja    welche: \_\_\_\_\_

## Krebserkrankung, Tumore

 nein       weiß nicht

 ja    gutartig    bösartig

wo und wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein       ja    welche: \_\_\_\_\_

## Psychische Störungen:

## Depression, Stimmungsschwankungen

 nein       weiß nicht

 ja    wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein       ja    welche: \_\_\_\_\_

## Manische Phasen

 nein       weiß nicht

 ja    wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein       ja    welche: \_\_\_\_\_

## Angststörungen, Panikattacken

 nein       weiß nicht

 ja    wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein       ja    welche: \_\_\_\_\_

## Schizophrenie; Wahnvorstellungen

 nein       weiß nicht

 ja    wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Medikamente ein?

 nein       ja, welche: \_\_\_\_\_

## Waren Sie schon mal in psychotherapeutischer Behandlung?

 nein       weiß nicht

 ja    wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

## Waren Sie schon einmal in stationärer psychiatrischer Behandlung?

 nein       weiß nicht

 ja    wann? \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

## Sonstige Krankheiten, Besonderheiten, die hier nicht aufgeführt sind:

## Fragebogen zur Schlafqualität:

Probandencode: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_:\_\_:\_\_ Uhrzeit:\_\_:\_\_

Nacht: O P N O A O B Geschlecht: O m O w Alter: \_\_\_\_\_

Licht aus: \_\_:\_\_ Uhr Licht an: \_\_:\_\_ Uhr

### Anleitung:

Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, wie Sie in der letzten Nacht geschlafen haben. Kreuzen Sie bitte die Antworten an, die für Sie am ehesten zutreffen. Gehen Sie bei der Beantwortung der Fragen zügig voran und lassen Sie keine Frage aus. Bitte sofort nach dem Aufwachen morgens ausfüllen!

1.) Konnten Sie, nachdem Sie sich schlafen gelegt hatten, gleich einschlafen?

- Ja.
- Nein, erst nach 10 min.
- Nein, erst nach 20 min.
- Nein, erst nach 40 min.
- Nein, erst nach 1 Stunde.
- Nein, erst nach mehr als 1 Stunde.
- Ich konnte überhaupt nicht schlafen.

1.a) Falls Nein, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)

- Persönliche / berufliche Probleme
- Geräusche im Zimmer oder von draußen
- Beschäftigung mit Tagesereignissen
- Ungewohnte Schlafumgebung
- Sonstige:

2.) In der Einschlafphase hat man hin und wieder plötzlich deutliche Bildeindrücke. War dies gestern Abend bei Ihnen so?

- Nein       Bin nicht sicher       Ja, sehr deutlich

3.) Hatten Sie während der Einschlafphase Muskelzuckungen in den Armen oder Beinen?

- Nein       Leicht       Stark

4.) Sind Sie gestern nach dem Einschlafen nachts wieder aufgewacht?

Nein      1x      2x      3x      >3x

4.a) Falls Ja, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)

- Persönliche / berufliche Probleme
- Geräusche im Zimmer oder von draußen
- Ich musste zur Toilette
- Ich hatte schlecht geträumt
- Sonstige:

4.b) Falls Ja, wie lange waren Sie ungefähr wach? (Schätzen Sie bitte.)

1. Aufwachen Dauer (min): \_\_\_\_\_
2. Aufwachen Dauer (min): \_\_\_\_\_
3. Aufwachen Dauer (min): \_\_\_\_\_
4. Aufwachen Dauer (min): \_\_\_\_\_

5.) Können Sie sich erinnern, ob Sie heute Nacht geträumt haben?

- Nein, ich kann mich nicht erinnern geträumt zu haben
- Ja, ich habe geträumt, kann mich aber nicht mehr an den Trauminhalt erinnern.
- Ja, ich habe geträumt und kann mich an den Trauminhalt erinnern.

5a.) Falls ja, welche Gefühle hatten Sie während des Träumens  
(Mehrfachnennungen möglich)

- Angenehm      Neutral      Unangenehm

6.) Haben Sie in der letzten Nacht geschwitzt?

Nein      Leicht      Stark

7.) Haben Sie heute Morgen Kopfschmerzen?

Nein      Leicht      Stark

8.) War der gestrige Tag für Sie anstrengend?

Nein      Ein wenig      Sehr



Anleitung:

Auf dieser Seite finden Sie einige Wörter, mit denen Sie beschreiben können, wie Sie sich gestern Abend fühlten, wie Sie heute Nacht geschlafen haben und wie Sie sich heute Morgen fühlen. Kreuzen Sie hinter jedem Wort an, in welchem Ausmaß es für Sie zutrifft. Bitte antworten Sie zügig und lassen Sie keine Zeile aus!

9.) Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) gleichmäßig					
b) tief					
c) gut					
d) entspannt					
e) ungestört					
f) ruhig					
g) ausgiebig					

10.) Wie fühlten Sie sich gestern vor dem Schlafengehen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) sorglos					
b) erschöpft					
c) schlafbedürftig					
d) überfordert					
e) ausgeglichen					
f) ruhig					
g) müde					
h) entspannt					

11.) Wie fühlen Sie sich heute Morgen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) ausgeglichen					
b) dösig					
c) tatkräftig					
d) munter					
e) frisch					
f) ausgeschlafen					
g) entspannt					

## 8 Danksagung

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

Besonders herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Björn Rasch für seine Geduld bei der Beantwortung unzähliger Fragen, der Unterstützung bei nächtlichen technischen Problemen, und der Anleitung beim Erstellen der Dissertationsschrift.

Frau Ingrid von Lützuau danke ich für die Durchführung der Hormonbestimmungen und das Besorgen der hierfür nötigen Materialien.

Allen Mitarbeitern und Doktoranden des Institutes für Neuroendokrinologie danke ich für die Unterstützung, Aufmunterung und Unterhaltung bei gemeinsam verbrachten Versuchsnächten.

Außerdem möchte ich mich selbstverständlich bei meinen Probanden für ihre Teilnahme an den Versuchsnächten bedanken.

Besonders bedanke ich mich bei meiner Freundin Clara Bathmann, die mich immer wieder von dieser Arbeit abgelenkt hat, und zur rechten Zeit nie mit Spott geizte.

Ausgesprochener Dank gilt außerdem meinen Eltern für ihre Unterstützung, die mir unter Anderem des Studium und die Dissertation möglich gemacht hat.

## 9 Lebenslauf



Name: Julian Pommer

Geburtsdatum: 10.02.1981

Geburtsort: München

Wohnort: Rosengarten 2  
23552 Lübeck

Eltern: Dr. Günter Pommer, Landwirtschaftsdirektor  
Dido Dammert-Pommer, Schulmusikerin

Schulbildung: 1987-1991 Grundschule Vötting  
1991-2000 Camerlohergymnasium Freising  
2000 Abitur

Zivildienst: 2000-2001 Kreiskrankenhaus Freising im Bereich Krankenpflege

Studium: 2001-2002 Studium der Physik an der Universität Regensburg  
seit 2002 Studium der Medizin an der Universität Lübeck  
2004 Physikum  
2005 Beginn der Dissertation  
2005-2007 Famulaturen in den Fachbereichen Innere Medizin,  
Psychiatrie, Neurologie, Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Auslands-  
famulatur in Yaounde, Kamerun  
2007-2008 Praktisches Jahr mit Wahlfach Anästhesiologie,  
Auslandstertial in Hue, Vietnam  
Oktober 2008 voraussichtlich Staatsexamen