

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

Die Wirkung von Noradrenalin auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität Lübeck
-aus der Medizinischen Fakultät-

eingereicht von:
Kathrin Gessner
aus Groß-Umstadt

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. Jan Born
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Binkofski
Vorsitzender: Prof. Dr. med. K.-F. Klotz

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2009

Zum Druck genehmigt, Lübeck, den

Gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis

1.1	Einleitung	6
1.2	Schlaf	6
1.2.1	Funktion	6
1.2.2	Stadien	7
1.3	Gedächtnissysteme	8
1.4	Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung	9
1.4.1	Langzeitpotenzierung	9
1.4.2	Das olfaktorische Gedächtnis	11
1.4.3	Die Rolle der noradrenergen Rezeptoren bei der Gedächtniskonsolidierung	11
1.4.4	Der Alpha-2-Rezeptor Blocker Clonidin	12
1.4.5	Locus coeruleus	13
1.5	Schlaf und Gedächtnis	13
1.5.1	Schlaf, Gedächtnis und Hormone	15
1.5.2	Schlaf, Gedächtnis und Neurotransmitter	16
1.6	Fragestellung	18
2	Material und Methoden:	19
2.1	Experiment 1 und 2	19
2.2	Die Versuchspersonen	19
2.3	Der Versuchsablauf	20
2.3.1	Experiment 1	20
2.3.2	Experiment 2	23
2.4	Gedächtnisaufgaben	24
2.4.1	Geruch	24
2.4.2	Labyrinth	24
2.4.3	Wortpaare	25
2.5	Der Schlaffragebogen	25
2.6	Clonidin	26
2.7	Die Polysomnographische Schlafregistrierung	26
2.8	Blutentnahmen und Hormonbestimmung	26
2.9	Statistische Auswertung	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Ergebnisse der Geruchsaufgabe	28
3.2	Blutdruckentwicklung	29
3.3	Hormonwerte	30
3.3.1	Noradrenalin	30
3.3.2	Cortisol/Glucose/GH Wachgruppe	31
3.3.3	Schlafgruppe	32
3.4	Ergebnisse der Wortpaaraufgabe	33
3.4.1	Wachgruppe	33
3.4.2	Schlafgruppe	34
3.5	Schlafstadien	36
4	Diskussion	37
4.1	Zusammenfassung und Ausblick	42

5	Zusammenfassung.....	43
6	Literaturverzeichnis.....	44
7	Anhang.....	51
8	Eidesstattliche Erklärung.....	53
9	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
10	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
Abb.	Abbildung
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EOG	Elektrookulogramm
5-HT	Serotonin
LC	Locus coeruleus
LTP	Langzeitpotenzierung (Long-Term Potention)
MW	Mittelwert
ml	Milliliter
NE	Noradrenalin
REMS	REM-Schlaf
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
S1-S4	Schlafstadium 1-4
SWS	Tiefschlaf (slow-wave sleep)
Tab	Tabelle
W	Wachzustand

1.1 Einleitung

Unter Gedächtnis versteht man eine Einheit von Merkfähigkeit und Erinnerung. Als Merkfähigkeit wird die Entstehung von Engrammen (Gedächtnisspuren) bezeichnet, die der Speicherung von Wahrnehmungen und Erfahrungen dienen. Anhand der Engramme ist der Prozess des Erinnerns (Euphorie) möglich. In zahlreichen Studien der letzten Jahre wurde der Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis untersucht. Es konnte vor allem bezüglich des deklarativen Gedächtnisses (s. u.) eine eindeutige Verknüpfung zwischen Schlaf und Gedächtniskonsolidierung festgestellt werden. Diese Arbeit soll einen Beitrag leisten die Verbindung zwischen dem deklarativen Gedächtnis und Schlaf aufzuzeigen. Im Besonderen möchte ich näher eingehen auf die Bedeutung der zentralen noradrenergen Rezeptoren in diesem Zusammenhang.

1.2 Schlaf

Als Schlaf wird ein regelmäßig wiederkehrender physiologischer Erholungszustand mit Veränderung der Bewusstseinslage bezeichnet. Fast ein ganzes Drittel seiner Lebenszeit verbringt der Mensch in diesem Zustand, was die Schlussfolgerung zulässt, dass ihm einige wichtige Bedeutungen zuzuschreiben sind. Der Schlaf ist jederzeit reversibel, was ihn von der Narkose unterscheidet. Es gehört zum Wesen des Schlafs, dass auf äußere Reize nicht adäquat reagiert werden kann und stellt dadurch ein großes Risiko für den Menschen dar.

1.2.1 Funktion

Die Nutzen des Schlafs liegen in der verminderten Muskelaktivität (Koella 1988), der niedrigen Körpertemperatur (Gillberg und Akerstedt 1982) und der geringen Stoffwechselrate (Ryan et al. 1989), was zu einer Energieeinsparung des Organismus führt. Jedoch findet während der Ruhephase im Gehirn nach Lernprozessen (z.B. Vokabellernen) auch eine so genannte Konsolidierung statt. Diese ermöglicht eine Verstärkung der Gedächtnisspuren und den Transfer der Information in das Langzeitgedächtnis. Dadurch kann das Erlernte wieder abgerufen werden. Diese Erfahrung konnten im Jahr 1924 schon die amerikanischen Psychologen (Jenkins und Dallenbach 1924) machen. Demzufolge treten bei Schlafentzug emotionale und kognitive Störungen auf (Borbely 1984; Cipolli 1995).

1.2.2 Stadien

Der Übergang vom Wachzustand erfolgt über die Einschlafphase (S1) in das zweite Stadium (S2). Die S1- und S2-Phase zählen zu den Stadien des leichten Schlafes. Der sich anschließende Tiefschlaf (slow-wave-sleep) ist gekennzeichnet durch das Auftreten von langsamen Wellen (sog. Deltawellen) mit hoher Amplitude (Stadium 3 (S3), Stadium 4 (S4)) im Elektroenzephalogramm (EEG). Alle bisher genannten Schlafphasen nennt man orthodoxen Schlaf. Dem orthodoxen Schlaf steht der paradoxe Schlaf gegenüber. Charakteristisch für den paradoxen Schlaf sind die schnellen Augenbewegungen (rapid eye movements, REM). Im Laufe einer Nacht kommt es zu einer zyklischen Wiederholung der Schlafphasen. Jedoch ändert sich die Zusammensetzung der Zyklen: zu Beginn der Nacht dominiert die Tiefschlafphase, gegen Ende die REM-Phase. Durch eine Ableitung der Gehirnströme (EEG), der Augenbewegungen (Elektrookulogramm, EOG) und der Muskelaktivität (Elektromyogramm, EMG) ist eine Einteilung in die verschiedenen Schlafphasen möglich. Diese erfolgt anhand der Kriterien von (Rechtschaffen und Kales 1968).

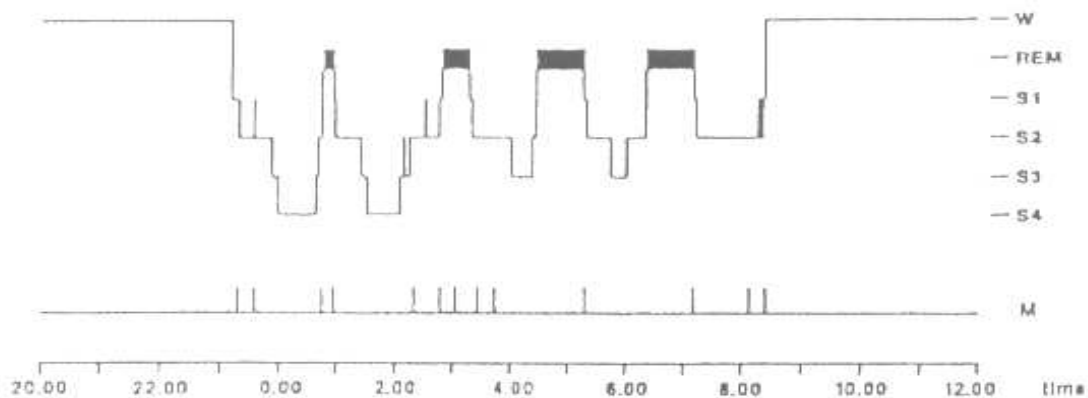


Abb. 1: Der Verlauf von Schlaf über die Nacht. Die schwarzen Balken repräsentieren die Perioden des REMS (aus (Born und Fehm 1998)).

1.3 Gedächtnissysteme

Man unterscheidet verschiedene Arten von Gedächtnis: das Wissensgedächtnis (deklaratives Gedächtnis) und das Verhaltensgedächtnis (non-deklaratives Gedächtnis). Ersteres speichert Fakten (semantisches Gedächtnis) und Ereignisse (episodisches Gedächtnis). Die Wiedergabe erfordert hohe Konzentration und Aufmerksamkeit. Der Hippocampus sowie der mediale Temporallappen spielen bei dieser Gedächtnisform eine entscheidende Rolle (Squire und Zola 1996). Die Inhalte des non-deklarativen Gedächtnisses können nicht bewusst gelernt werden. Hierunter versteht man unter anderem die klassische Konditionierung (zum Beispiel Pavlovs Hundeexperiment), bei der ein bestimmter Reiz (Glockenton) einen Reflex (Speichelfluss) auslöst, wenn `gelernt` wurde, dass der Reiz mit folgender Nahrungsaufnahme kombiniert wird. Es besteht eine enge zeitliche Assoziation zwischen Reiz und Reaktion, so dass diese Gedächtnisform auch als assoziativ bezeichnet wird. Eine weitere Form des non-deklarativen Gedächtnisses ist das prozedurale Gedächtnis, dieses wird genutzt, um Fertigkeiten zu erwerben, zu speichern und bei Bedarf anzuwenden (Anderson 1982; Schacter et al. 1982). Allen Formen des non-deklarativen Gedächtnisses ist eigen, dass sie nicht an eine Funktionstüchtigkeit des Hippocampus gebunden sind. Vielmehr ist das non-deklarative Gedächtnis mit einer Reihe von verschiedenen Gehirnarealen in Verbindung zu bringen (Birbaumer und Schmidt 1999; McGaugh 2000). Folgende Abbildung soll dies erläutern.

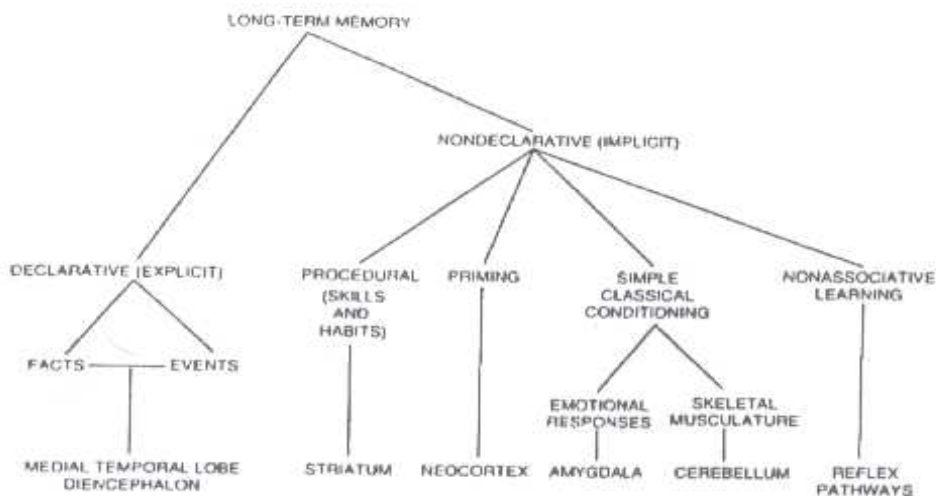


Abb. 2: Systematik des Langzeitgedächtnisses (nach (Squire 1998).

1.4 Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung

Um das Wissen, unabhängig von der Art des Gedächtnisses, zu einem späteren Zeitpunkt zu nutzen, müssen drei Schritte durchlaufen werden: Enkodierung, Speicherung und Abruf (Zimbardo und Gerrig 1999). Unter Enkodierung versteht man die erstmalige Verarbeitung der Information. Dieses Material kann beim Speichern über eine Zeitspanne hinweg konserviert werden, um dann im Rahmen eines Abrufs (Retrieval) wiedergegeben werden zu können. Man unterscheidet beim deklarativen Gedächtnis zwischen einem Kurzzeitgedächtnis und einem Langzeitgedächtnis. Ersteres speichert Informationen, die man bewusst erinnert. Die Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses sind fragil, sie können zum Beispiel im Rahmen einer Gehirnerschütterung (retrograde Amnesie) ausgelöscht werden (Golenhofen 1997). Ausserdem sind die Kapazitäten dieser Gedächtnisform sehr begrenzt, sie können jedoch durch Wiederholung und `Chunking` (Neuanordnung einzelner Gedächtnisitems) verbessert werden (Zimbardo und Gerrig 1999). Das Langzeitgedächtnis ist fester verankert als das Kurzzeitgedächtnis. Hier wird das Gesamtwissen über die Welt und sich selbst gespeichert. Es wird vermutet, dass die Speicherung im Langzeitgedächtnis mittels chemisch-struktureller Vorgänge vonstatten geht (Golenhofen 1997). Die Konsolidierung (Überführung) der Gedächtnisinhalte vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis ist eng mit der Funktion des Hippocampus und anderen Anteilen des limbischen Systems verknüpft. Dies zeigt sich zum Beispiel bei Patienten mit beidseitiger Verletzung der Hippocampusregion, eine Konsolidierung ist dann nicht mehr möglich (anterograde Amnesie). Von hippocampalen Regionen (schnelles Lernsystem) werden nach wiederholter Darbietung die Informationen in neocorticale Systeme (langsames Lernsystem) transferiert (Squire und Zola-Morgan 1991). Die Konsolidierung ist anfällig für Störungen. So können Proteinsynthesehemmer (Abel et al. 1997), zu Schwierigkeiten in der chemisch-strukturellen Speicherung führen.

1.4.1 Langzeitpotenzierung

Um das Lernen von neuen Inhalten auf zellulärer zentraler Ebene zu gewährleisten, werden neue synaptische Verbindungen und Netzwerke geschaffen. Schon 1894 hatte Cajal postuliert, dass das Gedächtnis durch die Stärkung der Verbindung zwischen existierenden Neuronen gebildet wird, was eine Verbesserung ihrer Übertragungseffektivität zur Folge hat (Cajal

1894). Die Hebbsche Lernregel (1949) besagt außerdem, dass je mehr die axonale Verbindung zweier Neurone genutzt wird, es um so mehr zur Steigerung der Effizienz mindestens einer Zelle bzgl. der Auslösung von Aktionspotentialen bei der jeweils anderen Zelle kommt. Diese Umbauprozesse werden auch als synaptische Plastizität bezeichnet. Darunter versteht man unter anderem die Langzeitpotenzierung (engl.: long-term potentiation, LTP), welche eine Möglichkeit der Gedächtniskonsolidierung darstellt. Dieses Phänomen wurde erstmals von Bliss und Lomo 1973 genauer untersucht (Bliss und Lomo 1973). Seitdem konnte dieser Zusammenhang an glutamatergen Nervenzellen des Hippocampus, des Amygdala, der Regio entorhinalis (Izquierdo und Medina 1997) und anderen corticalen Strukturen beobachtet werden. Die Langzeitpotenzierung wird durch die präsynaptische Glutamatfreisetzung ausgelöst, der Transmitter bindet dann an der postsynaptischen Membran an. Dort stehen verschiedene Rezeptoren zur Verfügung: zum einen der AMPA-Rezeptor (Alpha-Amino-3-Hydroxy-4-Isoxazolpropion-Säure), und zum anderen der NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptor. Durch die Erregung wird ein Aktionspotential (über den Natrium-Kalium Kanal) am AMPA-Rezeptor der postsynaptischen Membran ausgelöst und per Depolarisation weitergeleitet. Der NMDA-Rezeptor ist ebenfalls ein ionotroper Rezeptor, der im Ruhezustand durch ein Magnesium-Ion blockiert ist. Bei einer Depolarisation wird dieser Block entfernt und dadurch der Rezeptor aktiviert. Der NMDA-Rezeptor besitzt nun die Fähigkeit, Calcium Ionen in das Zellinnere zu transportieren. Dieses Ion aktiviert die Proteinkinase C sowie Calcium/Calmodulin-abhängige Kinasen II (Nicoll und Malenka 1999), wodurch die AMPA-Rezeptoren positiv bzgl. der Ansprechbarkeit und der Anzahl beeinflusst werden. Der bisherige Verlauf beschreibt die frühe Langzeitpotenzierung. Kommt es nun erneut zu der Reizpräsentation, der diese frühe LTP ausgelöst hat, setzt eine intrazelluläre Kaskade ein, die eine langfristige Änderung unter anderem der Synapse zur Folge hat (späte LTP). Die LTP läßt sich allerdings durch diverse Faktoren beeinflussen. Zum einen sind die Gene, die die LTP regulieren, Vitamin A abhängig, was in Entwicklungsländern zu Entwicklungsverzögerungen führen kann (Misner et al. 2001). Des Weiteren wirkt sich auch Schlaf positiv auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten aus. Auf hormoneller Ebene hat ein niedriger Kortisolspiegel eine Erhöhung der LTP zur Folge, dies konnte in einem Tierexperiment untersucht werden (Alvarez et al. 2002). Auch Neurotransmitter beeinflussen die Entstehung von LTP, wie zahlreiche Studien, u. a. von Centonze et al. im Jahr 2001 (Centonze et al. 2001), nachgewiesen haben.

1.4.2 Das olfaktorische Gedächtnis

Aufgrund von Evolution und Sozialisation spielt der Geruchssinn nur noch eine untergeordnete Rolle im Leben des Menschen. Dafür hat er eine große Rolle im sinnlichen Erleben eingenommen. Bei Tieren hingegen ist der Geruchssinn z.B. in Bezug auf die Nahrungsaufnahme oder als Schutzfunktion lebensnotwendig. Die Verarbeitung von olfaktorischen Reizen beginnt in der Nasenhaupthöhle bzw. an den Nasenmuscheln, wo der menschliche Körper über Riechepithel verfügt. Es können flüchtige Geruchsmoleküle aufgenommen werden, wenn diese durch das Epithel gelangen, findet eine Transduktion (Wechselwirkung der Moleküle) statt. Die verschiedenen Duftklassen (süßlich, sauer, stechend etc.) unterscheiden sich in der Molekülzusammensetzung. Die peripheren Neurone (Dendriten) enden an der Epitheloberfläche, dort können sie über ihre Rezeptoren Duftstoffe aufnehmen, die Zellkörper dieser primären Sinneszellen liegen im Epithel. Individuelle Riechzellen reagieren auf ein spezifisches Odorans. Die Informationen eines Dendriten werden über das Soma an den zentralen Fortsatz (Axon) weitergegeben, dieser zieht sich durch die Basalmembran und die Siebbeinplatte zum Bulbus olfactorius des zentralen Nervensystems. Dort findet eine synaptische Weitergabe auf Büschel- und Mitralzellen statt, welche als Tractus olfactorius die Information über die Stria olfactoria medialis und lateralis einerseits zum Cortex praepiriformis (Teil des Temporallappens) als auch zum kortikalen Teil des Mandelkerns weitergeben. Am Kortex erfolgt die olfaktorische Diskrimination.

1.4.3 Die Rolle der noradrenergen Rezeptoren bei der Gedächtniskonsolidierung

Noradrenalin wird im menschlichen Körper aus zwei verschiedenen Eiweißen (Phenylalanin, Tyrosin) produziert. Bildungsstätte ist das Nebennierenmark, die postsynaptischen Neurone des Sympathicus und bestimmte Zentren im Gehirn, so zum Beispiel im Locus coeruleus. Eine Vorstufe des Noradrenalins ist das Hormon Dopamin. Der Abbau von Noradrenalin wird enzymatisch eingeleitet oder aber als Botenstoff nach der Ausschüttung in den synaptischen Spalt wieder aufgenommen. Noradrenalin gilt als eines der bedeutendsten Botenstoffe des zentralen Nervensystems und des Sympathicus, d. h. es wirkt anregend auf das Herz-, Kreislaufsystem und steigert die Motivation, Aufmerksamkeit und geistige Leistungsbereitschaft. Die Wirkung entfaltet sich an verschiedenen alpha- und beta-Rezeptoren. Aufgrund der Tatsache, dass wir bei diesen Studien einen alpha-2 Rezeptor

Agonisten verwendet haben, möchte ich im Folgenden näher auf den entsprechenden Rezeptor eingehen. Im Gegensatz zu den Beta-Rezeptoren entfaltet der Transmitter seine Wirkung nicht über Adenylatzyklase, sondern über das Inositoltriphosphat (IP-3)-System. Der alpha-2-Rezeptor kommt im sympathischen Nervensystem ubiquitär vor. Bei Ausschüttung von Noradrenalin wird über diesen Rezeptortyp im Sinne einer retrograden Hemmung die weitere Ausschüttung von Katecholaminen gebremst, was eine überschießende sympathische Reaktion bremst. Bezüglich der Beta-Rezeptoren ist ein eindeutiger Zusammenhang zur Gedächtniskonsolidierung von Sara et al. 1999 (Sara et al. 1999) festgestellt worden. Sie konnten in einem Tierexperiment nachweisen, dass durch Blockade dieser Rezeptoren durch Timolol zwei Stunden nach einer Lernphase, eine entscheidene Einschränkung der Gedächtnisleistung eintritt.

1.4.4 Der Alpha-2-Rezeptor Blocker Clonidin

Als Antihypertensivum wurde Clonidin in den 60er Jahren eingeführt (Kobinger und Walland 1967; Schmitt et al. 1967). Die Stimulation von präsynaptischen Alpha-2-Rezeptoren löst G-Protein- vermittelt eine Wechselwirkung hervor, diese Rezeptoren befinden sich im zentralen Nervensystem unter anderem im Hypothalamus, Nucleus tractus solitarii und im Locus coeruleus. Durch die Ausschüttung von Katecholaminen wird der Agonist unterdrückt, dies führt zur Senkung des Sympathikotonus. Diese sympatholytische Wirkung bewirkt das Absinken von Noradrenalin und Renin (Striebel und Osswald 1983). Clonidin wirkt allerdings auch an den Imidazolrezeptoren der Gefäße, dies führt zu einer Senkung des Gefäßwiderstandes und des Herzzeitvolumens, und damit zu einer Blutdrucksenkung. Kurzfristig kann Clonidin auch postsynaptische Alpha-2-Rezeptoren in der Medulla oblongata stimulieren, was eine initialen vasokonstriktorisches Wirkung auslöst, und damit einen Blutdruckanstieg bewirkt. Wenn nach einer Therapie mit Catapresan R, das Medikament nicht langsam vor Absetzen ausgeschlichen wird, kommt es zu einem Reboundphänomen mit Bluthochdruckphasen. (Scholz und Tonner 2000). Clonidin kann darüber hinaus bei Opiodentzugstherapie eingesetzt werden. In der Ophthalmologie dient es als Lokalthérapeutikum bei Glaukompatienten durch Verbesserung des Kammerwasserabflusses (Scholz und Schwabe, 2000). Clonidin wird schnell resorbiert, die Halbwertszeit beträgt 8,5 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 64 % unverändert renal und zu 20 % biliär (Scholz und Tonner 2000). Die Wirkung setzt nach 1-2 Stunden nach oraler Gabe ein, bei intravenöser Gabe schon nach 10 Minuten. In der Anästhesie wird Catapresan[®] sowohl als Analgetikum als auch als Sedativum eingesetzt. Die dämpfende Komponente läßt

sich auch neurophysiologisch nachweisen. Nach Clonidingabe kommt es vor allem über zentro-parieto-occipitalen Gebieten zu einer Abnahme der Alpha-Aktivität über parieto-occipitalen Regionen (Bischoff et al. 2000). Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben einen Zusammenhang bzgl. der Gabe von Clonidin und der Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses, aber keiner Beeinflussung des Langzeitgedächtnisses bewiesen (Arnsten 1993; Franowicz und Arnsten 1999; Tiplady et al. 2005). Jedoch war dieser Effekt nur dosisabhängig nachweisbar (Coull et al. 1995; Franowicz und Arnsten 1999). Schon Fields et al. stellten 1988 (Fields et al. 1988) die Hypothese auf, dass Korsakoffpatienten im Gegensatz zu gesunden Probanden durch Gabe von Clonidin im Hinblick der Gedächtnisleistung profitieren würden.

1.4.5 Locus coeruleus

Der Locus coeruleus ist ein Teil der Formatio reticularis im Rhombencephalon, der sich durch einen hohen Gehalt an Noradrenalin auszeichnet. Er sitzt im dorsalen Tegmentum im Pons und zieht bis zum vierten Hirnventrikel. Der Locus coeruleus kann in vier Anteile untergliedert werden: ein zentraler, ein anteriorer, ein subcoeruleus und ein posteriorer Nucleus. Seine Funktion liegt in der Steuerung von Orientierung und Aufmerksamkeit (Mair et al. 2005), da die Neuronen in diesen Bereichen mit einer Ausschüttung von Transmittern reagieren, wenn sie stimuliert werden. Diese Tatsache konnte bisher in Tierexperimenten nachgewiesen werden (Gibbs und Summers 2002; Mair et al. 2005). Bei Zerstörung von Anteilen des Locus coeruleus (wie z. B. beim Korsakoff Syndrom) wurde zunächst vermutet, dass dieser Untergang an noradrenergen Zellen die Basis der Amnesie sei (McEntee und Mair 1980). Diese Hypothese konnte allerdings von Halliday et al. 1993 (Halliday et al. 1993) widerlegt werden.

1.5 Schlaf und Gedächtnis

Bereits 1924 konnten Jenkins und Dallenbach (Jenkins und Dallenbach 1924) nachweisen, dass zwischen Schlaf und Gedächtnis ein Zusammenhang besteht. Sie führten deshalb erste Versuche am Menschen durch. Das Ergebnis zeigte, dass diejenigen Probanden, die nach dem Lernen sinnloser Silben schlafen gingen bessere Ergebnisse bei der Abfrage erzielten als diejenigen, die nach dem Lernen wach geblieben waren. Die Begründung für den Erfolg der Gruppe, die schlafen durfte, wurde im Sinne der Interferenztheorie erklärt. Diese sagt aus, dass sich im Schlaf Inhalte besser im Gedächtnis einprägen, weil der Organismus zu dieser Zeit keine neuen Lerninhalte aufnehmen kann, d. h. es kommt zu keiner Interferenz zwischen

gerade aufgenommener und neuer Information. Dafür kann er die vor dem Schlaf erhaltene Inhalte während der Ruhephase `verarbeiten`. Dass der Schlaf allerdings auch aktiv bei der Gedächtnisbildung beteiligt ist, zeigte Karni 1994 (Karni et al. 1994). Er bewies, dass Probanden Aufgaben zum prozeduralen Gedächtnis nach einer Schlafperiode besser lösen konnten als nach einer Wachphase. Schwieriger gestaltet sich die Situation, wenn das deklarative Gedächtnis (z. B. nach Lernen einer Wortpaarliste) getestet werden soll. Bis heute kann nicht belegt werden, dass sich Schlaf positiv auf die Gedächtniskonsolidierung auswirkt. Die Begründung ist vermutlich, dass deklarative Lerninhalte in verschiedenen Regionen des zentralen Nervensystems gespeichert werden. Im Hippocampus werden diese Informationen zunächst zwischengespeichert, dann gelangt der Inhalt entweder weiter ins Langzeitgedächtnis (Neokortex) oder er geht verloren. Dies geschieht innerhalb von Tagen, deshalb bleibt bis heute der Zusammenhang von Schlaf und deklarativem Gedächtnis unklar. Anhand von Tierexperimenten konnte allerdings Mc Naughton (McNaughton 1993) nachweisen, dass sich Schlaf positiv auf das Erlernen einer Aufgabe im deklarativen Gedächtnis auswirkte. Das deklarative Gedächtnis profitiert in der Nacht vor allem von den Tiefschlafphasen, das konnten Barrett und Ekstrand schon 1972 (Ekstrand et al. 1977) nachweisen. Das prozedurale Gedächtnis hingegen steht in engem Zusammenhang mit den REM-Phasen während des Schlafs (Karni et al. 1994). Um letzteres genauer zu untersuchen wurden Versuche durchgeführt, bei denen die Probanden bei Eintritt in die REM-Phase geweckt wurden, um somit einen Entzug dieser Phase zu gewährleisten (Karni et al. 1994). Allerdings führt diese Deprivation zu erheblichen Stress des Organismus, so dass die Ergebnisse zweifelhaft sind (Born und Gais 2001), denn sie können sowohl auf Anstieg der Stresshormone als auch auf Entzug der REM-Phase beruhen. Eine andere Möglichkeit zur Untersuchung der verschiedenen Schlafphasen fanden Ekstrand et al. (Barrett und Ekstrand 1972; Ekstrand et al. 1977). Sie untersuchten den Lerneffekt nach frühem und nach spätem Schlaf. Der frühe Schlaf, slow-wave sleep genannt (SWS), wirkte sich positiv auf das deklarative Gedächtnis (Wortpaare, räumliches Gedächtnis) aus. Während bei verkürzter Tiefschlafphase, aber ausgeprägter REM-Phase die Inhalte des prozeduralen Gedächtniss gefestigt werden (Marshall und Born 2007). Stickgold et al. stellten im Jahr (Stickgold et al. 2000a; Stickgold et al. 2000b) die Hypothese auf, dass der Lernerfolg des deklarativen Gedächtnisses auf der Tiefschlafphase beruht, d. h., dass sowohl der REM-Schlaf als auch der Tiefschlaf für diese Gedächtnisinhalte von Bedeutung sind. Dies konnten auch Gais et al. im Jahre 2000 (Gais et al. 2000) nach einer Versuchsreihe bestätigen. Das bewog Stickgold et al. zu der Vermutung, dass für die Gedächtniskonsolidierung beide

Schlafphasen benötigt werden, also zunächst eine Verarbeitung der Inhalte in der ersten Nachthälfte und deren Vertiefung in der zweiten Nachthälfte. Dieses zweistufige Lernmodell konnte auch 1995 von Giuditta et al. (Giuditta et al. 1995) im Tiermodell nachgewiesen werden.

1.5.1 Schlaf, Gedächtnis und Hormone

Während des Schlafs können Veränderungen körpereigener Hormone beobachtet werden. Das Wachstumshormon (human growth factor, HGH) wird zu Beginn der Schlafperiode vermehrt ausgeschüttet. Diese Periode zeichnet sich durch starken SWS-Schlaf aus, d. h. man kann behaupten, dass das Wachstumshormon mit dieser Schlafphase korreliert (Bierwolf et al. 1997). Darüber hinaus beeinflusst das HGH die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten. Dies konnten Maruff und Falletti im Jahre 2005 (Maruff und Falletti 2005) nachweisen. Allerdings zeigte sich bei einer Meta-Analyse 2006 (Maruff et al. 2006) keine Bestätigung dieser Theorie. Sie stellten fest, dass Probanden mit niedrigen HGH-Werten nicht von einer Behandlung mit HGH-Präparaten profitierten. Ähnliche Ergebnisse hatten auch schon (Gais et al. 2006) gemacht. Sie hemmten die HGH-Freisetzung über Nacht mittels Somatostatin, und konnten nach Gedächtnisübungen keine Veränderung bzgl. der Gedächtnisinhalten aufzeigen. Das beweist jedoch noch nicht, dass das Wachstumshormon nicht von langfristiger Bedeutung bei der Gedächtniskonsolidierung ist. Bei Stress ändert sich die physiologische Ausschüttung des HGH, zu Beginn der Nacht sinkt und am Ende der Nacht steigt der Wert (Born und Fehm 2000). Das Cortisol, das in der Nebennierenrinde produziert wird, folgt bei der Ausschüttung einer zirkadianen Rhythmik. Die höchsten Werte liegen zwischen 5-8 h, sein niedrigster Wert gegen 24h. Das bedeutet, dass in der SWS-Phase sehr niedrige Cortisolspiegel vorliegen. Veränderungen der Ausschüttung von Cortisol über Nacht treten auf, wenn der Organismus Stress (akut oder chronisch) ausgesetzt ist (Born und Fehm 2000). Dann kommt es zu einer Anhebung des Spiegels in der ersten Nachthälfte und zu einem Absinken in der zweiten Nachthälfte (Kern et al. 1995). Dieser Stress hat zur Folge, dass die Gedächtnisbildung gestört wird. Diese Hypothese konnte anhand einiger Studie bewiesen werden (Kirschbaum et al. 1996; Lupien et al. 1998; Plihal und Born 1999b; Plihal et al. 1999). Auch Wagner et al. (Wagner et al. 2005) untersuchten dieses Aspekt. Sie inhibierten die Cortisolsynthese mittels Metyrapone. Nach einer durchschlafenen Nacht stellten sie eine Verschlechterung der deklarativen hippocampusabhängigen Gedächtnisinhalte fest. Jedoch konnte man eine Verbesserung von emotionalen Gedächtnisinhalten, die vom Amygdala beeinflusst werden, beobachten. Weniger gut

erforscht ist das Hormon Vasopressin (VP), in Bezug auf seinen Einfluss auf Konsolidierungsprozesse von Lernmaterial. Es wurde in Tierexperimenten ein Zusammenhang zwischen VP und dem deklarativen Gedächtnis festgestellt (Alescio-Lautier et al. 2000). Gais et al. (Gais et al. 2002) konnten bei ihren Probanden, nach intranasaler Gabe von Vasopressin keinen Einfluss nachweisen. Hier sind die aktuellen Ergebnisse, im Vergleich zu oben genannten beiden Hormonen, noch nicht eindeutig. Es folgt eine Abbildung über die Ausschüttung von Cortisol und HGH während des Wachzustand und im Schlaf.

1.5.2 Schlaf, Gedächtnis und Neurotransmitter

Im Schlaf zeigt sich nicht nur eine Änderung der Hormonaktivität des Körpers, sondern auch eine Änderung der Neurotransmitteraktivität. Einige von ihnen haben zudem auch einen Einfluss auf den Schlafzyklus. dazu gehören Serotonin, Acetylcholin und Noradrenalin. Man geht davon aus, dass diese Transmitter den Schlaf regulieren, wie Mc Carley und Hobson (Hobson et al. 1975) im Modell gezeigt haben. Der Körper gibt im REM-Schlaf vermehrt Acetylcholin frei (Kametani und Kawamura 1990; Marrosu et al. 1995). Hingegen ist die Ausschüttung des Transmitters während des Wachens und des SWS-Schlafs minimal. Diesen Vorgang regeln die Zellen des mesopontinen Tegmentums. Diese These konnte von Gais et al. (Gais und Born 2004) für einen Versuch genutzt werden. Sie wollten den cholinergen Einfluss bei der Gedächtniskonsolidierung von deklarativen Inhalten untersuchen. Ihre Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang zwischen niedrigen Acetylcholinspiegeln (nach Gabe von Cholinesterasehemmer) während des SWS-Schlafs und einer positiven Auswirkung auf die Gedächtnisstabilisierung. Diese Ergebnisse wurden von Rasch et al. (Rasch et al. 2006) vertieft, die eine kombinierte Blockade von sowohl nikotinergen als auch muscarinergen Rezeptoren untersuchten. Die hohen Werte an Acetylcholin wiederum scheinen einen Einfluss auf die Enkodierung von Gedächtnisinhalten zu haben (Hasselmo 1999; Rasch et al. 2006). Hasselmo (Hasselmo 1999) erweitert diese Aussage noch, indem er feststellte, dass die Richtung des Informationsflusses zwischen Hippocampus und Neokortex von der Acetylcholinkonzentration abhängt. Bei hohen Werten des Neurotransmitters besteht eine Hemmung des Transfers durch negative Beeinflussung von Feedbacksynapsen zwischen Hippocampus und Neokortex. Im umgekehrten Fall wird bei niedrigen Spiegeln von Acetylcholin der Transfer möglich und die Konsolidierung beginnt (Hasselmo und Bower

1993).

Die anderen oben genannten Transmitter sind bisher noch nicht ausführlich untersucht worden. Jedoch ist bekannt, dass das Niveau des Noradrenalins aus dem Locus coeruleus in der Wachphase am höchsten, in der REM-Phase kaum vorhanden und im SWS-Schlaf niedriger als im Wachzustand ist. Das Serotonin ist am höchsten in der Wachphase, im SWS-Schlaf zeigt es niedrigere Werte und während des REM-Schlafs ist es minimal vorhanden. Man kann also davon ausgehen, dass sich die jeweiligen Kerngebiete während des Schlafs gegenseitig beeinflussen oder unterdrücken, hingegen zeigen sie im Wachzustand ein einheitliches Bild (s. Abbildung unten).

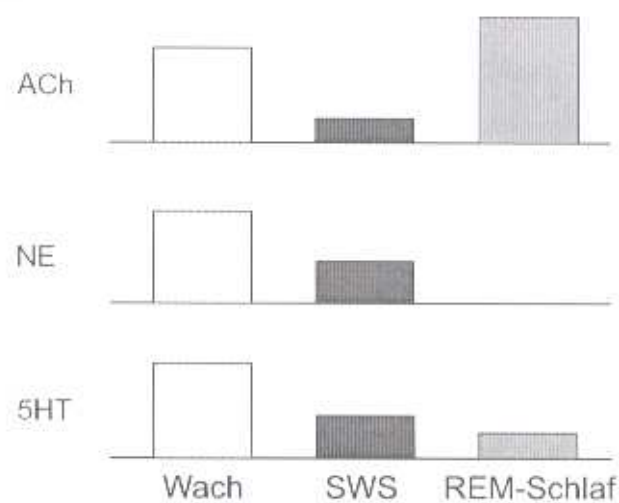


Abb. 3: zu den Niveaus der Transmitter während des Wachzustandes und der einzelnen Schlafphasen. NE und 5-HT weisen im Schlaf niedrigere Niveaus auf im Vergleich zum Wachzustand. ACH zeigt allerdings nur im SWS eine verminderte Aktivität, im REMS und im Wachzustand ist die Aktivität annähernd gleich (nach Hasselmo 1999).

1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Zusammenhang zwischen Gedächtniskonsolidierung und Schlaf untersucht werden. Besonderes Interesse liegt in der Rolle der noradrenergen Strukturen in diesem Kontext. Dazu werden die Alpha-2-Rezeptoren durch Verwendung von Clonidin blockiert. Ähnliche Versuche führten Sara et al. 1999 mit Ratten durch. Nach einer Lernaufgabe (Präsentation verschiedener Geruchsstoffe) erhielten die Tiere eine Timolol-Injektion zur Blockade von Betarezeptoren des noradrenergen Systems entweder nach 5 Minuten, 1, 2, oder 5 Stunden. Die Ergebnisse zeigten eine Beeinträchtigung der Gedächtniskonsolidierung beim Abruf nach 48h für die Gruppe, die nach 2 h das Medikament erhalten hatte. Damit wurde der Verdacht bestätigt, dass vor allem in der späten Phase der Gedächtniskonsolidierung die Rolle der noradrenergen Betarezeptoren bedeutend ist. Schlussfolgernd müsste man davon ausgehen, dass auch die Probanden unserer Experimente nach Gabe des Antihypertensivums schlechtere Ergebnisse erzielen im Vergleich zu der Placebogruppe.

Demnach ist der zentralen Frage nachzugehen, ob Noradrenalin einen signifikanten Einfluss auf die Bildung von Gedächtnisinhalten hat.

2 Material und Methoden:

2.1 Experiment 1 und 2

Wir führten zwei Experimente in dem Schlaflabor der Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durch. Beim ersten wurde der Einfluss des Katecholamins Noradrenalin auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf untersucht. Um diese zu beurteilen wurden verschiedene Lernaufgaben durchgeführt. Das zweite Experiment diente als Wachkontrollestudie. Bei beiden Studien wurde im Rahmen der Versuchsächte eine Infusion mit dem Alpha-2 Agonist Clonidin bzw. mit einer Kochsalzlösung verabreicht, dies erfolgte doppelt verblindet.

2.2 Die Versuchspersonen

Es wurden pro Studie jeweils 14 männliche gesunde Probanden im Alter zwischen 18-35 Jahren (Mittelwert: 25,69 +/- 1,34) eingeschlossen. Die Bedingungen für die Teilnahme waren ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus, d.h. eine Schlafdauer von 7-9 h und keine Schichtarbeit in den letzten 6 Wochen vor den Versuchen. Ein Fehlen von kardiovaskulären Erkrankungen und Allergien galt als Einschlusskriterium. Regelmäßige Medikamenteneinnahme und Konsum von Nikotin führten zum Ausschluss aus der Studie, auch wurden Frauen aufgrund zyklusbedingter Veränderungen des Hormonspiegels (ACTH, Cortisol, GH, Katecholamine) ausgeschlossen. Vor Beginn der Experimente wurden alle Probanden körperlich untersucht und eine Anamnese der Vorerkrankungen und Lebensgewohnheiten erhoben. Darüber hinaus wurde bei allen teilnehmenden Versuchspersonen ein Elektrokardiogramm geschrieben um Herzerkrankungen auszuschliessen. Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich über den Ablauf der Studie aufgeklärt und erhielten Informationen über das Medikament, was verabreicht werden sollte. Die Probanden gaben eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Die Durchführung der Versuche wurden von der Ethikkommission der Universität Lübeck genehmigt.

2.3 Der Versuchsablauf

2.3.1 Experiment 1

Der Ablauf von Experiment 1 unterscheidet sich von Experiment 2 nur dadurch, dass die Probanden in Experiment 1 in der ersten Versuchsnacht 3 Stunden und die in Experiment 2 gar nicht schliefen. Da es sonst keine Unterschiede im Versuchsablauf gab, beschränkt sich die Beschreibung auf Experiment 1. Die Probanden absolvierten jeweils eine Eingewöhnungsnacht und zwei Versuchsnächte. Erstere diente dazu, die Bedingungen im Schlaflabor inklusive der Elektroenzephalogrammmableitungen kennen zu lernen. Die Versuchsnächte lagen mindestens 4 Wochen auseinander, um eine Beeinflussung der zweiten Nacht durch die erste auszuschließen. Die Schlafdauer betrug in beiden Nächten 3 Stunden. In der Eingewöhnungsnacht gingen die Probanden um 23 Uhr ins Bett und wurden nach 8 Stunden Schlafdauer geweckt. Die Versuchsnächte begannen jeweils gegen 21 h. Den Anfang der 1,5 stündigen Lernphase machte die 1. Präsentation von 6 verschiedenen Gerüchen. Im Anschluss folgte eine Aufgabe zum räumlichen Gedächtnis mittels eines virtuellen Labyrinths. Die dritte Aufgabe bestand darin, sich verbundene Wortpaare, die über den PC für jeweils 3 Sekunden präsentiert wurden, zu merken. Zuletzt wurden noch einmal die 6 Gerüche zur erneuten Beurteilung präsentiert. Danach erhielten alle Probanden eine Venenverweilkanüle am Unterarm oder am Handrücken. Über diese erfolgten die Blutentnahmen zur Bestimmung von ACTH, Cortisol, GH, Noradrenalin und Adrenalin. Mittels eines Infusionssystems (Co DAN medizinische Geräte GmbH und Co KG, Lehnsahn) wurde eine NaCl-Infusion (Natriumchlorid- Infusionslösung 154, Berlin-Chemie, Pfullingen) angeschlossen, um eine Thrombosierung der Venenverweilkanüle zu vermeiden. Nun erfolgte die Befestigung der Elektroden zur polysomnographischen Aufzeichnung. Anschließend schliefen die Probanden für 3 h. Um zu vermeiden, dass die Kanüle im Schlaf stört, wurde sie mit einem Mullverband umwickelt. Die Probanden erhielten in den Versuchsnächten jeweils einmal 50 ml 0,9%-ige Natriumchloridlösung (Placebo) bzw. 150 Mikrogramm Wirkstoff gelöst in 49 ml Natriumchloridlösung. Die Infusion wurde über den Perfusor (Braun Perfusor, Melsungen) mit einer Geschwindigkeit von 99 ml pro Stunde verabreicht. Zur Überwachung wurde eine Infrarotkamera im Schlafraum angebracht. Nach 3 Stunden wurden die Probanden geweckt, falls sie sich jedoch im Tiefschlaf oder dem REM-Schlaf befanden, wurde das Ende dieser Phase abgewartet. Gegen 7 Uhr morgens endete die Versuchsnacht im Labor und die Probanden konnten nach Hause gehen. Sie mussten sich jedoch bis zum darauf folgenden

Abend wach halten. Um dies zu überprüfen erhielt jeder Proband eine `Actiwatch`, die alle Bewegungen registriert und speichert. Am Abend konnte so bei Erscheinen des Probanden im Labor vom Versuchsleiter überprüft werden, ob der Patient sich an die Richtlinie, nicht zu schlafen, gehalten hatte. Außerdem waren die Probanden instruiert, weder koffeinhaltige Getränke zu sich zu nehmen, noch intensiv zu lernen. Die nächste Aufgabe bestand darin sich in dem Labyrinth vom Vorabend zurechtzufinden. Anschließend wurde das erste Wort der Wortpaare präsentiert und musste um das zweite ergänzt werden. Nach der sechsten Blutentnahme am Ende der Abrufphase, wurden die Teilnehmer um eine Einschätzung gebeten, ob sie in der Nacht zuvor Clonidin oder Placebo erhalten haben.

3. Überblick über den Versuchsablauf des Experiment 1

21 h	Eintreffen der Probanden im Labor, Beantwortung eventueller Fragen und Instruktion bzgl. des Versuchsablaufes
21.30 h	1. Geruchspräsentation
21.45 h	Aufgabe zum räumlichen Gedächtnis
22.00 h	Präsentation der Wortpaare am PC
22.15 h	2. Geruchspräsentation
22.30 h	Legen einer Venenverweilkanüle und 1. Blutentnahme, Blutdruck- und Pulsmessung
22.45 h	Befestigung der Elektroden
23.00 h	Probanden gehen zu Bett, Infusionsgabe und 2. Blutentnahme, während der Schlafphase stündlich Blutentnahme
ca. 2 h	Wecken der Probanden; Anlegen eines Aktimeters (`Actiwatch`)

darauf folgender Abend:

17 h	Eintreffen der Probanden im Labor
17.15 h	Auswertung der `Actiwatch` am PC, 6. Blutentnahme, Blutdruck- und Pulskontrolle
17.30 h	Geruchspräsentation und Beurteilung durch Probanden
17.45 h	Abruf der Aufgabe zum räumlichen Gedächtnis
18.00 h	Wortpaarabfrage

2.3.2 Experiment 2

3. Überblick über den Versuchsablauf des Experiment 2

21 h	Eintreffen der Probanden im Labor
21.15 h	1. Geruchspräsentation
21.30 h	Aufgabe zum räumlichen Gedächtnis
21.45 h	Präsentation der Wortpaare am PC
22.00 h	2. Geruchspräsentation
22.15 h	Legen einer Venenverweilkanüle, 1. Blutentnahme, 1. Kontrolle von Puls und Blutdruck
22.30 h	Infusionsgabe
22.45 h	2. Blutentnahme und Kontrolle der Vitalzeichen
23.15 h	3. Blutentnahme und Kontrolle von Puls und Blutdruck (ab jetzt stündlich, insgesamt 5-mal)

Die Probanden des 2.Experiment durften nicht schlafen, sie blieben bis am Morgen um 7h im Labor. Dann erhielten auch sie eine `Actiwatch`, und mussten den Tag über wach bleiben. darauf folgender Abend :

17 h	Eintreffen der Probanden im Labor
17.15 h	Auswertung der `Actiwatch` am PC, 6. Blutentnahme, Blutdruck- und Pulskontrolle
17.30 h	Geruchspräsentation und Beurteilung durch Probanden
17.45 h	Abruf der Aufgabe zum räumlichen Gedächtnis
18.00 h	Wortpaarabfrage

2.4 Gedächtnisaufgaben

2.4.1 Geruch

Jedem Probanden wurden im Rahmen der ersten Gedächtnisaufgabe 6 Gerüche demonstriert, welche er sich einprägen und später wieder erkennen sollte. Die Auswahl erfolgte randomisiert aus 24 verschiedenen Proben (Geruchsliste s. Anhang), die sich in ihrer chemischen Zusammensetzung unterschieden, aber die gleiche Geruchsintensität aufwiesen. Die Geruchsproben befanden sich in kleinen Flaschen, welche außerhalb der Versuche im Kühlschrank gelagert wurden. Für jeweils 20 Sekunden wurden die Proben präsentiert. Nach jedem Geruchsstoff musste der Versuchsteilnehmer eine Bewertung anhand der Kriterien `unbekannt` und `unterscheidbar` abgeben. Zum Abschluss der ersten Lernphase erfolgte die erneute Präsentation der 6 Gerüche in anderer Reihenfolge, jedoch mit der Bewertung nach dem gleichen Schema. Die Abrufphase am nächsten Abend begann um 17h mit der Geruchsaufgabe. Dem Probanden wurden die 6 Gerüche des Vorabends und 6 neue Gerüche (Distraktoren) präsentiert. Die Durchführung erfolgte wie oben erläutert, allerdings musste der Proband zunächst so schnell wie möglich eine Angabe darüber machen, ob der Geruch vom Vorabend bekannt oder neu war. Die Sekunden bis zur Einschätzung wurden notiert.

2.4.2 Labyrinth

In dieser Aufgabe wurde das räumliche Gedächtnis überprüft. Der Proband wurde 3-mal für je 5 Minuten in einem virtuellen Labyrinth an einer Landmarke ausgesetzt, um von dort den Weg zu den zwei anderen Landmarken zu finden. Dabei sollte er versuchen, sich die Umgebung und die verschiedenen Wege einzuprägen. Um sich fortzubewegen durften die Probanden nur die Pfeiltaste der Tastatur benutzen. Für jede Versuchsnacht gab es einen anderen Level mit verschiedenen Labyrinth. Am nächsten Abend sollten die Probanden schnellstmöglich von einer vorgegeben Landmarke zu einer anderen vorgegebenen Landmarke finden. Nach einem vorgegebenen Schema musste der Weg von Landmarke 3 zu 2, von 2 zu 1 und von 3 zu 1 gefunden werden. Dieses Schema wurde 3 mal durchgeführt und die jeweilig benötigte Zeit festgehalten.

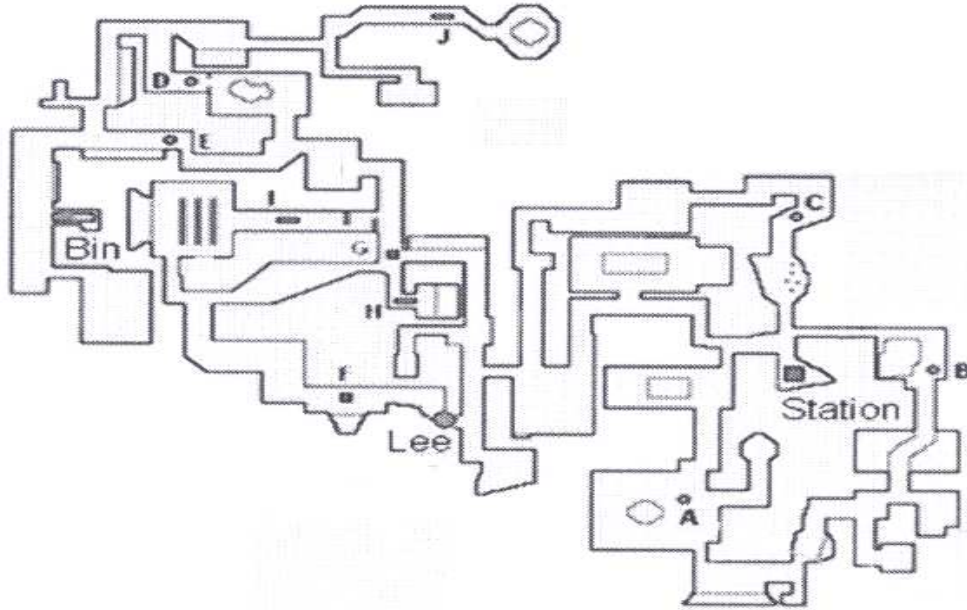


Abb. 4: Das virtuelle Labyrinth mit den 3 Landmarken (nach (Rauchs et al. 2008)).

2.4.3 Wortpaare

In dieser Gedächtnisaufgabe wurden über einen PC semantisch verbundene Wortpaare präsentiert. Insgesamt wurden im 1. Durchlauf 40 Paare dargeboten, die einzeln 5 Sekunden eingeblendet wurden. Im 2. Durchlauf wurde dann nur noch jeweils das erste Wort der Paare für den gleichen Zeitraum vorgegeben, und der Proband wurde aufgefordert das zweite zu nennen. Es mussten mindestens 24 richtige Antworten gegeben werden, ansonsten wurde der gesamte Vorgang inklusive der Präsentation der Wortpaare wiederholt. Am nächsten Abend wurde im Rahmen des Abrufes der Gedächtnisaufgaben wiederum nur der erste Teil der Wortpaare via PC demonstriert und das zweite musste genannt werden.

2.5 Der Schlaffragebogen

Der Schlaffragebogen wurde den Probanden vor dem Schlafen und nach dem Aufstehen vorgelegt. Sie wurden aufgefordert ihren derzeitigen Gefühlszustand zu beschreiben. Es wurden folgende Adjektive vorgegeben: schläfrig, aktiviert, angespannt, müde, gelangweilt, motiviert und konzentriert vorgegeben. Nach einer 5-teiligen Einteilung von `gar nicht` bis `sehr` musste dazu jeweils eine Einschätzung erfolgen. Am nächsten Morgen musste die Schlafphase anhand der vorgegebenen Kategorien („gut - schlecht“, „tief - leicht“, „entspannt - angespannt“ und „ruhig - unruhig“) beschrieben werden. Des Weiteren wurden eventuelle

Wachphasen oder den Schlaf beeinflussende Faktoren erfragt. Dieser Fragebogen wurde nur von den Probanden des ersten Experimentes ausgefüllt.

2.6 Clonidin

Für die Versuche wurde das Medikament Clonidinhydrochlorid (Catapresan[®], 150 Mikrogramm, entspricht einer 1 ml-Ampulle) in jeweils einer Versuchsnacht verabreicht. Es wurde mit 49 ml NaCl verdünnt und über einen Perfusor infundiert. Die Randomisierung erfolgte doppelt verblindet. In der Nacht in der keine Substanz verabreicht wurde erhielten die Patienten 50 ml Kochsalzlösung via Perfusor (cross-over Design).

2.7 Die Polysomnographische Schlafregistrierung

Für die Probanden des Experiment 1 musste zur Schlafüberwachung ein Elektroenzephalogramm abgeleitet werden. Die Registrierung der Hirnströme erfolgte mit dem EEG-Gerät (Neurofax Nikon Kohden). Die Aufzeichnung erfolgte digital. Die Elektroden wurden hierfür über der zentralen Kortexregion (C3/4) angebracht. Die Referenzableitung wurde am Nasenflügel geklebt. Des Weiteren wurden 3 Elektroden zur Ableitung eines Elektrookulogramms (EOG) angebracht. Um das Elektromyogramm (EMG) zu registrieren wurden zwei Ableitungen im Bereich des linken und rechten Foramen mentale fixiert. Auf der Stirn erfolgte die Ableitung der Erdung. Der Herzrhythmus wurde mittels zweier kardiographischer Elektroden im Bereich der linken Brust überwacht. Die Auswertung des EEG erfolgte im Anschluss nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968).

2.8 Blutentnahmen und Hormonbestimmung

Die erste Blutentnahme wurde kurz vor der Infusionsgabe, die zweite ein halbe Stunde später durchgeführt. Die folgenden drei Entnahmen erfolgten dann stündlich und die sechste am Abend des Folgetages. Vor den einzelnen Blutentnahmen wurden zunächst 10 ml abgenommen und verworfen. Über einen Dreiwegehahn wurden pro Abnahme jeweils 2 Serummonovetten (S-Monovette, 9 ml, Sarstedt, Nümbrecht; Inhalt: Granulat, Gerinnungsaktivator) zur Cortisolbestimmung mit 4 ml, eine EDTA Monovette (S-Monovette[®], 2,7 ml, KE, Sarstedt, Nümbrecht; Inhalt: Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure) mit 1,5 ml Blut befüllt. Für die Katecholamine wurde eine besondere Monovette (Clin Rep[®], Sampling

System for Catecholamines in Plasma, Chemical + Instrument GmbH Labortechnik München) verwendet. Zur Glucosebestimmung wurde mittels einer 2 ml Spritze ein kleiner Blutstropfen abgezogen. Um eine Thrombosierung zu vermeiden, wurde anschließend das Schlauchsystem über die laufende Infusion gespült. Danach wurden die Serum- und EDTA-Monovetten zentrifugiert (4000 Umdrehungen/min, 6 Grad, 5 Minuten). Das Katecholaminröhrchen wurde erst nach 10-minütiger Lagerung im Kühlschrank mit 2000 Umdrehungen/min bei 6 Grad für 10 Minuten zentrifugiert. Die Überstände wurden abpipettiert und tiefgefroren. Um das Cortisol zu bestimmen erfolgte eine Analyse mit einem Enzymimmunessay (DSL-10-200 Active TM `Diagnostic Systems Laboratories`, Sinsheim). Die Nachweisgrenze lag bei 0,05 ng/ml. ACTH wurde durch dem immunoluminometrischen Assay (ILMA) bestimmt (LUMItest[®], Brahms, Diagnostika GmbH, Berlin). Die analytische Nachweisgrenze lag bei 1,0 pg/ml. Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wurden per standardisiertem Verfahren mit einer high-pressure-liquid-chromatographie (Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie, HPLC) erfasst. Die Nachweisgrenze lag hier bei 15 pg/ml. Um die Höhe des Blutzuckerspiegels zu bestimmen wurde das System `Hemocue AB`, Ängelholm Schweden verwendet.

2.9 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Resultate der Geruchsaufgabe wurden die korrekten Antworten in der Schlafgruppe zwischen den Gruppen Clonidin und Placebo verglichen. Die Schlaf-Parameter wurden mit einem t-Test für abhängige Stichproben (Paarvergleichstest) ausgewertet. Die Hormonwerte (Cortisol, ACTH, Noradrenalin und Glucose) wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit den Faktoren Zeitpunkt x Substanz (Clonidin versus Placebo) durchgeführt. Ein nach Greenhouse-Geiser korrigierter p-Wert der Interaktion von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Geruchsaufgabe

Bei den Ergebnissen der Geruchsaufgabe wurden zunächst die Einschätzungen der Intensität ausgewertet. Es zeigte sich, dass es sich um mittelmäßig intensiv riechende Stoffe handelte, der Durchschnitt lag bei $2,1 \pm 0,05$ auf einer Skala von 0-4. Der Angenehmheitsgrad der Stoffe lag bei $0,3 \pm 0,06$. Probanden, die schlafen konnten, zeigten signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zu der Probandengruppe, die wach bleiben musste (Schlafgruppe: $10,2 \pm 0,5$, Wachgruppe: $8,6 \pm 0,7$, $p < 0,05$ (siehe Abb. 4.)). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass für Geruchsaufgaben die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf unterstützt wird. Bei Gabe von Clonidin während des Schlafs wurden die Ergebnisse bei Wiedererkennen der Geruchsstoffe schlechter im Vergleich zu der Gruppe, die Placebo infundiert bekam (Clonidin: $8,4 \pm 0,4$, Placebo: $10,2 \pm 0,5$, $p < 0,01$). Außerdem zeigte sich unter Placebo eine vermehrte Sicherheit bei Einschätzung der Geruchsstoffe (Clonidin: $2,1 \pm 0,14$, Placebo: $2,5 \pm 0,2$), dies war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,15$). Wenn die Probanden Clonidin erhielten, aber nicht schliefen, dann zeigte sich kein Effekt auf die Gedächtnisleistung (Clonidin: $8,5 \pm 0,4$, Placebo: $8,6 \pm 0,7$, $p = 0,75$). Es lässt sich aber zusammenfassend sagen, dass die Hemmung der Noradrenalinausschüttung einen negativen Effekt auf die Gedächtniskonsolidierung von Geruchsaufgaben hat.

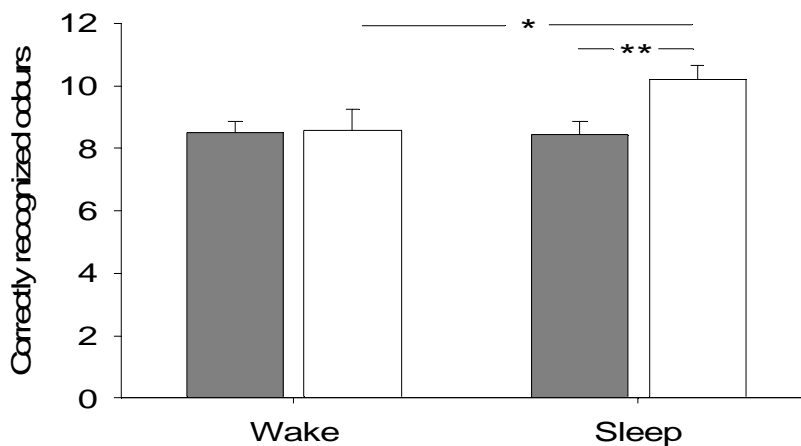


Abb. 5: Darstellung der korrekten Antworten zur Geruchsaufgabe in der Schlaf- und Wachgruppe nach Placebo- (weiße Balken) und Clonidingabe (graue Balken).

3.2 Blutdruckentwicklung

Unter Placebobedingungen war der Blutdruck durchschnittlich niedriger in der Schlafphase als in der Wachphase (systolischer Blutdruck Schlafgruppe: 114 +/- 1,8, Wachgruppe: 126 +/- 2,9; diastolischer Blutdruck: Schlafgruppe: 65 +/- 1,0, Wachgruppe: 80 +/- 2,6; P-Wert bei beiden < 0,01, siehe Abb. 5.). Während der Wachphase senkte Clonidin den Blutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch in der Zeit zwischen 120-210 Minuten nach der Infusion (systolischer Blutdruck unter Clonidin: 116 +/- 2,0, Placebo: 126 +/- 2,9; diastolischer Blutdruck unter Clonidin: 74 +/- 1,6, Placebo: 80 +/- 2,6; bei beiden $p < 0,01$ (siehe Abb. 5.). Bei der Schlafgruppe zeigte sich ein geringerer Abfall des Blutdrucks unter Clonidin (systolischer Blutdruck: 113 +/- 2,7; diastolischer Blutdruck: 65 +/- 1,5; $p > 0,75$) im Vergleich zur Placebogruppe (systolischer Blutdruck: 114 +/- 1,8; diastolischer Blutdruck: 65 +/- 1,0; $p > 0,75$).

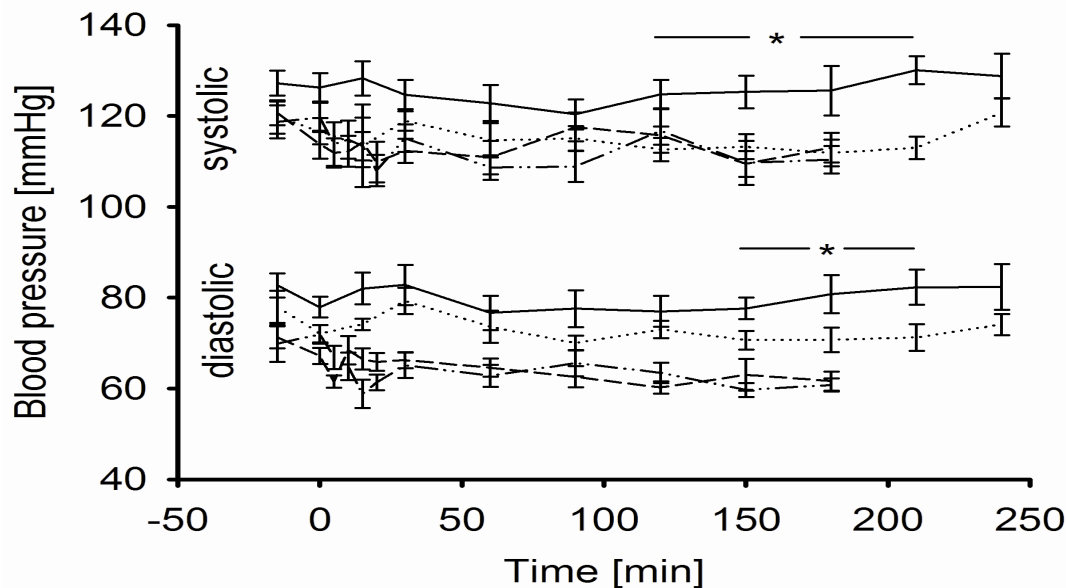


Abb. 6. : Die Blutdruckentwicklung vor und nach Gabe des Alpha-2-Rezeptor Agonisten Clonidin. Darstellung der Blutdruckentwicklung (MW +/- SEM) im Verlauf der Nacht unter Clonidin (gepunktete Linie) und Placebo (durchgezogene Linie) in der Wachgruppe. Zwischen 120 und 210 Minuten nach Substanzgabe zeigt sich ein Abfallen des Blutdrucks unter Clonidingabe. In der Schlafgruppe hat Clonidin (gestrichelt-gepunktete Linie) keinen Effekt im Vergleich zur Placebogruppe (gestrichelte Linie). *: $p < 0,05$ für paarweise Vergleiche der Werte zu bestimmten Zeitpunkten.

3.3 Hormonwerte

3.3.1 Noradrenalin

Die Noradrenalinwerte waren in der Wachgruppe höher als in der Schlafgruppe nach Placebogabe (Schlafgruppe: 97,5 +/- 9,5 pg/ml, Wachgruppe: 295,6 +/- 45,2 pg/ml; $p < 0,001$; siehe Abb. 6.). Nach Gabe des Alpha-2-Rezeptorblockers sanken die Werte des Noradrenalin in der Schlafgruppe signifikant (im Zeitraum zwischen 15-130 min.) im Vergleich zu der Schlafgruppe, die Placebo erhalten hatte (Clonidin: 70,1 +/- 6,7 pg/ml, Placebo: 97,5 +/- 9,5 pg/ml; $p < 0,05$). Auch in der Wachgruppe konnte eine deutlich Abnahme der Noradrenalinlevels im Vergleich zur Placebogruppe gesehen werden (Clonidin: 240,5 +/- 27,5 pg/ml, Placebo: 295,6 +/- 45,2 pg/ml; $p > 0,30$). Während der Lernphase zeigten sich keine Unterschiede in den Hormonwerten in der Schlaf- oder Wachgruppe ($p > 0,6$).

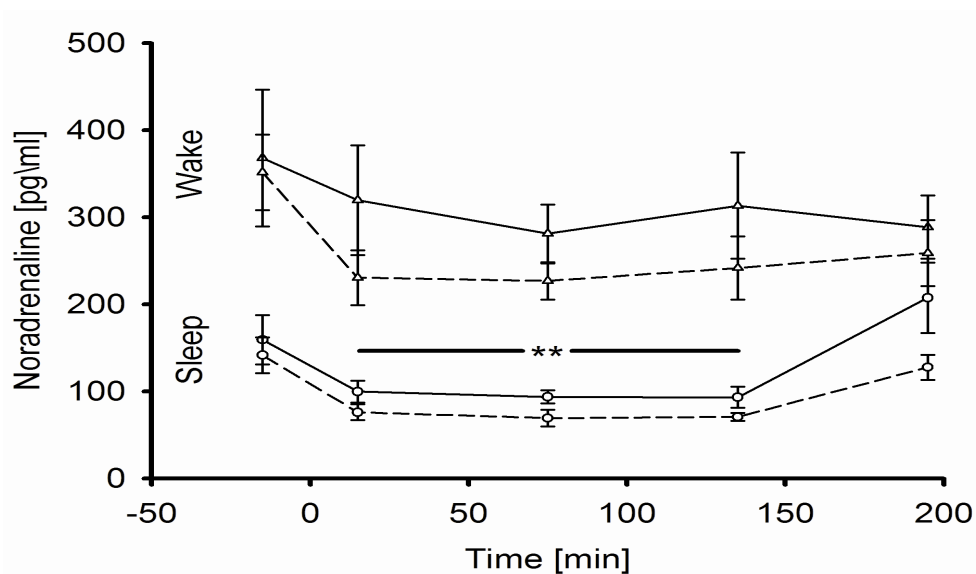


Abb. 6: Darstellung der Noradrenalinwerte (MW +/- SEM) im Verlauf der Nacht in der Placebogruppe (durchgezogene Linie) und der Clonidingruppe (gestrichelte Linie). In der Wachgruppe (Dreiecke) zeigt sich ein deutliches Absinken der Hormonkonzentration nach Gabe des Alpha-2-Rezeptor Agonisten. Signifikante Werte können unter Schlafbedingungen nach Clonidingabe im Zeitraum zwischen 15 und 135 Minuten nach Substanzgabe beobachtet werden.

3.3.2 Cortisol/Glucose/GH Wachgruppe

Der Verlauf der Cortisolwerte entspricht dem physiologischen Nachtprofil der Ausschüttung dieses Hormons. Die Werte fallen in der Nacht zunächst vom Ausgangswert ab, um dann in den frühen Morgenstunden wieder anzusteigen (s. Abb. 7.).

Cortisol µg/dl	P1	P2	P3	P4	P5	P6	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Mean	5,77	6,85	6,66	4,98	7,30	9,81	7,89	6,07	6,85	5,21	7,08	11,18
SEM	1,77	1,90	1,67	0,89	1,52	0,92	1,98	1,04	1,44	1,01	1,19	1,33

Abb. 7.: Darstellung der Cortisolkonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo.

Die Werte des Wachstumshormons GH (Abb. 8.) zeigen in der Placebogruppe abfallende Konzentrationen nach der ersten Messung. Bis zum letzten Bestimmungszeitraum steigen die Werte nicht mehr bis zum Ausgangsniveau. In der Clonidgruppe wird ein schwankender Verlauf über die Nacht beobachtet. Die Ausgangswerte liegen unter denen der letzten Bestimmung.

GH ng/µl	P1	P2	P3	P4	P5	P6	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Mean	1,17	0,54	0,32	0,28	0,19	0,55	0,62	1,61	0,75	0,99	1,21	1,20
SEM	0,54	0,23	0,19	0,10	0,06	0,27	0,24	0,47	0,47	0,84	0,57	0,61

Abb. 8.: Darstellung der GH-Konzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo.

Die Bestimmung der Glucosekonzentration zeigt im Vergleich der Mittelwerte im Nachtprofil unter Placebo einen tendenziell steigenden Verlauf. Die letzten Werte liegen nur knapp unter den Ausgangswerten (s. Abb. 9.). Unter Clonidingabe sinken die Blutzuckerkonzentrationen kontinuierlich während der Nacht ab, dies entspricht dem dem physiologischen Verlauf.

Glucose mg/dl	P1	P2	P3	P4	P5	P6	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Mean	78,86	94,93	94,64	80,93	80,43	78,07	100,36	99,43	85,14	63,93	68,64	77,07
SEM	3,63	5,39	3,73	3,81	3,97	5,80	8,04	10,46	8,14	8,01	6,88	5,54

Abb. 9: Darstellung der Glucosekonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo.

3.3.3 Schlafgruppe

In der Schlafgruppe zeigt sich bei Auswertung der Cortisolwerte sowohl in der Clonidin- als auch in der Placebogruppe ein physiologisches Schema (s. Abb. 10.). Im direkten Vergleich kein Effekt des Clonidins ($p=0,97$). Der Verlauf über die Messzeitpunkte unterscheidet sich nicht für die beiden Gruppen ($p=0,71$).

Cortisol µg/dl	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
Mean	5,83	2,32	2,09	3,39	8,81	7,20	2,89	2,03	2,56	7,60
SEM	2,07	0,40	0,41	1,11	1,91	1,22	0,35	0,24	0,36	1,19

Abb. 10.: Darstellung der Cortisolkonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo. Die Hormonkonzentrationen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen Clonidin versus Placebo.

Die GH-Werte steigen in beiden Gruppen in der Nacht an (s. Abb. 11.). Das Clonidin hat keinen signifikanten Einfluss auf die GH-Werte ($p=0,23$). Der Verlauf über über die Zeit unterscheidet sich nicht in der Placebo- und Clonidingruppe ($p=0,76$).

GH ng/µl	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
Mean	1,64	4,20	5,38	1,84	1,14	4,15	5,36	6,12	2,87	1,09
SEM	0,68	1,31	1,25	0,65	0,50	1,99	2,22	2,28	1,16	0,36

Abb. 11.: Darstellung der GH-Konzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo. Die Hormonkonzentrationen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen Clonidin versus Placebo.

Die Glucosekonzentrationen (s. Abb. 12.) sinken über Nacht sowohl in der Clonidin- als auch in der Placebogruppe. Im Vergleich der beiden Bedingungen Clonidin und Placebo finden sich keine signifikanten Unterschiede. Der Verlauf der Werte unterscheidet sich für beide Gruppen nicht ($p=0,89$).

Glucose mg/dl	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
Mean	86,13	90,00	84,83	87,00	85,50	94,50	95,63	93,67	93,86	87,25
SEM	7,80	4,64	7,08	2,73	4,13	3,99	3,63	4,22	3,14	1,65

Abb. 12.: Darstellung der Glucosekonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo. Die Hormonkonzentrationen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen Clonidin versus Placebo.

3.4 Ergebnisse der Wortpaaraufgabe

3.4.1 Wachgruppe

Das Ergebnis der deklarativen Gedächtnisaufgabe zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,2$) zwischen der Placebo- und der Substanzgruppe (s. Abb. 13., Tab. 1.).

Wortpaare	Worte	Abruf	Worte	Abruf	Diff Plac	Diff Clon
	Placebo	Placebo	Clonidin	Clonidin		
Mean	31,50	30,57	32,29	32,86	-0,93	0,57
SEM	1,07	1,07	1,16	1,09	0,76	0,84

Abb. 13.: Darstellung der Cortisolkonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo. Die Hormonkonzentrationen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen Clonidin versus Placebo.

Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben (Paarvergleichstest)		
	Variable 1	Variable 2
Mittelwert	0,92857143	0,57142857
Varianz	8,07142857	9,95604396
Beobachtungen	14	14
Pearson Korrelation	0,02942058	
Hypothetische Differenz der Mittelwerte	0	
Freiheitsgrade (df)	13	
t-Statistik	1,34164079	
P(T<=t) einseitig	0,10133955	
Kritischer t-Wert bei einseitigem t-Test	1,77093338	
P(T<=t) zweiseitig	0,20267911	
Kritischer t-Wert bei zweiseitigem t-Test	2,16036865	

Tab. 1: t-Test für abhängige Stichproben (Paarvergleichstest) der Wortpaaraufgabe. Zwischen den beiden Untersuchungsbedingungen Clonidin versus Placebo zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

3.4.2 Schlafgruppe

Die Ergebnisse (s. Abb. 14., Tab.2.) der deklarativen Gedächtnisaufgabe in der Schlafgruppe zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Placebo- und der Substanzgruppe ($p > 0,25$).

Wortpaare

	Worte	Abruf	Worte	Abruf		
	Clonidin	Clonidin	Placebo	Placebo	Diff Clon	Diff Plac
Mean	31,28	32,77	33,08	33,83	1,49	0,75
SEM	1,52	1,42	1,18	0,95	0,94	0,91

Abb. 14.: Darstellung der Cortisolkonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo. Die Hormonkonzentrationen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen Clonidin versus Placebo.

Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben (Paarvergleichstest)		
	Variable 1	Variable 2
Mittelwert	1,49309665	0,75147929
Varianz	11,3890153	10,7644515
Beobachtungen	13	13
Pearson Korrelation	0,76912961	
Hypothetische Differenz der Mittelwerte	0	
Freiheitsgrade (df)	12	
t-Statistik	1,1815694	
P(T<=t) einseitig	0,13013178	
Kritischer t-Wert bei einseitigem t-Test	1,78228755	
P(T<=t) zweiseitig	0,26026356	
Kritischer t-Wert bei zweiseitigem t-Test	2,17881283	

Tab. 2: t-Test für abhängige Stichproben (Paarvergleichstest) der Wortpaaraufgabe. Zwischen den beiden Untersuchungsbedingungen Clonidin versus Placebo zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

3.5 Schlafstadien

Bei Auswertung der EEG-Aufzeichnung fiel eine signifikante Reduktion des REM-Schlafs in der Gruppe auf, die zuvor Clonidin erhalten hatte (Clonidin: 6,0 +/- 1,6 %, Placebo: 8,8 +/- 1,7 %; $p < 0,05$ (s. Abb. 15.). Ansonsten gab es keine Unterschiede in der Placebo- oder Substanzgruppe bzgl. der Schlafstadien.

	Study 1 (3 h sleep)		
	Clonidin	Placebo	
Wach	1.1 ± 0.4 %	1.2 ± 0.5 %	
S1	8.4 ± 2.4 %	7.9 ± 2.2 %	
S2	51.6 ± 2.7 %	49.5 ± 2.9 %	
SWS	32.9 ± 3.2 %	32.5 ± 3.4 %	
REM	6.0 ± 1.6 %	8.8 ± 1.7 %	*
Total Sleep Time	199.1 ± 4.5 min	197.2 ± 4.8 min	

Abb. 15.: Dauer der Schlafstadien in Minuten (MW +/- SEM) unter Clonidin- und Placebogabe. Es zeigen sich signifikant kürzere Werte beim REMS nach Clonidingabe. *: $p < .05$; **: $p < .01$; ***: $p < .001$

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen des Alpha-2-Rezeptor Agonisten Clonidin auf die Gedächtnisbildung untersucht. Dabei zeigten sich Unterschiede in den Ergebnissen nach Clonidin- und Placebogabe. Im Besonderen konnte in der Geruchsaufgabe nachgewiesen werden, dass die Probanden (Schlafgruppe), die Clonidin erhielten signifikant schlechtere Ergebnisse erzielten als die Probanden, denen Placebo verabreicht worden war. Demzufolge ist davon auszugehen, dass Noradrenalin bei der Gedächtnisbildung und bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten eine wichtige Rolle spielt. Man kann davon ausgehen, dass eine Erhöhung der Noradrenalinaktivität, z.B. durch Gabe eines Noradrenalin-Reuptakehemmers, zu einer Verbesserung des olfaktorischen Gedächtnisses führt.

Ein Einfluss von Adrenergen Rezeptoren auf die Gedächtniskonsolidierung wurde in der Vergangenheit in der Literatur von McGaugh und Roozendaal (McGaugh und Roozendaal 2002) beschrieben. Sie zeigten einen modulierenden Einfluss von Epinephrin und Cortisol auf die Ausbildung des Langzeitgedächtnisses. Sara et al. (Sara et al. 1999) untersuchten den Einfluss von Beta-Adrenergen- Rezeptoren und deren Einfluss auf die späte Phase der Gedächtniskonsolidierung in einem Tierexperiment, sie postulierten ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen vermehrter Noradrenalinaktivität und Gedächtniskonsolidierung für Geruchsaufgaben. Im Unterschied zu unseren Studien handelte es sich allerdings nicht um eine Schlafstudie, so dass die Komponente Schlaf, die wiederum Auswirkungen auf Gedächtniskonsolidierung hat (s.u.) ausgeklammert wird. Außerdem ist bisher unklar, ob eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen möglich ist. Die Blockade von Beta-Adrenergen Rezeptoren während der Encodierung (Cahill et al. 1994) oder direkt danach (Cahill et al. 2000) führte ebenfalls zu einer eingeschränkten Gedächtniskonsolidierung. 2008 konnten Eschenko und Sara (Eschenko und Sara 2008) in einem Tierexperiment eine Ausschüttung von Noradrenalin aus dem Locus coeruleus während des non-REM-Schlaf nachweisen, nachdem die Ratten 2 Stunden vorher mit einer Geruchsaufgabe konfrontiert worden waren. Alle diese Ergebnisse erhärten die Hypothese, dass die Noradrenalinaktivität im non-REM-Schlaf in den ersten 3 Stunden die Konsolidierung von olfaktorischen Gedächtnisinhalten unterstützt. Gibbs und Summers (Gibbs und Summers 2002) zeigten 2002 in einem Tierexperiment, dass nach einem Lernvorgang die Aktivität des Noradrenalins kontroverse Folgen haben kann. Eine LTP wird verhindert, wenn 5-25 Minuten nach dem Lernvorgang die Noradrenalinaktivität erhöht ist,

oder wenn der Alpha-2-Rezeptor durch einen Agonisten aktiviert wird. Die Aktivierung von Beta-Rezeptoren 30 Minuten nach dem Lernvorgang allerdings steigert die Gedächtniskonsolidierung. Ob diese Beobachtungen für alle Lebewesen zutreffen ist derzeit noch unklar.

Ein besonderes Interesse in dieser Arbeit galt der Funktion des Locus coeruleus. Er gilt als zentraler Ursprungsort des Noradrenalins. In der Literatur werden dem zentralen Noradrenalinsystem verschiedene Funktionen zugeschrieben. Im non-REM-Schlaf sinkt die Ausschüttung des Hormons aus dem Locus coeruleus mit zunehmender Schlaftiefe. Die Theorie von Tononi und Cirelli (Tononi und Cirelli 2006) besagt allerdings, dass während des Schlafs alle zentralen synaptischen Mechanismen auf ein niedrigstes Niveau heruntergefahren werden, jedoch scheint es Phasen zu geben an denen der Locus coeruleus eine vermehrte Aktivität zeigt. Im REM-Schlaf sistiert die Noradrenalinfreigabe vollständig (Berridge und Waterhouse 2003; Aston-Jones und Cohen 2005). Während des Wachzustandes bedingt der Grad der Aktivität die Ausschüttung des Hormons. Unsere Ergebnisse unterstreichen diese Theorien, denn nach Blockade der Noradrenalinausschüttung zeigten sich deutliche Einschränkungen in der olfaktorischen Gedächtnisfunktion. Die Art und Weise wie der Locus coeruleus Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung nimmt wurde von Cape und Jones (Cape und Jones 1998) in einem Tierexperiment untersucht. Sie postulierten, dass Noradrenalin und Serotonin die EEG-Aktivität verändern könnten. Über cholinerge Zellen, die durch Noradrenalin depolarisiert werden können, wird die Gammaktivität der Hirnströme gesteigert. Eine erhöhte Gammaaktivität ist bei starker Konzentration und Lernprozessen nachweisbar. Cirelli et al. (Cirelli et al. 2005) sind der Frage nachgegangen welchen Einfluss der Locus coeruleus auf die non-REM-Phase ausübt. In dieser Phase wird die Konsolidierung für deklarative Gedächtnisinhalte gefestigt. Anhand eines Tierexperiments konnten sie nachweisen, dass durch Noradrenalinfreisetzung die Hoemeostase der slow-wave Aktivität vermindert wird. Ein solcher Zustand führt in der Folge auch zu einer reduzierten Induktion von LTP-relevanten Genen. Das würde bedeuten, dass das Vorhandensein von Noradrenalin zu einer verminderten Gedächtniskonsolidierung führt. Nach Auswertung unserer deklarativen Gedächtnisaufgabe (Wortpaare) konnten wir diese Theorie nicht bestätigen. Auf Ebene der synaptischen Übertragung wird vermutet (Frey et al. 2001), dass das Noradrenalin den Prozess des Übergangs von der frühen in die späte LTP fördert. Im Bereich des basolateralen Amygdala konnte eine Interaktion von Noradrenalin mit anderen Botenstoffen (z. B. Cortison und Adrenalin) festgestellt werden (McGaugh 2000; McGaugh und Roozendaal 2002). Darüberhinaus scheint das Noradrenalin aber auch andere zentrale

Strukturen zu beeinflussen (Tronel et al. 2004; Tully et al. 2007). Es ist demnach zu vermuten, dass bei einer Blockade der Noradrenalinfreisetzung oben genannte Mechanismen nicht greifen, und aus diesem Grunde die Gedächtnisbildung beeinträchtigt wird.

Betrachtet man die Anteile der verschiedenen Schlafphasen in unserem Experiment, wird deutlich, dass v. a. die S2- und SWS-Phasen überwiegen. Dies entspricht dem physiologischen Schlafmuster in der ersten Nachthälfte. Unser Versuchsaufbau wurde so gewählt, dass nur die frühen Schlafphasen aufgezeichnet wurden, um den Einfluss des non-REM-Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung zu beobachten. Bei der genauen Analyse der Daten unserer Experimente zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Dauer verschiedenen Schlafphasen nach Placebo- oder Substanzgabe in der non-REM Phase. Die Ergebnisse der Schlafdaten zeigten einen erwarteten Zusammenhang zwischen Schlaf und der Konsolidierung von olfaktorischen Gedächtnisinhalten. Es wird nach deutlich, dass die SWS-Phase einen entscheidenden Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung hat. In diesen Phasen zeigte sich in bereits zahlreichen Untersuchungen eine Konsolidierung von deklarativen (Plihal und Born 1999a) und prozeduralen Gedächtnisinhalten (Marshall und Born 2007).

Der slow-wave Schlaf zeichnet sich durch das Auftreten von langsamen Oszillationen (< 1 Hz, Deltawellen) im Bereich des frontalen Kortex aus (Marshall et al. 2006). Lestienne et al. (Lestienne et al. 1997) konnten 1997 einen positiven Zusammenhang zwischen der Aktivität des Locus coeruleus und dem Auftreten von Deltawellen in einem Tierexperiment nachweisen. Im Schlafstadium 2 sind bei einer EEG-Ableitung vermehrt Schlafspindeln nachweisbar. Es besteht die Hypothese, dass die Dichte der Schlafspindeln beim Menschen nach einer Lernaufgabe zum deklarativen Gedächtnis signifikant höher ist (Gais et al. 2000). Zusammenfassend kann man sagen, dass Deltawellen, Schlafspindeln und die Aktivität des Locus coeruleus einen nachgewiesenen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten hat. Aber es ist zu vermuten, dass die Interaktion zwischen diesen einzelnen Einheiten eine besondere Relevanz hat.

Die Ergebnisse der deklarativen Gedächtnisaufgaben in unseren Experimenten zeigten keine Abhängigkeit von der Noradrenalinausschüttung des Locus coeruleus. Damit wird deutlich, dass die deklarative Gedächtniskonsolidierung über andere zentrale Mechanismen vonstatten geht. Während die olfaktorische Gedächtniskonsolidierung vor allem vom piriformen und orbitofrontalen Cortex sowie vom Amygdala abhängt (Savic et al. 2000; Tronel und Sara 2002; Buchanan et al. 2003; Sanchez-Andrade et al. 2005), ist die Konsolidierung von

deklarativen Gedächtnisinhalten gebunden an die Aktivität des Hippocampus und des Neocortex (Gais und Born 2004). Jedoch wurde von Gottfried et al (Gottfried et al. 2004) auch ein Zusammenhang zwischen Hippocampusbereichen und der Bildung des olfaktorischen Gedächtnisses gesehen, so dass oben genannte Einteilung nicht ausnahmslos zu gelten scheint.

Die Ergebnisse der Labyrinthaufgabe zur Prüfung des räumlichen Gedächtnisses sind uneinheitlich. Die Daten, die Rauchs et al. zu der Schlussfolgerung kommen ließ, dass Schlaf die Konsolidierung von räumlichen Gedächtnisinhalten in einem virtuellen Labyrinth unterstützt, konnten von uns nicht bestätigt werden. Rauchs et al. vermuten eine Abhängigkeit der Bildung von räumlichen Gedächtnisinhalten vom Hippocampus. In ihrem Versuchsaufbau wurden die Probanden mittels Kernspintomographie untersucht, und auf diese Weise konnten aktive Gehirnareale detektiert werden (Rauchs et al. 2008). Auch Plihal und Born (Plihal und Born 1999a) untersuchten den Einfluss des Schlafs auf die Bildung von deklarativen Gedächtnisinhalten. Auch sie konnten einen positiven Zusammenhang zwischen SWS-reichem Schlaf und der Bildung von räumlichen Gedächtnisaufgaben nachweisen. Unsere Untersuchungen konnten diese Thesen nicht unterstützen.

Erwartungsgemäß zeigten sich schlechtere Ergebnisse in der Wachgruppe bei der Geruchsaufgabe, diese waren unabhängig von Substanz- oder Placebogabe. Ein Zusammenhang von olfaktorischer Gedächtniskonsolidierung und Schlaf scheint damit bewiesen zu sein. Bereits von verschiedenen Autoren wurde eine Verbindung zwischen nicht-deklarativer Gedächtnisbildung und Schlaf nachgewiesen (Gais et al. 2000; Maquet et al. 2000; Stickgold et al. 2000a; Stickgold et al. 2000b; Walker et al. 2003). Diese Ergebnisse belegen erneut, dass nicht-deklarative Gedächtniskonsolidierung von Schlaf profitiert. Die Voraussetzung einer ungestörten Schlafphase wurde sowohl unter Placebo- als auch unter Clonidinbedingungen erfüllt, so dass Unterschiede bei den Ergebnissen der Gedächtnisaufgaben nicht durch Änderung der Schlafqualität und Schlafdauer erklärt werden können.

Die Blutdruckentwicklung zeigte Unterschiede in der Wach- und Schlafgruppe. Physiologischerweise fällt der Blutdruck im Schlaf ab, aus diesem Grund sind die Ergebnisse nicht überraschend. Eine Erklärung für das geringere Absinken der Blutdruckwerte nach Clonidingabe in der Schlafgruppe ist bei ohnehin schon erniedrigten Werten im Schlaf zu sehen.

Die Erniedrigung des Blutdrucks nach Gabe des Alpha-2-Rezeptor Agonisten ist bekannt. Die Verzögerung der Wirkung des Antihypertensivums erklärt sich durch die Wirkungsweise des negativen Rückkopplungseffektes an den zentralen Rezeptoren.

Die Analyse der Noradrenalinwerte zeigte wie erwartet eine Verminderung des Transmitters nach Gabe des Alpha-2-Rezeptor Agonisten, diese Werte waren signifikant.

Die Hormone GH, Cortisol sowie die Glucosekonzentrationen wurde von der Noradrenalinblockade nicht beeinflusst, denn es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Clonidin versus Placebo. Damit können die unterschiedlichen Ergebnisse der Aufgaben unter Clonidin bzw. Placebo nicht durch den Beitrag von Cortisol, GH oder Glucose begründet werden.

In der Literatur finden sich Hinweise auf eine Beeinflussung der ACTH- und Cortisolwerte durch Gabe von Alpha-2-Rezeptor Agonisten (Jackson 1988). Die Konzentrationen der Hormone nach Gabe von Fenfluramin, einem Serotoninreuptakehemmer, der eine ACTH-Freisetzung bewirkt, sanken nach anschließender Gabe von Clonidin (4,3 µg pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG)). Es scheint daher einen Zusammenhang bezüglich der zentralen Blockade von Noradrenalinrezeptoren beim Menschen und der Freisetzung von ACTH und Cortisol zu bestehen. In einer klinischen Studie zur Testung von Clonidin als intravenöses Sedativum (2 µg/kg) konnten Ise et al. (Ise et al. 2002) diese Aussage bestätigen. Sie wiesen ebenfalls eine verminderte Ausschüttung des Cortisols nach. Diese Ergebnisse konnten in unserer Arbeit nicht bestätigt werden. Auch Youtsui konnte 2001 (Yotsui 2001) bei seinen Patienten, die alle eine laparoskopische Cholezystektomie erhielten, keine Veränderung der Hormone Cortisol, Dopamin und ACTH feststellen, nachdem sie 4 µg Clonidin pro kg KG im Rahmen der Narkose erhalten hatten. Es wurde somit von ihm eine Beeinträchtigung des Cortisol-Hypophysen-Hypothalamussystems durch Clonidin widerlegt. Die Aussagen sind bezüglich des Einflusses von Clonidin auf den Hypophysen-Hypothalamuskreislauf demzufolge noch nicht einheitlich.

Ein Zusammenhang zwischen Alpha-2-Rezeptor Agonisten und GH wurde von Mokrani et al. (Mokrani et al. 2000) beschrieben. Nach Gabe von Clonidin (0,35 mg) wurde in einer klinischen Studie bei psychiatrischen Patienten eine signifikante Erhöhung von GH beobachtet. Zu beachten ist, dass die Patienten keine weitere Medikation erhielten, die ggf. eine Beeinflussung erklären könnte. Schon Eriksson et al. konnte 1982 (Eriksson et al. 1982) eine Freisetzung von GH erkennen nach Stimulation von postsynaptischen Alpha-2-

Rezeptoren durch Clonidin in einem Tierversuch. Ein Einfluss von GH auf die Gedächtniskonsolidierung wurde von Falleti et al. (Falleti et al. 2006) in einer zusammenfassenden Metaanalyse der bis dahin bestehenden Veröffentlichungen zu diesem Thema beschrieben. Es konnte beobachtet werden, dass v.a. ein Mangel an GH einen negativen Zusammenhang zur Gedächtnisbildung hat. Durch medikamentöse Zufuhr von GH kann dies allerdings wieder ausgeglichen werden. Der Einfluss von GH auf die Ausbildung von Gedächtnisinhalten wurde von Gais et al. (Gais et al. 2006) im Rahmen einer klinischen Studie untersucht. Durch Gabe von Somatostatin konnte die Ausschüttung von GH unterdrückt werden. Wider Erwarten zeigten sich im Vergleich zur Placebogruppe keine Unterschiede bzgl. der Gedächtnisinhalte. Da die Ausschüttung von GH in der SWS-Phase am höchsten ist, wurde vermutet, dass durch die Blockade eine Beeinträchtigung von deklarativen Gedächtnisbestandteilen zu beobachten wäre. Da dies nicht der Fall war scheint GH für die sofortige Verarbeitung von Gelerntem nicht notwendig zu sein, dafür scheint das Hormon für den langfristigen Konsolidierungsprozess relevant zu sein. Anhand unserer Ergebnisse bezüglich der GH-Konzentrationen konnte kein signifikanter Einfluß von Clonidin auf die GH-Werte nachgewiesen werden.

In dieser Arbeit sollten die Hormone lediglich hinsichtlich eines möglichen Beitrags zur Gedächtnisbildung untersucht werden. Für weitere Untersuchungen bezüglich des Effekts von Clonidin auf die verschiedenen Hormonspiegel sollten mittels unterschiedlichen Konzentrationen des Alpha-2-Rezeptor Agonisten erfolgen.

4.1 Zusammenfassung und Ausblick

Durch die Ergebnisse der Geruchsaufgabe konnte eine Beteiligung des Transmitters Noradrenalin an der Gedächtnisbildung bewiesen werden: bei Blockade der Ausschüttung von Noradrenalin wurde die Gedächtnisbildung behindert. Möglicherweise besteht ein Einfluss von Noradrenalin auf die AMPA- und NMDA-Rezeptoren bei der LTP. Da die Ergebnisse der deklarativen Gedächtnisaufgabe keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe aufwies, muß man davon ausgehen, dass Noradrenalin derzeit nur für das olfaktorische Gedächtnis von entscheidender Bedeutung ist. Da die genauen molekularen Prozesse noch nicht erklärbar sind, sind weitere Untersuchungen in Bezug auf die Wirkung von Noradrenalin auf die an der Gedächtniskonsolidierung beteiligten Rezeptoren von Nöten.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss von Noradrenalin auf die olfaktorische Gedächtnisbildung im Schlaf bzw. nach Schlafentzug untersucht werden. Die Studie wurde an 14 männlichen Probanden pro Experiment durchgeführt. Einschlussbedingung war neben einem regelmäßigen Schlafrhythmus auch das Fehlen von Vorerkrankungen. Die Probanden, die in der Schlafgruppe eingeteilt waren verbrachten eine Eingewöhnungsnacht und 2 Versuchs Nächte im Schlaflabor. Die Schlafdauer betrug 3 Stunden, vorher lernten sie Aufgaben zur prozeduralen und zur deklarativen Gedächtnisbildung. Nach einer anschließenden Wachphase bis zum Abend des Folgetages, wurden die Probanden erneut mit den Aufgaben konfrontiert. In der Wachgruppe gab es bis auf die fehlende Schlafphase keinen Unterschied im Versuchsaufbau. In doppelblinder Versuchsdurchführung wurde den Probanden in den Versuchs Nächten entweder Clonidin oder Placebo verabreicht. Während der Nacht erfolgte eine regelmäßige Blutdruck- und Pulskontrolle, darüber hinaus wurden in halbstündigen Abständen die Hormone ACTH, Cortisol, Noradrenalin und GH bestimmt. Als Geruchsaufgabe wurden verschiedene Geruchsstoffe in den Versuchs Nächten für kurze Zeit präsentiert, beim Abruf am nächsten Tag wurden diese mit neuen Geruchsstoffen erneut dargeboten. Ein Lerneffekt zeigte sich im Erkennen der bekannten Geruchsstoffe vom Vorabend. Die Aufgabe zum deklarativen Gedächtnis beinhaltet eine virtuelle Labyrinthübung sowie eine Wortpaaraufgabe. Bei Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass die Probanden, (Schlafgruppe), die Clonidin erhielten signifikant schlechtere Ergebnisse bei der Geruchsaufgabe erzielten als die Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der deklarativen Aufgaben zeigten keinen Einfluss der Substanz auf die Gedächtnisbildung. Demzufolge ist davon auszugehen, dass Noradrenalin eine signifikante Rolle bei der Bildung von olfaktorischen Gedächtnisinhalten spielt. Man kann davon ausgehen, dass das Modell der Langzeitpotenzierung zur Gedächtnisbildung herangezogen werden kann. Unklar ist allerdings die genaue Wirkung, die Noradrenalin an den für die Langzeitpotenzierung beteiligten Rezeptoren auslöst.

6 Literaturverzeichnis

- Abel, T., Nguyen, P. V., Barad, M., Deuel, T. A., Kandel, E. R. and Bourtchouladze, R. (1997): Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 88(5):615-26.
- Alescio-Lautier, B., Paban, V. and Soumireu-Mourat, B. (2000): Neuromodulation of memory in the hippocampus by vasopressin. *Eur J Pharmacol* 405(1-3):63-72.
- Alfarez, D. N., Wiegert, O., Joels, M. and Krugers, H. J. (2002): Corticosterone and stress reduce synaptic potentiation in mouse hippocampal slices with mild stimulation. *Neuroscience* 115(4):1119-26.
- Anderson, J. R. (1982): Acquisition of cognitive skill. *Psychological Review*. Vol 89(4), 369-406.
- Arnsten, A. F. (1993): Catecholamine mechanisms in age-related cognitive decline. *Neurobiol Aging* 14(6):639-41.
- Aston-Jones, G. and Cohen, J. D. (2005): An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 28:403-50.
- Barrett, T. R. and Ekstrand, B. R. (1972): Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J Exp Psychol* 96(2):321-7.
- Berridge, C. W. and Waterhouse, B. D. (2003): The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42(1):33-84.
- Bierwolf, C., Struve, K., Marshall, L., Born, J. and Fehm, H. L. (1997): Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J Neuroendocrinol* 9(6):479-84.
- Birbaumer, N. and Schmidt, F. R. (1999): *Biologische Psychologie*. 4. Auflage, Springer, Berlin.
- Bischoff, P., Scharein, E., Schmidt, G. N., von Knobelsdorff, G., Bromm, B. and Esch, J. S. (2000): Topography of clonidine-induced electroencephalographic changes evaluated by principal component analysis. *Anesthesiology* 92(6):1545-52.
- Bliss, T. V. and Lomo, T. (1973): Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232(2):331-56.
- Borbely, A. A. (1984): *Das Geheimnis des Schlafs: Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung*. Deutsche Verlags-Anstalt Stuttgart.
- Born, J. and Fehm, H. L. (1998): Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106(3):153-63.

- Born, J. and Fehm, H. L. (2000): The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise Health* 2(7):25-38.
- Born, J. and Gais, S. (2001): REM sleep deprivation: the wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behav Brain Sci*, 23 (6), 912-918.
- Buchanan, T. W., Tranel, D. and Adolphs, R. (2003): A specific role for the human amygdala in olfactory memory. *Learn Mem* 10(5):319-25.
- Cahill, L., Pham, C. A. and Setlow, B. (2000): Impaired memory consolidation in rats produced with beta-adrenergic blockade. *Neurobiol Learn Mem* 74(3):259-66.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M. and McGaugh, J. L. (1994): Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371(6499):702-4.
- Cajal, S. R. (1894): The croonian lecture: la fine structure des centres nerveux, *Proc. R. Soc. Lond.* 5 (1894), pp. 444–468.
- Cape, E. G. and Jones, B. E. (1998): Differential modulation of high-frequency gamma-electroencephalogram activity and sleep-wake state by noradrenaline and serotonin microinjections into the region of cholinergic basal ganglia neurons. *J Neurosci* 18(7):2653-66.
- Centonze, D., Saulle, E., Bernardi, G. and Calabresi, P. (2001): Receptor and post-receptor mechanisms of ischemic long-term potentiation in the striatum. *Funct Neurol* 16(4 Suppl):149-52.
- Cipolli, C. (1995): Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep, dreams and memory: an overview. *J Sleep Res* 4(1):2-9.
- Cirelli, C., Huber, R., Gopalakrishnan, A., Southard, T. L. and Tononi, G. (2005): Locus ceruleus control of slow-wave homeostasis. *J Neurosci* 25(18):4503-11.
- Coull, J. T., Middleton, H. C., Robbins, T. W. and Sahakian, B. J. (1995): Contrasting effects of clonidine and diazepam on tests of working memory and planning. *Psychopharmacology (Berl)* 120(3):311-21.
- Ekstrand, B. R., Barrett, T. R., West, J. N. and Meier, W. G. (1977): The effect of sleep on human long-term memory. In: R.R. Drucker-Collin & J. L. McGaugh (Hrsg.), *Neurobiology of Sleep and Memory* (S.419-438). New York: Academic Press.
- Eriksson, E., Eden, S. and Modigh, K. (1982): Up- and down- regulation of central postsynaptic alpha 2 receptors reflected in the growth hormone response to clonidine in reserpine-pretreated rats. *Psychopharmacology (Berl)* 77(4):327-31.
- Eschenko, O. and Sara, S. J. (2008): Learning-dependent, transient increase of activity in noradrenergic neurons of locus coeruleus during slow wave sleep in the rat: brain stem-cortex interplay for memory consolidation? *Cereb Cortex* 18(11):2596-603.

Falleti, M. G., Maruff, P., Burman, P. and Harris, A. (2006): The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology* 31(6):681-91.

Fields, R. B., Van Kammen, D. P., Peters, J. L., Rosen, J., Van Kammen, W. B., Nugent, A., Stipetic, M. and Linnoila, M. (1988): Clonidine improves memory function in schizophrenia independently from change in psychosis. Preliminary findings. *Schizophr Res* 1(6):417-23.

Franowicz, J. S. and Arnsten, A. F. (1999): Treatment with the noradrenergic alpha-2 agonist clonidine, but not diazepam, improves spatial working memory in normal young rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 21(5):611-21.

Frey, S., Bergado-Rosado, J., Seidenbecher, T., Pape, H. C. and Frey, J. U. (2001): Reinforcement of early long-term potentiation (early-LTP) in dentate gyrus by stimulation of the basolateral amygdala: heterosynaptic induction mechanisms of late-LTP. *J Neurosci* 21(10):3697-703.

Gais, S. and Born, J. (2004): Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 11(6):679-85.

Gais, S., Hulleman, P., Hallschmid, M. and Born, J. (2006): Sleep-dependent surges in growth hormone do not contribute to sleep-dependent memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 31(6):786-91.

Gais, S., Plihal, W., Wagner, U. and Born, J. (2000): Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci* 3(12):1335-9.

Gais, S., Sommer, M., Fischer, S., Perras, B. and Born, J. (2002): Post-trial administration of vasopressin in humans does not enhance memory formation (vasopressin and memory consolidation). *Peptides* 23(3):581-3.

Gibbs, M. E. and Summers, R. J. (2002): Role of adrenoceptor subtypes in memory consolidation. *Prog Neurobiol* 67(5):345-91.

Gillberg, M. and Akerstedt, T. (1982): Body temperature and sleep at different times of day. *Sleep* 5(4):378-88.

Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi Zucconi, G. and Vescia, S. (1995): The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res* 69(1-2):157-66.

Golenhofen, K. (1997): *Physiologie*. Urban & Schwarzenberg, München.

Gottfried, J. A., Smith, A. P., Rugg, M. D. and Dolan, R. J. (2004): Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron* 42(4):687-95.

Halliday, G., Ellis, J., Heard, R., Caine, D. and Harper, C. (1993): Brainstem serotonergic neurons in chronic alcoholics with and without the memory impairment of Korsakoff's psychosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 52(6):567-79.

- Hasselmo, M. E. (1999): Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 3(9):351-359.
- Hasselmo, M. E. and Bower, J. M. (1993): Acetylcholine and memory. *Trends Neurosci* 16(6):218-22.
- Hobson, J. A., McCarley, R. W. and Wyzinski, P. W. (1975): Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science* 189(4196):55-8.
- Ise, T., Yamashiro, M. and Furuya, H. (2002): Clonidine as a drug for intravenous conscious sedation. *Odontology* 90(1):57-63.
- Izquierdo, I. and Medina, J. H. (1997): Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 68, 285-316.
- Jackson, M. B. (1988): Dependence of acetylcholine receptor channel kinetics on agonist concentration in cultured mouse muscle fibres. *J Physiol* 397:555-83.
- Jenkins, J. G. and Dallenbach, K. M. (1924): Obliviscence during sleep and waking. *Am. J. Psychol.*, 35, 605-612.
- Kametani, H. and Kawamura, H. (1990): Alterations in acetylcholine release in the rat hippocampus during sleep-wakefulness detected by intracerebral dialysis. *Life Sci* 47(5):421-6.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J. and Sagi, D. (1994): Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265(5172):679-82.
- Kern, W., Perras, B., Wodick, R., Fehm, H. L. and Born, J. (1995): Hormonal secretion during nighttime sleep indicating stress of daytime exercise. *J Appl Physiol* 79(5):1461-8.
- Kirschbaum, C., Wolf, O. T., May, M., Wippich, W. and Hellhammer, D. H. (1996): Stress and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci.*, 58, 1475-1483.
- Kobinger, W. and Walland, A. (1967): Investigations into the mechanism of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazoline-HCl. *Eur J Pharmacol* 2(3):155-62.
- Koella, W. P. (1988): *Die Physiologie des Schlafs. Eine Einführung.* Stuttgart: Fischer.
- Lestienne, R., Herve-Minvielle, A., Robinson, D., Briois, L. and Sara, S. J. (1997): Slow oscillations as a probe of the dynamics of the locus coeruleus-frontal cortex interaction in anesthetized rats. *J Physiol Paris* 91(6):273-84.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L. and Meaney, M. J. (1998): Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1(1):69-73.

- Mair, R. D., Zhang, Y., Bailey, K. R., Toupin, M. M. and Mair, R. G. (2005): Effects of clonidine in the locus coeruleus on prefrontal- and hippocampal-dependent measures of attention and memory in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 181(2):280-8.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van Der Linden, M., Smith, C. and Cleeremans, A. (2000): Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 3(8):831-6.
- Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S., Casu, M. A., Fa, M., Giagheddu, M., Imperato, A. and Gessa, G. L. (1995): Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res* 671(2):329-32.
- Marshall, L. and Born, J. (2007): The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 11(10):442-50.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M. and Born, J. (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444(7119):610-3.
- Maruff, P. and Falletti, M. (2005): Cognitive function in growth hormone deficiency and growth hormone replacement. *Horm Res* 64 Suppl 3:100-8.
- Maruff, P., Werth, J., Giordani, B., Caveney, A. F., Feltner, D. and Snyder, P. J. (2006): A statistical approach for classifying change in cognitive function in individuals following pharmacologic challenge: an example with alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 186(1):7-17.
- McEntee, W. J. and Mair, R. G. (1980): Memory enhancement in Korsakoff's psychosis by clonidine: further evidence for a noradrenergic deficit. *Ann Neurol* 7(5):466-70.
- McGaugh, J. L. (2000): Memory--a century of consolidation. *Science* 287(5451):248-51.
- McGaugh, J. L. and Roozendaal, B. (2002): Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 12(2):205-10.
- McNaughton, B. L. (1993): The mechanism of expression of long-term enhancement of hippocampal synapses: current issues and theoretical implications. *Annu Rev Physiol* 55:375-96.
- Misner, D. L., Jacobs, S., Shimizu, Y., de Urquiza, A. M., Solomin, L., Perlmann, T., De Luca, L. M., Stevens, C. F. and Evans, R. M. (2001): Vitamin A deprivation results in reversible loss of hippocampal long-term synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(20):11714-9.
- Mokrani, M., Duval, F., Diep, T. S., Bailey, P. E. and Macher, J. P. (2000): Multihormonal responses to clonidine in patients with affective and psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 25(7):741-52.
- Nicoll, R. A. and Malenka, R. C. (1999): Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Ann N Y Acad Sci* 868:515-25.

- Plihal, W. and Born, J. (1999a): Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36(5):571-82.
- Plihal, W. and Born, J. (1999b): Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport* 10(13):2741-7.
- Plihal, W., Pietrowsky, R. and Born, J. (1999): Dexamethasone blocks sleep induced improvement of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology* 24(3):313-31.
- Rasch, B. H., Born, J. and Gais, S. (2006): Combined blockade of cholinergic receptors shifts the brain from stimulus encoding to memory consolidation. *J Cogn Neurosci* 18(5):793-802.
- Rauchs, G., Orban, P., Schmidt, C., Albouy, G., Baiteau, E., Degueldre, C., Schnackers, C., Sterpenich, V., Tinguely, G., Luxen, A., Maquet, P. and Peigneux, P. (2008): Sleep modulates the neural substrates of both spatial and contextual memory consolidation. *PLoS ONE* 3(8):e2949.
- Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, University of California.
- Ryan, T., Mlynczak, S., Erickson, T., Man, S. F. and Man, G. C. (1989): Oxygen consumption during sleep: influence of sleep stage and time of night. *Sleep* 12(3):201-10.
- Sanchez-Andrade, G., James, B. M. and Kendrick, K. M. (2005): Neural encoding of olfactory recognition memory. *J Reprod Dev* 51(5):547-58.
- Sara, S. J., Rouillet, P. and Przybylski, J. (1999): Consolidation of memory for odor-reward association: beta-adrenergic receptor involvement in the late phase. *Learn Mem* 6(2):88-96.
- Savic, I., Gulyas, B., Larsson, M. and Roland, P. (2000): Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26(3):735-45.
- Schacter, D. L., Wang, P. L., Tulving, E. and Freedman, M. (1982): Functional retrograde amnesia: a quantitative case study. *Neuropsychologia* 20(5):523-32.
- Schmitt, H., Boissier, J. R. and Giudicelli, J. F. (1967): Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2(2,6-dichlorophenylamino)-2 imidazoline (S.T. 155, Catapresan). *Eur J Pharmacol* 2(2):147-8.
- Scholz, J. and Tonner, P. H. (2000): Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 13(4):437-42.
- Squire, L. R. (1998): Memory systems. *C R Acad Sci III* 321(2-3):153-6.
- Squire, L. R. and Zola, S. M. (1996): Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(24):13515-22.
- Squire, L. R. and Zola-Morgan, S. (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253(5026):1380-6.

Stickgold, R., James, L. and Hobson, J. A. (2000a): Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci* 3(12):1237-8.

Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V. and Hobson, J. A. (2000b): Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci* 12(2):246-54.

Striebel, J. P. and Osswald, P. M. (1983): [Reducing the risk of anesthesia by preoperative preparation]. *Fortschr Med* 101(18):828-32.

Tiplady, B., Bowness, E., Stien, L. and Drummond, G. (2005): Selective effects of clonidine and temazepam on attention and memory. *J Psychopharmacol* 19(3):259-65.

Tononi, G. and Cirelli, C. (2006): Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 10(1):49-62.

Tronel, S., Feenstra, M. G. and Sara, S. J. (2004): Noradrenergic action in prefrontal cortex in the late stage of memory consolidation. *Learn Mem* 11(4):453-8.

Tronel, S. and Sara, S. J. (2002): Mapping of olfactory memory circuits: region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval. *Learn Mem* 9(3):105-11.

Tully, K., Li, Y., Tsvetkov, E. and Bolshakov, V. Y. (2007): Norepinephrine enables the induction of associative long-term potentiation at thalamo-amygdala synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(35):14146-50.

Wagner, U., Degirmenci, M., Drosopoulos, S., Perras, B. and Born, J. (2005): Effects of cortisol suppression on sleep-associated consolidation of neutral and emotional memory. *Biol Psychiatry* 58(11):885-93.

Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A. and Stickgold, R. (2003): Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425(6958):616-20.

Yotsui, T. (2001): Clonidine premedication prevents sympathetic hyperactivity but does not prevent hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anesth* 15(2):78-82.

Zimbardo, P. G. and Gerrig, R. J. (1999): *Psychologie*, 7. Auflage, Springer Verlag, Berlin.

7 Anhang

7.1. Geruchsproben für den Wiedererkennungstest

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

nach Sulmont et al., 2002

7.2. Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Der Verlauf von Schlaf über die Nacht (aus S. 7)

Abb. 2: Systematik des Langzeitgedächtnisses (nach (Squire 1998)) (S.8.)

Abb. 3: zu den Niveaus der Transmitter während des Wachzustandes und der einzelnen Schlafphasen (S. 16)

Abb. 4: Das virtuelle Labyrinth mit den 3 Landmarken (nach (Rauchs et al. 2008))

Abb. 5: Darstellung der korrekten Antworten zur Geruchsaufgabe in der Schlaf- und Wachgruppe nach Placebo- (weiße Balken) und Clonidingabe (graue Balken) (S. 28)

Abb. 6. : Darstellung der Blutdruckentwicklung (MW +/- SEM) im Verlauf der Nacht unter Clonidin (gepunktete Linie) und Placebo (durchgezogene Linie) in der Wach- und Schlafgruppe (S. 29)

Abb. 7.: Darstellung der Cortisolkonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo (S. 31)

Abb. 8.: Darstellung der GH-Konzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo (S. 31)

Abb. 9.: Darstellung der Glucosekonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo (S. 31)

Abb. 10.: Darstellung der Cortisolkonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo (S. 32)

Abb. 11.: Darstellung der GH-Konzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo (S. 32)

Abb. 12.: Darstellung der Glucosekonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo (S. 33)

Abb. 13.: Darstellung der Cortisolkonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo (S. 32)

Abb. 14.: Darstellung der Cortisolkonzentration im Verlauf der Nacht unter Clonidin und Placebo (S. 34)

Abb. 15.: Dauer der Schlafstadien in Minuten (MW +/- SEM) unter Clonidin- und Placebogabe (S. 36)

7.3. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: t-Test für abhängige Stichproben (Paarvergleichstest) der Wortpaaraufgabe-Wachgruppe (S.34)

Tab. 2: t-Test für abhängige Stichproben (Paarvergleichstest) der Wortpaaraufgabe-Schlafgruppe (S. 35)

8 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel erstellt habe.

Außerdem erkläre ich, dass die vorgelegte Arbeit zu keinem Zeitpunkt in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde oder Kommission zum Zwecke einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.