

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

**Die Wirkung von intranasal verabreichtem Orexin A
auf Nachtschlaf und assoziierte kognitive Maße bei
gesunden Probanden**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Nicole Grimske
aus Hamburg

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Born

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv. -Doz. Dr. med. rer. nat. Olaf Jöhren

Tag der mündlichen Prüfung: 17.05.2010

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 17.05.2010

**gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der medizinischen Fakultät -**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. <u>Einleitung</u>	6
1.1. Orexin A	7
1.1.1. Die Entdeckung der Orexine	7
1.1.2. Chemische Struktur und pharmakologisch wichtige Eigenschaften von Orexin A und B	7
1.1.3. Verteilungsmuster von Orexinneuronen und Rezeptoren im menschlichen Körper	8
1.1.4. Orexin im menschlichen Organismus: geschlechts- und altersspezifische Unterschiede; Regulation und Wechselwirkungen	10
1.1.5. Die Bedeutung von Orexin A für die Regulation der Nahrungsaufnahme	11
1.1.6. Die Bedeutung von Orexin A für die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus im gesunden Organismus Exkurs: Stadien und Verlauf des Nachtschlafes beim Gesunden	13
1.1.7. Die Rolle von Orexin A bei der Entstehung der Narkolepsie	16
1.2. Gedächtnis und Kognition	18
1.2.1. Gedächtnissysteme	18
1.2.2. Neuroanatomie des Gedächtnisses	20
1.2.3. Auswirkung des Nachtschlafes auf die kognitive Leistungsfähigkeit	21
1.2.4. Auswirkung des Kortisolspiegels auf die Gedächtnisleistung	23
1.2.5. Die intranasale Applikation von Orexin	24
1.3. Fragestellung	26
2. <u>Material und Methoden</u>	27
2.1. Versuchspersonen	27
2.2. Versuchsablauf	28
2.3. Schlafqualität	29
2.3.1. Polysomnographische Schlafaufzeichnung	29
2.3.2. Fragebogen zur Schlafqualität	30
2.4. Neuropsychologische Tests	30
2.4.1. Gedächtnis und Konzentrationstests	30
2.4.2. Befindlichkeitstests	33
2.5. Blutentnahme/Sammelurin	35
2.6. Nahrungsaufnahme	35
2.7. Statistische Auswertung	36

3. Ergebnisse	37
3.1. Orexin und Schlaf	37
3.1.1. Polysomnographische Aufzeichnung	37
3.1.2. Subjektive Schlafqualität	38
3.2. Orexin und Befindlichkeit	39
3.2.1. Bipolarskalen	39
3.2.2. Ratings	44
3.2.3. EWLK	45
3.2.4. STAI	47
3.3. Orexin und Kognition	48
3.3.1. Stroop	48
3.3.2. Zahlennachsprechen	48
3.3.3. PAL/Wortflüssigkeit	49
3.3.4. Fingertapping	49
3.4. Blutdruck/Puls	50
4. Diskussion der Ergebnisse	51
4.1. Orexin und Schlaf	51
4.2. Orexin und Befindlichkeit	52
4.3. Orexin und Kognition	53
4.4. Zusammenfassung	55
5. Literaturverzeichnis	56
6. Anhang	65
6.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	65
7. Danksagung	66
8. Lebenslauf	67

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Aqua dest.	Destilliertes Wasser
BE	Blutentnahme
BZ	Blutzucker
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EWLK	Eigenschaftswörterliste (kurz)
HEOG	horizontale Augenbewegungen
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
Hz	Hertz
i.n.	intranasal
i.v.	intravenös
Kap.	Kapitel
M	Movement Arousal
MCH	Melanin concentrating hormone
Min.	Minute
ml	Milliliter
mRNA	messenger RNA (Ribonukleinsäure)
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
Nmol	Nanomol
NREM	Non-rapid-eye-movement
Ox	Orexin
REM	Rapid-eye-movement
RR	Blutdruck
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
S 1	Schlafstadium 1
S 2	Schlafstadium 2
S 3	Schlafstadium 3
S 4	Schlafstadium 4
Sec.	Sekunde
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SOREMP	Sleep onset REM Periods
STAI	State-Trait-Angst -Inventar
SWS	Slow wave sleep
V	Volt (μV =Mykrovolt)
VEOG	vertikale Augenbewegung
W	Wachzustand
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Schlaf ist eine lebenswichtige Funktion des menschlichen Organismus, deren Bedeutung offenbar weit über die bloße Regeneration hinausgeht. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus führen zu Beeinträchtigungen der Lernfähigkeit und der Konzentration. Für Menschen mit schweren chronischen Schlafstörungen bedeutet dies eine deutliche Einschränkung ihrer Fähigkeit, am gesellschaftlichen und beruflichen Leben teilzunehmen und dadurch eine verringerte Lebensqualität. Bisherige Untersuchungen konnten zeigen, dass Orexin A (im Folgenden als Orexin bezeichnet) einen wesentlichen Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus zu haben scheint. Insbesondere bei der Entstehung der Narkolepsie scheint dieses Hormon eine wichtige Rolle zu spielen. Ein großer Teil der Erkenntnisse über den Einfluss von Orexin auf den Schlaf wurde allerdings im Tierversuch gewonnen und scheint nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar zu sein. Diese Arbeit soll dazu beitragen, die Auswirkungen von Orexin auf den Schlaf-Wach-Rhythmus beim Menschen und deren Bedeutung für die kognitive Leistungsfähigkeit näher zu untersuchen.

1.1. Orexin A

1.1.1. Die Entdeckung der Orexine

Die Entdeckung der Orexine erfolgte 1998 fast zeitgleich durch zwei verschiedene Arbeitsgruppen. Sakurai et al. veröffentlichten im Februar 1998 eine Studie mit dem Titel: „Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior“. Nach der Identifizierung einer Gruppe von G-Protein gekoppelten Orphan-Rezeptoren (Rezeptoren, deren natürliche Liganden noch nicht gefunden werden konnten) ist es der Arbeitsgruppe gelungen, auch die dazu gehörigen Liganden zu identifizieren. Da die intraventrikuläre Applikation dieser Neuropeptide bei Ratten zu einer verstärkten Nahrungsaufnahme führte, wurden sie nach dem griechischen Wort Orexis (Hunger) mit Orexin A und B benannt.

Bereits einen Monat zuvor berichteten De Lecea et al. (1998) über die Entdeckung von im lateralen Hypothalamus gebildeten Hormonen, die sie nach ihrem Entstehungsort und der chemischen Ähnlichkeit mit einem anderen Hormon, Sekretin, als Hypocretin 1 und 2 bezeichneten. Daher finden sich in der Literatur jeweils zwei verschiedenen Namen für die Neuropeptide Orexin A (Hypocretin 1) und Orexin B (Hypocretin 2).

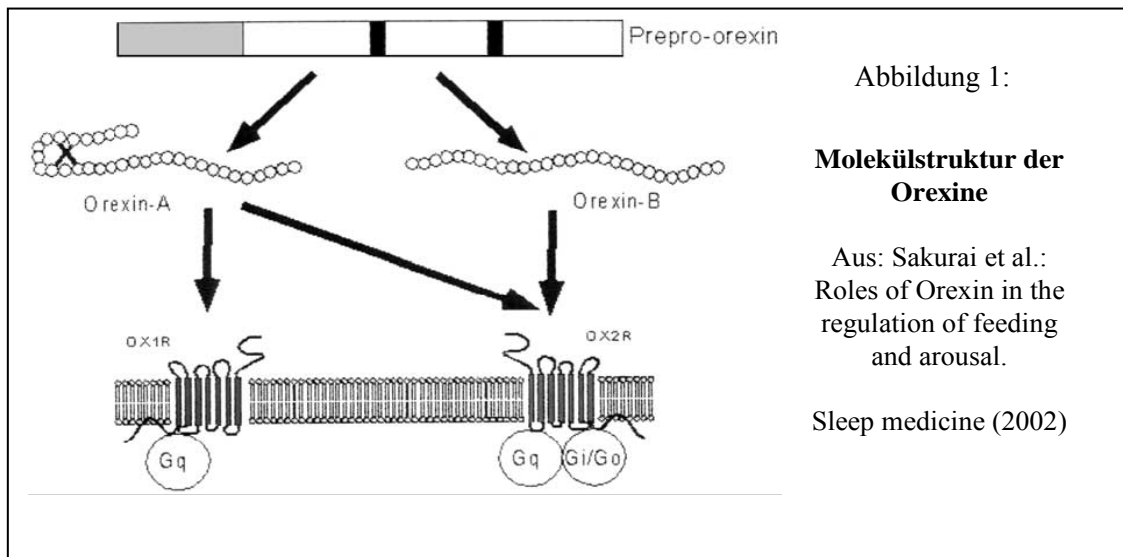
1.1.2. Chemische Struktur und pharmakologisch wichtige Eigenschaften von Orexin A und B

Das „Orexin-Gen“ liegt auf dem Chromosom 17q21-22 und kodiert für ein Vorläuferprotein der Orexine, das Präproorexin, das aus 131 Aminosäuren besteht. Aus Präproorexin entstehen durch proteolytische Spaltung die Proteine Orexin A und B (Sakurai et al., 1998).

Orexin A und B sind in 46% ihrer Aminosäuren identisch. Orexin A besitzt 33 Aminosäuren, einen N-terminalen Pyroglutamyl- und einen C-terminalen Amid-Rest. Das Molekül liegt in einer gebogenen Form vor, die durch zwei intramolekulare Disulfidbrücken stabilisiert wird. Orexin B besteht aus 28 Aminosäuren und besitzt nur eine Amid-Gruppe am C-terminalen Ende. Im Gegensatz zu Orexin A liegt es in linearer Form vor.

Aufgrund der unterschiedlichen Molekülstruktur ist Orexin A wesentlich lipophiler als Orexin B, wodurch sich auch erklärt, dass Orexin A, aber nicht Orexin B die Blut-Hirn-Schranke überwinden und nach systemischer Gabe im ZNS wirken kann (Sakurai et al., 1998; Kastin und Akerstrom, 1999).

Auch die Orexinrezeptoren unterscheiden sich im Hinblick auf ihre pharmakologischen Eigenschaften. Während der Orexin Rezeptor 2 eine hohe Affinität zu beiden Orexinen besitzt ist die Affinität des Orexin Rezeptors 1 zu Orexin A 100 bis 1000-fach höher als die Affinität zu Orexin B (Sakurai et al., 1998; Sutcliffe und de Lecea, 2002). Die Orexinrezeptoren stimmen in 64% ihrer Aminosäuren überein (Sakurai et al., 1998).



1.1.3. Verteilungsmuster von Orexinneuronen und Rezeptoren im menschlichen Körper

Orexin-immunopositive Fasern bzw. Präproorexin mRNA, die auf das Vorhandensein Orexin produzierender Zellen schließen lässt, findet man nur in wenigen Regionen des ZNS. Das Vorkommen dieser Zellen ist auf ein eng umschriebenes Gebiet des lateralen und posterioren Hypothalamus und der Area Perifornica begrenzt (Date et al., 1999; de Lecea et al., 1998; Peyron et al., 1998; Sakurai et al., 1998; Cutler et al., 1999; Nambu et al., 1999). Außerhalb des ZNS konnten Orexin exprimierende Zellen bislang ausschließlich im Hoden (nicht aber in den Ovarien) nachgewiesen werden (Jöhren et al., 2001).

Im Gegensatz dazu sind die Projektionsorte dieser Nervenzellen weit über das gesamte ZNS verteilt. Eine besonders dichte Verteilung orexinhaltiger Nervenfasern findet sich im Locus Coeruleus, Nucleus Paraventricularis und den Raphe-Kernen. Weniger dichte Verteilungsmuster wurden unter anderem im Bulbus Olfactorius, der Inselregion, dem infra- und prälimbischen Kortex, Amygdala, Nucleus Arcuatus, Nucleus Tractus Solitarii, Substantia Nigra, Formatio Reticularis und motorischem und sensorischem Kortex gefunden. (Date et al., 1999; de Lecea et al., 1998; Peyron et al., 1998; Nambu et al., 1999) Interessanterweise weisen die Rezeptoren für Orexin A und B ein unterschiedliches Verteilungsmuster auf. Während die Orexin A-Rezeptoren besonders in Gehirn und Hypophyse und nur in geringen Mengen in peripheren Geweben wie Niere, Nebennieren, Schilddrüse, Hoden, Ovarien und Jejunum exprimiert werden, finden sich die Orexin B-Rezeptoren in den Nebennieren in vierfach höherer Konzentration als im Gehirn. In geringerer Konzentration wurden Orexin B-Rezeptoren auch in der Lunge und der Hypophyse gefunden (Cutler et al., 1999; Jöhren et al., 2001). Die anatomische Verteilung der Neurone und Rezeptoren unterscheidet sich bei Nagern und Säugetieren (einschließlich Menschen) kaum. Die komplexe Verteilung der orexinhaltigen Nervenfasern und Rezeptoren lässt auf eine wichtige Funktion des Orexins in den autonomen und neuroendokrinen Regelkreisen schließen.

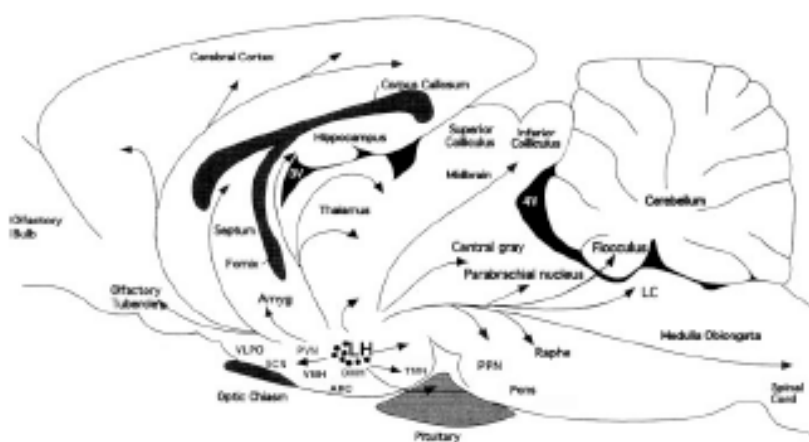


Abbildung 2:

Anatomische Verteilung und Projektionsorte der Orexinneuronen

Aus: Willie et al.:
To eat or to sleep? Orexin
in the Regulation of
Feeding and Wakefulness

Annu. Rev. Neurosci.
(2001)

1.1.4. Orexin im menschlichen Organismus: geschlechts- und altersspezifische Unterschiede; Regulation und Wechselwirkungen

Die Orexinkonzentration im Hypothalamus ist geschlechtsspezifisch unterschiedlich und bei weiblichen Ratten im Vergleich zu ihren männlichen Artgenossen erhöht (Neidert, 2005; Taheri et al., 1999). Allerdings scheint die Produktion von Präproorexin nicht einer direkten Kontrolle der Sexualhormone zu unterliegen, da sich nach einer Gonadektomie bei männlichen und weiblichen Ratten zwar die Expression von Orexin-Rezeptor-mRNA, nicht aber die von Präproorexin verändert (Jöhren et al., 2003). Ein sehr hoher Östrogenspiegel kann aber die Orexinfreisetzung verringern und Orexin scheint einen Einfluss auf die Regulation der Sexualhormone zu haben (Russell et al., 2001). Ob das Alter einen Einfluss auf die Expression von Orexin hat, ist unklar. Im Tierversuch konnte zwar gezeigt werden dass bei alten Ratten der Orexin A Spiegel signifikant niedriger ist (Takano et al., 2004), beim Menschen scheint es aber keine altersabhängigen Unterschiede zu geben (Kanbayashi et al., 2002)

Die Wirkungen von Orexin sind breitgefächert und stehen in vielfältigen Interaktionen mit anderen Systemen, die bisher noch wenig bekannt sind. Relativ gut erforscht, wenn auch nicht im Detail verstanden, ist die Wirkung von Orexin A auf die Regulation von Appetit und Nahrungsaufnahme, sowie den Schlaf-Wach-Rhythmus. Allerdings scheint es noch sehr viel mehr Wirkungen von Orexin im menschlichen Organismus zu geben.

Zhang et al konnten nachweisen, dass sowohl Orexin A, als auch Orexin B eine dosisabhängige Steigerung von Atemfrequenz und Atemzugvolumen bewirken (Zhang et al., 2005). Dies deckt sich mit der Erkenntnis, dass Orexinneurone zu Hirnregionen im Bereich der rostralen ventrolateralen Medulla projizieren, die in die Regulation des Atemrhythmus involviert sind (Young et al., 2005). Auch der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz werden durch intraventrikuläre Orexingabe gesteigert. (Zhang et al., 2005; Matsumura et al., 2001; Samson et al., 1999; Shirasaka et al., 1999).

Weitere Studien weisen auf eine Veränderung des Plasma-Orexin-Spiegels bei Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe hin. Allerdings ist die Studienlage hier nicht eindeutig, da sowohl erhöhte (Yao et al., 2006; Igarashi et al., 2004) als auch erniedrigte (Busquets et al., 2004) Plasma-Orexin-Spiegel bei den betroffenen Patienten gefunden wurden. In einer

Studie konnte ein positiver Einfluss von Orexin A auf die Gedächtnisleistung von Mäusen nachgewiesen werden (Jaeger et al., 2002).

Der Anstieg der Plasmakonzentration an Epinephrin (Matsumura et al, 2001), Glukose (Matsumura et al, 2001), Vasopressin (Matsumura et al, 2001) und ACTH (Samson et al., 2002), sowie die renale Sympathikusaktivierung nach Orexingabe (Matsumura et al., 2001) weisen darauf hin, dass Orexin auf vielfältige Weise in die Regulation von Aktivität und Energiehaushalt einbezogen ist.

Auch die gastrointestinalen Funktionen scheinen durch Orexin beeinflusst zu werden (Ehrström et al., 2005; Takahashi et al., 1999). Insgesamt zeigt sich, dass Orexin an sehr verschiedenen körperlichen Funktionen beteiligt zu sein scheint, wobei die genaue Wirkungsweise von Orexin und die Zusammenhänge zwischen den einzelnen durch Orexin verursachten Effekten noch unklar sind.

1.1.5. Die Bedeutung von Orexin A für die Regulation der Nahrungsaufnahme

Der Einfluss von Orexin A auf die Regulation der Nahrungsaufnahme stand seit der Entdeckung der Orexine im Mittelpunkt der Forschung, nachdem Sakurai et al. (1998) in einer ersten Veröffentlichung berichtet hatten, dass die intraventrikuläre Gabe von Orexin bei Ratten die Nahrungsaufnahme dosisabhängig stimuliert. Bereits vorher war bekannt, dass Läsionen des lateralen Hypothalamus, also der Region, in der die Orexinneuronen lokalisiert sind, zu verminderter Nahrungsaufnahme und Gewichtsreduktion führen (Bernardis und Bellinger, 1993, 1996; Anand und Brobeck, 1951). Die elektrische Stimulation dieser Areale kann hingegen zu Übergewicht führen (Bernardis und Bellinger, 1993; 1996; Delgado und Anand, 1953).

Weitere Studien bestätigten die Beobachtung von Sakurai et al., dass Orexin A und teilweise in geringerem Umfang auch Orexin B nach intraventrikulärer Applikation die spontane Nahrungsaufnahme steigert (Edwards et al, 1999; Ida et al., 1999; Sweet et al., 1999; Volkoff et al., 1999; Harris et al., 2005), wohingegen die Gabe von Orexin-Antikörpern (Yamada et al., 2000) oder Rezeptorantagonisten (Haynes et al., 2000) die Nahrungsaufnahme verringern. Mäuse mit ausgeschalteten Orexinneuronen zeigen im Gegensatz zu Wildtypmäusen nur geringe antizipatorische Wachheit vor der Fütterung

(Mieda et al., 2004, A). Umgekehrt führt Fasten zu einer Zunahme des Orexinspiegels (Sakurai et al., 1998; Komaki et al., 2001; Diano et al., 2005), während Glukose in physiologischer Dosierung die Orexinfreisetzung inhibiert (Burdakov et al., 2005).

Bei direkter Injektion von Orexin in verschiedene Hirnareale zeigt sich, dass nur die Injektion in einen eng begrenzten Bereich des Hypothalamus zur Steigerung der Nahrungsaufnahme führt (Dube et al., 1999). Außerdem scheint der Einfluss von Orexin A auf die Nahrungsaufnahme altersabhängig zu sein. In einer Studie mit alten Ratten konnte eine vermehrte Nahrungsaufnahme nach Orexingabe nicht nachgewiesen werden und die Orexin A-Rezeptoren wurden im Vergleich zu jüngeren Tieren signifikant weniger exprimiert (Takano et al., 2004).

Im Gegensatz zu den sonstigen Ergebnissen konnte in einer Studie an Rhesusaffen allerdings auch eine Verringerung der Nahrungsaufnahme nach zentraler Applikation von Orexin A beobachtet werden (Ramsey et al., 2005). Auch in einer Studie mit gesunden menschlichen Probanden zeigte sich eine Verringerung der Nahrungsaufnahme, was aber möglicherweise auf eine durch Orexin induzierte Müdigkeit zurückzuführen ist. (Hase, 2006)

Mehrere Studien zeigen, dass die Wirkung von Orexin auf einer Interaktion mit anderen Transmittern wie Leptin, MCH, Neuropeptid Y und Ghrelin beruht, die ebenfalls Einfluss auf die Regulation der Nahrungsaufnahme haben (Burdakov et al., 2005; Edwards et al., 1999; Horvarth et al., 1999; Komaki et al., 2001; Toshinai et al., 2003; Yamanaka et al., 2000). Auch Veränderungen der Glukosekonzentration wirken sich auf die Orexinfreisetzung aus. Eine hohe Glukosekonzentration bewirkt einen Anstieg von MCH und eine Verringerung des Orexinspiegels (Burdakov et al., 2005).

Ein Vergleich zwischen Orexin und anderen Stimulantien für die Nahrungsaufnahme (Neuropeptid Y, Galanin, MCH) bestätigte zwar den Effekt von Orexin A, zeigte aber, dass dieser Effekt, insbesondere im Vergleich mit Neuropeptid Y, deutlich geringer ausfällt (Edwards et al., 1999). Horvarth et al. konnten zeigen, dass es eine direkte Interaktion zwischen Orexin, Neuropeptid Y und Leptin gibt, wobei Orexin die Ausschüttung von Neuropeptid Y stimuliert und Leptin, das im Fettgewebe freigesetzt wird und dessen Konzentration daher mit der Menge der Fettspeicher korreliert, die

Bildung von Neuropeptid Y inhibiert. Diese Beobachtungen werden durch Yamanaka et al. (2000) gestützt, die zeigen konnten, dass die Steigerung der Nahrungsaufnahme durch Orexin A zumindest teilweise über Neuropeptid Y geschieht. Die Orexinausschüttung wird wiederum durch Ghrelin stimuliert (Toshinai et al., 2003).

Bei der Züchtung von Orexin-Knockout-Mäusen zeigte sich neben dem verringerten Appetit auch eine deutlich verringerte Aktivität, die dazu führte, dass die Tiere trotz geringerer Nahrungsaufnahme deutlich zunahmen (Hara et al., 2001). Auch beim Menschen ist dieses Phänomen zu beobachten. Die Gewichtszunahme ist bei Narkoleptikern signifikant höher als bei Patienten mit idiopathischer Hypersomnie, was dafür spricht, dass der geringere Energieverbrauch durch Passivität nicht die alleinige Ursache für die Gewichtszunahme ist (Kok et al., 2003). Neben der Zunahme des Appetits führt Orexin offensichtlich auch zu verstärktem Durst, bzw. der Entzug von Wasser zu einem Anstieg der hypothalamischen Orexinproduktion (Kunii et al., 1999).

1.1.6. Die Bedeutung von Orexin A für die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus im gesunden Organismus

Nachdem zunächst die appetitregulierende Wirkung von Orexin im Vordergrund stand, veröffentlichten Hagan et al. 1999 eine Studie, in der sie zeigen konnten, dass im Locus Coeruleus eine besonders dichte Innervation von Orexin produzierenden Nervenzellen vorliegt und dass die Neurone des Locus Coeruleus in vitro durch Orexin A stimuliert werden. Da der Locus Coeruleus eine bedeutende Rolle bei der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus spielt, lag die Vermutung nahe, dass auch Orexin in diesen Prozess einbezogen ist. Zum besseren Verständnis der Studien zu diesem Thema folgt zunächst ein kurzer Überblick über den Verlauf des Nachtschlafes beim Gesunden.

Exkurs: Stadien und Verlauf des Nachtschlafes beim Gesunden

Der Schlaf verläuft in verschiedenen Stadien, die sich im Verlauf der Nacht in charakteristischer Weise wiederholen und durch bestimmte Merkmale im EEG gekennzeichnet sind. Die Bestimmung der einzelnen Schlafstadien anhand der EEG-Aufzeichnung erfolgt nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968). Die wichtigsten Kriterien für die EEG-Auswertung werden im Folgenden kurz erläutert.

Der Wachzustand ist im EEG durch mehr als 50% Alpha-Aktivität (8-13 Hz), einen relativ hohen Muskeltonus und schnelle, ungleichmäßige Augenbewegungen gekennzeichnet. Im Unterschied zum Wachzustand weist das Schlafstadium S1 weniger als 50% Alpha-Aktivität auf. Das EEG verlangsamt sich, so dass Frequenzen von 2-7 Hz mit meist geringer Amplitude vorherrschen. Die Augenbewegungen werden langsamer und gleichmäßiger (rollende Augenbewegungen) und der Muskeltonus nimmt ab. Das Auftreten von Vertexwellen mit bis zu 200 μV ist möglich, aber nicht notwendig. Wenn zusätzlich Spindeln (Abschnitte von mindestens 0,5 Sekunden und einer Frequenz von 12-14 Hz) oder K-Komplexe (einzelne Wellen mit steiler negativer Auslenkung, die direkt von einer positiven Auslenkung gefolgt wird) auftreten, so charakterisiert dies das Schlafstadium S2. Das Stadium S2 ist außerdem von einer Verlangsamung und Verbreiterung ($> 75 \mu\text{V}$) des EEG's gekennzeichnet. Das Stadium S3 ist durch mindestens 20%, das Stadium S4 durch mindestens 50% Deltawellen (0,5-2 Hz; $>75 \mu\text{V}$) mit einer Mindestdauer von 0,5 Sekunden gekennzeichnet. Spindeln und K-Komplexe sind möglich, aber nicht notwendig. Diese Schlafphasen werden auch als Deltaschlaf oder SWS (Slow Wave Sleep) bezeichnet. Das Hauptmerkmal des REM-Schlafes sind die sehr charakteristischen schnellen Augenbewegungen, die allerdings nicht in jeder Epoche auftreten müssen. Das EEG besteht hauptsächlich aus Frequenzen von 2-7 Hz oder sogar Alpha-Aktivität, ähnelt also den Stadien S1 und Wachzustand. Im Gegensatz dazu ist aber beim REM-Schlaf der Muskeltonus sehr niedrig. Pro Nacht wird der Zyklus der Schlafstadien vier bis fünfmal durchlaufen, wobei der Anteil an Tiefschlaf im Laufe der Nacht abnimmt und die Häufigkeit und Dauer des REM-Schlafes zunimmt (Born et al., 1995)

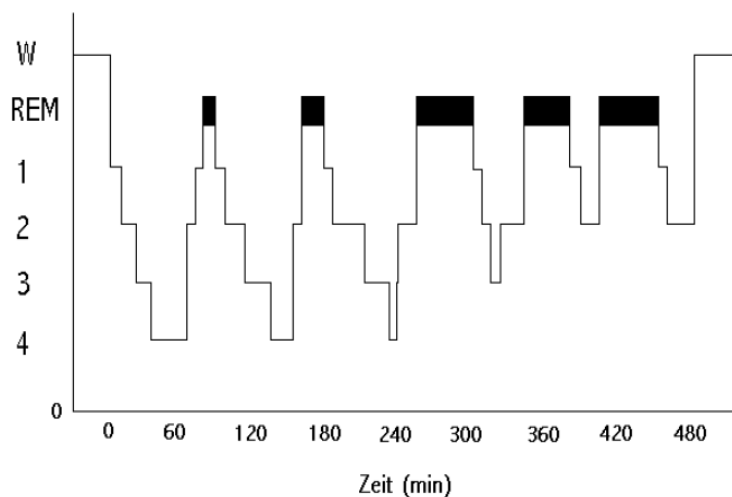


Abbildung 3:

Abfolge der Schlafstadien im Verlauf der Nacht

Aus: Wagner:
Schlafassoziierte
Konsolidierungs- und
Restrukturierungsprozesse
in der emotionalen und
kognitiven
Gedächtnisbildung (2004)

Bisherige Studienergebnisse zum Einfluss von Orexin A auf den Schlaf-Wach-Rhythmus

In der oben genannten Studie von Hagan et al. wurde die Wirkung von Orexin A auf den Schlaf-Wach-Zyklus von Ratten in vivo untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Ratten, die zu Beginn der normalen Schlafperiode Orexin erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die ein Placebo erhalten hatten, insgesamt länger wach waren und einen geringeren Anteil an REM- Schlaf aufwiesen (Hagan et al., 1999).

Auch Piper et al. zeigten, dass intraventrikulär verabreichtes Orexin A bei Ratten zu einer verstärkten Wachheit in der zweiten und dritten Stunde nach der Applikation führt. Sie beobachteten außerdem eine Verringerung von REM- und Tiefschlafphasen und eine Verlängerung der REM-Latenz (Piper et al., 2000). Weitere Studien bestätigten diese Beobachtungen (España et al., 2001; Xi et al., 2001; Methippara et al., 2000).

In einer Studie von Kiyashchenko et al. wurden die Orexinspiegel im ZNS von jungen, sich frei bewegenden Katzen im Verlauf von unterschiedlichen Aktivitätsphasen gemessen. Mit Hilfe von EEG und EMG wurden vier Phasen unterschieden (Aktive Wachheit, ruhige Wachheit, Tiefschlaf und REM-Schlaf). Dabei zeigte sich, dass der Orexinspiegel während der ruhigen Wachheit und der Tiefschlafphasen relativ niedrig war, während er bei der aktiven Wachheit und in den REM-Schlaf-Phasen signifikant anstieg (Kiyashchenko et al., 2002). Auch Yoshida et al. zeigten einen Anstieg von Orexin während der aktiven Phase und bei Schlafdeprivation bei Ratten (Yoshida et al., 2001), in einer anderen Studie konnte ein Orexinanstieg nach Schlafdeprivation allerdings nicht gefunden werden (Terao et al., 2000).

Diese Ergebnisse im Tierversuch legen nahe, dass ein hoher Orexinspiegel mit einem hohen Grad an Aktivität verbunden ist. Eine Studie an menschlichen Probanden kam jedoch überraschenderweise zu einem anderen Ergebnis. Eine Messung von EEG und Aktivitätszustand nach intranasaler Orexingabe bei gesunden Probanden zeigte, dass nach der Applikation von Orexin A eine signifikante Verlangsamung des EEG's und eine verstärkte Müdigkeit und Desaktivität auftrat (Hallschmid et al., unveröffentlichte Daten). Allerdings wurde, im Gegensatz zu den meisten bisherigen Studien bei dieser Untersuchung das Orexin nicht zu Beginn der Ruhephase, sondern am Morgen verabreicht.

1.1.7. Die Rolle von Orexin A bei der Entstehung der Narkolepsie

Narkolepsie ist eine Erkrankung, die mit einer Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus assoziiert ist. Die Patienten leiden unter starker Tagesschläfrigkeit mit Tagschlafepisoden, Kataplexie (80-90%), Schlaflähmung (40-50%), hypnagogen Halluzinationen (40-50%) und gestörtem Nachtschlaf (40-50%). Die Erkrankung ist multifaktoriell bedingt und die genauen Ursachen, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen, waren bis vor wenigen Jahren nahezu unbekannt. Dadurch ist bislang eine ursächliche Behandlung der Narkolepsie unmöglich. Die derzeit verfügbaren Behandlungsmethoden können bei den meisten Patienten die Symptomatik nur sehr eingeschränkt beeinflussen, so dass die Erkrankung für die Betroffenen meist mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. (AWMF online Leitlinie Neurologie, 2005). 98% der kaukasischen Narkolepsiepatienten weisen ein bestimmtes HLA-Merkmal auf (DQB1*0602/DQA1*0102), das allerdings auch bei 25-35% der Normalbevölkerung vorkommt. Ein anderes HLA-Merkmal (DRB1*1501) findet sich bei fast 100% der kaukasischen und etwa 75% der afroamerikanischen untersuchten Narkoleptiker (Mignot et al., 1994)

Chemelli et al. entdeckten 1999, dass Orexin-Knockout-Mäusen Kataplexien und spezifische EEG-Veränderungen (sleep onset REM periods (SOREMP) und häufige Unterbrechungen des Non-REM-Schlafes) zeigten, ein Symptomkomplex, der für die Narkolepsie typisch ist. Auch Hara et al. konnten dieses Phänomen bestätigen (Hara et al., 2001). Willie et al. zeigten in einer Studie mit Knockout-Mäusen, die entweder einen Defekt der Orexinneurone oder des Orexin B Rezeptors aufwiesen, dass beide Formen in ähnlicher Weise von Non-REM-Schlafatacken betroffen waren. Im Gegensatz zu den Mäusen mit einem Defekt am Orexin B-Rezeptor waren die Tiere, die kein Orexin mehr produzieren konnten, deutlich stärker von Kataplexie betroffen, was darauf hinweist, dass am Kataplexie-Syndrom bei Narkolepsie beide Orexinrezeptoren beteiligt sind (Willie et al., 2003).

Im Jahr 2000 konnten Lin et al. nachweisen, dass vier an Narkolepsie erkrankte Dobermänner eine Mutation am Orexin-B-Rezeptor aufwiesen (Lin et al., 2000). Beim Menschen ist es aber bislang nicht gelungen, bestimmte Polymorphismen zu identifizieren, die ursächlich für die Narkolepsie sind. Gencik et al. konnten zwar bei einigen

untersuchten Narkoleptikern eine Mutation am Präproorexigen nachweisen, allerdings fanden sie keine spezifische genetische Veränderung, die bei einem Großteil der Fälle nachweisbar wäre (Gencik et al., 2001). Andererseits gibt es häufig vorkommende Polymorphismen des Präproorexins, die offensichtlich nicht mit Narkolepsie assoziiert sind (Hungs et al., 2001). Auch Olafsdottir et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Narkolepsieerkrankungen beim Menschen und Polymorphismen des Präproorexins oder der Orexinrezeptoren (Olafsdottir et al., 2001).

Mehrere Studien zeigten einen deutlich erniedrigten, teilweise unter der Nachweisgrenze gelegenen Orexinspiegel im Liquor von Narkolepsiepatienten. (Nishino et al., 2001; Ripley et al., 2001; Scammell et al., 2001; Kanbayashi et al., 2002, Krahn et al., 2002; Hiquchi et al., 2002; Tsukamoto et al., 2002). Diese Erniedrigung des Orexinspiegels trat zwar nicht bei allen Narkoleptikern auf, war aber besonders bei den Patienten nachweisbar, die auch die entsprechenden HLA-Merkmale aufwiesen und weist darauf hin, dass zumindest bei einem Teil der Narkoleptiker ein Orexinmangel eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese spielt.

Baumann et al. konnten zeigen, dass Narkoleptiker mit sehr niedrigen Orexinspiegeln deutlich schwerer betroffen waren als Patienten mit normalen Spiegeln. Sie wiesen wesentlich häufiger Kataplexie, Tagesschläfrigkeit und SOREMPs auf (Baumann et al., 2006) Auch bei anderen neurologischen Erkrankungen treten gelegentlich erniedrigte Orexinspiegel auf, die aber so gut wie nie unter der Nachweisgrenze lagen. Ähnlich niedrige Spiegel wie bei Narkoleptikern wurden nur vereinzelt bei Patienten mit Guillain Barre Syndrom gefunden (Ripley et al., 2001, Kanbayashi et al., 2002). Es sind allerdings auch Fälle von Narkolepsie beschrieben, in denen kein Defekt des Orexinsystems nachgewiesen werden konnte (Khatami et al., 2004). Die Plasmaorexinspiegel von Narkoleptikern sind nicht erniedrigt (Dalal et al., 2001). Mieda et al konnten 2004 zeigen, dass sowohl die ektope Orexinexpression durch ein Präproorexin Transgen als auch die zentrale Applikation von Orexin A bei narkoleptischen Mäusen die Symptome vollständig unterdrückt (Mieda et al., 2004, B).

1.2. Gedächtnis und Kognition

1.2.1. Gedächtnissysteme

Das menschliche Gedächtnis ist ein kompliziertes Gebilde, das aus verschiedenen Untereinheiten besteht. Eine grobe Unterteilung ist die in sensorisches Gedächtnis, Kurzzeit- und das Langzeitgedächtnis. Diese Differenzierung ist extrem wichtig, weil sie es unserem Gehirn ermöglicht, aus der Masse von sensorischen Reizen, mit denen wir konfrontiert werden, nur diejenigen langfristig zu speichern, die wir tatsächlich benötigen. Die einzelnen Unterabschnitte des Gedächtnisses unterscheiden sich sowohl in ihrer Funktionsweise als auch in ihrer neuroanatomischen Zuordnung.

Das sensorische Gedächtnis dient der Registrierung dessen, was wir um uns herum wahrnehmen. Um einen Reiz, mit dem wir konfrontiert werden, richtig interpretieren zu können, ist es unter Umständen nötig, dass wir uns länger an ihn erinnern, als wir ihn tatsächlich „vor Augen haben“ (zum Beispiel beim Lesen eines Schildes, an dem wir auf der Autobahn vorbeifahren). Dies wird durch das sensorische Gedächtnis ermöglicht. Die Erinnerung des sensorischen Gedächtnisses dauert etwa 0,5 (visuelle Reize) bis mehrere Sekunden (auditive Reize) (Zimbardo, 1995).

Das Kurzzeitgedächtnis stellt eine Art „Arbeitsspeicher“ des Gehirns dar. Informationen, die nicht bewusst wiederholt und dadurch gelernt werden, gehen nach etwa 20 Sekunden wieder verloren. Werden Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis „behalten“, so gehen sie in das Langzeitgedächtnis über. Die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses ist sehr begrenzt. Die meisten Menschen können etwa sieben Items (+/- 2) im Kurzzeitgedächtnis behalten. (Miller, 1956)

Das Langzeitgedächtnis ist das Gedächtnis im umgangssprachlichen Sinne. Alle Informationen, die für einen längeren Zeitraum verfügbar bleiben sollen, werden hier gespeichert und können unter Umständen lebenslang verfügbar bleiben. Je nach Art der gespeicherten Informationen ist das Langzeitgedächtnis nochmals unterteilt in das deklarative und das nicht deklarative Gedächtnis. Das deklarative Gedächtnis beinhaltet wiederum das semantische und das episodische Gedächtnis (Squire und Zola, 1996).

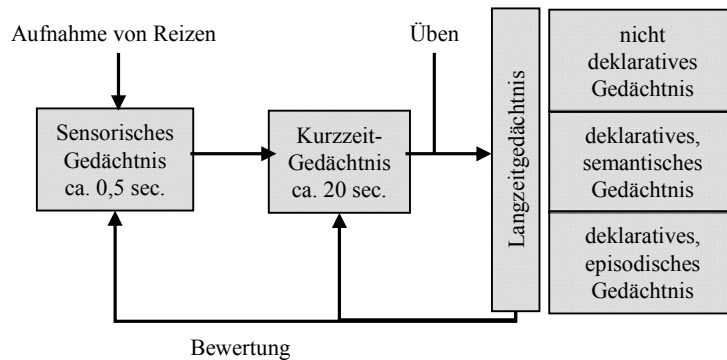


Abbildung 4:
**Gedächtnissysteme im
 Überblick**

Das nicht deklarative Gedächtnis beinhaltet verschiedene Arten von Lernvorgängen, wie zum Beispiel das assoziative (z.B. klassische Konditionierung) und das nicht assoziative (Habituation, Sensitivierung) Lernen. Auch das „Priming“ (Bahnung) ist eine Form des nicht deklarativen Lernens. Unter Priming versteht man die unbewusste Aktivierung bestimmter Gedächtnisinhalte aufgrund von Reizen, die mit diesen Gedächtnisinhalten assoziiert werden. Beispielsweise fällt es uns leichter uns an den Namen einer Person zu erinnern, wenn wir uns das Alphabet aufsagen. Ein weiterer Bestandteil des nicht deklarativen Lernens ist das prozedurale Lernen, also das Lernen von bestimmten Fähigkeiten wie beispielsweise das Fahrradfahren.

Alle Formen des nicht deklarativen Gedächtnisses sind implizit, das bedeutet, dass sowohl das Lernen als auch das Abrufen der Informationen unbewusst geschieht. Das semantische Gedächtnis ist der Teil des Gedächtnisses in dem wir Faktenwissen abspeichern. Diese Lernvorgänge sind explizit, also bewusst gesteuert. Das episodische Gedächtnis wird auch als autobiographisches Gedächtnis bezeichnet. Hier werden nicht nur Erlebnisse und Begebenheiten gespeichert, sondern auch Empfindungen oder zeitliche Zusammenhänge, die sich auf diese Erlebnisse beziehen.

Nicht jeder aufgenommene Reiz erreicht das Langzeitgedächtnis. Um Informationen dauerhaft zu speichern, sind verschiedene Prozesse notwendig. Die Enkodierung bezeichnet die Umwandlung eines Reizes in eine vom Gehirn „lesbare“ Information. Um Informationen langfristig speichern zu können, muss eine Konsolidierung der Gedächtnisinhalte durch Üben stattfinden. Untersuchungen haben gezeigt, dass hierbei ein

axonales Wachstum im Gehirn stattfindet, das zur Ausbildung neuer Synapsen führt (Bailey et al., 1996). Als letzter Schritt ist dann auch das Abrufen der gespeicherten Informationen zu einem späteren Zeitpunkt möglich. Die im Langzeitgedächtnis gespeicherten Informationen können so auch für die Bewertung neuer Reize herangezogen werden.

1.2.2. Neuroanatomie des Gedächtnisses

Die verschiedenen Formen des Gedächtnisses unterscheiden sich nicht nur durch die Art der Informationen, die sie speichern können, sondern auch durch die beteiligten Hirnareale. Erkenntnisse über die genaue Zuordnung der einzelnen Gedächtnisanteile sind durch Beobachtungen an Patienten mit Läsionen in definierten Hirnarealen und durch Tierversuche möglich. Schäden im Bereich des medialen Temporallappens (perirhinaler, entorhinaler und parahippokampaler Kortex) und des Hippokampus führen zu deutlichen Defiziten im Bereich des deklarativen Gedächtnisses. Das nondeklarative Gedächtnis bleibt hingegen unbeeinträchtigt. Außerdem führen Läsionen des Temporallappens zu Amnesien. Es scheint so, dass der Hippokampus hier als eine Art Zwischenspeicher fungiert, von dem aus die Informationen im Rahmen der Konsolidierung nach und nach in kortikale Areale verschoben werden. So erklärt es sich, dass Läsionen des Hippokampus zu anterograden Amnesien und nur kurz zurückreichenden retrograden Amnesien führen. Schädigungen der kortikalen Areale haben demgegenüber retrograde Amnesien zur Folge. Schwieriger ist die Zuordnung beim nondeklarativen Gedächtnis, da hier verschiedene Gedächtnisleitungen stattfinden, die auch in unterschiedlichen Hirnregionen lokalisiert sind. (Squire und Zola, 1993) Einen Überblick über die Hirnareale, die in die verschiedenen Gedächtnisprozesse einbezogen sind, gibt Abb. 5.

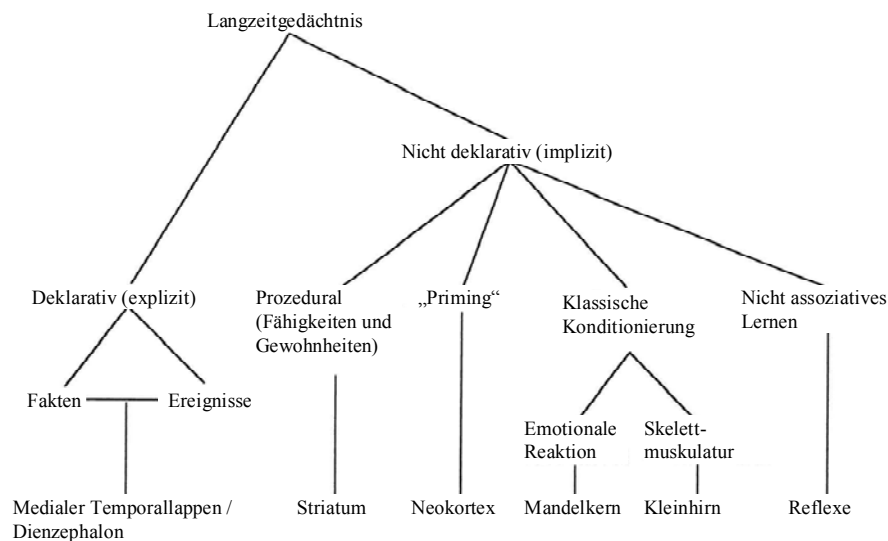


Abbildung 5:

Neuroanatomie der Gedächtnissysteme

Aus: Squire und Zola.: Structure and funktion of declarative and nondeclarative memory systems.

PNAS (1996)

1.2.3. Auswirkung des Nachtschlafs auf die kognitive Leistungsfähigkeit

Dass Schlaf die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst, wird schon lange vermutet. Jenkins und Dallenbach veröffentlichten 1924 eine Studie, die zeigte, dass Probanden, die Abends eine Reihe sinnloser Silben auswendig gelernt hatten, diese am nächsten Morgen, nachdem sie geschlafen hatten, besser reproduzieren konnten als Probanden, die die selben Silben morgens gelernt hatten und sie dann einige Stunden später wiedergeben sollten (Jenkins und Dallenbach, 1924). Die ersten Studien in diesem Bereich galten vor allem der Bedeutung des REM-Schlafes. Hierbei wurden die Probanden (und Versuchstiere) immer beim Auftreten von REM-Schlaf geweckt, so dass der Anteil der REM-Schlafperioden vernachlässigbar gering wurde. Im Tierversuch konnten diese Studien einen relativ deutlichen negativen Effekt der REM-Deprivation auf die Gedächtnisleistung nachweisen. Bei Untersuchungen mit menschlichen Probanden (die vor allem deklarative Gedächtnisleistung untersuchten) waren die Ergebnisse allerdings weniger einheitlich (Wagner, 2004). Die Aussagekraft dieser Studien ist allerdings zweifelhaft, da durch das ständige Aufwecken nicht nur der REM-Schlaf, sondern auch die Schlafqualität insgesamt verringert wird und für den Probanden eine Stresssituation entsteht, die alleine schon einen negativen Effekt auf das Gedächtnis erklären könnte (Vertes und Eastman, 2000; Siegel, 2001; Frank und Benington, 2006). Um dieses Problem zu umgehen, wurde die Tatsache ausgenutzt, dass sich die Schlafstadien im Verlaufe der Nacht sehr ungleichmäßig verteilen.

Die Arbeitsgruppe um Ekstrand entwickelte ein Testverfahren, in dem sie die Gedächtniskonsolidierung in der frühen (SWS) und späten (REM) Schlafphase miteinander verglichen (Fowler et al., 1973). Auch sie hatten die deklarative Gedächtnisleistung untersucht und fanden unerwarteterweise heraus, dass sich hier besonders der Tiefschlaf positiv auf die Gedächtnisleistung auswirkte.

Spätere Studien unterschieden bewusst zwischen deklarativem und non-deklarativem Gedächtnis. Dabei zeigte sich ein positiver Einfluss von REM-Schlaf vor allem auf das non-deklarative Gedächtnis (Karni et al., 1994; Plihal und Born, 1997; Wetzel et al., 2003), aber auch auf emotionale Gedächtnisinhalte (Wagner et al., 2001). Der Tiefschlaf scheint besonders die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses zu fördern.

Wilson und Mc Naughton konnten 1994 zeigen, dass bei Ratten während der Tiefschlafphase dieselben Erregungsmuster hippokampaler Regionen wiederholt wurden, die Tags zuvor bei einer Lernaufgabe (das Finden der Futterstelle in einem Labyrinth) aufgetreten waren (Wilson und Mc Naughton, 1994). Weitere Studien bestätigten den Einfluss des SWS auf die Leistung des deklarativen Gedächtnisses (Plihal und Born, 1997; Gais und Born 2004; Gais et al, 2006). Allerdings scheinen die verschiedenen Schlafphasen bei der Gedächtniskonsolidierung zusammen zu wirken, da auch das prozedurale Gedächtnis vom SWS zu profitieren scheint (Gais et al, 2000).

1.2.4. Auswirkung des Kortisolspiegels auf die Gedächtnisleistung

Eine mögliche Ursache für die positive Wirkung von Tiefschlaf auf die deklarative Gedächtnisbildung könnte die Tatsache sein, dass während des SWS die Kortisolausschüttung gehemmt wird und damit eine mögliche Unterdrückung des „Datentransfers“ zwischen Hippokampus und Neokortex durch Kortisol verhindert wird (Gais und Born, 2004). Hohe Glukokortikoidspiegel führten langfristig zu einem Verlust hippokampaler Neurone (McEwen und Sapolsky, 1995). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass hohe Glukokortikoidspiegel sowohl bei gesunden Probanden als auch bei psychiatrischen Patienten mit einer signifikant schlechteren Gedächtnisleistung assoziiert waren (Wolkowitz et al., 1990; Newcomer et al., 1994).

Auch im Alter scheinen Gedächtnisleistung und Größe des Hippokampus in hohem Maße negativ mit der Höhe des Kortisolspiegels korreliert zu sein (Lupien et al., 1994 und 1998). Ältere Versuchspersonen mit niedrigen Kortisolspiegeln zeigten sogar eine ebenso gute kognitive Leistung wie junge Versuchspersonen (Lupien et al., 1994). Eine weitere Studie an älteren Probanden zeigte, dass diejenigen Teilnehmer, die in Erwartung einer Stresssituation an kognitiven Fähigkeiten einbüßten, einen deutlich früheren Kortisolanstieg zeigten als die Versuchspersonen, deren Leistung unbeeinträchtigt blieb (Lupien et al., 1997).

Auch der positive Einfluss von Tiefschlaf auf das deklarative Gedächtnis hängt vermutlich mit der Kortisolausschüttung zusammen. Während der Tiefschlafphasen in der ersten Nachthälfte ist der Kortisolspiegel normalerweise niedrig. Born et al. konnten zeigen, dass eine Infusion mit Kortisol während der Tiefschlafphase die deklarative Gedächtnisleistung beeinträchtigt, auch wenn der Anteil an Tiefschlaf unverändert bleibt. Das prozedurale Gedächtnis war hiervon nicht beeinträchtigt (Born et al., 1999).

Ein möglicher Effekt von Orexin A auf die Kortisolausschüttung und damit auf die Gedächtnisleistung ist nicht auszuschließen, da Orexin A die Hypothalamus-Hypophysenachse und damit über das ACTH auch die Kortisolausschüttung aktiviert. Allerdings war dieser Effekt im Tierversuch auf die ersten 40 Minuten nach der intraventrikulären Orexingabe beschränkt. (Al Barazani et al., 2001; Russell et al., 2001 B). Zusätzlich konnte auch eine direkte Stimulation der Sekretion von Kortisol in vitro

durch Orexin gezeigt werden. (Mazzochi et al., 2001). Allerdings ist die klinische Bedeutung dieser Studie unklar, da Orexin außerhalb des ZNS möglicherweise in zu geringen Konzentrationen vorhanden ist, um diesen Effekt auszulösen.

1.2.5. Die intranasale Applikation von Orexin

In den meisten tierexperimentellen Studien wurde Orexin intraventrikulär verabreicht. Dieses Vorgehen ist für Studien mit menschlichen Probanden ebenso wie für eine mögliche therapeutische Anwendung ungeeignet. Zwar konnte gezeigt werden, dass zumindest Orexin A in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und somit auch eine systemische Applikation möglich ist (Kastin und Akerstrom, 1999). Dabei wurden aber relativ hohe Dosen im Blutkreislauf benötigt, um eine ausreichend hohe Konzentration im ZNS zu erreichen. Optimal für eine therapeutische Anwendung von Orexin wäre es, Orexin direkt ins ZNS zu bringen, ohne dass es in nennenswerter Menge im peripheren Kreislauf vorhanden ist.

Eine sehr einfache und nicht invasive Methode dies zu tun ist die intranasale Gabe. Dabei wird eine etwa doppelt so hohe Orexinkonzentration im ZNS erreicht, wie bei intravenöser Gabe einer äquivalenten Orexinmenge. Die Konzentration im Blutkreislauf ist im Gegensatz dazu bei der intravenösen Gabe etwa 10-fach höher (Hanson et al., 2004). Dieses Phänomen erklärt sich dadurch, dass sowohl der Nervus Olfactorius als auch Äste des Nervus Trigemini in der Nasenhöhle enden und dadurch eine direkte Verbindung zwischen Nasenhöhle und ZNS bilden. Hanson et al. konnten dies eindrucksvoll belegen, indem sie die Gewebekonzentration von Orexin A in verschiedenen Organen nach intranasaler Gabe bei Mäusen bestimmten. (s. dazu Tabelle 1)

Eine zweite Studie von 2008 bestätigte diese Ergebnisse (Shyeilla et al., 2008). Dabei wurden die Konzentrationen von Orexin A im Blut nach 5 bis 120 Minuten sowie in ZNS und peripheren Geweben jeweils 30 bis 120 Minuten nach intravenöser und intranasaler Gabe gemessen. Dabei bestätigte sich, dass bei etwa gleicher Konzentration im ZNS nach 30 Minuten die Orexin A Konzentration im Blut nach intranasaler Gabe etwa 10-fach niedriger war als bei intravenöser Gabe. Somit konnte gezeigt werden, dass bei intranasaler Gabe die direkte Aufnahme des Wirkstoffes per Diffusion und ohne Umweg über den

Blutkreislauf möglich ist. Eine besonders hohe Konzentration von Orexin A wurde auch hier nach intranasaler Gabe im Gewebe des Nervus Trigemimus und Olfactorius gemessen, die als Leitstrukturen für die Aufnahme des Wirkstoffes dienen.

Damit steht mit der intranasalen Applikation ein einfaches und nicht invasives aber sehr effektives Verfahren zur Verfügung, Orexin direkt an seinen Wirkort, das ZNS, zu bringen, ohne dass nennenswerte Dosen von Orexin in den Blutkreislauf gelangen und somit das Risiko von möglichen Nebenwirkungen gering zu halten.

Tissue Concentration (nM)	Intranasal (5.5 nmol, 15.6 µCi) n=5		Intravenous (5.7 nmol, 16.2 µCi) n=4	
	Mean	SEM	Mean	SEM
Blood	31.1	4.7	321.0	30.8
Olfactory Epithelium	16,051	3,618	53.9	4.2
Olfactory Bulbs	324	83	14.0	2.1
Anterior Olfactory Nucleus	126	43	12.2	4.1
Trigeminal Nerve	1,007	301	48.9	9.4
Frontal & Parietal Cortex	55.0	21.9	9.6	2.8
Striatum	13.5	2.8	9.2	2.5
Septal Nucleus	13.5	1.5	9.6	3.2
Thalamus	22.9	7.5	10.7	3.1
Hypothalamus	61.1	19.2	14.5	4.2
Hippocampus	20.6	4.0	9.0	3.0
Brainstem	33.2	11.4	11.1	2.6
Cerebellum	26.2	7.4	11.1	2.1
Upper Cervical Spinal Cord	95.8	21.5	17.1	2.9
Lower Cervical Spinal Cord	24.8	6.5	16.0	2.2
Thoracic Spinal Cord	5.1	1.8	19.9	4.2
Lumbar Spinal Cord	3.1	0.3	18.4	3.2
Muscle	12.5	5.3	37.5	3.8
Liver	8.7	3.3	58.3	10.6
Kidney	13.9	3.8	714.5	107.6
Lung	14.0	5.9	54.6	17.5

Tabelle 1:

**Orexin-
Gewebekonzentrationen nach
Intravenöser und Intranasaler
Gabe von Orexin A**

Aus: Hanson et al.:
Intranasal Administration of
Hypocretin 1 (Orexin A)
Bypasses the Blood-Brain Barrier
and Targets the Brain: A New
Strategy for the Treatment of
Narcolepsy

Drug delivery Technology (2004)

1.3. Fragestellung

Im Tierversuch scheint Orexin beim gesunden Individuum eine aktivitätssteigernde Wirkung zu haben. Ein Mangel an Orexin konnte dagegen sowohl im Tierversuch als auch bei Untersuchungen am Menschen mit dem Auftreten narkoleptischer Symptome in Zusammenhang gebracht werden, so dass ein Einsatz von Orexin in der Therapie der Narkolepsie möglicherweise einen viel versprechenden Ansatz darstellen könnte. Eigene Untersuchungen zeigten allerdings, dass entgegen den Erwartungen die Probanden nach der Applikation von Orexin am Morgen signifikant weniger aktiv waren als nach der Gabe eines Placebo (Hallschmid et al., unveröffentlichte Daten). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine speziesspezifische Wirkung von Orexin, aber auch der Einfluss zirkadianer Faktoren sein. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Wirkung von Orexin auf den Nachtschlaf und assoziierte kognitive Maße gesunder Probanden.

Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien legen nahe, dass es durch die Gabe von Orexin zu Beginn der Ruhephase zu einer Reduktion der Schlafmenge, insbesondere des Tief- und REM-Schlafes kommt. Aufgrund der in Kapitel 1.2.3 beschriebenen Auswirkungen der Schlafqualität auf kognitive Leistung wäre dementsprechend eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit am Morgen nach der Applikation von Orexin zu erwarten. Ebenso würde sich auch eine Verschlechterung der subjektiven Befindlichkeit durch Schlafmangel erklären lassen und wäre aufgrund der vorhandenen Datenlage zu erwarten.

Ein besseres Verständnis der Wirkung von Orexin auf die Schlaf-Wach-Regulation im gesunden Organismus könnte eine Grundlage bilden, um Störungen in diesem Regelkreis zu erkennen und zukünftig auf dieser Grundlage therapeutische Ansätze zu entwickeln.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchspersonen

An der Studie nahmen insgesamt 26 Personen teil. 53,8% (n=14) der Versuchspersonen waren männlich, 46,2% (n=12) weiblich. Bei den weiblichen Versuchspersonen fanden beide Versuchsnächte zum gleichen Zykluszeitpunkt statt, um zyklusabhängige Schwankungen der Blutwerte und der kognitiven Leistungsfähigkeit auszuschließen. Das Alter der Probanden lag zwischen 23 und 60 Jahren (MW 36,54), der BMI zwischen 21,70 und 34,54 (MW 27,67). 26,9% (n=7) der Versuchspersonen waren Raucher. Die Probandengruppe umfasste ein nach Alter und Gewicht aufgefächertes Kollektiv und auch Raucher, um die Verallgemeinerbarkeit der Versuchsergebnisse zu gewährleisten und die Durchführung einer Vergleichsstudie an narkoleptischen Patienten zu ermöglichen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Personen mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme, mit chronischen oder akuten körperlichen Erkrankungen sowie Personen mit psychischen Erkrankungen und Drogen-/Alkoholabusus. Ebenfalls nicht teilnehmen konnten Personen, bei denen aufgrund von Nacht- oder Schichtarbeit in den letzten sechs Wochen vor der Studie mit Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus zu rechnen war. Personen mit beeinträchtigtem Seh- oder Hörvermögen konnten nur mit ausreichender Korrektur der Seh-/Hörschwäche teilnehmen.

Vor Einschluss in die Versuchsgruppe erfolgte mit allen Teilnehmern ein ausführliches Anamnesegespräch und eine Untersuchung zum Ausschluss von akuten oder chronischen Erkrankungen sowie eine Blutentnahme (BE) mit Bestimmung folgender Parameter: kleines Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Osmolalität, Harnsäure, Harnstoff, γ -GT, TSH basal, Testosteron im Serum, Triglyceride und Cholesterin mit Unterfraktionen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt. Die Versuchspersonen wurden ausführlich aufgeklärt und erteilten nach ausreichender Bedenkzeit schriftlich ihr Einverständnis.

2.2. Versuchsablauf

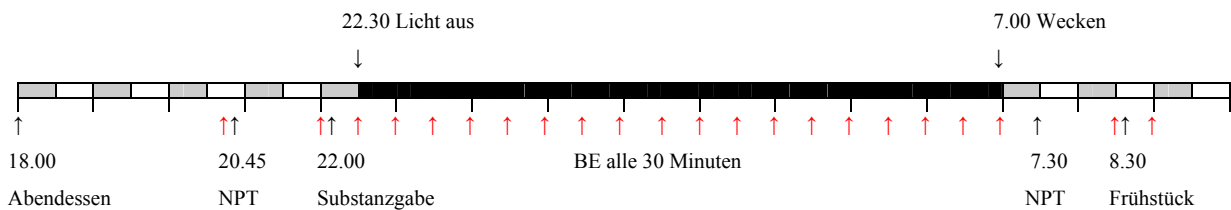
Vor Beginn der Studie mussten alle Probanden eine Eingewöhnungsnacht absolvieren, um sich an die Räumlichkeiten und die ungewohnten Schlafbedingungen (EEG-Ableitung, Venenverweilkanüle) zu gewöhnen. Für den Versuchstag wurden die Teilnehmer angewiesen zur üblichen Zeit aufzustehen, während des Tages nicht zu schlafen und auf Alkohol und Koffein (ab Mittags) zu verzichten. Nach dem Mittagessen sollten sie außerdem nichts mehr essen.

Die Versuchsnacht begann um 18.00 Uhr mit einem standardisierten Abendessen. Im Anschluss daran wurden zur Vorbereitung auf die Nacht die EEG-Elektroden aufgeklebt und ein venöser Zugang gelegt. Nach der ersten BE und RR-Messung erfolgte eine neuropsychologische Testung, die etwa 45 Minuten dauerte. Vor dem Schlafengehen wurden die Probanden gebeten, die Blase zu leeren, da im Anschluss an die Gabe des Nasensprays bis zum nächsten Morgen eine Urinsammlung stattfand.

Um 21.55 Uhr fand die zweite BE und RR-Messung und von 22.00 – 22.10 Uhr die Substanzgabe (500 nmol Humanorexin A in 2 ml Aqua dest. bzw. nur Aqua dest.) statt. Eine weitere RR-Messung erfolgte um 22.25 Uhr bevor um 22.30 Uhr das Licht gelöscht und die Probanden zum Schlafen aufgefordert wurden. Während der Nacht wurden alle 30 Minuten Blutproben entnommen. Um 7.00 Uhr wurden die Probanden geweckt und nach einer erneuten RR-Messung gebeten einzuschätzen, ob sie Orexin oder ein Placebo erhalten haben und einen Fragebogen zur Schlafqualität auszufüllen. Die morgendliche neuropsychologische Testung begann frühestens 30 Minuten nach dem Wecken. Danach erfolgte eine weitere BE und RR-Messung und anschließend ein Testfrühstück, bei dem den Probanden ad libitum Lebensmittel zur Verfügung standen. Nach dem Frühstück endete die Versuchsnacht mit einer weiteren BE und RR-Messung.

Zu sechs verschiedenen Zeiten (nach dem Abendessen, vor und nach der Substanzgabe, nach dem Wecken, und vor und nach dem Frühstück) wurden die Probanden aufgefordert auf einer Skala von 1 bis 10 ihren Hunger, ihren Durst und ihre Müdigkeit einzuschätzen und mittels einer Bipolarskala Auskunft über ihre momentane Befindlichkeit zu geben.

Abb. 6: Der Versuchsablauf im Überblick:



NPT = Neuropsychologische Testung

↑ = BE

2.3. Schlafqualität

Zur objektiven Beurteilung der Schlafqualität in den Versuchsnächten wurde eine polysomnographische Schlafaufzeichnung (EEG) abgeleitet. Zusätzlich wurde mit Hilfe eines Fragebogens die subjektive Einschätzung der Versuchspersonen bezüglich ihrer Schlafqualität abgefragt.

2.3.1. Polysomnographische Schlafaufzeichnung

Die Polysomnographische Schlafaufzeichnung ermöglicht es, während der Nacht anhand der elektrischen Aktivität des Gehirns und der Muskulatur sowie der Bewegungen der Augen die einzelnen Schlafstadien zu identifizieren und so die Schlafqualität objektiv zu beurteilen. Für die Registrierung des Schlaf EEG's wurden zwei Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl)-Elektroden über den zentralen Kortexregionen (C3/4) platziert, die gegen eine dritte Elektrode (Referenz) im Bereich des seitlichen Nasenflügels abgeleitet wurden. Die Augenbewegungen wurden mit vier Elektroden aufgezeichnet, die oberhalb und unterhalb der rechten Orbita (vertikale Augenbewegungen/VEOG) und lateral der beiden Orbitae (horizontale Augenbewegungen/HEOG) befestigt wurden. Zusätzlich erfolgte die Registrierung des Muskeltonus (EMG) über zwei Elektroden, die seitlich am Kinn über der mimischen Muskulatur platziert wurden. Eine Erdungselektrode wurde in der Mitte der Stirn aufgeklebt. Vor der Befestigung der Elektroden wurden die entsprechenden Hautstellen zunächst mit Alkohol gereinigt und anschließend mit Hilfe einer Peelingpaste (Everi®, Spes Medica, Italien) aufgeraut und von Hautschuppen befreit. Die Elektroden selbst wurden dann mit Hilfe von Elektrodencreme (EC2®, Astro Med Inc., West Warwick, UK) befestigt. Zusätzlich wurden alle Elektroden mit Klebeband auf der Haut befestigt um zu verhindern, dass sie sich während der Nacht lösen können.

2.3.2. Fragebogen zur Schlafqualität

Zusätzlich zur polysomnographischen Aufzeichnung wurden die Versuchspersonen gebeten, am Morgen einen Fragebogen zur Schlafqualität auszufüllen. Dieser Fragebogen wurde sofort nach dem Aufwachen bearbeitet, damit die Probanden sich noch möglichst gut erinnern konnten. Neben Fragen, die unmittelbar den Schlaf betreffen (Dauer bis zum Einschlafen, nächtliches Aufwachen, Träume) wurde auch nach der Befindlichkeit am Tag vor dem Experiment, während der Nacht und am Morgen gefragt.

2.4. Neuropsychologische Tests

Die neuropsychologische Testung erfolgte in zwei Blöcken am Abend und am Morgen und enthielt folgende Tests (in der angegebenen Reihenfolge): Eigenschaftswörterliste (Kurzform), Stanford-Schläfrigkeitsskala, Stroop-Test, Zahlennachsprechen, State-Trait-Angstinventar, Paar assoziiertes Lernen, Fingertapping. Beim Stroop-Test und beim Zahlennachsprechen wurden den Probanden morgens und abends jeweils unterschiedliche Versionen angeboten um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Erinnerung an den Test vom Vortag zu verhindern. Morgens gab es noch einen zusätzlichen Wortflüssigkeitstest, der nach dem Paar assoziierten Lernen durchgeführt wurde. Unabhängig von den Testblöcken mussten die Versuchspersonen zu sechs verschiedenen Zeitpunkten ihre Befindlichkeit mit Hilfe einer Bipolarskala und eines Ratings einschätzen.

2.4.1. Gedächtnis- und Konzentrationstests

Paar-assoziertes Lernen (PAL)

Zur Erhebung der deklarativen Gedächtnisleistung wurde das paarassozierte Lernen verwendet (Plihal und Born, 1997; Marshall et al., 2004). Bei diesem Test wurden den Probanden abends im Abstand von jeweils 3,5 Sekunden 40 Wortpaare auf dem Computerbildschirm gezeigt, die inhaltlich miteinander in Verbindung standen (z.B. Mönch-Nonne, Prüfung-Misserfolg). Anschließend wurden diese Wortpaare abgefragt, indem jeweils nur das erste Wort gezeigt wurde und der Proband sich an das zweite erinnern sollte. Die Abfrage erfolgte in randomisierter Reihenfolge. Es wurden so viele Abfragen durchgeführt, bis der Proband 60% der Wortpaare (24) richtig zuordnen konnte.

Am Morgen fand noch eine weitere Abfrage statt, um zu erfassen, wie viel von dem am Abend gelernten der Proband behalten hatte. An den beiden Versuchstagen wurden jeweils unterschiedliche Versionen des Tests verwendet.

Zur Kontrolle der Abrufleistung im PAL-Test fand morgens ein Wortflüssigkeitstest statt. Es wurde ein Untertest des Regensburger Wortflüssigkeitstests verwendet (RWT) (Aschenbrenner et al., 2000). Hierbei wurde die Versuchsperson aufgefordert innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter wie möglich aufzuschreiben, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen. Mehrfachnennungen, Eigennamen, sowie Wörter, die mit dem gleichen Wortstamm beginnen waren verboten, ebenso wie Wörter, die lediglich umgangssprachlich verwendet werden. Für jeden Untertest des RWT sind eigene Normwerte und nach Alter, Geschlecht und Bildung differenzierte Prozentrangtabellen verfügbar, die an einer Stichprobe von 634 gesunden Probanden im Alter zwischen 18 und 83 ermittelt wurden.

Fingertapping

Beim Fingertapping wird die prozedurale Gedächtnisleistung überprüft. Beim Originaltest nach Karni und Kollegen (1995) wurden die Probanden aufgefordert, mit den Fingern der nicht dominanten Hand in vorgegebener Reihenfolge ihren Daumen zu berühren. Innerhalb einer vorgegebenen Zeit sollten möglichst viele dieser Sequenzen wiederholt werden. Dabei wurde erfasst, wie viele vollständige und richtige Sequenzen in dem vorgegebenen Zeitraum erreicht wurden. Wir verwendeten einen Computertest, bei dem die Probanden mit den Fingern 2 bis 5 der nicht dominanten Hand eine vorgegebene Zahlenkombination aus fünf Zahlen über die Tastatur eingeben mussten. Nachdem sie die Sequenz viermal geübt hatten, sollten sie in 12 Durchgängen zu jeweils 30 Sekunden so viele Durchgänge wie möglich eingeben. Bewertet wurden dabei die Geschwindigkeit und die Genauigkeit. Am Morgen darauf gab es einen erneuten Test, bei dem sowohl die Sequenz vom Vorabend als auch eine neue Sequenz, die die Probanden zuvor nicht geübt hatten, abgerufen wurden.

Zahlennachsprechen

Dieser Test ist ein Subtest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) (Tewes, 1991). Bei diesem Test muss die Versuchsperson Zahlenreihen, die ihm vorgelesen werden, wiederholen. Die Länge der Zahlenreihe steigt dabei von drei Zahlen bei der ersten Reihe bis zu 9 Zahlen in der siebten Reihe an. Wiederholt der Proband die Zahlenreihe beim ersten Mal richtig, so bekommt er dafür 2 Punkte, macht er einen Fehler, so wird ihm eine zweite Zahlenreihe der gleichen Länge vorgelesen, für deren richtige Wiederholung er einen Punkt bekommt. Gelingt es ihm auch beim zweiten Versuch nicht, wird der Test abgebrochen. In einem zweiten Teil des Tests wird ebenso verfahren, mit dem Unterschied, dass der Proband nun die Zahlenreihen rückwärts wiederholen soll. Auf diese Weise kann die Versuchsperson maximal 28 Punkte erreichen.

Stroop-Test

Beim Stroop-Test wird der Versuchsperson eine Liste von farbigen Wörtern präsentiert und die Person wird aufgefordert, die Farben laut vorzulesen. Durch die Inkongruenz zwischen der Bedeutung der abgedruckten Wörter und den Farben der Wörter wird das Vorlesen der Farben erschwert. Dieses Phänomen wurde 1935 von Stroop erstmalig beschrieben und wird daher als Stroop-Effekt bezeichnet. Im ursprünglichen Testverfahren wurde die Lesegeschwindigkeit von Farbwörtern, die in einer anderen Farbe gedruckt waren (z.B. **Blau**) mit der Lesegeschwindigkeit von kongruenten Farbwörtern (**Blau**) verglichen (Golden, 1978). Für unseren Versuch benutzten wir keine Farbwörter, sondern eine Liste mit neutralen Wörtern und eine Liste mit Lebensmitteln. Den Probanden wurden jeweils 30 Sekunden Zeit gegeben, um so viele Farben, wie möglich möglichst fehlerfrei vorzulesen.

2.4.2. Befindlichkeitstests

Bipolarskalen / Ratings

Die Bipolarskala ist eine Rating-Skala, mit dessen Hilfe die Versuchspersonen zu bestimmten Zeitpunkten ihre momentane Befindlichkeit einschätzen sollten (Pietrowsky et al., 1989). Dazu wurden jeweils zwei gegensätzliche Begriffe (Items) paarweise angeordnet. Zwischen den Items befanden sich fünf Kästchen. Das mittlere Kästchen (0) stand für eine gleich starke Ausprägung beider Items. Rechts und links davon befanden sich jeweils zwei Kästchen, die für eine leichte (1) bzw. starke (2) Ausprägung des jeweiligen Items standen. Die Probanden wurden aufgefordert, das Kästchen anzukreuzen, das ihren augenblicklichen Zustand am besten beschreibt.

Die Ratings bestanden aus Skalen von eins bis zehn, mit deren Hilfe die Probanden ihren Hunger, ihren Durst und ihre Müdigkeit einschätzen sollten. Bipolarskala und Ratings erfolgten sechsmal im Verlauf der Nacht (nach dem Abendessen, vor und nach der Substanzgabe, nach dem Wecken, und vor und nach dem Frühstück)

Eigenschaftswörterliste-K (EWL-K)

Der EWL-K nach Janke und Debus (1978) ist ein mehrdimensionales Selbstbeurteilungsverfahren zur quantitativen Beschreibung des aktuellen Befindens. Der Testperson wird hierbei eine Liste von Adjektiven präsentiert und sie wird gebeten, bei jedem Wort anzukreuzen, ob dieses Wort ihren momentanen Zustand zutreffend beschreibt. Die Liste erfasst insgesamt 15 Befindlichkeitsaspekte, die sich 6 größeren Bereichen (leistungsbezogene Aktivität, allgemeine Desaktivität, Extra-/Introversion, allgemeines Wohlbefinden, emotionale Gereiztheit und Angst) zuordnen lassen. Dieser Test ist in einer langen (EWL-N) und einer kurzen (EWL-K) Fassung erhältlich. Wir verwendeten für unsere Studie die Kurzversion, dessen Bearbeitung etwa zehn Minuten in Anspruch nimmt.

Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS)

Die Stanford Schläfrigkeitsskala (SSS) ist eine 7-stufige Skala zur Selbsteinschätzung, die 1973 von Hoddes et al. entwickelt wurde (Hoddes et al., 1973). Der Proband wird gebeten, anzugeben, welche der Zustandsbeschreibungen, die von 1 (aktiv und munter; aufmerksam; hellwach) bis zu 7 (fast schon träumend; kurz vor Schlafbeginn; ringen um das Wachbleiben verloren) reichen, seinen momentanen Schläfrigkeitszustand am besten beschreibt.

State-Trait-Angstinventar (STAI)

Der STAI (Laux et al., 1981) dient zur Erfassung der Ängstlichkeit der Versuchsperson als momentanen Zustand (State-Angst) sowie als Persönlichkeitsmerkmal (Trait-Angst). Dabei werden zwei Skalen mit jeweils 20 Items zur Beschreibung der Ängstlichkeit angeboten. Bei der ersten Skala soll der Proband zu jedem Item angeben, ob es seinen momentanen Zustand überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich oder sehr beschreibt. Die zweite Skala betrifft die allgemeine Befindlichkeit. Der Proband soll hier angeben, ob die Items fast nie, manchmal, oft oder immer auf ihn zutreffen.

2.5. Blutentnahme/Sammelurin

Während des Experiments erfolgten insgesamt 22 Blutentnahmen, sowie die Abgabe von Sammelurin. Die daraus gewonnenen Laborparameter sind Bestandteil einer separaten Arbeit.

2.6. Nahrungsaufnahme

Zum Abschluss des Experiments erhielten die Probanden ein reichhaltiges Testfrühstück. Das Lebensmittelangebot enthielt:

- ca. 800 ml Milch und ca. 200 ml Erdbeermilch
- ca. 550 ml Orangensaft
- Kaffee
- 4 Portionen Kondensmilch
- 6 Portionen Zucker
- Einen Becher Vanillepudding
- Einen Becher Fruchtquark
- 5 Brötchen
- 3 Scheiben Vollkorn- und eine Scheibe Weißbrot
- ca. 100g Butter
- Jeweils eine Portion Erdbeer- und Aprikosenkonfitüre
- Jeweils zwei Portionen Honig, Nuss-Nougat-Creme, Frischkäse und Kräuterkäse
- Jeweils zwei Scheiben Geflügel- und Cervelatwurst
- Fünf Scheiben Schnittkäse
- 2 Stück Frischobst

Die Probanden wurden angewiesen, in aller Ruhe zu essen so viel sie mochten. Um zu verhindern, dass die Probanden mehr aßen, weil das Essen für sie kostenlos war, wurde ihnen erlaubt, die Reste des Frühstücks mit nach Hause zu nehmen. Die Lebensmittel wurden vor und nach dem Frühstück gewogen und aus der Differenz die Menge der aufgenommenen Kalorien berechnet.

2.7. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten basierte auf Varianzanalysen mit den messwiederholten Faktoren „Behandlung“ und gegebenenfalls „Zeit“. Die Faktoren „Alter“, „Geschlecht“ und „BMI“ gingen als Kovariablen in die Analyse ein, um deren Einfluss auf die Behandlungseffekte zu korrigieren. Falls nötig, wurden die Freiheitsgrade der Varianzanalyse mit der Korrekturformel nach Greenhouse-Geiser korrigiert. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

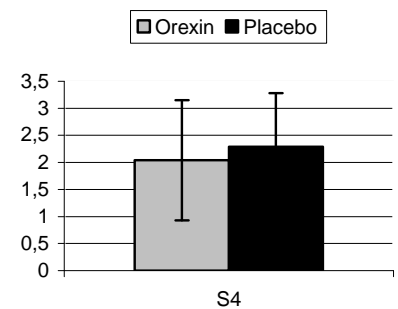
3.1. Orexin und Schlaf

3.1.1. polysomnographische Aufzeichnung

Der Vergleich der Polysomnographischen Aufzeichnung zeigte, dass die Probanden nach Orexingabe durchschnittlich 95,53 % schliefen. Im Vergleich dazu betrug der Schlafanteil unter Placebobedingungen 96,85 %. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Tiefschlaf mit einem S4-Anteil von 2,04 ($\pm 0,87$) % in der Orexin- und 2,29 ($\pm 0,91$) % in der Placebogruppe ($p=0,034$) (siehe Tabelle 2). Die Tiefschlaflatenz war in der Orexingruppe mit 36,98 ($\pm 7,40$) Minuten gegenüber der Placebogruppe mit 36,17 ($\pm 6,87$) Minuten signifikant erhöht ($p=0,036$) (siehe Tabelle 3).

Tab. 2: Anteile der Schlafphasen in der Orexin- und Placebogruppe:

	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		Anteil in %	SEM	Anteil in %	SEM			
Wach	21	4,47	1,11	3,15	0,99	0,08	1,17	0,78
S1	21	7,78	1	9,12	1,2	0	1,17	0,99
S2	21	61,66	2,24	61,18	1,89	0,3	1,17	0,59
S3	21	7,27	0,56	8,15	0,99	1,31	1,17	0,27
S4	21	2,04	0,87	2,29	0,91	5,29	1,17	0,03
SWS	21	9,31	1,02	10,43	1,49	0,03	1,17	0,87
REM	21	16,57	0,62	15,88	1,01	0,45	1,17	0,54
Bewegung	21	0,22	0,04	0,21	0,05	0,07	1,17	0,8



Tab. 3: Schlaflatenzen in der Orexin- und Placebogruppe:

	n	Orexin		Placebo		F	dF	P
		Minuten	SEM	Minuten	SEM			
Schlaf-latenz	21	31,62	5,98	22,91	3,97	0,18	1,17	0,68
SWS-Latenz	21	36,98	7,4	36,17	6,87	5,18	1,17	0,04
REM-Latenz	21	133,43	11,4	118,64	10,5	2,98	1,17	0,1

3.1.2. Subjektive Schlafqualität

Bei der Auswertung der Fragebögen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der subjektiven Bewertung der Schlafqualität nach Orexin-/Placeboeinnahme durch die Probanden (siehe Tabelle 4). Auch im Bezug auf die subjektive Einschätzung der Schläfrigkeit konnte kein signifikanter Effekt durch die Applikation von Orexin nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5).

Tab. 4: subjektive Bewertung der Schlafqualität in der Orexin- und Placebogruppe:

	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Einschlafen	24	3,71	0,33	3,71	0,38	1,13	1,2	0,3
Bilder	24	0,5	0,12	0,54	0,12	1,83	1,2	0,19
Zucken	24	0,21	0,09	0,33	0,12	0,2	1,2	0,66
Aufwachen	24	2,38	0,24	2,21	0,23	0,03	1,2	0,86
Aufwachen Zeit	21	33,33	12,3	20	5,27	0,51	1,17	0,49
Träume	23	1	0,15	1,09	0,12	0,1	1,19	0,76
Traumqualität	15	1,13	0,2	1,13	0,14	2,13	1,11	0,17
Schwitzen	24	0,38	0,1	0,46	0,12	0,36	1,2	0,56
Kopfschmerzen	24	0,25	0,11	0,21	0,11	0,06	1,2	0,81
Schlafqualität	24	15,92	1,24	16,92	1	0,01	1,2	0,94
Befinden abends	24	16	0,8	16,54	0,87	0,21	1,2	0,65

Tab. 5: subjektive Beurteilung der Schläfrigkeit mit Hilfe der Stanford-Schläfrigkeits-Skala:

	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	24					0,01	1,2	0,93
Behandlung x Zeit	24					0,47	1,2	0,5
abends	24	3,375	0,21	3,292	0,19	0,1	1,2	0,75
morgens	24	3,042	0,17	2,958	0,17	0,18	1,2	0,68
delta	24	-0,333	0,25	-0,333	0,23	0,47	1,2	0,5

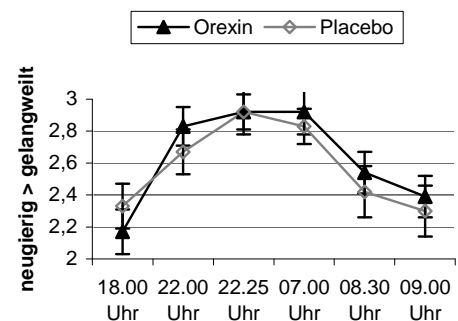
3.2. Orexin und Befindlichkeit

3.2.1. Bipolarskalen

Signifikante Unterschiede zeigten sich besonders in der Mehrzahl der Kategorien die sich auf die Aufmerksamkeit der Probanden beziehen (siehe Tabellen 6 bis 13). Die Kategorien „aktiviert/träge“, „kritisch/anpassend“, „heißhungrig/vollgeessen“, „verkrampft/entspannt“, „erhöhter Speichelfluss“, „satt/hungrig“, „schwitzend/fröstelnd“, „zufrieden/unzufrieden“, „vertrauend/misstrauend“, „kalt/warm“, „konzentriert/abgelenkt“, „zurückhaltend/forsch“ wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tab. 6: subjektive Einschätzung der Parameter „neugierig/gelangweilt“ mit Hilfe der Bipolarskala:

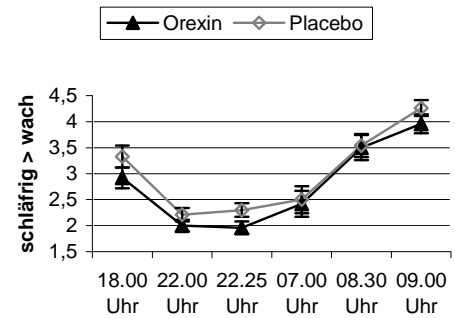
neugierig/ gelangweilt	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					7,515	1,2	0,013
Behandlung x Zeit						0,755	3,58	0,527
18.00 Uhr	24	2,17	0,14	2,33	0,14	5,044	1,2	0,036
22.00 Uhr	24	2,83	0,12	2,67	0,14	0,877	1,2	0,36
22.25 Uhr	24	2,92	0,11	2,92	0,14	1,966	1,2	0,176
07.00 Uhr	24	2,92	0,14	2,83	0,11	1,147	1,2	0,297
08.30 Uhr	24	2,54	0,13	2,42	0,16	1,134	1,2	0,3
09.00 Uhr	23	2,39	0,13	2,3	0,16	1,684	1,2	0,21



In der Kategorie „neugierig/gelangweilt“ zeigte sich ein signifikanter Grundlinienunterschied vor der Substanzgabe um 18.00 Uhr, wobei die Probanden der Orexingruppe im Mittel neugieriger waren als die Probanden der Placebogruppe. Am Morgen nach der Substanzgabe beschrieben sich hingegen die Probanden der Placebogruppe als neugieriger, wobei hier die Unterschiede nicht signifikant wurden (siehe Tabelle 6).

Tab. 7: subjektive Einschätzung der Parameter „schläfrig/wach“ mit Hilfe der Bipolarskala:

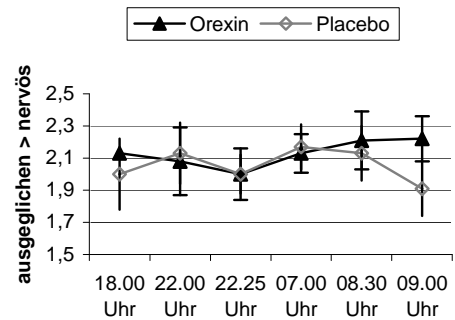
schläfrig/ wach	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					0,65	1,19	0,43
Behandlung x Zeit	23					4,02	3,63	0,01
18.00 Uhr	24	2,92	0,2	3,33	0,21	0,152	1,2	0,701
22.00 Uhr	24	2	0,11	2,21	0,13	0,041	1,2	0,842
22.25 Uhr	24	1,96	0,12	2,3	0,13	0,239	1,2	0,63
07.00 Uhr	24	2,42	0,25	2,5	0,26	9,36	1,2	0,01
08.30 Uhr	24	3,5	0,24	3,54	0,22	2,42	1,2	0,135
09.00 Uhr	23	3,96	0,18	4,26	0,15	0,012	1,2	0,915



In der Kategorie „schläfrig/wach“ schätzten sich die Probanden der Orexingruppe am Morgen nach der Substanzgabe schläfriger ein als die Probanden der Placebogruppe (siehe Tabelle 7).

Tab. 8: subjektive Einschätzung der Parameter „ausgeglichen/nervös“ mit Hilfe der Bipolarskala:

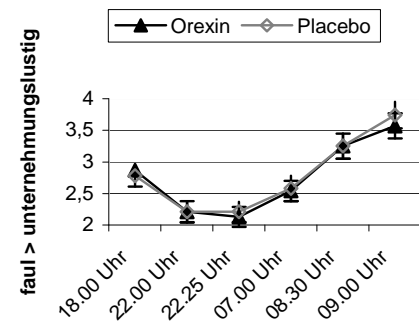
ausgegl./ nervös	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					0,21	1,19	0,65
Behandlung x Zeit	23					1,58	3,65	0,2
18.00 Uhr	24	2,13	0,21	2	0,22	0,021	1,2	0,886
22.00 Uhr	24	2,08	0,16	2,13	0,19	5,42	1,2	0,03
22.25 Uhr	24	2	0,12	2	0,12	0,015	1,2	0,903
07.00 Uhr	24	2,13	0,18	2,17	0,14	0,061	1,2	0,808
08.30 Uhr	24	2,21	0,14	2,13	0,17	0,173	1,2	0,682
09.00 Uhr	23	2,22	0,15	1,91	0,17	0,537	1,2	0,472



In der Kategorie „ausgeglichen/nervös“ zeigte sich ebenfalls ein Grundlinien-Unterschied unmittelbar vor der Substanzgabe um 22.00 Uhr. Dabei gaben die Probanden der Orexingruppe an, sich ausgeglichener zu fühlen als die Probanden der Placebogruppe. Nach der Substanzgabe zeigte sich eine (nicht signifikante) Tendenz der Orexingruppe zur Nervosität (siehe Tabelle 8).

Tab. 9: subjektive Einschätzung der Parameter „faul/unternehmungslustig“ mit Hilfe der Bipolarskala:

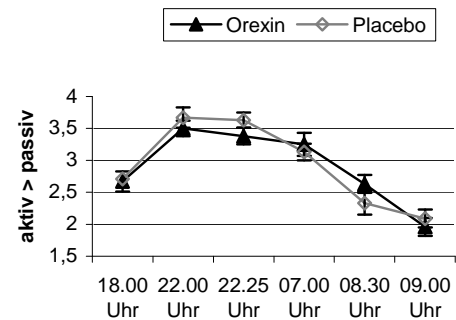
faul/ u.-lustig	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	22					0,3	1,18	0,59
Behandlung x Zeit	22					1,85	3,58	0,14
18.00 Uhr	23	2,87	0,17	2,78	0,19	0,499	1,2	0,489
22.00 Uhr	24	2,21	0,16	2,21	0,14	0,514	1,2	0,482
22.25 Uhr	24	2,13	0,16	2,21	0,16	0,068	1,2	0,797
07.00 Uhr	24	2,54	0,2	2,58	0,2	13,6	1,2	0,001
08.30 Uhr	24	3,25	0,2	3,25	0,21	0,458	1,2	0,507
09.00 Uhr	23	3,57	0,21	3,74	0,16	0,067	1,2	0,798



In der Kategorie „faul/unternehmungslustig“ gaben die Probanden nach der Orexingabe an, sich „fauler“ zu fühlen, als nach der Placebogabe (siehe Tabelle 9)

Tab. 10: subjektive Einschätzung der Parameter „aktiv/passiv“ mit Hilfe der Bipolarskala:

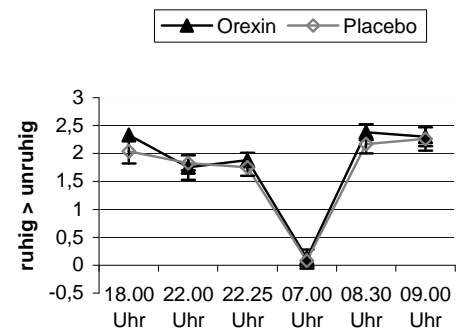
aktiv/ passiv	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					0,7	1,19	0,41
Behandlung x Zeit	23					2,78	4,7	0,04
18.00 Uhr	24	2,67	0,19	2,71	0,16	0,611	1,2	0,444
22.00 Uhr	24	3,5	0,16	3,67	0,12	0,125	1,2	0,727
22.25 Uhr	24	3,38	0,14	3,63	0,13	0,937	1,2	0,345
07.00 Uhr	24	3,25	0,17	3,13	0,18	4,67	1,2	0,04
08.30 Uhr	24	2,63	0,19	2,33	0,14	5,97	1,2	0,02
09.00 Uhr	23	1,96	0,12	2,09	0,14	0,016	1,2	0,9



In der Kategorie „aktiv/passiv“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den Messungen um 7.00 Uhr und 8.30 Uhr morgens, wobei die Probanden der Orexingruppe sich im Mittel als passiver beschrieben als die Probanden der Placebogruppe (siehe Tabelle 10).

Tab. 11: subjektive Einschätzung der Parameter „ruhig/unruhig“ mit Hilfe der Bipolarskala:

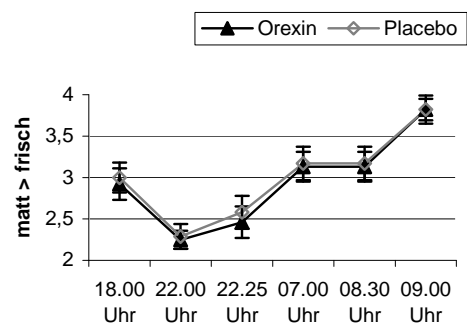
ruhig/ unruhig	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					2,87	1,19	0,11
Behandlung x Zeit	24					2,13	2,46	0,12
18.00 Uhr	24	2,33	0,22	2,04	0,17	0,283	1,2	0,6
22.00 Uhr	24	1,75	0,13	1,83	0,15	0,012	1,2	0,912
22.25 Uhr	24	1,88	0,15	1,75	0,16	2,806	1,2	0,109
07.00 Uhr	24	0,13	0,14	0,08	0,14	1,775	1,2	0,198
08.30 Uhr	24	2,38	0,17	2,17	0,17	8,32	1,2	0,01
09.00 Uhr	23	2,3	0,21	2,26	0,22	0,808	1,2	0,38



In der Kategorie „ruhig/unruhig“ schätzten sich die Probanden nach der Orexingabe als unruhiger ein als am Morgen nach der Placebogabe (siehe Tabelle 11).

Tab. 12: subjektive Einschätzung der Parameter „matt/frisch“ mit Hilfe der Bipolarskala:

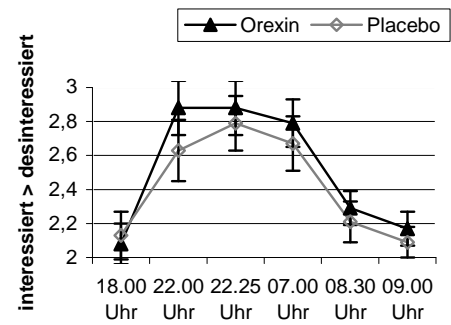
matt/ frisch	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					0,04	1,19	0,85
Behandlung x Zeit	23					3,13	3,63	0,03
18.00 Uhr	24	2,92	0,19	3	0,18	0,517	1,2	0,418
22.00 Uhr	24	2,25	0,11	2,29	0,15	4,19	1,2	0,05
22.25 Uhr	24	2,46	0,19	2,58	0,2	4,08	1,2	0,06
07.00 Uhr	24	3,13	0,18	3,17	0,2	4,44	1,2	0,05
08.30 Uhr	24	3,13	0,18	3,17	0,2	4,439	1,2	0,048
09.00 Uhr	23	3,82	0,13	3,82	0,17	0,226	1,2	0,64



In der Kategorie „matt/frisch“ beschrieben sich die Probanden der Orexingruppe als matter als die Probanden der Placebogruppe. Dies galt allerdings sowohl vor als auch nach der Substanzgabe (siehe Tabelle 12).

Tab. 13: subjektive Einschätzung der Parameter „interessiert/desinteressiert“ mit Hilfe der Bipolarskala:

interessiert/ desint.	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					1,45	1,19	0,24
Behandlung x Zeit	23					0,8	3,62	0,51
18.00 Uhr	24	2,08	0,12	2,13	0,14	1,193	1,2	0,288
22.00 Uhr	24	2,88	0,16	2,63	0,18	0,01	1,2	0,919
22.25 Uhr	24	2,88	0,16	2,79	0,16	4,47	1,2	0,05
07.00 Uhr	24	2,79	0,14	2,67	0,16	1,38	1,2	0,254
08.30 Uhr	24	2,29	0,1	2,21	0,12	0,001	1,2	0,977
09.00 Uhr	23	2,17	0,1	2,09	0,09	0,009	1,2	0,928



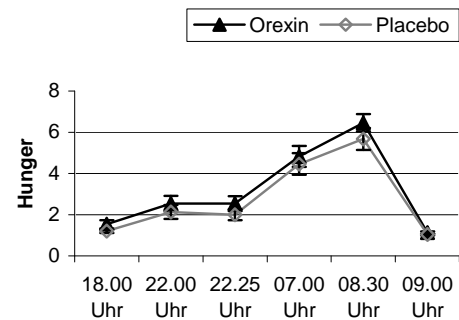
In der Kategorie „interessiert/desinteressiert“ zeigte sich, dass die Probanden der Orexingruppe sich als desinteressierter einschätzten als die Probanden der Placebogruppe. Signifikant wurde der Unterschied allerdings nur unmittelbar nach der Substanzgabe um 22.25 Uhr (siehe Tabelle 13).

3.2.2. Ratings

Bei den Ratings wurde in den Parametern „Hunger“ und „Durst“ kein signifikanter Unterschied nach der Orexin- bzw. Placebogabe sichtbar. Beim „Durst“ trat lediglich ein Grundlinien-Unterschied um 18.00 Uhr auf. Der Parameter „Müdigkeit“ wurde von den Probanden am Morgen nach der Orexingabe (nicht signifikant) höher eingeschätzt als nach der Placebogabe (siehe Tabellen 14-16).

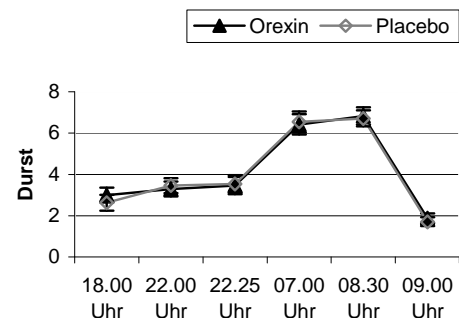
Tab. 14: subjektive Einschätzung des Parameters „Hunger“ durch die Probanden:

Hunger	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	24					0,512	1,2	0,483
Behandlung x Zeit	24					2,255	3,51	0,102
18.00 Uhr	24	1,54	0,2	1,21	0,09	0,728	1,2	0,404
22.00 Uhr	24	2,54	0,37	2,13	0,34	2,365	1,2	0,14
22.25 Uhr	24	2,54	0,36	2	0,27	2,436	1,2	0,134
07.00 Uhr	24	4,83	0,51	4,46	0,52	0,08	1,2	0,78
08.30 Uhr	24	6,46	0,42	5,67	0,53	0,385	1,2	0,542
09.00 Uhr	24	1,13	0,06	1,04	0,04	2,286	1,2	0,146



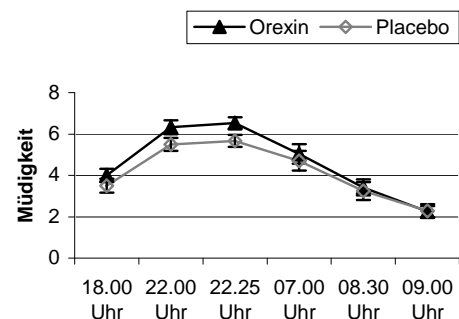
Tab. 15: subjektive Einschätzung des Parameters „Durst“ durch die Probanden:

Durst	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	24					3,1	1,2	0,094
Behandlung x Zeit	24					2,26	2,26	0,099
18.00 Uhr	24	3	0,36	2,63	0,38	13,04	1,2	0,002
22.00 Uhr	24	3,29	0,36	3,46	0,36	1,87	1,2	0,187
22.25 Uhr	24	3,46	0,42	3,54	0,43	0,21	1,2	0,656
07.00 Uhr	24	6,42	0,49	6,54	0,5	0,37	1,2	0,549
08.30 Uhr	24	6,83	0,42	6,71	0,39	0,17	1,2	0,687
09.00 Uhr	24	1,88	0,23	1,71	0,21	2,35	1,2	0,141



Tab. 16: subjektive Einschätzung des Parameters „Müdigkeit“ durch die Probanden:

Müdigkeit	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	24					1,18	1,2	0,291
Behandlung x Zeit	24					1,8	3,66	0,151
18.00 Uhr	24	4	0,32	3,5	0,34	0,24	1,2	0,627
22.00 Uhr	24	6,33	0,34	5,5	0,31	1,49	1,2	0,236
22.25 Uhr	24	6,54	0,28	5,67	0,29	1,58	1,2	0,223
07.00 Uhr	24	5,04	0,47	4,71	0,47	3,3	1,2	0,084
08.30 Uhr	24	3,42	0,39	3,25	0,43	2,07	1,2	0,166
09.00 Uhr	24	2,25	0,27	2,29	0,32	0,05	1,2	0,819



3.2.3. EWL-K

Nur teilweise signifikante Unterschiede zeigten sich beim EWLK in den Kategorien „Aktiviertheit“, „Stimmung“, „Erregbarkeit“, „Deprimiertheit“ und „Verträumtheit (siehe Tabellen 17-21). In den anderen Kategorien („Desaktivität“, „Müdigkeit“, „Benommenheit“, „Extrovertiertheit“, „Introvertiertheit“, „Selbstbewusstsein“, „Empfindlichkeit“, „Ärger“ und „Ängstlichkeit“) waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

Tab. 17: subjektive Einschätzung des Parameters „Aktiviertheit“ durch die Probanden:

Aktiviertheit	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					1,23	1,19	0,28
Behandlung x Zeit	23					4,17	1,19	0,06
Abends	24	3,18	0,57	3,71	0,6	0,8	1,2	0,38
Morgens	23	3,17	0,78	3,61	0,73	4,3	1,19	0,05
Delta	23	-0,1	0,87	-0,2	0,66	4,17	1,19	0,06

Die „Aktiviertheit“ wurde von den Probanden am Morgen nach der Orexingabe (nicht signifikant) niedriger eingeschätzt als am Morgen nach der Placebogabe (siehe Tabelle 17).

Tab. 18: subjektive Einschätzung des Parameters „Stimmung“ durch die Probanden:

Stimmung	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					0,06	1,19	0,81
Behandlung x Zeit	23					4,38	1,19	0,05
Abends	24	5,46	0,69	5,5	0,77	2,01	1,2	0,17
Morgens	23	3,87	0,61	5,22	0,78	1,11	1,19	0,31
Delta	23	-1,8	0,65	-0,4	0,5	4,38	1,19	0,05

Sowohl nach Orexin- als auch nach Placebogabe wurde die „Stimmung“ am Morgen von den Probanden schlechter angegeben als am Abend. Der Unterschied war nach Orexingabe aber (nicht signifikant) erhöht (siehe Tabelle 18).

Tab. 19: subjektive Einschätzung des Parameters „Erregbarkeit“ durch die Probanden:

Erregbarkeit	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					0,13	1,19	0,72
Behandlung x Zeit	23					3,64	1,19	0,07
Abends	24	1,08	0,28	1,29	0,27	1,51	1,2	0,23
Morgens	23	1,65	0,58	1,17	0,37	1,62	1,19	0,22
Delta	23	0,55	0,53	-0,1	0,46	3,64	1,19	0,07

Nach Orexingabe schätzten die Probanden ihre „Erregbarkeit“ am Morgen höher ein, als am Abend zuvor. Dagegen wurde nach der Gabe des Placebos die „Erregbarkeit“ von den Probanden am Morgen niedriger eingeschätzt als am Abend vor der Substanzgabe (siehe Tabelle 19).

Tab. 20: subjektive Einschätzung des Parameters „Deprimiertheit“ durch die Probanden:

Deprimiertheit	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					0,07	1,19	0,8
Behandlung x Zeit	23					5,85	1,19	0,03
Abends	24	1,13	0,46	1,04	0,36	1,55	1,2	0,23
Morgens	23	1,39	0,58	0,61	0,25	2,57	1,19	0,13
Delta	23	0,26	0,57	-0,5	0,25	5,85	1,19	0,03

Auch die „Deprimiertheit“ wurde von den Probanden nach Orexingabe höher eingeschätzt als am Abend, wohingegen sich die Probanden nach der Placebogabe weniger deprimiert einschätzten als am Vorabend (siehe Tabelle 20).

Tab. 21: subjektive Einschätzung des Parameters „Verträumtheit“ durch die Probanden:

Verträumtheit	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					1,42	1,19	0,25
Behandlung x Zeit	23					5,18	1,19	0,04
Abends	24	2,33	0,46	2,04	0,38	4,33	1,2	0,05
Morgens	23	1,48	0,29	1,78	0,42	0,01	1,19	0,91
Delta	23	-1	0,39	-0,3	0,45	5,18	1,19	0,04

Bei der „Verträumtheit“ zeigte sich ein (nicht signifikanter) Unterschied vor der Substanzgabe am Abend, wobei die Probanden der Orexingruppe sich „verträumter“ einschätzten als die Probanden der Placebogruppe. Nach der Substanzgabe schätzten sich die Probanden der Orexingruppe (ebenfalls nicht signifikant) als weniger „verträumt“ ein. (siehe Tabelle 21).

3.2.4. STAI

Die Auswertung des „STAI“ zeigte, dass die Probanden der Orexingruppe am Vorabend der Substanzgabe das Merkmal „Angst als momentanen Zustand“ signifikant höher einschätzten, als die Probanden der Placebogruppe. Dem gegenüber wurde die „Angst als Persönlichkeitsmerkmal“ von den Probanden am Morgen nach der Orexingabe stärker eingeschätzt als am Morgen nach der Placebogabe (siehe Tabelle 22 und 23).

Tab. 22: subjektive Einschätzung des Parameters „Angst als momentaner Zustand (=state)“:

State	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	19					8,447	1,15	0,011
Behandlung x Zeit						1,81	1,15	0,198
Abends	19	42,4	0,34	42,2	0,3	6,54	1,15	0,022
Morgens	19	41,8	0,22	42	0,26	2,661	1,15	0,124

Tab. 23: subjektive Einschätzung des Parameters „Angst als Persönlichkeitsmerkmal (=trait)“:

Trait	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	22					6,287	1,18	0,022
Behandlung x Zeit						0,524	1,18	0,479
Abends	23	43,6	0,42	44,3	0,69	2,539	1,19	0,128
Morgens	23	44,3	0,69	44	0,85	4,594	1,19	0,045

3.3 Orexin und Kognition

3.3.1. Stroop

Beim „Stroop-Test“ zeigte sich ein Grundlinien-Unterschied bei den neutralen Begriffen am Vorabend der Substanzgabe. Die Probanden der Orexingruppe waren hier signifikant besser. Am Morgen ist dieser Unterschied aufgehoben (siehe Tabellen 24 und 25).

Tab. 24: Anzahl der erreichten Punkte im „Stroop-Test (neutrale Begriffe)“:

Neutral	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					1,052	1,19	0,318
Behandlung x Zeit	23					5,702	1,19	0,027
Abends	23	64,3	2,17	66	2,93	5,996	1,19	0,024
morgens	23	69,4	2,93	69,5	2,8	0,725	1,19	0,405
Delta	23	5,09	1,69	3,57	1,69	5,702	1,19	0,027

Tab. 25: Anzahl der erreichten Punkte im „Stroop-Test (Lebensmittel)“:

Lebensmittel	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Behandlung	23					0,787	1,19	0,386
Behandlung x Zeit	23					1,485	1,19	0,238
Abends	23	61,8	3,2	62,7	3,1	1,718	1,19	0,206
morgens	23	65	2,81	68,9	2,91	0,017	1,19	0,897
Delta	23	3,22	2,24	6,26	1,55	1,485	1,19	0,238

3.3.2. Zahlennachsprechen

Tab. 26: Anzahl der erreichten Punkte beim „Zahlennachsprechen“:

	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Vorwärts	22					3,31	1,2	0,084
Behandlung x Time	21					0,02	1,19	0,901
Rückwärts	21					1,97	1,19	0,177
Behandlung x Time	21					0,2	1,2	0,888
Summe	22	8,86	0,47	8,82	0,44	0,01	1,21	0,947
abends vorwärts	23	7,75	0,45	7,09	0,42	1	1,2	0,997
abends rückwärts	22	16,5	0,82	16	0,65	6,24	1,2	0,021
abends Summe	22	8,55	0,56	8,91	0,33	0,7	1,21	0,411
morgens vorwärts	23	7,17	0,51	7,57	0,37	2,05	1,19	0,168
morgens rückwärts	21	16,4	0,89	16,8	0,56			
morgens Summe	21							

Beim „Zahlennachsprechen“ (vorwärts) wurden am Morgen nach der Orexingabe signifikant weniger Punkte erreicht als am Morgen nach der Placebogabe (siehe Tab. 26).

3.3.3. PAL / Wortflüssigkeit

Tab. 27: Anzahl der erreichten Punkte beim „PAL“ und „Wortflüssigkeitstest“:

	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
Anzahl Lern-Trials	23	2,74	0,21	2,61	0,22	2,44	1,19	0,135
Recall abends	20	26,6	0,46	26,6	0,5	0,35	1,16	0,56
Recall morgens	22	26,3	0,53	26,1	0,52	0,97	1,18	0,338
Delta morgens-abends	23	-0,4	0,48	-0,8	0,59	2,3	1,19	0,146
Delta in % abends	23	98,7	1,93	97,1	2,03	2,803	1,19	0,11
Wortflüssigkeit	24	14,3	0,83	14,5	0,94	0,84	1,2	0,369

Die Ergebnisse des „PAL“ und „Wortflüssigkeitstest“ zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Orexin- und Placeboeinnahme (siehe Tabelle 27).

3.3.4. Fingertapping

Tab. 28: Anzahl der erreichten Punkte beim „Fingertapping“:

	n	Orexin		Placebo		F	dF	p
		MW	SEM	MW	SEM			
korrekte Sequenzen								
Lernen Mittel 10-12	20	10,5	0,65	10,2	0,62	0,33	1,16	0,575
Recall Mittel 2-4	19	12,6	0,61	12,6	0,7	0,5	1,15	0,489
Delta Recall-Lernen	18	2,81	0,37	3	0,52	3,34	1,14	0,089
Kontrollsequenz	20	10,1	0,61	10,8	0,52	1,19	1,16	0,291
alle Sequenzen								
Lernen Mittel 10-12	20	11,9	0,55	12,1	0,54	0,19	1,16	0,671
Recall Mittel 2-4	21	13,4	0,61	13,2	0,71	0,29	1,17	0,595
Delta Recall-Lernen	20	1,67	0,35	1,97	0,42	0,3	1,16	0,591
Kontrollsequenz	20	10,9	0,65	11,7	0,49	1,93	1,16	0,184

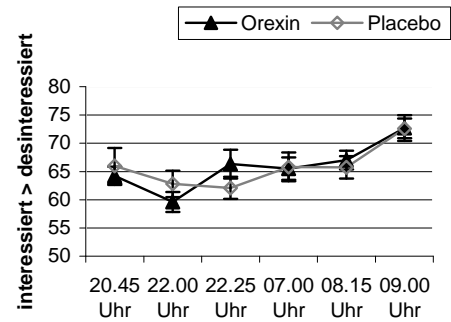
Beim „Fingertapping“ erreichten die Probanden nach Orexingabe (nicht signifikant) weniger richtige Sequenzen am Morgen als nach Placebogabe (siehe Tabelle 28).

3.4. Blutdruck / Puls

Bei den Vitalparametern „Puls“ und „Blutdruck“ zeigte sich ein (nicht signifikant) niedrigerer systolischer Blutdruck am Morgen nach der Orexingabe. Die anderen Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabellen 29-31).

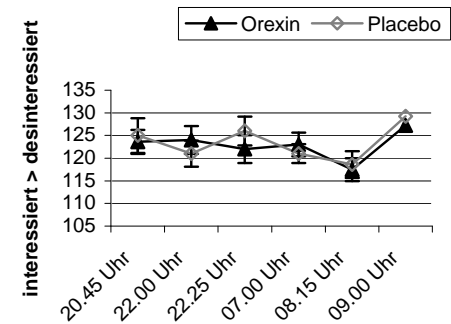
Tab. 29: zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz:

Frequenz	Orexin		Placebo		F	dF	p	
	n	MW	SEM	MW				SEM
Behandlung	24				0,384	1,2	0,542	
Behandlung x Zeit					0,669	4,73	0,603	
20.45 Uhr	24	64,2	1,61	66	3,17	0,014	1,2	0,905
22.00 Uhr	24	59,6	1,77	62,8	2,34	0,849	1,2	0,368
22.25 Uhr	24	66,3	2,54	62,1	1,95	1,437	1,2	0,245
07.00 Uhr	24	65,5	1,99	65,8	2,56	0,317	1,2	0,58
08.15 Uhr	24	67	1,64	65,7	1,98	2,956	1,2	0,101
09.00 Uhr	24	72,7	2,28	72,6	1,75	0,204	1,2	0,657



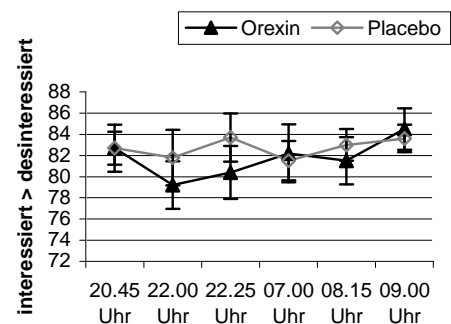
Tab. 30: zeitlicher Verlauf der Blutdruckwerte (Systole):

Systole	Orexin		Placebo		F	dF	p	
	n	MW	SEM	MW				SEM
Behandlung	24				0,458	1,2	0,506	
Behandlung x Zeit					1,989	4,78	0,106	
20.45 Uhr	24	124	2,84	125	2,54	0,027	1,2	0,87
22.00 Uhr	24	124	2,66	121	3,87	2,061	1,2	0,167
22.25 Uhr	24	122	3,08	126	2,86	0,974	1,2	0,335
07.00 Uhr	24	123	3,1	121	3,18	0,266	1,2	0,612
08.15 Uhr	24	117	2,6	119	2,1	3,176	1,2	0,09
09.00 Uhr	24	127	2,55	129	2,95	3,878	1,2	0,063



Tab. 31: zeitlicher Verlauf der Blutdruckwerte (Diastole):

Diastole	Orexin		Placebo		F	dF	p	
	n	MW	SEM	MW				SEM
Behandlung	24				0	1,2	0,994	
Behandlung x Zeit					1,248	4,77	0,298	
20.45 Uhr	24	82,7	2,22	82,7	1,56	0,035	1,2	0,853
22.00 Uhr	24	79,2	2,25	81,8	2,61	0,001	1,2	0,97
22.25 Uhr	24	80,4	2,5	83,7	2,28	1,576	1,2	0,224
07.00 Uhr	24	82,2	2,73	81,5	1,85	0,604	1,2	0,446
08.15 Uhr	24	81,5	2,23	83	1,5	1,585	1,2	0,223
09.00 Uhr	24	84,5	1,96	83,6	1,31	0,412	1,2	0,528



4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Orexin und Schlaf

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen des Hormons Orexin A auf den Nachtschlaf und kognitive Maße an gesunden Probanden zu untersuchen. Es hat sich gezeigt, dass die Applikation von Orexin A zu einer signifikanten Veränderung des Schlafablaufes führte. Insbesondere waren eine Verminderung des Tiefschlafes sowie eine Verlängerung der Tiefschlaf latenz zu beobachten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, die im Tierversuch ebenfalls einen Rückgang des Tiefschlafs nach Orexingabe beschrieben (Espana et al., 2001; Piper et al., 2000; Methippara et al., 2000).

Die in der Literatur ebenfalls beschriebene Verringerung des REM-Schlafes unter Orexin (Espana et al., 2001; Xi et al., 2001; Piper et al., 2000; Methippara et al. 2000; Hagan et al., 1999) konnte in der vorliegenden Untersuchung allerdings nicht eindeutig bestätigt werden. Zwar konnte eine Verlängerung der REM-Latenz beobachtet werden, die allerdings nicht signifikant wurde, die Dauer des REM-Schlafes war dagegen in der vorliegenden Untersuchung sogar (nicht signifikant) erhöht. Ein Anstieg der REM-Aktivität würde sich wiederum mit den Erkenntnissen decken, dass im ZNS junger Katzen ein erhöhter Orexinspiegel während des REM-Schlafes und der aktiven Wachheit zu beobachten war, während ruhige Wachheit und Tiefschlafphasen mit einem niedrigen Orexinspiegel korreliert waren (Kiyashchenko et al., 2002).

Im Gegensatz dazu führte die Gabe von Orexin in einer früheren Untersuchung bei gesunden menschlichen Probanden zu einer Abnahme der Aktivität und Synchronisierung des EEGs im wachen Zustand (Hallschmid et al., unveröffentlichte Daten). Die Annahme, dass Orexin beim Menschen zu einer Reduktion der Aktivität und somit zu einer Verbesserung des Nachtschlafes führt, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Vielmehr bestätigte sich die schon aus Tierexperimenten bekannte Verschlechterung der Schlafqualität nach der Applikation von Orexin. Allerdings erfolgte die Orexingabe in der vorliegenden Studie, wie auch in den meisten tierexperimentellen Studien zu Beginn der Ruhephase. Im Gegensatz dazu wurde von Hallschmid et al. das Orexin morgens verabreicht. Es ist daher anzunehmen, dass der Effekt von Orexin auf den Aktivitätszustand auch durch den Applikationszeitpunkt beeinflusst wird, zumal im

Tierexperiment gezeigt werden konnte, dass auch der Orexinspiegel einer zirkadianen Rhythmik unterliegt (Kiyashchenko et al, 2002). Weitere Studien, die die Wirkung von Orexin in Abhängigkeit von Dosierung und tatsächlich im ZNS gemessenen Wirkspiegel zu unterschiedlichen Applikationszeitpunkten beim Menschen untersuchen, wären hier sicherlich sinnvoll, wenn auch methodisch schwierig. Da der Orexinspiegel im Blut keine direkten Rückschlüsse auf den Liquorspiegel zulässt (Hanson et al., 2004; Kastin und Akerstrom, 1999), für die Wirkung aber der Liquorspiegel entscheidend ist, wäre für diesen Vergleich eine Liquorpunktion notwendig.

4.2. Orexin und Befindlichkeit

Die Tests zur subjektiven Befindlichkeit (Bipolarskalen, EWLK, STAI) zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Nächten, in denen die Probanden ein Placebo bekommen haben und den Nächten mit Orexingabe. Nach Applikation von Orexin beschreiben sich die Probanden tendenziell als weniger wach und leistungsbereit. Während am Vorabend der Orexingabe die Probanden der Orexingruppe teilweise eine signifikant bessere Befindlichkeit angeben, sind diese Unterschiede am Morgen nicht mehr nachweisbar oder sogar umgekehrt. Nach der Orexingabe beschreiben sich die Probanden als weniger wach, weniger aktiviert, weniger unternehmungslustig, weniger aktiv, weniger frisch und weniger interessiert. Allerdings scheint es sich dabei nicht einfach nur um eine ruhigere Befindlichkeit zu handeln, da sich die Probanden gleichzeitig als unruhiger, weniger ausgeglichen und erregbarer beschreiben.

Die eigene Stimmung wird von den Probanden am Morgen nach der Orexingabe wesentlich schlechter eingeschätzt als am Abend zuvor. Dies trifft zwar auch auf die Placebogruppe zu, allerdings in deutlich niedrigerem Umfang. Das Ausmaß ihrer Deprimiertheit beschreiben die Probanden nach Placebogabe sogar als geringer als am Vorabend, während die Orexingruppe sich als deprimierter als am Vorabend beschreibt. Dazu kommt, dass die Probanden den Faktor „Angst als Persönlichkeitsmerkmal“ nach Orexingabe signifikant höher einschätzen als nach Placebogabe, was ein Hinweis auf eine allgemein negativere Selbstwahrnehmung sein könnte. Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen früherer Untersuchungen, die zeigen konnten, dass eine verminderte Schlafqualität zu einer signifikanten Verschlechterung der Stimmung führt (Durmer et al., 2005; Walker, 2009; Banks und Dinges, 2007). Daher ist davon auszugehen, dass die

Verschlechterung der Befindlichkeit am ehesten auf eine eingeschränkte Schlafqualität zurückzuführen ist und vermutlich nicht als direkte Folge der Orexingabe angesehen werden kann. Dafür spricht auch die Tatsache, dass im Tierversuch die Wirkung von Orexin sehr schnell einsetzte und nur eine relativ kurze Zeit anhielt (Espana et al, 2001; Methippara et al, 2000; Ida et al, 1999; Volkoff et al, 1999). Zwar konnte in einer Studie zur intranasalen (i.n.) Gabe gezeigt werden, dass die Gewebekonzentration von Orexin zwischen der ersten und zweiten Stunde nach i.n.-Gabe nochmals deutlich ansteigt, wohingegen die Konzentration nach intravenöser Gabe zu diesem Zeitpunkt bereits wieder rückläufig ist (Shyeilla et al., 2008), zur Beurteilung der Halbwertszeit von Orexin nach i.n.-Gabe wäre jedoch ein längerer Beobachtungszeitraum nötig. Allerdings ist es aufgrund der vorliegenden Daten unwahrscheinlich, dass am Morgen nach der Gabe noch ausreichend erhöhte Spiegel vorherrschten, um einen signifikanten Effekt zu bewirken.

4.3. Orexin und Kognition

Im Hinblick auf die kognitive Leistung lässt sich kein einheitlicher Effekt durch die Orexingabe feststellen. Während die am Abend in der Placebogruppe bessere Leistung beim Stroop-Test sich am Morgen nach der Substanzgabe nicht mehr von der Leistung in der Orexingruppe unterscheidet, sind die Ergebnisse beim Fingertapping und Zahlennachsprechen am Morgen nach Orexingabe schlechter. Der PAL- und der Wortflüssigkeitstest erbrachten keine signifikanten Unterschiede. Gemäß der Studienlage wäre aufgrund des mangelnden Tiefschlafes eine generelle Beeinträchtigung der kognitiven Leistung, insbesondere des deklarativen Gedächtnisses zu erwarten gewesen. (Plihal und Born, 1997; Gais und Born, 2004; Gais et al., 2006).

Da die prozedurale Gedächtnisleistung (Fingertapping) anscheinend stärker durch den REM-Schlaf beeinflusst wird, wäre hier ein geringerer Effekt zu erwarten gewesen (Karni et al, 1994; Plihal und Born, 1997; Wetzel et al., 2003). Allerdings ist auch eine Beeinflussung des prozeduralen Gedächtnisses durch SWS beobachtet worden (Gais et al, 2000). Dass eine generelle Beeinträchtigung der Kognition durch Orexin, wie sie in Analogie zur Beeinträchtigung des Schlafes und der Befindlichkeit zu erwarten gewesen wäre, in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden konnte, ist möglicherweise durch die unterschiedlichen Studiendesigns erklärbar. In den vorgenannten Studien wurden bestimmte Schlafphasen ganz gezielt unterdrückt, um deren Einfluss auf die Kognition zu

untersuchen. Dadurch ergibt sich eine deutlich stärkere Abweichung von der normalen Schlafarchitektur als sie durch die Orexingabe zu beobachten war. Insofern ist wahrscheinlich, dass eine stärkere Unterdrückung einzelner Schlafphasen auch in der vorliegenden Arbeit zu eindeutigeren Effekten auf die kognitive Leistung geführt hätte.

4.4. Zusammenfassung

Die 1998 erstmals von den Arbeitsgruppen um De Lecea und Sakurai beschriebenen Orexine sind Hormone des lateralen Hypothalamus, die im Tierversuch sowohl die Nahrungsaufnahme der Versuchstiere steigern als auch zu verstärkter Wachheit und Aktivität führen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass ein Mangel an Orexin oder Orexinrezeptoren zu narkolepsieähnlichen Symptomen führt. Umgekehrt konnte bei einem hohen Anteil der von Narkolepsie Betroffenen ein deutlich unter dem Normalwert liegender Orexinspiegel im Liquor festgestellt werden. Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirkung von Orexin A auf die polysomnographisch erfasste und subjektiv beurteilte Schlafqualität sowie auf Befindlichkeit und kognitive Maße bei gesunden Probanden zu erheben.

Es hat sich gezeigt, dass die Gabe von Orexin A zu einer signifikanten Veränderung der Schlafarchitektur führte. Insbesondere waren eine Verminderung des Tiefschlafs sowie eine Verlängerung der Tiefschlafatenz zu beobachten. Im Bezug auf die Befindlichkeit beschrieben sich die Probanden am Morgen nach der Orexingabe als weniger wach, weniger aktiviert, weniger unternehmungslustig, weniger aktiv, weniger frisch und weniger interessiert. Gleichzeitig empfanden die Probanden sich aber als unruhiger, weniger ausgeglichen und erregbarer. Hinsichtlich der kognitiven Leistung ergaben sich unterschiedliche Effekte. Beim Fingertapping, einer prozeduralen Gedächtnisaufgabe, und beim Zahlennachsprechen waren die Ergebnisse am Morgen nach Orexingabe schlechter. Die am Morgen nach Orexingabe vor dem Schlaf verschlechterte Befindlichkeit und die Einschränkung der kognitiven Leistung lassen sich am ehesten mit einer Verschlechterung der Schlafqualität durch Orexin erklären. Eine direkte Wirkung der abendlichen Orexingabe auf Befindlichkeit und Kognition am Morgen nach der Substanzgabe ist aufgrund der im Tierversuch beobachteten relativ kurzen Wirkdauer unwahrscheinlich.

Insgesamt bestätigt die vorliegende Untersuchung aktivierende Effekte von Orexin, indem sie auf eine Beeinträchtigung der Befindlichkeit am Morgen nach einer durch Orexingabe beeinflussten Schlafnacht hindeutet.

Literaturverzeichnis

1. Al Barazanji KA, Wilson S, Baker J, Jessop DS, Harbuz MS: Central Orexin-A Activates Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Stimulates Hypothalamic Corticotropin Releasing Factor and Arginine Vasopressin Neurones in Conscious Rats. *Journal of Neuroendocrinology* 13(5), 421-424 (2001)
2. Anand und Brobeck, 1951: Hypothalamic control in Food intake in cats and rats
3. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW: Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT): Handanweisung. Hogrefe Verlag Göttingen (2000)
4. Bailey CH, Bartsch D, Kandel ER: Toward a molecular definition of long-term memory storage. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 13445-13452 (1996)
5. Banks S, Dinges DF: behavioural and physiological consequences of sleep restriction. *Journal of clinical sleep medicine* Vol 3, No 5 519-528 (2007)
6. Baumann CR, Khatami R, Werth E, Bassetti CL: Hypocretin (orexin) deficiency predicts severe objective excessive daytime sleepiness in narcolepsy with cataplexy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatrie* 77, 402-404 (2006)
7. Benedict C, Hallschmidt M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W: Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 29(10), 1326-1334 (2004)
8. Bernardis LL, Bellinger LL: The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neurosci Biobehav Rev.* 17(2), 141-193 (1993)
9. Bernardis LL, Bellinger LL: The lateral hypothalamic area revisited: ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 20(2), 189-287 (1996)
10. Born J, Pietrowsky R, Plihal W, Fehm HL: Neuroendokrine Funktion des Schlafs. *Forum Stress und Schlafforschung* 1, 68-96 (1995)
11. Burdakov D, Gerasimenko O, Verkhrazky A: Physiological Changes in Glucose Differentially Modulate the Excitability of Hypothalamic Melanin-Concentrating Hormone and Orexin Neurons In Situ. *The Journal of Neuroscience* 25(9), 2429-2433 (2005)
12. Busquets X, Barbe F, Barcelo A, de la Pena M, Sigriz N, Mayorals LR, Lalaria A, Ajusti A: Decreased plasma Levels of orexin-A in sleep apnea. *Respiration* 71(6), 553-554 (2004)
13. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M: Narcolepsy in orexin Knockout Mice-Molecular Genetics of Sleep Regulation. *Cell* 98(4), 437-451 (1999)
14. Chen L, Thakkar MM, Winston S, Bolortuya Y, Basheer R, McCarley RW: REM sleep changes in rats induced by siRNA-mediated orexin knockdown. *European Journal of Neuroscience* 24(7), 2039-2048 (2006)
15. Cutler DJ, Morris R, Sheridhar V, Wattam TAK, Holmes S, Patel S, Arch JRS, Wilson S, Buckingham RE, Evans ML, Leslie RA, Williams G: Differential distribution of Orexin-A and Orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *Peptides* 20, 1455-1470 (1999)

16. Dalal MA, Schuld A, Haack M, Uhr M, Geisler P, Eisensehr I, Noachtar S, Pollmacher T: Normal plasma levels of orexin A (hypocretin-1) in narcoleptic patients. *Neurology* 56(12), 1749-1751 (2001)
17. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakazato M: Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *PNAS* 96(2), 748-753 (1999)
18. Delgado und Anand, 1953: Increase of Food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus
19. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg ELF, Gautvik VT, Bartlett FS, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG: The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *PNAS* 95, 322-327 (2006)
20. Diano S, Horvath B, Urbansky HF, Sotonyi P, Horvath TL: Fasting Activates the Nonhuman Primate Hypocretin (Orexin) System and Its Postsynaptic Targets. *Endocrinology* 144(9), 3774-3778 (2005)
21. Dube MG, Kalra SP, Kalra PS: Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain Res.* 842(2), 473-477 (1999)
22. Durmer JS, Dinges DF: neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in neurology* 25/1 117-129 (2005)
23. Edwards CMB, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR: The effect of the orexins on Food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin. *Journal of Endocrinology* 160, R7-R12 (1999)
24. Ehrström M, Gustafsson T, Finn A, Kirchgessner A, Grybäck P, Jacobsson H, Hellström PM, Näslund E: Inhibitory Effect of Endogenous Orexin A on Gastric Emptying, Plasma Leptin, and the Distribution of Orexin and Orexin Receptors in the Gut and Pankreas in Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(4), 2370-2377 (2005)
25. Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW: Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 106(4), 699-715 (2001)
26. Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J: Sleep forms memory for finger skills. *PNAS* 99(18), 11987-11991 (2002)
27. Fowler MJ, Sullivan MJ, Ekstrand BR: Sleep and Memory. *Science* 179(4070), 302-304 (1973)
28. Frank M, Benington JH: The Role of Sleep in Memory Consolidation and Brain Plasticity: Dream or Reality? *The Neuroscientist* 12(6), 477-488 (2006)
29. Fujiki N, Yoshida Y, Ripley B, Mignot E, Nishino S: Effects of IV and ICV Hypocretin-1 (Orexin A) in Hypocretin Receptor-2 Gene Mutated Narcoleptic Dogs and IV Hypocretin-1 Replacement Therapy in a Hypocretin-ligand-deficient Narcoleptic Dog. *SLEEP* 26(8),953-959 (2003)
30. Gais S, Born J: Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *PNAS* 101(7), 2140-2144 (2004), B

31. Gais S, Lucas B, Born J: Sleep after learning aids memory recall. *Learn. Mem.* 13, 259-262 (2006)
32. Gais S, Plihal W, Wagner U, Born J: Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nature neuroscience* 3, 1335-1339 (2000)
33. Gencik M, Dahmen N; Wieczorek S, Kasten M, Bierbrauer J, Anghelescu I, Szegedi A, Menezes Saecker AM, Epplen JT: A prepro-orexin gene polymorphism is associated with narcolepsy. *Neurology* 56, 115-117 (2001)
34. Golden CJ: Stroop Colour and Word test. Stoerting, Chicago (1987)
35. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S, Evans ML, Wettam TA, Holmes S, Benham CD, Taylor SG, Routledge C, Hemmati P, Munton RP, Ashmeade TE, Shah AS, Hatcher JP, Hatcher PD, Jones DNC, Smith MI, Piper DC, Hunter AJ, Porter RA, Upton N: Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 10911–10916 (1999)
36. Hanson LR, Martinez PM, Taheri S, Kamsheh L, Mignot E, Frey WH: Intranasal Administration of Hypocretin 1 (Orexin A) Bypasses the Blood-Brain Barrier and Targets the Brain: A New Strategy for the Behandlungment of Narcolepsy. *Drug delivery Technology* 4(4), 66-71 (2004)
37. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Sugiyama F, Yagami K, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T: Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia, and Obesity. *Neuron* 30(2), 345-354 (2001)
38. Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G: A role for lateral hypothalamic neurons in reward seeking. *Nature* 437(7058), 556-559 (2005)
39. Haynes AC, Jackson B, Capman H, Tadayyon M, Johns A, Porter RA, Arch JR: A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats. *Regul Pept.* 96(1-2), 45-51 (2000)
40. Hiquchi S, Usui A, Murasaki M, Matsushita S, Nishioka N, Yoshino A, Matsui T, Muraoka H, Ishizuka Y; Kanba S, Sakurai T: Plasma orexin-A is lower in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett.* 318(2), 61-64 (2002)
41. Hoddes E, Dement WC, Zarcone V: The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology* 10, 431-436 (1973)
42. Horvarth TL, Diano S, van den Pool AN: Synaptic Interaction between Hypocretin (Orexin) and Neuropeptide Y Cells in the Rodent and Primate Hypothalamus: A Novel Circiut Implicated in Metabolic and Endocrine Regulations. *The Journal of Neuroscience* 19(3), 1072-1089 (1999)
43. Hungs M, Lin L, Okun M, Mignot E: Polymorphisms in the vicinity of the hypocretin/orexin are not associated with human narcolepsy. *Neurology* 57, 1893-1895 (2001)
44. Ida T, Nakahara K, Katayama T, Murakami N, Nakazato M: Effect of lateral cerebroventricular injection of the appetite-stimulating neuropeptide, orexin and neuropeptide Y, on the various behavioural activities of rats. *Brain Res.* 812(2), 526-529 (1999)
45. Jaeger LB, Farr SA, Banks WA, Morley JE: Effects of orexin-A on memory processing. *Peptides.* 23(9),1683-1688 (2003)
46. Janke W, Debus G: Die Eigenschaftswörterliste. Verlag für Psychologie, Hogrefe (1978)

47. Jenkins JG, Dallenbach KM: Obliviscence during Sleep and Waking. *The American Journal of Psychology* 35(4), 605-612 (1924)
48. Jöhren O, Brüggemann N, Dendorfer A, Dominiak P: Gonadal Steroids Differentially Regulate the Messenger Ribonucleic Acid Expression of Pituitary Orexin Type 1 Receptors and Adrenal Orexin Type 2 Receptors. *Endocrinology* 144(4), 1219-1225 (2003)
49. Jöhren O, Neidert SJ, Kummer M, Dendorfer A, Dominiak P: Prepro-Orexin and Orexin Receptor mRNAs Are Differentially Expressed in Peripheral Tissues of Male and Female Rats. *Endocrinology* 142 (8), 3324-3331 (2001)
50. John J, Wu MF, Siegel JM: Systemic Administration of Hypocretin-1 Reduces Cataplexy and Normalizes Sleep and waking Durations in Narcoleptic Dogs. *Sleep Research online* 3(1), 23-28 (2000)
51. Kanbayashi T, Inoue Y, Chiba S, Aizawa R, Saito Y, Tsukamoto H, Fujii Y, Nishino S, Shimizu T: CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *Journal of Sleep Research* 11(1), 91-93 (2002)
52. Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H, Kawanishi K, Chiba S, Aizawa R, Sawaishi Y, Hirota K, Nishino S, Shimizu T: Hypocretin-1 (Orexin-A) Levels in Human Lumbar CSF in Different Age Groups: Infants to Elderly Persons. *Sleep* 25(3), 37-39
53. Karni A, Meyer G, Jezard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG: Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377(6545), 155-158 (1995)
54. Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D: Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265(5172), 679-682 (1994)
55. Kastin AJ, Akerstrom V: Orexin A but not Orexin B Rapidly Enters Brain from Blood by Simple Diffusion. *The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics* 189(1), 219-223 (1999)
56. Khatami R, Maret S, Werth E, Retey J, Schmid D, Maly F, Tafti M, Bassetti C: Monozygotic twins concordant for narcolepsy-cataplexy without any detectable abnormality in the hypocretin (orexin) pathway. *The Lancet* 363(9416), 1199-1200 (2004)
57. Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maidment N, Lam HA, Wu MF, John J, Peever J, Siegel JM: Release of Hypocretin (Orexin) during waking and sleep states. *The journal of Neuroscience* 22(13), 5282-5286 (2002)
58. Kok SW, Overeem S, Visscher TLS, Lammers GJ, Seidell JC, Pijl H, Meinders AE: Hypocretin deficiency in narcoleptic Humans is associated with abdominal Obesity. *Obesity research* 11(9), 1147-1154 (2003)
59. Komaki G, Matsumoto Y, Nishikata H, Kawai K, Nozaki T, Takii M, Sogawa H, Kubo C: Orexin A and leptin changes inversely in fasting non-obese subjects. *Europea Journal of Endocrinology* 144, 645-651 (2001)
60. Krahn LE, Pankratz VS, Oliver L, Boeve BF, Silber MH: Hypocretin (orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy: relationship to cataplexy and HLA DQB1*0602 status. *Sleep* 25(7), 733-736 (2002)
61. Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, Matsuzaki I, Goto K, Sakurai T: Orexins/Hypocretins regulate drinking behaviour. *Brain Res.* 842(1), 256-261 (1999)

62. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: STAI. Das State-Trait-Angst-Inventar: Theoretische Grundlagen und Handweisung. Beltz-Testgesellschaft. Weinheim (1981)
63. Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E: The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell* 98, 365–376 (2000)
64. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, MWeij MJ: Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience* 1, 69-73 (1998)
65. Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, Maheu F, Sharma S, Nair NPV, Hauger B, McEwen S, MWeij MJ: Stress-Induced Declarative Memory Impairment in Healthy Elderly Subjects: Relationship to Cortisol Reactivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82(7), 2070-2075 (1997)
66. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G; Nair NP, MWeij MJ: Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *Journal of Neuroscience* 14, 2893-2903 (1994)
67. Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, Born J: Transcranial direct current stimulation during Sleep improves declarative memory. *The Journal of Neuroscience* 24(44), 9985-9992 (2004)
68. Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I: Central Orexin-A Augments Sympathoadrenal Outflow in Conscious Rabbits. *Hypertension*, 37, 1382 (2001)
69. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Gottardo L, Aragona F, Nussdorfer GG: Orexin A Stimulates Cortisol Secretion from Human Adrenocortical Cells through Activation of the Adenylate Cyclase-Dependent Signaling Cascade. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, 778-782 (2001)
70. McEwen BS, Sapolsky RM: Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology* 5(2), 205-216 (1995)
71. Methippara M, Alam N, Szymusiak R, McGinty D: Effects of lateral preoptic area application of orexin-A on sleep-wakefulness. *Neuroreport* 11(16), 3423-3426 (2000)
72. Mieda M, Williams SC, Sinton CM, Richardson JA, Sakurai T, Yanagisawa M: Orexin Neurons Function in an Efferent Pathway of a Food Circadian Oscillator in Eliciting Food Anticipatory Activity and Wakefulness. *The Journal of Neuroscience* 24(46), 10493-10501 (2004), A
73. Mieda M, Willie JT, Hara J, Sinton CM, Sakurai T, Yanagisawa M: Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice. *PNAS* (2004), B
74. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, Macaubas C, Olive F, Hallmayer J, Underhill P, Guilleminault C, Dement WC, Grunmet FC: DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep* 17(8), 60-67 (1994)
75. Miller G: The magical number seven, plus or minus two: some limits about our capacity for processing information. *Psychological Review* 63, 81-97 (1956)
76. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K: Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.* 827(1-2), 243-260 (1999)

77. Neidert SJ: Geschlechtsspezifische Expression von Präpro-Orexin und Orexin-Rezeptor mRNA in peripheren Geweben von männlichen und weiblichen Wistar-Ratten. Med. Diss. Lübeck, 2005
78. Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K, Bardgett ME: Glucocorticoid-induced Impairment in Declarative Memory Performance in Adult Humans. *The Journal of Neuroscience* 14(4), 2047-2053 (1994)
79. Nishino S, Mignot E: Article Reviewed: Plasma Orexin-A is lower in Patients with Narcolepsy. *Sleep Medicine* 2002
80. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, Okun M, Rogers W, Brooks S, Mignot E: Low cerebrospinal fluid hypocretin (orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Annals of Neurology* 50(3), 381-388 (2001)
81. Olafsdottir BR, Rye DB, Scammell TE, Matheson JK, Stefansson K, Gulcher JR: Polymorphisms in hypocretin/orexin pathway genes and narcolepsy. *Neurology* 57, 1896-1899 (2001)
82. Pedrazzoli M, Almeida VD, Martins PJF, Machado RB, Ling L, Nishino S, Tufik S, Mignot E: Increased hypocretin-1 levels in cerebrospinal fluid after REM sleep deprivation. *Brain Research* 995, 1-6 (2004)
83. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS: Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *The Journal of Neuroscience* 18(23), 9996-10015 (1998)
84. Pietrowsky R, Preuss S, Born J, Pauschinger P, Fehm HL: Effects of cholecystokinin and calcitonin on evoked brain potentials and satiety in man. *Physiol Behav.* 46(3), 513-529 (1989)
85. Piper DC, Upton N, Smith MI, Hunter J: The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *European journal of Neuroscience* 12(2), 726-730 (2000)
86. Plihal W, Born J: Effects of early and late nocturnal Sleep on declarative and procedural memory. *The Journal of cognitive neuroscience* 9, 534-547 (1997)
87. Plihal W, Born J: Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport.* 10(13), 2741-2747 (1999)
88. Ramsey JJ, Kemnitz JW, Newton W, Hagopian K, Patterson TA, Swick AG: Food intake in rhesus monkeys following central administration of orexins. *Regulatory Peptides* 124, 209-214 (2005)
89. Rasch BH, Born J, Gais S: Combined Blockade of Cholinergic Receptors Shifts the Brain from Stimulus Encoding to Memory Consolidation. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 18, 793-802 (2006)
90. Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Brain Information Services* (1968)
91. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, Nevsimalova S, Uchino M, Yesevage J, DiMonte D, Dohi K, Melberg A, Lammers GJ, Nishida Y, Roelandse FWC, Hungs M, Mignot E, Nishino S: CSF hypocretin / orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 57, 2253-2258 (2001)

92. Russell SH, Small CJ, Kennedy AR, Stanley SA, Seth A, Murphy KG, Taheri S, Ghatei MA, Bloom SR: Orexin A interactions in the Hypothalamo-Pituitary Gonadal Axis. *Endocrinology* 142(12), 5294-5302 (2001) A
93. Russell SH, Small CJ, Dakin CL, Abbott CR, Morgan DGA, Ghatei MA, Bloom SR: The Central Effects of Orexin-A in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis In Vivo and In Vitro in Male Rats. *Journal of Neuroendocrinology* 13(6), 561-567 (2001) B
94. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Ichiyo M, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JRS, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu W, Terret JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M: Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell* 92 573-585 (1998)
95. Sakurai S, Nishijama T, Arihara Z, Takahashi K, Tatsumi K, Igarashi N, Kuriyama T: Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 125(5), 1963-1964 (2004)
96. Samson WK, Gosnell B, Chang JK, Resch ZT, Murphy TC: Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Res.* 831(1-2), 248-53 (1999)
97. Samson WK, Taylor MM, Follwell M, Ferguson AV: Orexin actions in hypothalamic paraventricular nucleus: physiological consequences and cellular correlates. *Regul Pept.* 104(1-3), 97-103 (2002)
98. Scammell TE; Nishino S, Mignot E, Saper CB: Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. *Neurology* 56, 1751-1753 (2001)
99. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Albert MS, Rowe JW: Increase in Urinary Cortisol Excretion and Memory Declines: MacArthur Studies of Successful Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82(8), 2458-2465 (1997)
100. Shirasaka T, Nakazato M, Matsukura S, Takasaki M, Kannan H: Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 277, R1780-R1785 (1999)
101. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH : Intranasal drug targeting of Hypocretin-1 (Orexin-A) to the central nervous system. *Journal of pharmaceutical sciences* (2008)
102. Siegel JM: Hypocretin (Orexin): Role in Normal Behavior and Neuropathology. *Annu. Rev. Psychol.* 55, 125-148 (2004)
103. Siegel JM: The REM Sleep-Memory Consolidation Hypothesis. *Science* 294(5544), 1058-1063 (2001)
104. Squire LR, Zola SM: Structure and Funktion of declarative and nondeklarative memory systems. *PNAS* 93, 1315-1322 (1996)
105. Sutcliffe G, De Lecea L: The Hypocretins: Setting The Arousal Threshold. *Nature* 3, 339-349 (2002)
106. Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM: Feeding response to central orexins. *Rain Res.* 821(2), 535-538 (1999)

107. Taheri S, Mahmoodi M, Opacka-Juffry J, Ghatei MA, Bloom SR: Distribution and quantification of immunoreactive orexin A in rat tissues. *FEBS Lett.* 457(1), 157-161 (1999)
108. Takahashi N, Okumura T, Yamada H, Kohgo Y: Stimulation of Gastric Acid Secretion by Centrally Administered Orexin-A in Conscious Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 254 (3), 623-627 (1999)
109. Takano S, Kanai S, Hosoya H, Ohta M, Uematsu H, Miyasaka K: Orexin-A does not stimulate food intake in old rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287, G1182-G1187 (2004)
110. Terao A, Peyron C, Ding J, Wurts SW, Edgar DM, Heller HC, Kilduff TS: Prepro-hypocretin (prepro-orexin) expression is unaffected by short-term sleep deprivation in rats and mice. *Sleep* 23(7), 867-874 (2000)
111. Tewes U: *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)*, Huber-Verlag Bern/Stuttgart (1991)
112. Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada N, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin-Induced Food Intake Is Mediated via the Orexin Pathway. *Endocrinology* 144(4), 1506-1512 (2003)
113. Tsukamoto H, Ishikawa T, Fujii Y, Fukumizu M, Sugai K, Kanbayashi: Undetectable Levels of CSF Hypocretin-1 (Orexin-A) in Two Prepubertal Boys with Narcolepsy. *Neuropediatrics* 33, 51-52 (2002)
114. Vertes RP, Eastman KE: The case against memory consolidation in REM sleep. *Behavioural and brain Sciences* 23, 867-876 (2000)
115. Volkoff H, Bjorklund JM, Peter RE: Stimulation of feeding behavior and food consumption in the goldfish, *Carassius auratus*, by orexin-A and orexin-B. *Brain Res.* 846(2), 204-209 (1999)
116. Wagner U: *Schlaf-assoziierte Konsolidierungs- und Restrukturierungsprozesse in der emotionalen und kognitiven Gedächtnisbildung*. Med. Diss. Lübeck (2004)
117. Wagner U, Gais S, Born J: Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learn. Mem.* 8(2), 112-119 (2001)
118. Walker MP: the role of sleep in cognition and emotion. *The year in cognitive neuroscience* 1156, 168-197 (2009)
119. Walker MP, Stickgold R: Sleep, memory, and Plasticity. *Annual Review of Psychology* 57, 139-166 (2006)
120. Wetzel W, Wagner T, Balschun D: REM sleep enhancement induced by different procedures improves memory retention in rats. *European Journal of Neuroscience* 18(9), 2611-2617 (2003)
121. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Tokita S, Williams SC, Kisanuki YY, Marcus JN, Lee C, Elmquist JK, Kohlmeier KA, Leonard CS, Richardson JA, Hammer RE, Yanagisawa M: Distinct Narcolepsy Syndromes in Orexin Receptor-2 and Orexin Null Mice - Molecular Genetic Dissection of Non-REM and REM Sleep Regulatory Processes. *Neuron* 38(5), 715-730 (2003)
122. Wilson MA, McNaughton BL: Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265(5172), 676-679 (1994)

123. Wolkowitz OM, Reus VI, Weingartner H, Thompson K, Breier A, Doran A, Rubinow D, Pickar D: cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry* 147, 1297-1303 (1990)
124. Xi MC, Morales FR, Chase MH: Effects on sleep and wakefulness of the injection of hypocretin-1 (orexin-A) into the laterodorsal tegmental nucleus of the cat. *Brain Res.* 901(1-2), 259-264 (2001)
125. Yamada H, Okumura T, Motomura W, Kobayashi Y, Kohgo Y: Inhibition of Food Intake by Central Injection of Anti-orexin Antibody in Fasted Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 267(2), 527-531 (2000)
126. Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, Miwa Y, Goto K, Sakurai T: Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res.* 859(2), 404-409 (2000)
127. Yao X, Yang H, Zhang G, Tang Y: Plasma orexin-A level in patients with obstructive apnea-hypopnea syndrome. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 20(12), 547-549 (2006)
128. Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, Ripley B, Matsumura H, Yoneda H, Mignot E, Nishino S: Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexinA) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep wake activities. *European Journal of Neuroscience* 14(7) 1075- 1081 (2001)
129. Young JK, Wu M, Manaye KF, Prabha KC, Allard JS, Mack SO, Haxhiu MA: Orexin stimulates breathing via medullary and spinal pathways. *J Appl Physiol* 98, 1387-1395 (2005)
130. Zhang W, Fukuda Y, Kuwaki T: Respiratory and cardiovascular actions of orexin-A in mice. *Neurosci Lett.*, 385(2), 131-136 (2005)
131. Zimbardo PG, Hoppe-Graff S (Hrsg.), Keller B (Hrsg.), Engel I (Bearbeitung): *Psychologie*. Springer Verlag Berlin, 6. Aufl. (1995)
132. Zola-Morgan S, Squire LR: neuroanatomy of memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 16, 547-563 (1993)

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1: Molekülstruktur der Orexine	Seite 8
Abb. 2: Anatomische Verteilung und Projektionsorte der Orexinneurone	Seite 9
Abb. 3: Abfolge der Schlafstadien im Verlauf der Nacht	Seite 14
Abb. 4: Gedächtnissysteme im Überblick	Seite 19
Abb. 5: Neuroanatomie der Gedächtnissysteme	Seite 21
Abb. 6: Der Versuchsablauf im Überblick	Seite 29

Tabellen

Tab. 1: Orexin-Gewebekonzentrationen nach intravenöser und intranasaler Gabe von Orexin A	Seite 25
Tab. 2: Anteile der Schlafphasen in der Orexin- und Placebogruppe	Seite 37
Tab. 3: Schlaflatenzen in der Orexin- und Placebogruppe	Seite 37
Tab. 4: Subj. Bewertung der Schlafqualität in der Orexin- und Placebogruppe	Seite 38
Tab. 5: Subj. Beurteilung der Schläfrigkeit mit Hilfe der Stanford-Schläfrigkeits-Skala	Seite 38
Tab. 6: Subj. Einschätzung der Parameter „neugierig/gelangweilt“	Seite 39
Tab. 7: Subj. Einschätzung der Parameter „schläfrig/wach“	Seite 40
Tab. 8: Subj. Einschätzung der Parameter „ausgeglichen/nervös“	Seite 40
Tab. 9: Subj. Einschätzung der Parameter „faul/unternehmungslustig“	Seite 41
Tab. 10: Subj. Einschätzung der Parameter „aktiv/passiv“	Seite 41
Tab. 11: Subj. Einschätzung der Parameter „ruhig/unruhig“	Seite 42
Tab. 12: Subj. Einschätzung der Parameter „matt/frisch“	Seite 42
Tab. 13: Subj. Einschätzung der Parameter „interessiert/desinteressiert“	Seite 43
Tab. 14: Subj. Einschätzung des Parameters „Hunger“	Seite 44
Tab. 15: Subj. Einschätzung des Parameters „Durst“	Seite 44
Tab. 16: Subj. Einschätzung des Parameters „Müdigkeit“	Seite 44
Tab. 17: Subj. Einschätzung des Parameters „Aktiviertheit“	Seite 45
Tab. 18: Subj. Einschätzung des Parameters „Stimmung“	Seite 45
Tab. 19: Subj. Einschätzung des Parameters „Erregbarkeit“	Seite 46
Tab. 20: Subj. Einschätzung des Parameters „Deprimiertheit“	Seite 46
Tab. 21: Subj. Einschätzung des Parameters „Verträumtheit“	Seite 46
Tab. 22: Subj. Einschätzung des Parameters „Angst als momentaner Zustand (=state)“	Seite 47
Tab. 23: Subj. Einschätzung des Parameters „Angst als Persönlichkeitsmerkmal (=trait)“	Seite 47
Tab. 24: Anzahl der erreichten Punkte im „Stroop-Test (neutrale Begriffe)“	Seite 48
Tab. 25: Anzahl der erreichten Punkte im „Stroop-Test (Lebensmittel)“	Seite 48
Tab. 26: Anzahl der erreichten Punkte beim „Zahlennachsprechen“	Seite 48
Tab. 27: Anzahl der erreichten Punkte beim „PAL“ und „Wortflüssigkeitstest“	Seite 49
Tab. 28: Anzahl der erreichten Punkte beim „Fingertapping“	Seite 49
Tab. 29: zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz	Seite 50
Tab. 30: zeitlicher Verlauf der Blutdruckwerte (Systole)	Seite 50
Tab. 31: zeitlicher Verlauf der Blutdruckwerte (Diastole)	Seite 50