

Pharmakologische und situationsbedingte Beeinflussung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

im Fach Psychologie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät II

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Psych. Monique Görke

aus

Eisenach

Berlin 2012

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. Jan-Hendrik Olbertz

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät II

Prof. Dr. Elmar Kulke

Gutachter:

1. Prof. Dr. Werner Sommer, Humboldt-Universität zu Berlin
2. PD Dr. Dieter Kunz, Charité – Universitätsmedizin Berlin
3. PD Dr. Robert Göder, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Tag der Disputation: 15. August 2013

Für Gerda Gewalter

Inhaltsverzeichnis

Kapitel I: Prolog

1	Einführung	I-1
1.1	Schlafstadien	I-1
1.2	Schlafarchitektur	I-4
1.3	Schlafstadien, Acetylcholin und Cortisol	I-5
1.4	Gedächtnissysteme	I-6
1.5	Gedächtnisprozesse	I-8
1.6	Die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung	I-8
2	Fragestellungen und Überblick über die Manuskripte	I-16
2.1	Manuskript 1: Differential effect of an anticholinergic antidepressant on sleep-dependent memory consolidation	I-17
2.2	Manuskript 2: The influence of the tricyclic antidepressant amitriptyline on periodic limb movements during sleep	I-17
2.3	Manuskript 3: Declarative memory consolidation during the first night in a sleep lab: The role of REM sleep and cortisol	I-18
	Literatur	I-20

Kapitel II: Manuskript 1 – Differential effect of an anticholinergic

antidepressant on sleep-dependent memory consolidation

	Abstract	II-1
--	----------	------

Kapitel III: Manuskript 2 – The influence of the tricyclic antidepressant amitriptyline on periodic limb movements during sleep		
	Abstract	III-1
Kapitel IV: Manuskript 3 – Declarative memory consolidation during the first night in a sleep lab: The role of REM sleep and cortisol		
	Abstract	IV-1
Kapitel V: Epilog		
1	Zusammenfassung der Ergebnisse	V-1
1.1	Der Effekt von Amitriptylin auf den Schlaf und dessen Wahrnehmung	V-1
1.2	Der Effekt von Amitriptylin auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung	V-2
1.3	Der Effekt einer neuen, fremden Schlafumgebung auf den Schlaf	V-3
1.4	Der Effekt einer neuen, fremden Schlafumgebung auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung	V-3
1.5	Der Effekt von Cortisol auf den Lernprozess in einer neuen Schlafumgebung	V-4
2	Bedeutung der Ergebnisse für die aktuelle Forschung und Praxis	V-4
2.1	Die Bedeutung des cholinergen Niveaus während des REM Schlafs auf die REM Schlaf abhängige Ge- dächtniskonsolidierung	V-4
2.2	Die REM Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung bei depressiven Patienten	V-5

2.3	Die mögliche Bedeutung von Schlafstörungen für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung	V-8
3	Ausblick	V-10
	Literatur	V-12

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Idealtypisches Schlafprofil eines jungen Erwachsenen	I-4
Abbildung 2	Langzeitgedächtnissysteme	I-7

Zusammenfassung

Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass sich Schlaf förderlich auf den Prozess der Gedächtniskonsolidierung auswirkt. Dabei wurde die Konsolidierung unterschiedlicher Lerninhalte mit bestimmten Schlafstadien – z. B. perzeptiv-prozedurale Inhalte mit dem REM (von engl. rapid eye movement) Schlaf – in Verbindung gebracht. Da viele Antidepressiva den REM Schlaf teilweise oder sogar vollständig unterdrücken, stand die Frage im Raum, ob bzw. unter welchen Umständen deren Einnahme die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf beeinträchtigen kann. In diesem Zusammenhang scheint zudem die Rolle von Schlafstörungen interessant, da der REM Schlaf im Falle einer Schlafstörung auch Bedeutung für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung deklarativer Inhalte erlangen kann.

Die Arbeit basiert auf einer klinischen Studie (EudraCT 2007-003546-14), in deren Rahmen 32 männliche Probanden im Alter von 18 bis 39 Jahren jeweils über eine Zeitspanne von 48 Stunden im Schlaflabor untersucht wurden. Sie umfasst drei Manuskripte. Im ersten Manuskript wird gezeigt, dass die Einnahme eines REM Schlaf-reduzierenden Antidepressivums (Amitriptylin) die REM Schlaf abhängige perzeptiv-prozedurale Gedächtniskonsolidierung im Schlaf beeinträchtigt, während sie auf die Konsolidierung REM Schlaf unabhängiger Inhalte keinen Effekt hat. Eine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkung von Amitriptylin wird im Manuskript 2 beschrieben: Amitriptylin kann den Schlaf stören, indem es das Auftreten periodischer Gliedmaßenbewegungen im Schlaf verstärkt. Im dritten Manuskript wird dargestellt, dass eine neue, fremde Schlafumgebung den Schlaf beeinträchtigen und sich eine solche Beeinträchtigung ähnlich wie eine chronische Schlafstörung auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung auswirken kann. Die Ergebnisse werden

in den Manuskripten ausführlich diskutiert und im Epilog zusammengefasst sowie in Zusammenhang gesetzt.

Abstract

Numerous studies suggest that sleep benefits memory consolidation and that the consolidation of different types of memory is differentially influenced by certain sleep stages. For example, consolidation of a perceptual skill is linked with rapid eye movement (REM) sleep whereas declarative memory consolidation is linked with slow wave sleep. Antidepressants strongly suppress REM sleep. Therefore, it is important to determine whether their use can affect memory consolidation. In this context, sleep disturbances are also of interest because when these are experienced REM sleep rather than slow wave sleep seems to become important for sleep-dependent declarative memory consolidation.

The work in this thesis is based on a clinical trial (EudraCT 2007-003546-14) in which 32 male subjects (aged 18 through 39 years) were studied in a sleep laboratory over a 48 hour period. Three manuscripts are included. In the first manuscript, it is demonstrated that the REM sleep-suppressing antidepressant amitriptyline specifically impairs REM sleep-dependent perceptual skill learning, but not REM sleep-independent motor skill or declarative learning. In the second manuscript, another adverse effect of amitriptyline is presented: for the first time it is shown that amitriptyline can disturb sleep by inducing or increasing the number of periodic limb movements during sleep. In the third manuscript, it is demonstrated how sleeping in an unfamiliar environment can disturb sleep and how this kind of sleep disturbance can affect memory consolidation during sleep. The results from the specific studies are discussed in detail in the respective manuscripts and are summarized in the epilogue.

I: Prolog

1. Einführung

Schlaf ist für den Menschen und die meisten (wenn nicht alle) Tiere physiologisch notwendig. Totaler Schlafentzug bzw. völlige Schlaflosigkeit führen unweigerlich zum Tod (Everson, 1995; Everson, Bergmann, & Rechtschaffen, 1989; Lugaresi, et al., 1986; Rechtschaffen, Gilliland, Bergmann, & Winter, 1983). Die optimale Schlafdauer wird für Erwachsene mit sieben bis acht Stunden pro Nacht angegeben (Ferrie, et al., 2007), so dass man rein rechnerisch etwa ein Drittel seiner Lebenszeit schlafend verbringt. Dennoch sind der Schlaf und seine Funktionen ein wissenschaftlich noch unzureichend verstandenes Phänomen. Als eine wichtige Funktion des Schlafs wird heute seine Rolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten diskutiert (Diekelmann & Born, 2010). Bevor näher auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf eingegangen wird, sollen zunächst die wesentlichen Grundlagen von Schlaf und Gedächtnis dargestellt werden.

1.1 Schlafstadien

Nach der derzeit gebräuchlichsten Klassifikation von Rechtschaffen und Kales lassen sich nicht nur Wachzustand und Schlaf, sondern auch fünf unterschiedliche Schlafstadien voneinander abgrenzen (Rechtschaffen & Kales, 1968). Der Schlaf wird in die Non-REM-Stadien I bis IV sowie das Stadium REM (von engl. rapid eye movement) differenziert, welche anhand charakteristischer Muster der Hirn- und Muskelaktivität sowie der Augenbewegungen bestimmt werden können. Für die Abgrenzung von Schlafen und Wachen bzw. für die Abgrenzung der einzelnen

Schlafstadien untereinander ist eine Polysomnographie, d. h. eine simultane Elektroencephalographie (EEG), mentale und/oder submentale Elektromyographie (EMG) und Elektrokulographie (EOG), notwendig. Die Bestimmung der Schlafstadien erfolgt epochenweise, d. h. der gemessene Zeitraum (die „Bettzeit“) wird in Epochen von meist 30 Sekunden unterteilt und jeder Epoche ein Schlafstadium zugewiesen. Die für die einzelnen Schlafstadien charakteristischen Muster der Hirn- und Muskelaktivität sowie der Augenbewegungen werden nachfolgend erläutert:

Wach. Im entspannten Wachzustand bei geschlossenen Augen wird das EEG von einem niedergespannten, gemischtfrequenten EEG und/oder Alpha-Aktivität (8-12 Hz) dominiert, häufig begleitet von einem hochgespannten EMG sowie Lidschlägen und sowohl langsamen als auch schnellen Augenbewegungen im EOG.

Stadium I. Das Stadium I stellt den Übergang vom Wachen zum Schlafen dar. Hier wird das EEG durch niedergespannte, gemischtfrequente Aktivität v. a. im Bereich von 2-7 Hz bestimmt, im späteren Verlauf können auch steile Vertexwellen (Wellen mit scharfer negativer Spitze, die ihr Ausprägungsmaximum über der Zentralregion haben) hinzukommen. Der Muskeltonus kann noch erhöht sein, liegt jedoch meist unter dem des entspannten Wachseins. Im EOG herrschen langsame, mehrere Sekunden andauernde, rollende Augenbewegungen vor, schnelle Augenbewegungen fehlen.

Stadium II. Richtungsweisend für das Stadium II ist das Vorhandensein transienter Phänomene im EEG, den Schlafspindeln und/oder den K-Komplexen. Als Schlafspindeln bezeichnen Rechtschaffen und Kales zeitlich kurze Wellenfolgen mit an- und absteigender Amplitude und einer Frequenz von 12-14 Hz (Rechtschaffen & Kales, 1968), andere Autoren weiten den Frequenzbereich auf 11-16 Hz aus (Iber,

Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Die neuere Forschung differenziert zwischen langsamen (11-14 Hz) und schnellen (14-16 Hz) Schlafspindeln, wobei die langsamen Schlafspindeln vorwiegend frontal, die schnellen vorwiegend zentro-parietal auftreten (Zeitlhofer, et al., 1997). K-Komplexe sind definiert als biphasische Wellenmuster mit einer gut abgrenzbaren primär negativen und sekundär positiven Auslenkung. Im Verlauf des Stadiums II kann hochamplitudige, langsamwellige Aktivität (0,5-2 Hz) hinzukommen, diese sollte jedoch weniger als 20 % der betrachteten Epoche betragen. Im EMG sinkt der Muskeltonus gegenüber dem Stadium I weiter ab, die Augenbewegungen im EOG sistieren.

Stadium III und IV. Das EEG der Stadien III und IV wird dominiert durch hochamplitudige, langsamwellige Aktivität im Bereich von 0,5-2 Hz. Beträgt der Anteil derartiger Aktivität 20 bis 50 % der betrachteten Epoche, wird diese als Stadium III, ist er größer als 50 % als Stadium IV definiert. Die Stadien III und IV werden in der Literatur häufig zusammengefasst und nach der langsamwelligen Aktivität, engl. slow wave sleep (SWS), oder aber als Tiefschlaf bezeichnet, da die Erweckbarkeit durch externe Stimuli hier schwerer ist als in den Stadien I oder II. Im EMG flacht der Muskeltonus im Vergleich zum Stadium II weiter ab, im EOG finden sich keine Augenbewegungen.

REM Schlaf. Im EEG zeigt sich niedergespannte, gemischtfrequente Aktivität, die der im Stadium I oder Wachen ähnlich ist, typischerweise mit sog. Sägezahnwellen (Pearl, et al., 2002). Im EMG zeigt sich weitestgehend ein Verlust tonischer Muskelaktivität. Kennzeichnend für das Stadium REM sind die episodisch auftretenden, schnellen Augenbewegungen im EOG.

1.2 Schlafarchitektur

Die oben beschriebene Abfolge der einzelnen Schlafstadien konstituiert einen ultradianen Schlafzyklus (Non-REM – REM-Zyklus) von etwa 95 Minuten Dauer (Hartmann, 1968). Er wiederholt sich im Verlauf einer Nacht etwa viermal, wobei die Anzahl der Schlafzyklen normalverteilt zu sein scheint (Merica & Gaillard, 1985). Die Verteilung der einzelnen Schlafstadien innerhalb der Schlafzyklen verändert sich typischerweise im Verlauf der Nacht. Während der Tiefschlafanteil von Schlafzyklus zu Schlafzyklus abnimmt, so dass sich im letzten Schlafzyklus häufig kein Tiefschlaf mehr findet, werden die REM-Perioden länger und stabiler, d. h. es zeigen sich mehr und intensivere schnelle Augenbewegungen (Kubicki, 2002). Die Schlafzyklen bzw. die Verteilung der Schlafstadien innerhalb der Schlafzyklen sind in einem Schlafprofil (vgl. Abb. 1) darstellbar.

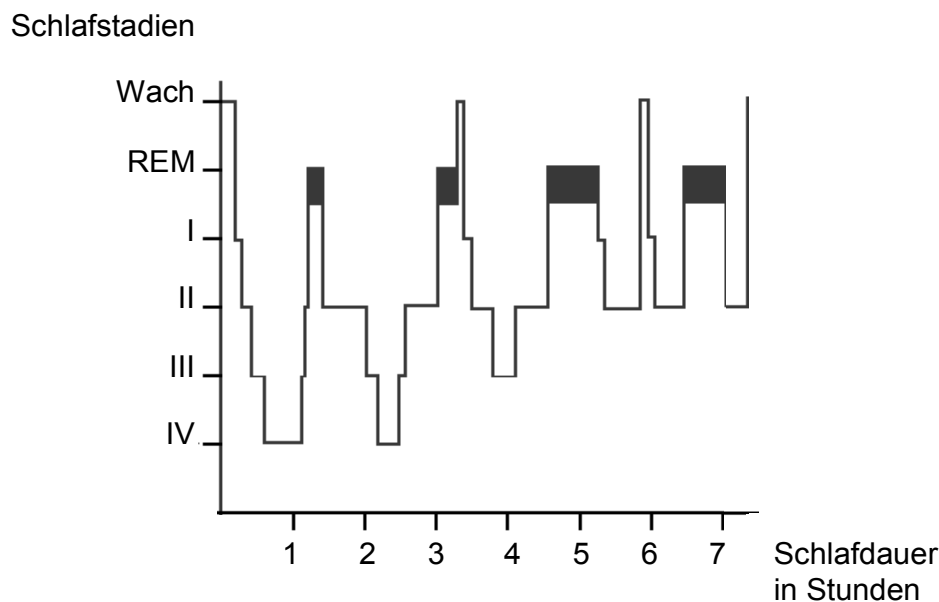


Abb. 1. Idealtypisches Schlafprofil eines jungen Erwachsenen. Es sind vier Schlafzyklen erkennbar. Der Tiefschlafanteil (Schlafstadien III und IV) nimmt innerhalb der ersten drei Schlafzyklen ab, die REM-Perioden werden länger (modifiziert nach Penzel, Peter, & Peter, 2005).

Sowohl die Verteilung der Schlafstadien als auch die Schlafdauer verändern sich im Verlauf des Lebens. Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil an Tief- und REM Schlaf ab, gleichzeitig erhöht sich der Anteil an Schlaf der Stadien I und II. Der Schlaf wird somit „leichter“. Da auch der Anteil an im Wach verbrachter Zeit zunimmt, sinkt die Schlafdauer mit steigendem Alter (Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello, 2004).

1.3 Schlafstadien, Acetylcholin und Cortisol

Neben den im Abschnitt 1.1 beschriebenen neurophysiologischen Veränderungen unterscheiden sich die Schlafstadien auch in Bezug auf die Ausschüttung von Acetylcholin/die cholinerge Transmission und die Cortisolfreisetzung.

In ihrem Modell zur Non-REM – REM Regulation gehen Pace-Schott und Hobson davon aus, dass während des Wachzustands und im REM Schlaf vergleichbar viel, im Non-REM Schlaf dagegen erheblich weniger Acetylcholin ausgeschüttet wird (für eine detaillierte Beschreibung siehe Pace-Schott & Hobson, 2002). Der Wechsel zwischen einem hohen extracellulären Acetylcholinniveau im Wachzustand und REM Schlaf sowie einem niedrigen extracellulären Acetylcholinniveau im Non-REM und v. a. Tiefschlaf wird mit dem Prozess der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung in Verbindung gebracht (Buzsaki, 1996, 1998; Hasselmo, 1999).

Die Freisetzung des Hormons Cortisol durch die Nebennierenrinde unterliegt einem circadianen Rhythmus, dem zufolge sich der höchste Cortisolspiegel am frühen Morgen kurz nach dem Aufwachen findet. Danach sinkt er im Tagesverlauf

ab, um etwa gegen Mitternacht sein niedrigstes Niveau zu erreichen und gegen Morgen drastisch anzusteigen (Van Cauter & Refetoff, 1985; Weitzman, et al., 1971). Zusätzlich scheint der Schlafbeginn einen inhibitorischen Einfluss auf die Cortisolfreisetzung zu haben (Born, Muth, & Fehm, 1988; Van Cauter & Refetoff, 1985). Daher ist der Tiefschlaf gewöhnlich mit einem niedrigen Cortisolspiegel assoziiert (Follenius, Brandenberger, Badesapt, Libert, & Ehrhart, 1992). Auch dies scheint bei der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung von Bedeutung zu sein.

1.4 Gedächtnissysteme

Das Gedächtnis ist keine Einheit, sondern es kann sowohl zeitlich als auch inhaltlich differenziert werden. Zeitlich ist die dichotome Unterteilung in Kurzzeitgedächtnis und Langzeitgedächtnis am gebräuchlichsten. Danach werden Informationen im Kurzzeitgedächtnis lediglich Sekunden bis Minuten gehalten, bevor sie vergessen werden oder ins Langzeitgedächtnis übergehen. Das Langzeitgedächtnis wird nach der Klassifikation von Squire und Zola in deklaratives und non-deklaratives Gedächtnis differenziert (vgl. Abb. 2), welche mit jeweils unterschiedlichen Hirnstrukturen assoziiert sind (Squire, 2004; Squire & Zola, 1996).

Das deklarative Gedächtnis umfasst weitere Subsysteme, das semantische Gedächtnis für Fakten und das episodische Gedächtnis für Ereignisse. Während Squire und Zola semantisches und episodisches Gedächtnis nicht weiter voneinander abgrenzen, betont Tulving, dass das Erinnern von Ereignissen im episodischen Gedächtnis einen biographischen Bezug aufweisen muss und es somit eine Rückbesinnung auf das eigene Ich voraussetzt. Daher ist nach Tulving das episodische Gedächtnis lediglich dem Menschen eigen (Tulving, 1985). Die Inhalte

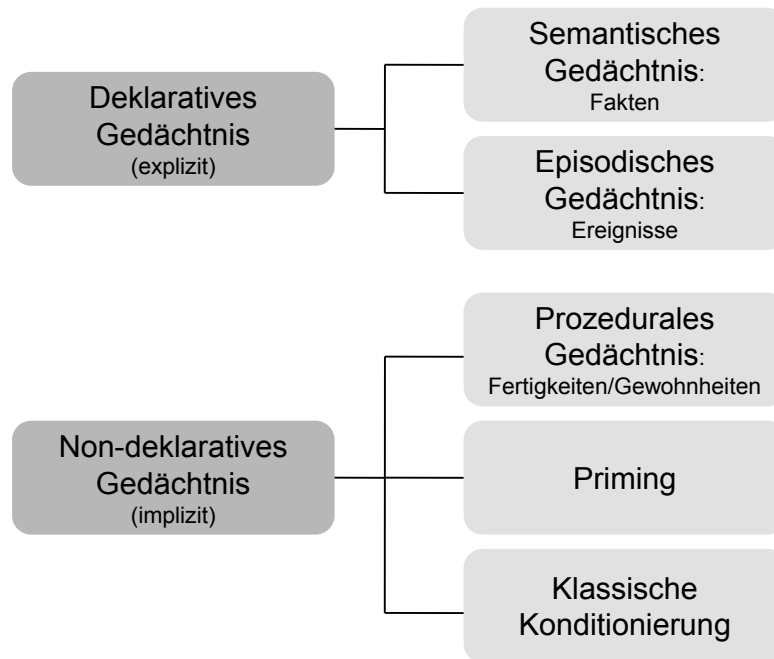


Abb. 2. Langzeitgedächtnissysteme (modifiziert nach Squire & Zola, 1996).

des deklarativen Gedächtnisses können bewusst erinnert werden, daher wird das deklarative Gedächtnis auch explizites Gedächtnis genannt. Neuroanatomisch wird das deklarative Gedächtnis mit dem medialen Temporallappen, v. a. dem Hippocampus und dem Cortex in Verbindung gebracht (Eichenbaum, 2000, 2004; Eichenbaum, Schoenbaum, Young, & Bunsey, 1996). Speziell für das episodische Gedächtnis ist über diese Strukturen hinaus auch der Frontallappen von Bedeutung (Tulving, 1989).

Das non-deklarative Gedächtnis dagegen umfasst die Subsysteme prozedurales Gedächtnis (für Fertigkeiten und Gewohnheiten), Priming und die Klassische Konditionierung. Ihnen gemeinsam ist, dass die Gedächtnisinhalte nicht bewusst erlernt werden, daher wird das non-deklarative Gedächtnis auch als implizites Gedächtnis bezeichnet. Neuroanatomisch sind die Subsysteme des non-deklarativen Gedächtnisses mit unterschiedlichen Hirnstrukturen assoziiert. Das

prozedurale Gedächtnis wird mit den Basalganglien und dem Cerebellum in Verbindung gebracht (Squire & Zola, 1996).

1.5 Gedächtnisprozesse

Gedächtnis umfasst die Fähigkeit des Gehirns, Informationen aufnehmen, speichern sowie wieder abrufen zu können. Damit unterliegt die Gedächtnisbildung unterschiedlichen Entwicklungsphasen. Zunächst werden die Informationen aufgenommen (oder „enkodiert“, daher wird diese Phase auch Enkodierung genannt), d. h. in eine interne Repräsentation im Gehirn, ein Engramm, überführt. Während der Konsolidierungsphase wird dieses Engramm einerseits resistenter gegen interferierende Informationen. Dieser Stabilisierungsprozess ist zeitabhängig (McGaugh, 2000). Andererseits wird das Engramm in der Konsolidierungsphase in einem weiteren, schlafabhängigen Prozess aktiv erweitert/verbessert (engl. enhanced, vgl. Walker, 2005). So kann es schließlich in der Abrufphase erinnert werden. Damit wird deutlich, dass sich Enkodierung, Abruf und ein Teil des Konsolidierungsprozesses im Wachzustand, ein anderer Teil des Konsolidierungsprozesses jedoch im Schlaf vollziehen. Auf diese schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung soll im Folgenden näher eingegangen werden.

1.6 Die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung

Die Darstellung der Studien folgt der im Abschnitt 1.4 beschriebenen Taxonomie nach Squire und Zola, so dass zunächst das deklarative, anschließend das prozedurale Gedächtnis betrachtet wird. Innerhalb der Darstellung der jeweiligen Gedächtnisart soll sukzessive aufgezeigt werden, welche Befunde für eine

Beteiligung des Schlafs an der Gedächtniskonsolidierung sprechen (d. h. hier werden Studien erläutert, in denen Schlaf- und Wachbedingungen miteinander verglichen wurden), dann welche Befunde eine Beteiligung eines bestimmten Schlafstadiums und schließlich welche Befunde eine Beteiligung von den Schlaf/individuelle Schlafstadien begleitende Aspekte nahelegen.

Schlaf und deklaratives Gedächtnis. Schlaf begünstigt die deklarative Gedächtniskonsolidierung. So erinnerten Schüler, die unmittelbar nach dem Erlernen von Vokabeln eine Nacht schlafen durften, 48 Stunden später mehr Vokabeln, als Schüler, die die Nacht nach dem Lernen wachgehalten wurden (Gais, Lucas, & Born, 2006). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für den Abruf von Wörtern in einer Wortpaarassoziationsaufgabe nach einem einstündigen Mittagsschlaf: Die Probanden, die nach der Enkodierung des Materials schliefen, erinnerten später mehr Wörter als die Probanden, die nach der Enkodierung wach blieben (Tucker & Fishbein, 2008).

Darüber hinaus wurde versucht, die Gedächtniskonsolidierung mit einem bestimmten Schlafstadium in Verbindung zu bringen. So konnte gezeigt werden, dass die Abrufleistung in einer Wortpaarassoziationsaufgabe nach dem Schlaf der ersten, tiefschlafreichen Nachthälfte höher war als nach dem Schlaf der zweiten Nachthälfte, die von REM Schlaf dominiert wird (Barrett & Ekstrand, 1972; Fowler, Sullivan, & Ekstrand, 1973; Plihal & Born, 1997; Yaroush, Sullivan, & Ekstrand, 1971). Zudem fanden Tucker und Fishbein, dass der Lernzuwachs in einer Wortpaarassoziationsaufgabe nach dem Schlaf der ersten Nachthälfte mit dem einer ganzen Nacht vergleichbar ist (Tucker & Fishbein, 2009). Da einige Studien, die den Schlaf der ersten mit dem der zweiten Nachthälfte verglichen, betonten, dass sich beide Nachthälften vor allem in ihrem Anteil an Tief- und REM Schlaf, nicht jedoch im

Anteil des Schlafstadiums II unterscheiden (Fowler, et al., 1973; Plihal & Born, 1997), wurde die deklarative Gedächtniskonsolidierung mit dem Tiefschlaf assoziiert. Allerdings klären diese Studien nicht, inwieweit der Tiefschlaf selbst oder aber die zyklische Abfolge der Schlafstadien während der Nachthälfte die Konsolidierung befördern. Die Bedeutung des Tiefschlafs für das deklarative Gedächtnis wurde jedoch in einer anderen Untersuchung hervorgehoben: Die Präsentation eines Dufts während des Erlernens von Wortpaaren und dessen erneute Darbietung während des Tiefschlafs verbesserte die Abrufleistung in einer Wortpaarassoziationsaufgabe. Dagegen hatte die erneute Darbietung des Dufts im REM Schlaf oder im Wachzustand keinen förderlichen Effekt auf die Erinnerungsleistung (Rasch, Buchel, Gais, & Born, 2007). Diese Ergebnisse werden von den Autoren im Sinne einer verdeckten Reaktivierung der gelernten Inhalte im Tiefschlaf interpretiert. Diesem Modell zufolge werden Informationen bei der Enkodierung im Wachzustand temporär im Hippocampus abgelegt, anschließend im Schlaf reaktiviert und in neocorticale Regionen transferiert (Born, Rasch, & Gais, 2006). Im Gegensatz zu dieser Annahme wurde das deklarative Gedächtnis auch mit dem REM Schlaf in Zusammenhang gebracht. Widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf REM Schlaf und deklaratives Gedächtnis ergaben sich, wenn die nächtliche Intervention in einer selektiven REM Schlaf-Deprivation bestand, d. h. die Probanden jeweils geweckt wurden, sobald sie das Stadium REM erreichten. Während die selektive REM Schlaf-Deprivation keinen negativen Einfluss auf die Abrufleistung in einer Wortpaarassoziationsaufgabe hatte (Chernik, 1972; Genzel, Dresler, Wehrle, Grozinger, & Steiger, 2009), war nach einer solchen Unterdrückung dieses Schlafstadiums der Abruf einer Kurzgeschichte beeinträchtigt (Tilley & Empson, 1978). In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die Ergebnisse selektiver Schlafdeprivation in der Literatur kontrovers diskutiert werden, da die häufigen Weckungen die Vergleichbarkeit zu ungestörtem

Schlaf in Frage stellen (Horne & McGrath, 1984). Darüber hinaus wurden emotionale Texte nach der zweiten, REM Schlaf-reichen Nachthälfte besser erinnert als nach der ersten Nachthälfte, die wenig REM Schlaf, dafür jedoch viel Tiefschlaf enthält (Wagner, Gais, & Born, 2001). Zudem fand sich ein Zuwachs an REM Schlaf nach intensivem Lernen einer Fremdsprache, der mit dem Lernerfolg korrelierte (De Koninck, Lorrain, Christ, Proulx, & Coulombe, 1989).

Neben dem Einfluss eines bestimmten Schlafstadiums wurden mikrostrukturelle Aspekte des Schlafs, die mit bestimmten Schlafstadien einhergehen, untersucht. So scheinen langsame Wellen von 0,5-1 Hz (engl. slow oscillations), die gewöhnlich im Tiefschlaf vorkommen, eine Rolle bei der deklarativen Gedächtnisbildung zu spielen. Probanden, denen mittels elektrischer Stimulation derartige Wellen während des Schlafs der ersten Nachthälfte induziert worden waren, zeigten eine höhere Abrufleistung in einer Wortpaarassoziationsaufgabe als Probanden, bei denen eine Induktion nur vorgetäuscht worden war (Marshall, Helgadottir, Mollé, & Born, 2006; Marshall, Mollé, Hallschmid, & Born, 2004). Induzierte man derartige Wellen nach der Enkodierung im Wachzustand hatte dies dagegen keinen förderlichen Einfluss auf die Abrufleistung in einer verbalen (Wortpaare) und nichtverbalen (geometrische Figuren) Assoziationsaufgabe (Kirov, Weiss, Siebner, Born, & Marshall, 2009). Andere Studien betonen die Bedeutung der Schlafspindeln, die im Non-REM Schlaf und hier v. a. im Stadium II auftreten, für das deklarative Gedächtnis. So korrelierten der nächtliche Lernzuwachs in einer Wortpaarassoziationsaufgabe oder in einem Gesichter-Namen-Assoziationstest mit der Schlafspindelaktivität während der Nacht (Clemens, Fabo, & Halasz, 2005; Genzel, et al., 2009; Schabus, et al., 2004) und intensives Erlernen einer Wortpaarassoziationsaufgabe erhöhte die Schlafspindeldichte in der Folgenacht im Vergleich zu einer Kontrollaufgabe, in der nicht gelernt werden musste (Gais, Mollé, Helms, & Born, 2002).

Auch wird ein Einfluss der cholinergen Transmission und der Cortisolfreisetzung während des Schlafs (vgl. hierzu Abschnitt 1.3) auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung diskutiert. Das Acetylcholinniveau ist im Non-REM Schlaf niedrig. Eine Erhöhung des verfügbaren Acetylcholins im synaptischen Spalt durch Physostigmin während des frühen, tiefschlafreichen Nachtschlafs führte dazu, dass Wortpaare anschließend schlechter erinnert wurden als unter Placebo (Gais & Born, 2004). Zudem ist der Tiefschlaf mit einem niedrigen Cortisolspiegel assoziiert (Follenius, et al., 1992). Nach Anheben des Cortisolspiegels während des frühen Nachtschlafs durch die Gabe von Hydrocortison oder Dexamethason war die Abrufleistung in einer Wortpaarassoziationsaufgabe unter diesen Substanzen anschließend geringer als unter Placebo (Plihal & Born, 1999; Plihal, Pietrowsky, & Born, 1999). Derartige Ergebnisse legen nahe, dass bei der Untersuchung von Gedächtnisfunktionen während des Schlafs eine Begrenzung der Betrachtung auf neurophysiologische Parameter, etwa der Schlafstadienklassifikation nach Rechtschaffen und Kales, der Vielschichtigkeit der anzunehmenden Mechanismen nur unzureichend gerecht wird.

In der Zusammenschau der Daten zu Schlaf und deklarativer Gedächtniskonsolidierung lässt sich feststellen, dass die schlafabhängige Konsolidierung einfacher Anforderungen wie das Erinnern neutraler Wörter (frei oder mit Abrufhilfe) v. a. mit dem Non-REM Schlaf in Verbindung gebracht werden kann. Das scheint jedoch nicht auf die Konsolidierung emotionaler Stimuli oder komplexerer Anforderungen übertragbar zu sein.

Schlaf und prozedurales Gedächtnis. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher prozeduraler Gedächtnisaufgaben, die sich hinsichtlich ihres Inhalts (perzeptiv, motorisch etc.), der geprüften Modalität (visuell, auditorisch etc.) und ihrer

Komplexität (so können eine oder mehrere inhaltliche Ebenen oder neben prozeduralem Gedächtnis weitere Gedächtnisfunktionen involviert sein) unterscheiden. Für die in Kapitel 2 dargestellte Studie wurden Aufgaben ausgewählt, welche das prozedurale Gedächtnis möglichst auf einer basalen Ebene ansprechen. Daher sollen im Folgenden Daten zu diesen Paradigmata erläutert werden.

Schlaf befördert die perzeptiv-prozedurale Gedächtniskonsolidierung, hier dargestellt am Beispiel der visuellen Diskriminationsaufgabe (Karni & Sagi, 1991). So konnten Probanden, die nach dem Training in dieser Aufgabe 60 bis 90 Minuten geschlafen hatten, diese anschließend besser lösen als Probanden, die anstatt zu schlafen wach geblieben waren (Mednick, Nakayama, & Stickgold, 2003). Der Leistungszuwachs scheint an ein Zeitfenster gebunden zu sein, in dem der Schlaf stattfinden muss: Eine Schlafdeprivation in der Nacht, die dem Training folgt, konnte nicht durch den Schlaf einer späteren Nacht kompensiert werden (Stickgold, James, & Hobson, 2000). Nachdem Karni und Kollegen gezeigt hatten, dass ein Leistungszuwachs lediglich nach einer ungestörten Nacht Schlaf oder nach einer Nacht mit selektiver Tiefschlaf-Deprivation, nicht aber nach einer Nacht mit selektiver REM Schlaf-Deprivation zu verzeichnen war (Karni, Tanne, Rubenstein, Askenasy, & Sagi, 1994), wurde die perzeptiv-prozedurale Gedächtniskonsolidierung zunächst allein mit dem REM Schlaf in Verbindung gebracht. Spätere Studien favorisieren einen zweistufigen Prozess, in dem die Konsolidierung während des Tiefschlafs angestoßen werden muss, bevor sich diese im REM Schlaf vollziehen kann. So fand sich eine Korrelation zwischen dem Leistungszuwachs über Nacht und einer Kombination aus sowohl frühem Tief- als auch spätem REM Schlaf (Stickgold, Whidbee, Schirmer, Patel, & Hobson, 2000). In Übereinstimmung damit zeigte sich ein Leistungszuwachs nach frühem Schlaf der ersten Nachthälfte, nicht aber nach spätem Schlaf der zweiten Nachthälfte allein, wobei der Leistungszuwachs der ersten

Nachthälfte von dem einer ganzen Nacht noch deutlich übertroffen wurde (Gais, Plihal, Wagner, & Born, 2000). Korrespondierend war nach einem Mittagsschlaf, der sowohl Tief- als auch REM Schlaf enthielt, ein größerer Leistungszuwachs zu verzeichnen, als nach einem Mittagsschlaf, der lediglich Tiefschlaf enthielt (Mednick, et al., 2003).

Auch auf die motorisch-prozedurale Gedächtniskonsolidierung, hier dargestellt am Beispiel der Fingertappingaufgabe (Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002), wirkt sich Schlaf förderlich aus. Diese Aufgabe wurde nach einer Schlafperiode im Anschluss an das Lernen schneller bewältigt als nach einer Wachperiode (Doyon, et al., 2009; Nishida & Walker, 2007). Der größte Leistungszuwachs ist nach der Nacht, die dem Lernen unmittelbar folgt, zu erwarten, auch wenn sich der Konsolidierungsprozess in späteren Nächten fortzusetzen scheint (Walker, et al., 2003). Interessant ist zudem, dass der Lernzuwachs lediglich für die Hand zu verzeichnen war, mit der vor dem Schlaf trainiert wurde (linke Hand), ein Transfer auf die rechte Hand fand nicht statt (Korman, Raz, Flash, & Karni, 2003). In Übereinstimmung damit zeigten magnetresonanztomographische Daten während des Abrufs nach Schlaf eine erhöhte Aktivierung im rechten primär-motorischen Cortex sowie eine verminderte Aktivierung in Regionen, die für die Handlungsüberwachung wichtig sind, was im Sinne einer gesteigerten Automatisierung der Aufgabenausführung interpretiert wurde (Walker, Stickgold, Alsop, Gaab, & Schlaug, 2005). Während einige Studien die schlafbedingte Gedächtniskonsolidierung im Fingertapping mit dem Schlaf des Stadium II – und hier v. a. mit dem späten Stadium II Schlaf des letzten Nachtviertels – in Verbindung brachten (Tucker & Fishbein, 2009; Walker, et al., 2002), fanden andere Korrelationen zur Schlafspindeldichte (Rasch, Pommer, Diekelmann, & Born, 2009).

Wie dargestellt, kann die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung in der perzeptiv-prozeduralen visuellen Diskriminationsaufgabe v. a. mit dem REM Schlaf in Verbindung gebracht werden, wogegen die Konsolidierung im motorisch-prozeduralen Fingertapping mit dem Schlaf des Stadium II bzw. Spindelaktivität, die bevorzugt im Stadium II auftritt, assoziiert wird. Diese Ergebnisse sind nicht übertragbar auf andere perzeptiv- bzw. motorisch-prozedurale Aufgabenstellungen. So wurde auch eine motorisch-prozedurale Fingerbewegungsaufgabe (Finger-Daumen-Koordinationsaufgabe) beschrieben, deren Konsolidierung mit dem REM Schlaf in Zusammenhang gebracht wird (Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002). Auch komplexere prozedurale Anforderungen, wie z. B. das Spiegelzeichnen, welches sowohl eine perzeptiv- als auch eine motorisch-prozedurale Komponente enthält, wird mit dem REM Schlaf assoziiert (Schredl & Erlacher, 2007; Smith, Nixon, & Nader, 2004). Eine solche methodisch strenge Betrachtung der Daten in Abgrenzung einzelner Untersuchungsparadigmata mag sophistisch erscheinen, sie scheint jedoch notwendig, um die oftmals beklagte Heterogenität der Daten zum Thema schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung zu vermindern und auf diesem Wege die richtungsweisenden Gemeinsamkeiten der Daten herauszuarbeiten.

2. Fragestellungen und Überblick über die Manuskripte

Wie in der Einführung dargestellt, wirkt sich Schlaf förderlich auf die Gedächtniskonsolidierung aus. Dabei scheint für bestimmte Inhalte der REM Schlaf eine Rolle zu spielen. Da viele Antidepressiva den REM Schlaf teilweise oder sogar vollständig unterdrücken, steht seit längerem die Frage im Raum, ob eine antidepressive Pharmakotherapie die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung zu beeinträchtigen vermag (Siegel, 2001; Vertes, 2004; Vertes & Eastman, 2000; Vertes & Siegel, 2005). Diese Frage erhält vor dem Hintergrund, dass depressive Patienten ein zweifach erhöhtes Risiko haben, an einer Demenz zu erkranken (Saczynski, et al., 2010), zusätzliche Brisanz. Einen Beitrag zur Klärung zu leisten, unter welchen Umständen der Prozess der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung durch Antidepressiva beeinträchtigt wird, war Anliegen der vorliegenden Dissertation. Sie schließt drei Manuskripte ein. In den Manuskripten 1 und 2 werden mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen eines Antidepressivums (Amitriptylin) untersucht. Manuskript 1 fokussiert dabei die Wirkungen auf den Prozess der Gedächtniskonsolidierung, Manuskript 2 mögliche den Schlaf störende Effekte. Manuskript 3 beleuchtet am Beispiel einer neuen, fremden Schlafumgebung, wie situative Einflüsse den Schlaf stören können und wie bei einer derartigen Störung des Schlafs der REM Schlaf Bedeutung für die Konsolidierung von Inhalten erlangen kann, die üblicherweise nicht während des REM Schlafs konsolidiert werden.

2.1 Manuskript 1: Differential effect of an anticholinergic antidepressant on sleep-dependent memory consolidation

Im Manuskript 1 wurde der Frage nachgegangen, ob die durch die Einnahme von Antidepressiva hervorgerufene REM Schlaf-Suppression die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf beeinträchtigen kann. Dabei wurde untersucht, wie sich eine einmalige Gabe von 75 mg des REM Schlaf-unterdrückenden trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin sowohl auf die REM Schlaf abhängige als auch auf die REM Schlaf unabhängige Gedächtniskonsolidierung junger, gesunder Probanden auswirkt. Unter Bezugnahme auf die einzige bisher zu diesem Thema veröffentlichte Studie an gesunden Probanden, in der Rasch und Kollegen zeigen konnten, dass der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluvoxamin oder der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin die Gedächtniskonsolidierung nicht beeinträchtigten, obwohl beide Medikamente den REM Schlaf im Vergleich zu Placebo signifikant verminderten (Rasch, et al., 2009), werden zudem die Bedeutung der polysomnographisch erfassbaren REM Schlaf-Unterdrückung sowie die Bedeutung des cholinergen Niveaus während des REM Schlafs diskutiert. Das Manuskript befindet sich in Revision bei *Sleep*.

2.2 Manuskript 2: The influence of the tricyclic antidepressant amitriptyline on periodic limb movements during sleep

Viele Antidepressiva lösen als unerwünschte Arzneimittelwirkung periodische Gliedmaßenbewegungen im Schlaf aus oder verstärken diese (Cohrs, Rodenbeck, Hornyak, & Kunz, 2008; Hoque & Chesson, 2010). Periodische Gliedmaßenbewegungen im Schlaf sind gekennzeichnet durch periodisch

auftretende Episoden wiederholter und stereotyper Bewegungen der Arme oder Beine im Schlaf, sie stellen eine Schlafstörung dar (Schramm & Riemann, 1995). Zur Frage, ob Amitriptylin periodische Gliedmaßenbewegungen im Schlaf auslöst oder verstärkt, lagen bisher keine Daten vor. Da Amitriptylin wegen seiner stark anticholinergen und damit sedierenden Wirkung häufig bei Insomnie oder Depressionen mit Schlafstörungen verordnet wird, ist diese jedoch von großem Interesse. Daher wurde der Einfluss von Amitriptylin auf periodische Gliedmaßenbewegungen im Schlaf sowie der Einfluss von Amitriptylin auf die objektive Schlafkontinuität bzw. die subjektiv wahrgenommene Erholbarkeit des Schlafs untersucht. Die Ergebnisse sind im Manuskript 2 dargestellt. Das Manuskript wurde eingereicht bei *Pharmacopsychiatry*, wo es nach Begutachtung (Peer Review) zur Publikation angenommen wurde.

2.3 Manuskript 3: Declarative memory consolidation during the first night in a sleep lab – The role of REM sleep and cortisol

Wie in Abschnitt 1.6 dargestellt, wird die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei gesunden Probanden mit dem Tiefschlaf in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit Insomnie, d. h. Patienten mit Ein- und/oder Durchschlafstörung und beeinträchtigter Tagesbefindlichkeit, korrelierte sie dagegen mit dem REM Schlaf (Backhaus, et al., 2006). In der ersten Nacht in einer fremden Umgebung schläft man häufig schlechter als sonst. Dieses als first-night effect (FNE) bekannte Phänomen (Agnew, Webb, & Williams, 1966) wurde mehrfach als Modell einer transienten Insomnie verwendet (Erman, Loewy, & Scharf, 2004; Roehrs, Vogel, Sterling, & Roth, 1990; Rosenberg, Roth, Scharf, Lankford, & Farber, 2007; Roth, Roehrs, & Vogel, 1995; Zammit, et al., 2009). Daher stellte sich die Frage, ob

sich die Beeinträchtigung des Schlafs im Rahmen des FNE auch in der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung widerspiegelt. Zusätzlich zu den Veränderungen in der Schlafarchitektur durch den FNE wurde in Betracht gezogen, dass der Schlaf in einer fremden Umgebung einen Stressor darstellt, der sich in der Cortisolausscheidung niederschlägt. Cortisol kann das Gedächtnis auf allen Prozessebenen (Enkodierung, Konsolidierung, Abruf) beeinflussen (vgl. Wolf, 2009 für einen Überblick), so dass die Cortisolausscheidung der Probanden Berücksichtigung finden musste. Wie sich FNE und Cortisol auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung auswirken, wird im Manuskript 3 erörtert. Das Manuskript 3 wurde eingereicht bei *Psychoneuroendocrinology*, wo es nach einer Begutachtung (Peer Review) zur Publikation angenommen wurde.

Literatur

- Agnew, H. W., Jr., Webb, W. B., & Williams, R. L. (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2(3), 263-266.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry*, 60(12), 1324-1330.
- Barrett, T. R., & Ekstrand, B. R. (1972). Effect of sleep on memory. 3. Controlling for time-of-day effects. *J Exp Psychol*, 96(2), 321-327.
- Born, J., Muth, S., & Fehm, H. L. (1988). The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 13(3), 233-243.
- Born, J., Rasch, B., & Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12(5), 410-424.
- Buzsaki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, 6(2), 81-92.
- Buzsaki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res*, 7 Suppl 1, 17-23.
- Chernik, D. A. (1972). Effect of REM sleep deprivation on learning and recall by humans. *Percept Mot Skills*, 34(1), 283-294.
- Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132(2), 529-535.
- Cohrs, S., Rodenbeck, A., Hornyak, M., & Kunz, D. (2008). [Restless legs syndrome, periodic limb movements, and psychopharmacology]. *Nervenarzt*, 79(11), 1263-1272.

- De Koninck, J., Lorrain, D., Christ, G., Proulx, G., & Coulombe, D. (1989). Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *Int J Psychophysiol*, 8(1), 43-47.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11(2), 114-126.
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., et al. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res*, 195(1), 15-26.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci*, 1(1), 41-50.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, 44(1), 109-120.
- Eichenbaum, H., Schoenbaum, G., Young, B., & Bunsey, M. (1996). Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13500-13507.
- Erman, M. K., Loewy, D., & Scharf, M. B. (2004). Comparison of temazepam 7.5 mg with temazepam 15 mg for the treatment of transient insomnia. *Curr Med Res Opin*, 20(4), 441-449.
- Everson, C. A. (1995). Functional consequences of sustained sleep deprivation in the rat. *Behav Brain Res*, 69(1-2), 43-54.
- Everson, C. A., Bergmann, B. M., & Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep*, 12(1), 13-21.
- Ferrie, J. E., Shipley, M. J., Cappuccio, F. P., Brunner, E., Miller, M. A., Kumari, M., et al. (2007). A prospective study of change in sleep duration: associations with mortality in the Whitehall II cohort. *Sleep*, 30(12), 1659-1666.

- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(18), 11987-11991.
- Follenius, M., Brandenberger, G., Bandesapt, J. J., Libert, J. P., & Ehrhart, J. (1992). Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep*, *15*(1), 21-27.
- Fowler, M. J., Sullivan, M. J., & Ekstrand, B. R. (1973). Sleep and memory. *Science*, *179*(70), 302-304.
- Gais, S., & Born, J. (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(7), 2140-2144.
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem*, *13*(3), 259-262.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, *22*(15), 6830-6834.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*, *3*(12), 1335-1339.
- Genzel, L., Dresler, M., Wehrle, R., Grozinger, M., & Steiger, A. (2009). Slow wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. *Sleep*, *32*(3), 302-310.
- Hartmann, E. (1968). The 90-minute sleep-dream cycle. *Arch Gen Psychiatry*, *18*(3), 280-286.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, *3*(9), 351-359.
- Hoque, R., & Chesson, A. L., Jr. (2010). Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*, *6*(1), 79-83.

- Horne, J. A., & McGrath, M. J. (1984). The consolidation hypothesis for REM sleep function: stress and other confounding factors--a review. *Biol Psychol*, *18*(3), 165-184.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. F. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Karni, A., & Sagi, D. (1991). Where practice makes perfect in texture discrimination: evidence for primary visual cortex plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *88*(11), 4966-4970.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, *265*(5172), 679-682.
- Kirov, R., Weiss, C., Siebner, H. R., Born, J., & Marshall, L. (2009). Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(36), 15460-15465.
- Korman, M., Raz, N., Flash, T., & Karni, A. (2003). Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(21), 12492-12497.
- Kubicki, S. (2002). Vigilanz und Schlaf. In S. Zschocke (Ed.), *Klinische Elektroenzephalographie* (2. ed.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lugaresi, E., Medori, R., Montagna, P., Baruzzi, A., Cortelli, P., Lugaresi, A., et al. (1986). Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med*, *315*(16), 997-1003.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, *444*(7119), 610-613.

- Marshall, L., Molle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004). Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci*, *24*(44), 9985-9992.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, *287*(5451), 248-251.
- Mednick, S., Nakayama, K., & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat Neurosci*, *6*(7), 697-698.
- Merica, H., & Gaillard, J. M. (1985). Statistical description and evaluation of the interrelationships of standard sleep variables for normal subjects. *Sleep*, *8*(3), 261-273.
- Nishida, M., & Walker, M. P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS One*, *2*(4), e341.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273.
- Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*, *3*(8), 591-605.
- Pearl, P. L., LaFleur, B. J., Reigle, S. C., Rich, A. S., Freeman, A. A., McCutchen, C., et al. (2002). Sawtooth wave density analysis during REM sleep in normal volunteers. *Sleep Med*, *3*(3), 255-258.
- Penzel, T., Peter, H., & Peter, J. H. (2005). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 27: Schlafstörungen*. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, *9*, 534-547.

- Plihal, W., & Born, J. (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, *10*(13), 2741-2747.
- Plihal, W., Pietrowsky, R., & Born, J. (1999). Dexamethasone blocks sleep induced improvement of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology*, *24*(3), 313-331.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, *315*(5817), 1426-1429.
- Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., & Born, J. (2009). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci*, *12*(4), 396-397.
- Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M., & Winter, J. B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*, *221*(4606), 182-184.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington: US Government Printing Office.
- Roehrs, T., Vogel, G., Sterling, W., & Roth, T. (1990). Dose effects of temazepam in transient insomnia. *Arzneimittelforschung*, *40*(8), 859-862.
- Rosenberg, R., Roth, T., Scharf, M. B., Lankford, D. A., & Farber, R. (2007). Efficacy and tolerability of indiplon in transient insomnia. *J Clin Sleep Med*, *3*(4), 374-379.
- Roth, T., Roehrs, T., & Vogel, G. (1995). Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep*, *18*(4), 246-251.

- Saczynski, J. S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*, 75(1), 35-41.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klosch, G., Anderer, P., et al. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27(8), 1479-1485.
- Schramm, E., & Riemann, D. (Eds.). (1995). *Internationale Klassifikation der Schlafstörungen*. Weinheim: Beltz PVU.
- Schredl, M., & Erlacher, D. (2007). REM Sleep and Visuo-Motor Skill Learning: A Correlational Study. *Sleep and Hypnosis*, 9(2), 52-59.
- Siegel, J. M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 294(5544), 1058-1063.
- Smith, C. T., Nixon, M. R., & Nader, R. S. (2004). Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn Mem*, 11(6), 714-719.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, 82(3), 171-177.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13515-13522.
- Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*, 3(12), 1237-1238.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci*, 12(2), 246-254.

- Tilley, A. J., & Empson, J. A. (1978). REM sleep and memory consolidation. *Biol Psychol*, 6(4), 293-300.
- Tucker, M. A., & Fishbein, W. (2008). Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep*, 31(2), 197-203.
- Tucker, M. A., & Fishbein, W. (2009). The impact of sleep duration and subject intelligence on declarative and motor memory performance: how much is enough? *J Sleep Res*, 18(3), 304-312.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *Amer. Psychol.*, 40(4), 385-395.
- Tulving, E. (1989). Remembering and knowing the past. *American Scientist*, 77, 361-367.
- Van Cauter, E., & Refetoff, S. (1985). Multifactorial control of the 24-hour secretory profiles of pituitary hormones. *J Endocrinol Invest*, 8(4), 381-391.
- Vertes, R. P. (2004). Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron*, 44(1), 135-148.
- Vertes, R. P., & Eastman, K. E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci*, 23(6), 867-876; discussion 904-1121.
- Vertes, R. P., & Siegel, J. M. (2005). Time for the sleep community to take a critical look at the purported role of sleep in memory processing. *Sleep*, 28(10), 1228-1229; discussion 1230-1223.
- Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem*, 8(2), 112-119.
- Walker, M. P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav Brain Sci*, 28(1), 51-64; discussion 64-104.

- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, *35*(1), 205-211.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem*, *10*(4), 275-284.
- Walker, M. P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., & Schlaug, G. (2005). Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, *133*(4), 911-917.
- Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F., & Hellman, L. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, *33*(1), 14-22.
- Wolf, O. T. (2009). Stress and memory in humans: twelve years of progress? *Brain Res*, *1293*, 142-154.
- Yaroush, R., Sullivan, M. J., & Ekstrand, B. R. (1971). Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *J Exp Psychol*, *88*(3), 361-366.
- Zammit, G., Schwartz, H., Roth, T., Wang-Weigand, S., Sainati, S., & Zhang, J. (2009). The effects of ramelteon in a first-night model of transient insomnia. *Sleep Med*, *10*(1), 55-59.
- Zeitlhofer, J., Gruber, G., Anderer, P., Asenbaum, S., Schimicek, P., & Saletu, B. (1997). Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *J Sleep Res*, *6*(3), 149-155.

II: Manuskript 1

Differential effect of an anticholinergic antidepressant on sleep-dependent memory consolidation

Monique Goerke^{a,b,c}, Stefan Cohrs^{a,d}, Andrea Rodenbeck^{a,d}, &
Dieter Kunz^{a,e}

^a Department of Physiology (CBF), Charité – Universitätsmedizin Berlin, D-14195
Berlin, Germany

^b German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), D-39120 Magdeburg,
Germany

^c Department of Psychology, Humboldt-University, D-10099 Berlin, Germany

^d Department of Psychiatry and Psychotherapy, Georg-August-University, D-37099
Göttingen, Germany

^e German Heart Institute Berlin, D-13353 Berlin, Germany

Status: In Revision (*Sleep*)

Abstract

Rapid eye movement (REM) sleep is considered critical to the consolidation of procedural memory – the memory of skills and habits. Many antidepressants strongly suppress REM sleep, however, and procedural memory consolidation has been shown to be impaired in depressed patients on antidepressant therapy. As a result, it is important to determine whether antidepressive therapy can lead to amnesic impairment. We thus investigated the effects of the anticholinergic antidepressant amitriptyline on sleep-dependent memory consolidation in 25 healthy men (mean age: 26.8 ± 5.6 years) in a double-blind, placebo-controlled, randomized parallel-group study. Our findings show that amitriptyline profoundly suppressed REM sleep and impaired perceptual skill learning, but not motor skill or declarative learning. Our study is the first to demonstrate that an antidepressant can affect procedural memory consolidation in healthy subjects. Moreover, considering the results of a recent study, in which selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors were shown not to impair procedural memory consolidation, our findings suggest that procedural memory consolidation is not facilitated by the characteristics of REM sleep captured by visual sleep scoring, but rather by the high cholinergic tone associated with REM sleep. Our study contributes to the understanding of the behavioral toxicity of antidepressants, which are among the most widely prescribed drugs worldwide.

III: Manuskript 2

The influence of the tricyclic antidepressant amitriptyline on periodic limb movements during sleep

Monique Goerke^{a,b,c}, Andrea Rodenbeck^{a,d}, Stefan Cohrs^{a,d},
Dieter Kunz^{a,e}

^a Department of Physiology (CBF), Charité – Universitätsmedizin Berlin, D-14195
Berlin, Germany

^b German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), D-39120 Magdeburg,
Germany

^c Department of Psychology, Humboldt-University, D-10099 Berlin, Germany

^d Department of Psychiatry and Psychotherapy, Georg-August-University, D-37099
Göttingen, Germany

^e German Heart Institute Berlin, D-13353 Berlin, Germany

Status: Veröffentlicht in *Pharmacopsychiatry* (doi: 10.1055/s-0032-1331702)

Abstract

Introduction: Many antidepressants are associated with periodic limb movements (PLM) during sleep. Although some tricyclic antidepressants, such as amitriptyline, promote sleep and are thus often prescribed as a treatment for sleep disturbances that can accompany depression, it remains unclear whether amitriptyline is associated with PLM.

Methods: 32 healthy males (18-39 years) spent 2 consecutive nights in the sleep lab for polysomnographic recording. During the second night, they received either 75 mg amitriptyline or placebo in a randomized, double-blind, placebo-controlled manner.

Results: In subjects receiving amitriptyline but not in subjects receiving placebo, the number of periodic leg movements per h was significantly increased from baseline to intervention night. However, objective polysomnographic sleep parameters (such as the number of awakenings, wake after sleep onset, and sleep efficiency) and subjective sleep perception were not significantly associated with any PLM indices.

Discussion: Our findings indicate that amitriptyline can induce or even increase the number of PLM during sleep in healthy subjects. When treating sleep disturbances with amitriptyline, PLM should be considered as a possible cause of insufficient improvement.

IV: Manuskript 3

Declarative memory consolidation during the first night in a sleep lab: The role of REM sleep and cortisol

Monique Goerke^{a,b,c,1}, Stefan Cohrs^{a,d,1}, Andrea Rodenbeck^{a,d},
Ulrike Grittner^e, Werner Sommer^c, & Dieter Kunz^{a,f}

^a Department of Physiology (CBF), Charité – Universitätsmedizin Berlin, D-14195
Berlin, Germany

^b German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), D-39120 Magdeburg,
Germany

^c Department of Psychology, Humboldt-University, D-10099 Berlin, Germany

^d Department of Psychiatry and Psychotherapy, Georg-August-University, D-37099
Göttingen, Germany

^e Department of Biometrics and Clinical Epidemiology, Charité – Universitätsmedizin
Berlin, D-10117 Berlin, Germany

^f German Heart Institute Berlin, D-13353 Berlin, Germany

¹ These authors contributed equally to this work.

Status: Veröffentlicht in *Psychoneuroendocrinology* (doi:

10.1016/j.psyneuen.2012.10.019)

Abstract

While the consolidation of declarative memory is supported by slow wave sleep (SWS) in healthy subjects, it has been shown to be associated with rapid eye movement (REM) sleep in patients with insomnia. Sleep during a subject's first night in an unfamiliar environment is often disturbed, and this so-called first-night effect (FNE) has often been used as a model of transient insomnia. Additionally, sleeping for the first time in an unfamiliar environment can lead to increased cortisol secretion, and declarative memory consolidation likely depends on low cortisol levels, especially during the early part of the night. Accounting for intersubject variability in the FNE, we examined the relationship between sleep stages, cortisol secretion and declarative memory performance in 27 healthy young men. Declarative memory performance improved significantly after sleep. Whereas memory performance during the learning session and retrieval testing was strongly associated with cortisol secretion, the overnight gain was not. Post hoc analyses indicated that the overnight gain appears to be modulated by the extent of the FNE: a significant overnight improvement in memory performance was found only in subjects with a weak FNE (n=12). In these subjects, no association was found between any sleep stage and the improvement observed in their memory performance. In subjects with a strong FNE (n=12), however, the overnight change in memory performance was associated with the proportion of REM sleep and the total number of REMs. Disturbed sleep in an unfamiliar environment therefore appears to affect the memory consolidation process.

V: Epilog

In diesem Kapitel werden zunächst die in den einzelnen Manuskripten ausführlich diskutierten zentralen Ergebnisse zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird deren Bedeutung für die aktuelle Forschung und Praxis diskutiert sowie im Ausblick sich unmittelbar ergebende Forschungsfragen erläutert.

1. Zusammenfassung der Ergebnisse

1.1 Der Effekt von Amitriptylin auf den Schlaf und dessen Wahrnehmung

Die erste Fragestellung sollte klären, ob die durch die Einnahme von Antidepressiva hervorgerufene REM Schlaf-Unterdrückung die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung beeinträchtigen kann. Voraussetzung war somit eine erfolgreiche pharmakologische REM Schlaf-Suppression. Wie in den Manuskripten 1 und 2 beschrieben, verschob die einmalige Einnahme von 75 mg Amitriptylin im Vergleich zu Placebo die REM-Latenz im Nachtverlauf in Richtung Nachtende und reduzierte so den Anteil an REM Schlaf drastisch. Dabei verkürzte Amitriptylin nicht die Gesamtschlafdauer. Anstelle des REM Schlafs fand sich bei den Probanden der Verum-Gruppe leichter Schlaf des Stadiums II.

Eine zweite Forschungsfrage behandelte, ob Amitriptylin periodische Gliedmaßenbewegungen im Schlaf auslöst oder verstärkt. Wie im Manuskript 2 dargestellt, traten unter Amitriptylin im Vergleich zur Baselinenacht mehr periodische Beinbewegungen auf, und zwar sowohl mehr periodische Beinbewegungen insgesamt als auch mehr periodische Beinbewegungen mit EEG-arousal. Eine derartige Veränderung fand sich in der Placebo-Gruppe nicht. Unter Amitriptylin war das Risiko, ein als pathologisch einzustufendes Ausmaß an periodischen

Beinbewegungen zu entwickeln, signifikant höher als unter Placebo. Weder objektive Parameter der Schlafkontinuität noch die subjektiv empfundene Erholbarkeit des Schlafs waren mit den Beinbewegungen assoziiert. Mehr noch, trotz periodischer Beinbewegungen und massiver Veränderungen in Bezug auf die Schlafarchitektur wurde der Schlaf unter Amitriptylin nicht als weniger erholsam bewertet als unter Placebo.

1.2 Der Effekt von Amitriptylin auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung

In der ersten Fragestellung wurde davon ausgegangen, dass die REM Schlaf abhängige Konsolidierung perzeptiv-prozeduraler Fähigkeiten durch eine pharmakologische Unterdrückung des REM Schlafs in der Nacht unmittelbar nach dem Erlernen der Inhalte negativ beeinflusst werden kann. Wie oben beschrieben, gelang die pharmakologische REM Schlaf-Suppression, die einmalige Einnahme von 75 mg Amitriptylin reduzierte im Vergleich zu Placebo den Anteil an REM Schlaf drastisch. Gleichzeitig hatten – wie vorhergesagt – Amitriptylin und Placebo einen unterschiedlichen Effekt auf die schlafabhängige Konsolidierung perzeptiv-prozeduraler Fähigkeiten. Während unter Placebo nach Schlaf in der perzeptiv-prozeduralen visuellen Diskriminationsaufgabe ein Leistungszuwachs zu verzeichnen war, fand sich unter Amitriptylin eine Leistungsminderung. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein solcher Treatment-Effekt nicht für deklarative oder prozedural-motorische Inhalte, welche im Non-REM Schlaf konsolidiert werden (Manuskript 1). Somit kann ausgeschlossen werden, dass die Leistungsminderung in der perzeptiv-prozeduralen visuellen Diskriminationsaufgabe unter Amitriptylin lediglich auf einen Hangover-Effekt zurückzuführen ist.

1.3 Der Effekt einer neuen, fremden Schlafumgebung auf den Schlaf

Im Rahmen einer dritten Fragestellung wurde untersucht, ob sich die Beeinträchtigung des Schlafs, hervorgerufen durch eine neue Schlafumgebung (first-night effect, FNE), in der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung widerspiegelt. Dazu muss zunächst der Effekt der neuen Schlafumgebung auf den Schlaf betrachtet werden. Ein Vergleich des in der neuen Schlafumgebung gemessenen Schlafs mit polysomnographischen Normdaten zeigt, dass in der neuen Schlafumgebung 1) mehr Zeit benötigt wurde, um einzuschlafen, dass 2) insgesamt kürzer geschlafen wurde und dass 3) der Anteil an REM Schlaf deutlich reduziert war (Manuskript 3). Diese Veränderungen weisen auf einen merklichen FNE in der neuen Schlafumgebung hin.

1.4 Der Effekt einer neuen, fremden Schlafumgebung auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung

Wie im Manuskript 3 beschrieben, fand sich im Vergleich zum Vorabend am Morgen ein signifikanter Leistungszuwachs in der deklarativen Wortpaarassoziationsaufgabe. Erste Hinweise ergaben, dass dieser Leistungszuwachs durch REM Schlaf vermittelt sein könnte. Post-hoc Analysen, für die die Daten in Bezug auf das Ausmaß des FNE gruppiert wurden, zeigten, dass ein signifikanter Lernzuwachs in der Gruppe mit einem schwachen, nicht jedoch in der Gruppe mit einem ausgeprägten FNE zu verzeichnen war. Innerhalb der Gruppe mit einem ausgeprägten FNE, d. h. innerhalb der Gruppe mit einer deutlichen Beeinträchtigung des Schlafs durch die neue Schlafumgebung, war die Leistungsveränderung über Nacht mit der im REM Schlaf verbrachten Zeit bzw. der Anzahl der schnellen

Augenbewegungen (rapid eye movements, REMs) assoziiert. Damit scheint eine Beeinträchtigung des Schlafs durch eine neue Schlafumgebung einen ähnlichen Effekt wie eine chronische Schlafstörung auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung für deklarative Inhalte zu haben, da auch für Insomniepatienten beschrieben wurde, dass deklarative Inhalte nicht wie bei Gesunden im Tief-, sondern im REM Schlaf konsolidiert werden.

1.5 Der Effekt von Cortisol auf den Lernprozess in einer neuen Schlafumgebung

Zusätzlich zu den Veränderungen in der Schlafarchitektur durch den FNE wurde in Betracht gezogen, dass der Schlaf in einer fremden Umgebung einen Stressor darstellt, der sich in der Cortisolausscheidung widerspiegelt. Die Cortisolsekretion war sowohl assoziiert mit der Lernleistung am Abend als auch mit der Abrufleistung am Morgen in der deklarativen Wortpaarassoziationsaufgabe, nicht jedoch mit der Leistungsveränderung über Nacht (Manuskript 3).

2. Bedeutung der Ergebnisse für die aktuelle Forschung und Praxis

2.1 Die Bedeutung des cholinergen Niveaus während des REM Schlafs auf die REM Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung

Mehrfach wurde argumentiert, dass insbesondere der REM Schlaf nicht zur Gedächtniskonsolidierung beitragen kann, da Patienten, deren REM Schlaf durch die

Einnahme von Antidepressiva teilweise oder sogar vollständig unterdrückt wird, keine Gedächtnisdefizite beklagen würden (Siegel, 2001; Vertes, 2004; Vertes & Eastman, 2000; Vertes & Siegel, 2005). Diese Sichtweise verallgemeinerte die unterschiedlichen Gedächtnissysteme, war eine REM Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung doch lediglich für prozedurale Inhalte beschrieben worden. Nichtsdestotrotz wurde sie zunächst gestützt, als Rasch und Kollegen zeigen konnten, dass der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluvoxamin oder der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Reboxetin die prozedurale Gedächtniskonsolidierung bei gesunden Probanden nicht beeinträchtigten, obwohl beide Medikamente den REM Schlaf im Vergleich zu Placebo signifikant verminderten (Rasch, Pommer, Diekelmann, & Born, 2009). Ebenso fanden Göder und Kollegen bei depressiven Patienten eine Woche nach Beginn einer Therapie mit Reboxetin oder Citalopram (einem SSRI) trotz REM Schlaf-Reduktion keine Beeinträchtigungen in der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung (Göder, et al., 2011). Die im Manuskript 1 dargestellten Daten zeigen nun erstmals, dass das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin die REM Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung für perzeptiv-prozedurale Inhalte beeinträchtigt, während es die Non-REM abhängige Gedächtniskonsolidierung für motorisch-prozedurale oder deklarative Inhalte nicht beeinflusst. Im Gegensatz zu SSRI oder SNRI wirken trizyklische Antidepressiva stark anticholinerg. Wie in der Einleitung beschrieben, wird der Wechsel zwischen einem hohen extracellulären Acetylcholiniveau im Wachzustand und REM Schlaf sowie einem niedrigen cholinergen Niveau im Non-REM Schlaf mit dem Prozess der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung in Verbindung gebracht (Buzsaki, 1996, 1998; Hasselmo, 1999). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Blockade cholinergischer Rezeptoren während der Nacht mittels Scopolamin und Mecylamin die schlafabhängige

Gedächtniskonsolidierung für prozedurales Material störte (Rasch, Gais, & Born, 2009). Die Beeinträchtigung der REM Schlaf abhängigen Gedächtniskonsolidierung für perzeptiv-prozedurale Inhalte durch Amitriptylin ist daher am ehesten im Rahmen der anticholinergen Wirkung erklärbar, welche während des REM Schlafs das für den REM Schlaf typische hohe cholinerge Niveau unterdrückt. Die visuellen Parameter, auf denen die polysomnographiebasierte Schlafstadienklassifikation fußt, bilden derartige biochemische Veränderungen nur unzureichend ab. Eine negative Beeinflussung der REM Schlaf abhängigen Gedächtniskonsolidierung ist somit nicht zwangsläufig nach Einnahme von Antidepressiva, die eine REM Schlaf reduzierende Wirkung haben, zu erwarten, sondern vornehmlich nach Einnahme von Antidepressiva mit anticholinergem Wirkung¹.

2.2 Die REM Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung bei depressiven Patienten

Bisherige Untersuchungen zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung bei depressiven Patienten unter antidepressiver Therapie fokussierten die REM Schlaf reduzierende Wirkung der Medikamente. Daher wurden – mit einer Ausnahme (Göder, et al., 2011) – in allen Studien Patienten mit unterschiedlicher antidepressiver Therapie, darunter auch trizyklische Antidepressiva, gemeinsam betrachtet (Dresler, Genzel, et al., 2010; Dresler, Kluge, Genzel, Schüssler, & Steiger, 2010; Dresler, et al., 2011; Nissen, et al., 2010). Ein weiteres Problem stellt die Auswahl der Untersuchungsparadigmata in diesen Studien dar. Nur zwei der vorgenannten Studien setzten Paradigmata ein, für die eine Abhängigkeit der

¹ Dieser Effekt dürfte auch für im Rahmen anderer Indikationen (z. B. bei überaktiver Blase) eingesetzte Anticholinergica gelten. Untersuchungen zu deren Einfluss auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung stehen bisher aus.

Gedächtniskonsolidierung von REM Schlaf nachgewiesen wurde (Göder, et al., 2011; Nissen, et al., 2010). In beiden Studien konnte kein negativer Effekt der Medikation auf die REM Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung depressiver Patienten gefunden werden, was jedoch nicht verwundert, wenn man die Annahme zugrunde legt, dass die REM Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung vom cholinergen Niveau während des REM Schlafs abhängig ist: Bei Göder und Kollegen wurden Patienten unter Reboxetin oder Citalopram untersucht, beide Medikamente haben keine anticholinerge Wirkung (Göder, et al., 2011). Auch bei Nissen und Kollegen nahm der überwiegende Teil der Patienten Medikamente ohne anticholinerge Wirkung ein, lediglich drei von 23 Patienten erhielten trizyklische Antidepressiva, für die eine solche beschrieben ist (Nissen, et al., 2010). Ein möglicher Effekt der Trizyklika dürfte aufgrund der geringen Patientenzahl jedoch eher verwaschen worden sein. Die Frage, ob eine längerfristige Therapie mit trizyklischen Antidepressiva die REM Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung bei depressiven Patienten beeinträchtigt, kann somit auf Basis der aktuellen Studienlage nicht beantwortet werden.

In allen weiteren Studien zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung unter antidepressiver Therapie (Dresler, Genzel, et al., 2010; Dresler, Kluge, et al., 2010; Dresler, et al., 2011) wurde ein motorisch-prozedurales Paradigma eingesetzt, dessen Konsolidierung v. a. mit dem Schlaf des Stadium II assoziiert wird (Tucker & Fishbein, 2009; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002). Ein negativer Effekt auf die Konsolidierungsleistung durch die REM Schlaf-Unterdrückung/die Veränderung des cholinergen Niveaus während des REM Schlafs war daher in diesen Studien nicht zu erwarten. Interessanterweise fanden diese jedoch eine Beeinträchtigung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung für motorisch-prozedurale Inhalte. Darüber hinaus konnten Nissen und Kollegen bei

depressiven Patienten unter antidepressiver Therapie auch eine Störung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung für deklarative Inhalte zeigen (Nissen, et al., 2010), während andere eine solche nicht nachweisen konnten (Dresler, et al., 2011; Göder, et al., 2011). Diese Ergebnisse sollen im nächsten Abschnitt unter Berücksichtigung der in den Manuskripten 2 und 3 dargestellten Daten diskutiert werden.

2.3 Die mögliche Bedeutung von Schlafstörungen für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung

Wie im Manuskript 3 erläutert, vermag eine neue Schlafumgebung den Schlaf gesunder Probanden zu beeinträchtigen. Hier wurde erstmals gezeigt, dass eine solche kurzfristige Beeinträchtigung des Schlafs den Prozess der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung für deklarative Inhalte dahingehend verändern kann, dass dieser Prozess dem bei chronisch schlafgestörten Patienten ähnelt (Backhaus, et al., 2006): Die Leistungsveränderung über Nacht ist dann nicht mit Tiefschlaf, sondern mit REM Schlaf bzw. den schnellen Augenbewegungen während des REM Schlafs assoziiert. Die Annahme, dass bei Schlafstörungen der REM Schlaf Bedeutung erlangen könnte auch für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung deklarativer Inhalte, wirft neue Fragen in Bezug auf die im letzten Abschnitt diskutierten Studien mit depressiven Patienten auf. Fast 90 % der depressiven Patienten leiden unter Schlafstörungen, bei etwa 65 % der Patienten sind die Kriterien für eine Insomnie erfüllt (für einen Überblick vgl. Franzen & Buysse, 2008). Daher könnte auch bei Depressiven der Prozess der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung für deklarative Inhalte verändert sein. Tatsächlich wurde in einer Studie mit unmedizierten depressiven Patienten eine Assoziation zwischen nächtlichem

Leistungszuwachs in einer deklarativen Aufgabe und REM Schlaf gefunden (Göder, et al., 2007). Eine REM Schlaf reduzierende Medikation könnte somit auch die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung für deklaratives Material beeinträchtigen. Eine Störung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung für deklarative Inhalte bei depressiven Patienten unter antidepressiver Therapie konnte in einer Studie nachgewiesen werden (Nissen, et al., 2010), während andere eine solche nicht fanden (Dresler, et al., 2011; Göder, et al., 2011). Eine Interpretation dieser divergierenden Ergebnisse im Hinblick auf den Effekt möglicher Schlafstörungen in der Patientengruppe kann jedoch nicht vorgenommen werden, da nicht in allen dieser Studien vergleichende Schlafdaten von Patienten und gesunden Kontrollen erhoben worden waren. Zusammenfassend kann für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung deklarativer Inhalte daher festgehalten werden, dass die in Manuskript 3 dargestellten an Gesunden erhobenen Daten einen Einfluss auch kurzfristiger Schlafstörungen auf den Konsolidierungsprozess zeigen, dass in Bezug auf einen solchen möglichen Effekt von Schlafstörungen bei depressiven Patienten jedoch noch Klärungsbedarf besteht.

Dies scheint umso wichtiger, da viele Antidepressiva den Schlaf zusätzlich beeinträchtigen, indem sie periodische Gliedmaßenbewegungen auslösen oder verstärken (Cohrs, Rodenbeck, Hornyak, & Kunz, 2008). Wie im Manuskript 2 gezeigt wurde, ist eine derartige Störung des Schlafs auch unter Amitriptylin objektivierbar, einem Medikament, das wegen seiner schlafanstoßenden Wirkung häufig bei Depressionen mit Schlafstörungen eingesetzt wird. Periodische Gliedmaßenbewegungen treten im Non-REM Schlaf und hier v. a. im Schlaf des Stadiums II auf. Der Schlaf des Stadiums II wird wiederum mit der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung für motorisch-prozedurale Inhalte in Verbindung gebracht. Beeinträchtigungen der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung für motorisch-

prozedurale Inhalte bei depressiven Patienten unter antidepressiver Therapie wurden in der Literatur beschrieben (Dresler, Genzel, et al., 2010; Dresler, Kluge, et al., 2010; Dresler, et al., 2011). Inwieweit periodische Gliedmaßenbewegungen einen Einfluss auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung haben bzw. inwieweit die Beeinträchtigung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung bei depressiven Patienten unter antidepressiver Therapie im Rahmen einer Störung des Schlafs durch periodische Gliedmaßenbewegungen erklärt werden können, ist dagegen bisher nicht untersucht worden.

3. Ausblick

Die in dieser Arbeit dargestellten Manuskripte erörtern Studien, in denen gesunde, junge Männer untersucht wurden. Die Ergebnisse sind somit nicht ohne Weiteres auf Frauen oder eine höhere Altersgruppe übertragbar. Zukünftige Studien sollten dies beachten. Wie unter Punkt 2 beschrieben, werfen die an gesunden Probanden gewonnenen Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf den Einfluss einer antidepressiven Pharmakotherapie auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung bei depressiven Patienten eine Reihe von Fragen auf. So sollten zukünftige Studien zur REM Schlaf abhängigen Gedächtniskonsolidierung bei depressiven Patienten nicht lediglich die polysomnographisch erfassbare REM Schlaf-Suppression, sondern v. a. das Rezeptorprofil des eingesetzten Antidepressivums betrachten. Nur so kann geklärt werden, ob eine längerfristige Therapie mit anticholinerg wirkenden Antidepressiva die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung für Inhalte, die während des REM Schlafs konsolidiert werden, beeinträchtigt. Für Inhalte, die während des Non-REM Schlafs konsolidiert

werden, sollten darüber hinaus begleitende Schlafstörungen, hier insbesondere periodische Gliedmaßenbewegungen, Beachtung finden. Ein derartiges Vorgehen scheint für das Verständnis möglicher unerwünschter Medikamentenwirkungen in Bezug auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung bei Patienten unerlässlich, kann letztendlich jedoch nur Hinweise bieten. Für eine abschließende Beurteilung eines solchen Zusammenhangs sind prospektive Langzeituntersuchungen an einer großen Patientenkohorte unabdingbar.

Literatur

- Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry*, *60*(12), 1324-1330.
- Buzsaki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex*, *6*(2), 81-92.
- Buzsaki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res*, *7 Suppl 1*, 17-23.
- Cohrs, S., Rodenbeck, A., Hornyak, M., & Kunz, D. (2008). [Restless legs syndrome, periodic limb movements, and psychopharmacology]. *Nervenarzt*, *79*(11), 1263-1272.
- Dresler, M., Genzel, L., Kluge, M., Schüssler, P., Weber, F., Rosenhagen, M., et al. (2010). Off-line memory consolidation impairments in multiple sclerosis patients receiving high-dose corticosteroid treatment mirror consolidation impairments in depression. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(8), 1194-1202.
- Dresler, M., Kluge, M., Genzel, L., Schüssler, P., & Steiger, A. (2010). Impaired off-line memory consolidation in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, *20*(8), 553-561.
- Dresler, M., Kluge, M., Pawlowski, M., Schüssler, P., Steiger, A., & Genzel, L. (2011). A double dissociation of memory impairments in major depression. *J Psychiatr Res*, *45*(12), 1593-1599.
- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2008). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*, *10*(4), 473-481.
- Göder, R., Fritzer, G., Hinze-Selch, D., Huchzermeier, C., Koch, J. M., Seeck-Hirschner, M., et al. (2007). Sleep in major depression: relation to memory

- performance and outcome after interpersonal psychotherapy. *Neuropsychobiology*, 55(1), 36-42.
- Göder, R., Seeck-Hirschner, M., Stinglele, K., Huchzermeier, C., Kropp, C., Palaschewski, M., et al. (2011). Sleep and cognition at baseline and the effects of REM sleep diminution after 1 week of antidepressive treatment in patients with depression. *J Sleep Res*, 20, 544-551.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, 3(9), 351-359.
- Nissen, C., Holz, J., Blechert, J., Feige, B., Riemann, D., Voderholzer, U., et al. (2010). Learning as a model for neural plasticity in major depression. *Biol Psychiatry*, 68(6), 544-552.
- Rasch, B., Gais, S., & Born, J. (2009). Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep-rich sleep. *Neuropsychopharmacology*, 34(7), 1843-1853.
- Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., & Born, J. (2009). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci*, 12(4), 396-397.
- Siegel, J. M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 294(5544), 1058-1063.
- Tucker, M. A., & Fishbein, W. (2009). The impact of sleep duration and subject intelligence on declarative and motor memory performance: how much is enough? *J Sleep Res*, 18(3), 304-312.
- Vertes, R. P. (2004). Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron*, 44(1), 135-148.
- Vertes, R. P., & Eastman, K. E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci*, 23(6), 867-876; discussion 904-1121.

Vertes, R. P., & Siegel, J. M. (2005). Time for the sleep community to take a critical look at the purported role of sleep in memory processing. *Sleep*, 28(10), 1228-1229; discussion 1230-1223.

Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205-211.

Erklärungen

Ich versichere, dass ich die Dissertation "Pharmakologische und situationsbedingte Beeinflussung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung" selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Ich habe die Dissertation an keiner anderen Universität eingereicht und besitze keinen Doktorgrad in Psychologie.

Die Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät II der Humboldt-Universität zu Berlin vom 17.01.2005, zuletzt geändert am 13.02.2006, veröffentlicht im Amtlichen Mitteilungsblatt der HU Nr. 34/2006, ist mir bekannt.

Monique Görke
30.12.2012