

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentrum für Integrative Psychiatrie -

ZIP gGmbH

(Direktor: Prof. Dr. med. Josef Aldenhoff)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

# Zusammenhänge zwischen Interleukin-6 und der Gedächtniskonsolidierung unter therapeutischem Schlafentzug

---

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Daniel Gregor Schulze**

aus Hamburg

Kiel 2011

II-1

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med Dunja Hinze-Selch, MaHM

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolf-Dieter Gerber

Mitbetreuung durch

den promovierten Mitarbeiter Dr. med. Paul Christian Baier

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 26.10.2012

gez. Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

## I. Inhalt

II.	Einleitung .....	II-4
A.	Gedächtnis .....	II-4
1.	deklaratives Gedächtnis.....	II-6
2.	prozedurales Gedächtnis.....	II-7
B.	Schlaf und seine Rolle in der Gedächtniskonsolidierung .....	II-8
1.	Schlafphasen.....	II-8
2.	Schlaf und Gedächtniskonsolidierung .....	II-8
C.	Depression und Wachttherapie .....	II-9
D.	Das Interleukin-6 System .....	II-11
1.	Allgemeines.....	II-11
2.	Weitere Wirkungen des IL-6 unter Berücksichtigung der Beteiligung an Depression .....	II-13
E.	Zusammenhänge zwischen IL-6 und Schlaf.....	II-13
1.	Veränderung des IL-6 während des Schlafes .....	II-13
2.	Wirkung des IL-6 auf den Schlaf .....	II-14
F.	IL-6 und das Gedächtnis.....	II-14
G.	Fragestellung .....	II-16
III.	Materialien und Methoden .....	III-17
A.	Charakterisierung des Probandenkollektivs .....	III-17
1.	Anzahl, Alter, Geschlecht der Probanden .....	III-18
B.	Versuchsablauf .....	III-19
C.	Untersuchungsmethoden .....	III-21
1.	Untersuchungen des Lernens und Gedächtnisses .....	III-21
2.	Bestimmung des IL-6 Spiegels mittels ELISA.....	III-25
D.	Statistische Analyse.....	III-26
IV.	Ergebnisse .....	IV-27
A.	Neuropsychologische Ergebnisse in Abhängigkeit von Schlaf- und Wachkondition .....	IV-27
1.	prozedurales Gedächtnis.....	IV-27
2.	Deklaratives Gedächtnis.....	IV-28
B.	IL-6 in Abhängigkeit von Schlaf und Wachkondition .....	IV-30
C.	neuropsychologische Ergebnisse in Abhängigkeit von IL-6.....	IV-30
D.	neuropsychologische Ergebnisse in Abhängigkeit von IL-6 geteilt in Schlaf und Wachbedingung.....	IV-31

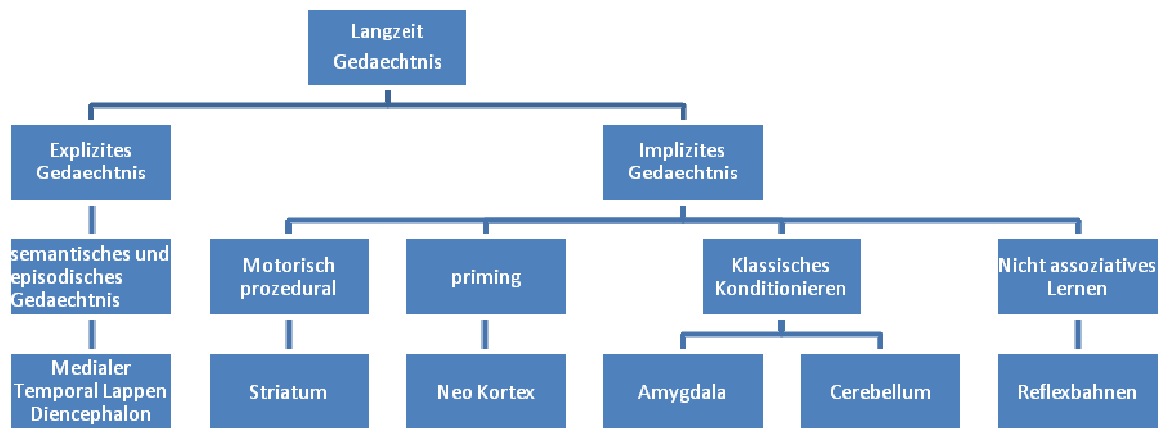
1. Schlafbedingung.....	IV-32
2. Wachbedingung.....	IV-33
V. Diskussion.....	V-34
A. Überblick.....	V-34
B. Der Einfluss des partiellen Schlafentzuges auf die Gedächtniskonsolidierung.....	V-34
1. prozedurales Gedächtnis.....	V-34
2. deklaratives Gedächtnis.....	V-36
C. Der Einfluss des partiellen Schlafentzuges auf den IL 6 Spiegel.....	V-37
D. Die Rolle des IL6 bei der Gedächtniskonsolidierung.....	V-39
1. IL-6 und das deklarative Gedächtnis.....	V-39
2. IL-6 und das prozedurale Gedächtnis.....	V-40
E. Schlussfolgerung und Beantwortung der Fragestellung.....	V-41
VI. Zusammenfassung.....	VI-43
VII. Literaturverzeichnis.....	VII-45
VIII. Anhang.....	VIII-55

## II. Einleitung

### A. Gedächtnis

In seiner „Notiz über den Wunderblock“ vergleicht Freud das Gedächtnis mit einem sogenannten Wunderblock (Freud, 1924). Hierbei handelt es sich um ein Gerät, dessen äußere Wachsschicht weich und leicht beschreibbar ist, jedoch genauso leicht wieder überschrieben und gelöscht werden kann. Die inneren Schichten sind umso zäher und schwerer zu beschreiben, wodurch einmal Eingeschriebenes allerdings umso resistenter eingekerbt ist. Eine andere Definition für Lernen und Gedächtnis lautet: „learning is the process of acquiring new information, while memory refers to the persistence of learning in a state that can be revealed at a later time“ (Squire, 1987). Aus Metapher und Zitat werden von einander verschiedene Hauptfunktionen des Gedächtnisses deutlich: Zum einen der kurzfristige Erwerb von Informationen, also das Lernen, dann die Überführung in eine langfristige, löscheresistente Speicherung, also das Konsolidieren, und schließlich das Bereitstellen der gelernten Informationen zu einem späteren Zeitpunkt. Der Begriff der Konsolidierung beschreibt dementsprechend eine Gruppe von Prozessen, die Gedächtnisinhalte im Laufe von einem kurzen Zeitraum resistent gegen Abbau machen. Die ersten Studien, die sich hiermit befassten, induzierten einen Informationsabbau durch Elektrostimulation (Misanin, 1968; Schneider 1968; Mc Gaugh 2000). Schnell zeigte sich, dass für die Konsolidierung nicht nur Minuten, sondern Stunden und längere Zeiträume veranschlagt werden müssen, um der Komplexität dieses Prozesses Rechnung tragen zu können. Wie dynamisch dieser Vorgang ist, zeigt der Terminus der Rekonsolidierung. Ein bereits gelernter, konsolidierter Inhalt kann durch ein erneutes Ausführen der gelernten Aufgabe zunächst wieder fragil werden, um dann erneut konsolidiert werden zu müssen (Nader, 2003). Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass der Begriff der Konsolidierung nicht zu statisch aufgefasst werden darf und dass das Gedächtnis eine plastische Leistung darstellt. Die eingangs genannte Metapher berücksichtigt außerdem, dass Informationen unterschiedlich lange im Gedächtnis gespeichert bleiben können. Die Trennung des Gedächtnisses in ein Lang- und in ein Kurzzeitgedächtnis stellt eine Konkretisierung dieser Idee dar (Atkinson und Schiffrin, 1968), vergleichbar mit den verschiedenen Wachsschichten aus der Freudschen Metapher. Das Kurz- und Langzeitgedächtnis sind hierbei verschiedene Stadien der Gedächtnisbildung. Das Kurzzeitgedächtnis nimmt diesem Modell zufolge eine Schlüsselstellung ein. Nur Informationen, die es passiert haben, gelangen in das Langzeitgedächtnis. Die

Wahrscheinlichkeit für Informationen, langfristig gespeichert zu werden, kann durch verschiedene Prozesse erhöht werden, wie Wiederholung oder ähnliche Kontrollvorgänge. Das Langzeitgedächtnis wiederum fungiert als ein permanenter Speicher. Der Begriff des Kurzzeitgedächtnisses wurde dann um den des Arbeitsgedächtnisses erweitert (Baddeley und Hitch, 1974). Hierunter wird eine Art Aufmerksamkeitssystem verstanden, welches die im Kurzzeitgedächtnis gewonnenen Eindrücke verarbeitet. Durch dieses Modell wird das Gedächtnis mit Exekutivfunktionen im Sinne kognitiver Leistungen in Verbindung gebracht. Neben Modellen, die eine zeitliche Einteilung des Gedächtnisses vornehmen, hat sich die Forschung auch mit der Entwicklung eines Gedächtnismodells befasst, das verschiedene Gedächtnisstrukturen nach dem Inhalt der in ihnen gespeicherten Informationen differenziert. Es soll hier das mittlerweile in vielen Teilen der Wissenschaft akzeptierte Modell (Squire, 1987) vorgestellt werden. Dieses sieht die mittlerweile klassische dichotome Teilung in ein deklaratives und ein prozedurales Gedächtnis vor. Es differenziert allerdings beide Bereiche, so dass sie in weitere Komponenten zerfallen. Diese Unterbereiche werden im folgenden dargestellt. Die Begriffe deklaratives und explizites Gedächtnis, beziehungsweise prozedurales und implizites Gedächtnis werden in der Literatur (z.B. Davis, 2001), und deshalb auch in der vorliegenden Arbeit, oftmals synonym verwendet. Die Unterschiede zwischen deklarativem und prozeduralem Gedächtnis liegen neben der Intentionalität des Wissenserwerbes und seiner Anwendung in der Bedeutung für Kognition (deklaratives Gedächtnis) und Verhalten (prozedurales Gedächtnis). Es mag zunächst überraschen, dass für das prozedurale Gedächtnis im Unterschied zum deklarativen Gedächtnis nur eine geringe Anzahl gut bekannter und evaluierter Untersuchungen zur Verfügung steht (z.B. HAWIE-R nach Tewes, 1991). Dies kann zum Teil dadurch begründet sein, dass Untersuchungen des prozeduralen Gedächtnisses im Vergleich zu den Untersuchungen des deklarativen Gedächtnisses weniger gut in Bezug auf ihre Reliabilität untersucht worden sind, bzw. sich als wenig reliabel erwiesen haben (Buchner und Wippich, 2000). In Abbildung 1 wird schematisch die Unterteilung des Gedächtnisses verdeutlicht. Diese folgt einer inhaltlichen Einteilung der Gedächtnisanteile und zeigt ihre anatomischen Zentren.

**Abbildung 1** Gedächtnis nach Squire (übersetzt nach Squire und Zola, 1996)

### 1. deklaratives Gedächtnis

Dem deklarativen, oder auch expliziten Gedächtnis und seinen Anteilen obliegt die Speicherung konkreter Fakten und erlebter Geschehnisse. Sowohl sein Informationserwerb als auch das Abrufen seiner Inhalte erfolgt intentional. Nach dem Modell von Squire (1987) hat das deklarative Gedächtnis verschiedene Unterbereiche (siehe Abbildung 1). Hierbei handelt es sich um das Semantische Gedächtnis, welches im weitesten Sinne Faktenwissen speichert und das episodische Gedächtnis, in das persönliche Erlebnisse und Geschehnisse eingepägt werden. Das deklarative Gedächtnis bildet damit eine Art Modell der externen Welt ab; in ihm werden verbalisierbare „Repräsentationen“ von Erlebnissen, Gegenständen, Personen und ihrer Beziehung zueinander gespeichert und für den späteren Gebrauch bereit gehalten. Es macht auf diese Weise Gedanken und Kognition möglich. Das anatomische Korrelat des deklarativen Gedächtnisses liegt im Neokortex, sowie dem medialen Temporallappen, bestehend aus dem Hippocampus und den benachbarten perirhinalen und parahippocampalen Kortices. Einer Hypothese zufolge dirigiert der mediale Temporallappen die Konsolidierung im Neokortex, der als eine Art Langzeitspeicher dient (Squire und Zola, 1996). Mittlerweile steht eine Vielzahl gut bekannter Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die eine genaue Diagnostik deklarativer Gedächtnisfunktionen erlauben (z.B. Tewes 1991 nach Wechsler, 1945; oder VLMT nach Helmstaedter, 2001). Diese Tests unterscheiden sich hinsichtlich des

verwendeten Lernmaterials, der VLMT Test beispielsweise benutzt eine Wortliste; die Tests unterscheiden sich allerdings auch in Betracht auf die Latenzzeit zwischen Lern und Testphase. Damit ist es möglich, das Kurzzeit- (HAWIE nach Helmstaedter, 1991) oder das Langzeitgedächtnis (AVLT nach Rey, 1964) gezielt anzusprechen. Die Untersuchungen des deklarativen Gedächtnisses spielen nicht nur in der Gedächtnisforschung oder der Diagnostik pathologischer Zustände eine Rolle, sie werden auch oft zur individuellen Leistungsdiagnostik herangezogen.

## 2. prozedurales Gedächtnis

Analog zur Einteilung des deklarativen Gedächtnisses sieht das Modell von Squire (Squire, 1987) auch eine Unterteilung des prozeduralen Gedächtnisses vor. Dieses besteht aus einer Zahl überaus heterogener Prozesse (siehe Abbildung 1), die nicht unbedingt bewusst abgerufen bzw. verbalisiert werden können. Das stellt einen Hauptunterschied zum deklarativen Gedächtnis dar. Als eine Kategorie ist zunächst das Lernen von Bewegungsabläufen zu nennen, was als eigentliches prozedurales oder motorisches Gedächtnis bezeichnet werden kann. Es stellt einen der am meisten untersuchten prozeduralen Gedächtnisanteile dar, speziell in Hinblick auf seine Konsolidierung während des Schlafes (Diekelmann, 2009). In diesem Zusammenhang konnten Erkenntnisse über die Konsolidierungsvorgänge im prozeduralen Gedächtnis gesammelt werden. In einem bestimmten Zeitfenster ist es möglich, eine gelernte Bewegungsfolge zu verlernen, indem eine zweite, von der ersten verschiedene Bewegungsfolge erlernt wird (Brasher-Krug, 1996). Eine derartige Störung von Konsolidierungsvorgängen war bis dahin nur für das deklarative Gedächtnis bekannt. Ein weiterer Anteil umfasst das Lernen von Verhalten und Fähigkeiten (auch skill und habit Lernen genannt). Weitere Bestandteile sind das assoziative Lernen, das heißt das klassische oder operante Konditionieren, sowie das nichtassoziative Lernen, also Habituation oder Sensitivierung (Squire, 1996). In den Bereich des impliziten Gedächtnisses fällt außerdem das sogenannte Priming. Hierbei handelt es sich um Bahnung, also eine erhöhte Reaktion auf einen gleichen erneuten Reiz nach vorherigem Reiz bzw. eine gesenkte Erregungsschwelle für einen neuen Reiz, kurz eine schnellere/ stärkere Reaktion auf eine Lernerfahrung hin. Dieser Lernprozess läuft ohne das Bewusstsein ab. Er bedeutet eine unbewusste Veränderung der Verarbeitung derselben Wahrnehmung und der auf sie folgenden Reaktion (Squire, 1985). Auf anatomischer Ebene liegen die Zentren des prozeduralen Gedächtnisses je nach Prozess im Neokortex, der Amygdala, dem Zerebellum (siehe Abbildung 1).



## B. Schlaf und seine Rolle in der Gedächtniskonsolidierung

### 1. Schlafphasen

Man unterscheidet mehrere Schlafstadien anhand der für sie charakteristischen EEG (nach Chokroverty, 2009). Der N-REM Schlaf und der REM-Schlaf alternieren während der Nacht in 4 bis 6 Zyklen. Jeder Zyklus dauert etwa 90-110 Minuten. Im erwachsenen Menschen ist das erste Drittel der Nacht vom Non-Rem-Schlaf dominiert, das letzte Drittel von REM-Schlaf. Der non-REM Schlaf wird nach Rechtschaffen und Kales in 4 Stadien unterteilt, N1, N2, N3, N4, wobei N3 und N4 als SWS bezeichnet werden (1968). In den letzten Jahren hat die American Academy of sleep medicine eine Neueinteilung vorgenommen (2007), wobei die Stadien N3 und N4 zu einem Stadium zusammengefasst werden, so dass N-REM Schlaf in drei Phasen unterteilt wird, N1, N2, SWS. N1 wird auch Dämmer Schlaf genannt, er macht 10 % der Schlafdauer aus und ist durch den Übergang von alpha zu beta Wellen gekennzeichnet. N2 ist stabiler Schlaf und nimmt 50 % des Schlafes ein, In ihm treten Schlafspindeln und K-komplexe auf. SWS (eng. *slow wave sleep*, SWS) ist Tiefschlaf mit einem Anteil von 20%, und typischen delta Wellen. REM (engl. *rapid eye movements sleep*) Schlaf oder Traumschlaf ist im EEG asynchron und zeigt beta Wellen. Er beansprucht 20% der Schlafdauer.

### 2. Schlaf und Gedächtniskonsolidierung

Schon sehr früh wurde ein Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis vermutet (Müller und Pilzecker, 1900) und auch untersucht (Jenkins und Dallenbach, 1924). Mittlerweile ist sich die Forschung relativ einig darin, dass Schlaf von entscheidender Wichtigkeit für die Gedächtniskonsolidierung ist, ob nun durch tatsächliche Konsolidierung im Sinne von synaptischer Remodelierung durch „long term potentiation“ oder durch neuronale Erholung im Sinne eines „synaptic downscaling“ oder einer Kombination von beidem (Axmacher, 2009). Dieser allgemeine Zusammenhang wird deutlich, wenn man die Konsolidierung neu gelernter Informationen nach Schlafentzug untersucht. Beispielsweise treten unter totalem Schlafentzug über eine Nacht Defizite im Lernen sowohl prozeduraler als auch deklarativer Inhalte auf (Forest und Godbout, 2000). Auch Walker beobachtete, dass das Lernen einer prozeduralen Aufgabe von einem darauf folgendem Schlafintervall abhängig ist und zwar besonders vom späten Schlaf (Walker, 2003). Es gibt Bestrebungen, einzelne Schlafstadien mit bestimmten Gedächtnisanteilen in Beziehung zu setzen. Ein Ansatz besteht darin, den SWS mit dem deklarativen Gedächtnis in Verbindung zu bringen (Yaroush et al, 1971) und

den REM-Schlaf mit dem prozeduralen Gedächtnis (Plihal und Born 1997, 1999). Die genannten Studien bedienten sich dabei partiellem Schlafentzug.

Ein anderer Ansatz untersucht die Bedeutung von Schlafspindeln für das Gedächtnis. Es gibt z.B. Hinweise darauf, dass sie sowohl für die deklarative (Schabus, 2004), als auch für die nicht deklarative Gedächtniskonsolidierung (Rasch, 2009) eine Rolle spielen. Schlafspindeln sind Graphoelemente im EEG, die vor allem während des Schlafstadiums N2 auftreten, welches weder dem SWS, noch dem REM Schlaf zugeordnet wird. Da N2 Schlaf, ebenso wie REM Schlaf, in der zweiten Nachthälfte vermehrt ist, könnte die oben genannte Arbeit von Walker dahingehend uminterpretiert werden, dass in der Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses nicht nur der REM-Schlaf, sondern die im N2-Schlaf auftretenden Schlafspindeln eine Rolle spielen. Zu dieser Theorie passt, dass eine medikamentöse Unterdrückung des REM Schlafs nicht zu Einschränkungen im prozeduralen Gedächtnis führt (Rasch, 2009).

Neben den einzelnen Schlafphasen und ihrer Bedeutung für die Gedächtniskonsolidierung ist auch ihr Aufeinanderfolgen Gegenstand der Forschung geworden. Diese Forschung kam zu dem Ergebnis, dass vor allem das physiologische Aufeinanderfolgen der Phasen entscheidend für die Gedächtniskonsolidierung ist (Giuditta, 1995). Dementsprechend sind REM und nicht-REM Schlaf (der N1, N2 und SWS Schlaf beinhaltet) unentbehrlich für die Konsolidierung sowohl des prozeduralen als auch des deklarativen Gedächtnisses. Daraus ergibt sich der Ansatz, dass REM und nicht-REM Schlaf komplementär an der Gedächtniskonsolidierung beteiligt sind. Dazu passt, dass Ratten, die eine prozedurale Lernaufgabe bekamen, sowohl vermehrte Theta Aktivität als auch Schlafspindeln zeigten (Fogel, 2010). Trotz der Unentbehrlichkeit beider Schlafphasen kann eine der beiden wichtiger für einen bestimmten Gedächtnisanteil sein als die andere, also der SWS eher das deklarative Gedächtnis fördern und der REM Schlaf eher das prozedurale Gedächtnis (Rauchs, 2005).

### C. Depression und Wachtherapie

Im Rahmen einer Depression kommt es zu tiefen Veränderungen der Schlafarchitektur, sowohl was eine Reduktion von SWS angeht, als auch in Bezug auf das Verhältnis des REM zum Non-REM Schlaf (Srinivasan, 2009). Depressionen gehen auch mit Störungen

verschiedener zirkadianer Rhythmen einher, wie auf endokriner, metabolischer und Verhaltensebene (Salgado-Delgado, 2011). Dies zeigt sich beispielsweise an verschobenen Tag-Nacht Rhythmen (Salgado-Delgado, 2011, Srinivasan, 2009), das heißt mit nächtlicher Schlaflosigkeit und starker, konstanter Müdigkeit und Hypersomnie am Folgetag und auch daran, dass Depressionspatienten oftmals charakteristische Stimmungsveränderungen mit Tief am Morgen und Hoch am Abend erleben (Wulff, 2010). Aus dieser Perspektive ergibt sich mit der Wachtherapie ein Therapieansatz für Depression. Wachtherapie ist therapeutischer Schlafentzug. Es wird angenommen, dass ihre Wirkung auf einem Eingriff in die oben geschilderte, gestörte zirkadianen Rhythmik und Schlafregulationen beruht, sowie einem wachsenden Bedürfnis nach SWS (Wirz-Justice, 1999). Wachtherapie wird bereits seit den 1960 Jahren zur adjuvanten, nicht-pharmakologischen Therapie der Depression genutzt (Svestka, 2008). Der Vorteil des Schlafentzugs als Therapie einer Depression ist der sofortige und deutliche Wirkungseintritt. Einen weiteren Vorteil stellt die geringe Zahl an Nebenwirkungen dar. Es lässt sich jedoch sagen, dass sein Nachteil in der kurzen Wirkdauer besteht. Etwa 80% der Patienten erleben nur für 1 bis 2 Tage ein Benefit (Bschor, 2008). Dem erwähnten Nachteil der kurzen Wirkdauer kann durch eine Veränderung des Ablaufs des Schlafentzugs begegnet werden. Schlafentzug führt auch in der auf ihn folgenden Nacht zu einer Änderung der Schlafarchitektur. Auf eine Nacht mit Schlafentzug folgt in der Erholungsnacht ein vermehrter nicht REM-Schlaf, eine Verminderung der REM Phasen sowie der REM-Schlaf Dichte. Da nicht alle Patienten, die einem therapeutischen Schlafentzug ausgesetzt sind, darauf ansprechen, wird nach biologischen Prädiktoren für ein Ansprechen gesucht. Kandidaten sind hohe zentrale Sympathikus Aktivität und eine niedrige periphere, außerdem scheint der psychopathologische Befund in Bezug auf den Anspannungsgrad des Patienten Rückschlüsse zu erlauben (Wirz-Justice, 1999) und auch der zentrale wie periphere Aktivitätsgrad des Sympathikus (Wirz-Justice, 1999) gilt als Kandidat. Diskutiert wird daneben auch ein erhöhtes Baseline IL-6 (Benedetti, 2002).

Der therapeutische Schlafentzug kann nach verschiedenen Protokollen durchgeführt werden. Die Differenzierung erfolgt hierbei je nach entzogener Schlafdauer bzw. unterdrückter Schlafphase.

- Die einfachste Form bildet der totale Schlafentzug. Hier wird der Patient eine komplette Nacht wachgehalten, das heißt, er schläft vom Morgen des ersten bis zum

Abend des zweiten Tages nicht. Diese Form des Schlafentzugs hat dementsprechend eine Unterdrückung aller Schlafphasen zur Folge.

- Im partiellen Schlafentzug hingegen schläft der Patient einen Teil der Nacht und ist sonst bis zur Folgenacht wach. Im Falle des späten Schlafentzuges ist dies der zweite Teil der Nacht. In der Regel darf der Patient bis 1:00 oder 1:30 schlafen und bleibt dann bis zum nächsten Abend/ bis zur nächsten Nacht wach. Hierdurch entsteht eine Unterdrückung vor allem des REM Schlafes, der vornehmlich in der zweiten Nachthälfte auftritt. Besonders reich an REM-Schlaf sind die Schlafzyklen 3 und 4, die bei einem Schlafbeginn um 23:00 gegen 02:00 bzw. 03:45 einsetzen. Der partielle, späte Schlafentzug bildet in vielen Kliniken das Standard Setting zur Behandlung einer Depression mittels Schlafentzug. Für die Wirksamkeit ist es wichtig, dass die Patienten unter Schlafentzug bis zur Folgenacht wachbleiben und auch nicht kurz einnicken.
- Im selektiven REM-Schlafentzug wird unter polysomnographischer Kontrolle REM Schlaf unterdrückt. Anders als bei dem partiellen Schlafentzug bleibt der sonstige NREM-Schlaf komplett erhalten.

Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Depression sind diese drei Formen des Schlafentzugs weitgehend gleichwertig.

## D. Das Interleukin-6 System

### 1. Allgemeines

Interleukin-6 (IL-6) ist ein Polypeptid, welches zu den proinflammatorischen Zytokinen gerechnet wird. Es wird von Makrophagen, T-Zellen, Mikrogliazellen und anderen Zellen sezerniert (Kishimoto, 1989). Den Zytokinen ist gemeinsam, dass ihre Sezernierung oft über eine Kaskade induziert wird, bei der frühe Zytokine die Produktion späterer anregen. Sie werden deswegen auch als Hormone des Immunsystems bezeichnet (Kronfol, 2000). Die Wirkung von IL-6 wird über den membrangebundenen IL-6 Rezeptor vermittelt, der nur auf Leberzellen und Leukozyten (Jones et al., 2002) exprimiert wird. Es gibt auch eine lösliche Version des Rezeptors (IL-6 sR), die einen Komplex mit IL-6 bildet. Letzteres ermöglicht,

dass IL-6 auch solche Zellen erreicht, die keinen membranständigen IL-6 Rezeptor haben und in ihnen eine Wirkung erzielen kann. Dieser Prozess wird als trans- Signaling bezeichnet. Man konnte zeigen, dass das Trans-Signaling bei vielen Erkrankungen am Übergang vom akuten zum chronischen Stadium beteiligt ist (Rose-John, 2006) und die Schwere der Erkrankung beeinflusst (Nowell, 2003). Darüber hinaus scheint auch eine Beteiligung an der Entstehung des Multiplen Myeloms, Morbus Crohn oder dem Prostatakarzinom vorzuliegen (Kallen, 2002). Die eigentliche intrazelluläre Wirkung des IL-6 wird über das membranständige gp 130 erzielt. Dies gilt sowohl für den löslichen IL-6 Rezeptor als auch für den membranständigen. (Jones et al. 2005, Jones und Rose-John 2005, Rose-John 2003). Antagonisiert werden kann das IL-6 trans-signaling über den löslichen (engl. soluble) gp-130 Rezeptor (sgp-130R). Durch ein Binden des sgp 130 an den IL6/ IL6 s Rezeptor Komplex wird eine Bindung an das membranständige gp130 verhindert. Allerdings ist über sgp130 nur eine Antagonisierung des löslichen IL-6 Rezeptors möglich; der Membrangebundene ist davon unerreichbar (Jones et al. 2005, Jones und Rose-John 2002, Jostock et al. 2001, Kallen 2002). Wie oben angedeutet, hat IL-6 neben diesen immunologischen Funktionen weitere systemische Wirkungen, die es auch durch das trans-signaling entfaltet. Dies wird deutlich am Einfluss, den IL-6 auf endokrine Regelkreise hat (Mastorakos, 1993). Die Gabe von IL-6 führte zu einer Aktivitätserhöhung der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden Achse. Unter Applikation von IL-6 kommt es zu einer ACTH Erhöhung. Darüber hinaus gibt es deutliche Hinweise auf die Rolle, die IL-6 in der Mediation zwischen Immunsystem und ZNS spielt (Anisman et al. 2002, Kronfol und Remick 2000, Müller und Ackenheil 1998, Rothwell und Hopkins 1995). So kann die Produktion von IL-6 in Glia Zellen durch die Depolarisierung von Neuronen induziert werden, was zur Vermutung geführt hat, dass IL-6 eine Art Neuromodulator sein könnte (Sallmann, 2000). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass IL-6 im Stande ist, mittels eines eigenen Transportsystems die Blut-Hirn Schranke zu überwinden (Banks, 1994), jedoch nur in bescheidener Menge (Banks, 1995). Im Tiermodell geschieht dies mittels eines saturierbaren Proteintransporters (Threlkeld, 2010). Allerdings kann auch ein umgekehrter Fluss von IL-6 aus dem ZNS ins Blut beobachtet werden (Banks, 1995). Schließlich sind auch die Endothelzellen der Blut-Hirn Schranke selbst in der Lage, IL-6 und andere Zytokine zu produzieren und in beide Richtungen zu sezernieren und damit an Immunantworten teilzunehmen (Verma, 2006).

## 2. Weitere Wirkungen des IL-6 unter Berücksichtigung der Beteiligung an Depression

Ein anderer wichtiger Aspekt in dem Zusammenhang zwischen IL-6 und dem ZNS sind pathologische Zustände. Dies wird an dem Beispiel der Beteiligung des IL-6 Systems an der depressiven Erkrankung deutlich. Bei der Untersuchung Depressiver finden sich erhöhte Spiegel von IL-6 (Berk et al., 1997; Kubera, 2000; Sluzeswka, 1996). Auf pathophysiologischer Ebene ergeben sich Hinweise darauf, dass IL-6 die Bildung von Tryptophan und Serotonin beeinflussen kann, zweier Schlüsselmoleküle der depressiven Erkrankung (Maes, 1993). Das wachsende Verständnis der Rolle, die IL-6 bei der depressiven Erkrankung spielt, hat auch Einfluss auf die klinische Arbeit genommen. Im Bereich der Diagnostik gibt es die Überlegung, einen hohen IL-6 Spiegel möglicherweise dazu zu nutzen, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Depression nach einer Operation zu bestimmen (Cremeans-Smith, 2009). Ähnlich verhält es sich bei einer Interferon Therapie einer Hepatitis. Hier gehen hohe IL-6 Werte regelmässig depressiven Symptomen voraus (Prather, 2009). Vor dem Hintergrund des Gesagten verwundert es kaum, dass sogar vorgeschlagen worden ist, neue Antidepressiva zu entwickeln, die gezielt die Bildung von immunmodulativen Zytokinen beeinflussen bzw. direkt antiinflammatorisch wirken sollen (O'Brien, 2004).

## E. Zusammenhänge zwischen IL-6 und Schlaf

### 1. Veränderung des IL-6 während des Schlafes

Die Menge des im Blut zirkulierenden IL-6 folgt einer Rhythmik mit einem Maximum in der Nacht (Bauer und Hohagen, 1994). Inzwischen ist erwiesen, dass die physiologische Sekretion von IL-6 vom Schlaf abhängig ist, und nicht einer endogenen zirkadianen Rhythmik unterliegt wie beispielsweise die Ausschüttung von Kortisol (Redwine, 2000). Es konnten in verschiedenen Studien hohe IL-6 Spiegel während des Nachtschlafes gemessen werden (Bauer et al. 1994, Dimitrov et al. 2006, Sothorn et al. 1995, Vgontzas et al. 1999). Die Forschung hat sich auch mit der Frage befasst, ob die Sezernierung von IL-6 an bestimmte Schlafstadien gebunden ist. So konnte beobachtet werden, dass höhere IL-6 Werte während der Schlafstadien N1 und N2 sowie während des REM Schlafes auftreten. Niedrigere Werte hingegen treten im SWS auf (Redwine, 2000). Auch die Konzentration des löslichen sIL-6R steigt während des Schlafes, vor allem während des späten Schlafes, also nach 02:00h. Damit

fällt der Anstieg des IL-6 mit dem des löslichen sIL-6-R Rezeptoren zusammen (Dimitrov et al., 2006). Dies führte zu der Hypothese, dass IL-6 im Schlaf durch IL-6 trans-signaling vor allem Zellen ohne membranständigen Rezeptor stimuliert. Somit wären mögliche Wirkungen des IL-6 auf das ZNS und auf die Konsolidierung des Gedächtnisses, die auch im Schlaf geschieht, denkbar. Auf derartige Zusammenhänge wird weiter unten eingegangen.

## 2. Wirkung des IL-6 auf den Schlaf

Seit einiger Zeit geht man davon aus, dass dem Zusammenwirken von Schlaf und IL-6 eine Reziprozität zugrunde liegt. Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass die Gabe von IL-6 (Hogan, 2003) und synthetischen IL-6-Agonisten (May et al. 2009) die Schlafarchitektur verändert. Beim Menschen treten unter hohen Zytokinspiegeln während des Schlafes Einschränkungen im Erholungswert des Schlafes auf. Dieser Effekt ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel Alter und Geschlecht, er tritt aber gerade bei jungen, gesunden, asymptomatischen Menschen auf (Hong, 2005). Allerdings kommt es auch bei Menschen durch eine IL-6 Gabe zu einer Änderung der Schlafarchitektur. Die SWS Phasen waren in der ersten Nachthälfte verringert und in der zweiten erhöht (Späth-Schwalbe, 1998). Zu dieser Beobachtung passt, dass intranasal appliziertes IL-6 zu einer Vermehrung des SWS führt (Benedict, 2009).

## F. IL-6 und das Gedächtnis

Die Wechselwirkung zwischen ZNS und Immunsystem ist inzwischen gut belegt (Anisman et al. 2002, Kronfol und Remick 2000, Müller und Ackenheil 1998, Rothwell und Hopkins 1995, Pollmächer und Hinze-Selch, 2000). Seit bekannt ist, dass IL-6 direkt neuromodulative Aktivität besitzt und diese ihrerseits von neuronaler Aktivität induziert werden kann (Sallmann, 2000; Jüttler, 2002), ist IL-6 auch mit Lernvorgängen und dem Gedächtnis in Beziehung gesetzt worden. Trotzdem haben sich bislang wenige Studien mit der direkten Auswirkung von IL-6 auf das Lernen bzw. die Gedächtniskonsolidierung befasst. Die meisten Studien hatten Zustände, in denen generell erhöhte Zytokine messbar sind, zum Gegenstand. Dies sind oft pathologische Zustände, wie zum Beispiel im Rahmen einer Leukämie (Meyers, 2005) oder einer perioperativen Stresssituation (Schapira-Lichter, 2008). Trotzdem lässt sich aus ihnen ein für das IL-6 spezifischer Effekt auf das Lernen erkennen. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass hohe IL-6 Werte mit einer Hemmung der

Gedächtniskonsolidierung einhergehen. So ließ sich unter Endotoxingabe eine Einschränkung des deklarativen Gedächtnisses beobachten (Krabbe, 2005). Dieser Effekt war unabhängig von der Hypothalamus-Hypophysenachse und auch von etwaigen Temperaturschwankungen, die beide bei einer Endotoxämie auftreten; man geht also von einem dem IL-6 geschuldetem Effekt aus. Eine andere Bedingung, die mit erhöhten Zytokinspiegeln einhergeht, sind Leukämien. In einer Studie, in der an AML (*akute myeloische Leukämie*) und MDS (*myelodysplastisches Syndrom*) Erkrankte teilnahmen, zeigte sich eine Assoziation eines hohen IL-6 Spiegels mit einer verminderten deklarativen Gedächtnisleistung (Meyers, 2005). Die inhibierende Wirkung des IL-6 konnte auch im Tierversuch an Ratten demonstriert werden (Balschun, 2004). Dies geschah anhand von physiologischen Bedingungen, weswegen man eine physiologische Beteiligung des IL-6 an Lernvorgängen im Sinne eines Filters postuliert. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass alle genannten Untersuchungen lediglich hemmende Effekte des IL-6 auf das deklarative Gedächtnis feststellen konnten. Eine Ausnahme stellt eine Untersuchung des Effektes perioperativ erhöhten IL-6 dar, die zeigte, dass Probanden mit hohen IL-6 Spiegeln weniger starke Einbußen in der Gedächtniskonsolidierung der perioperativ durchgeführten Lernaufgaben hinzunehmen hatten als ihre Mitprobanden, die normale IL-6 Spiegel aufwiesen (Schapira-Lichter, 2008). Die Ersteller der Studie führen die Unterschiede in der beobachteten IL-6 Wirkung auf Unterschiede in der Messtechnik, von denen weiter unten noch zu sprechen sein wird, zurück. Schließlich ergibt sich die Frage nach einem möglichen Effekt des IL-6 auf das prozedurale Gedächtnis. In der Forschung gibt es bisher wenige Erkenntnisse zu dieser Frage. So konnte gezeigt werden, dass ein Fehlen von im ZNS wirksamen IL-6 nicht zu einer Verbesserung einer prozeduralen Lernleistung führt, sondern im Gegenteil eine Verschlechterung bewirkt (Baier et al. 2009). Eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass IL-6 möglicherweise einen positiven Effekt auf die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses haben kann. Intranasal appliziert verbessert es die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses, was einen Bereich des prozeduralen Gedächtnisses darstellt (Benedict, 2009).



## G. Fragestellung

Schon lange ist Schlaf mit der Gedächtniskonsolidierung in Beziehung gesetzt worden (Müller und Pilzecker, 1900, Forrest und Godbout, 2000), wobei auch versucht worden ist, einzelnen Komponenten des Schlafes bestimmte Wirkungen zuzuordnen. Dies hat unter anderem zur Zuordnung einzelner Schlafstadien zu Gedächtnisbereichen, wie SWS zu deklarativem Gedächtnis (Yaroush, 1971) und REM zu prozeduralem (Plihal und Born, 1997,1999), geführt und auch die Wirkung von Schlafspindeln ist diskutiert worden (Schabus, 2004; Rasch, 2009). Seit einiger Zeit sind auch die Zytokine -speziell das IL-6- in den Fokus der Gedächtnisforschung gerückt, nachdem unterschiedliche, teils widersprüchliche Wirkungen auf das Gedächtnis beobachtet worden sind (Schapira-Lichter, 2008; Baier et al, 2009; Benedict, 2009). Darüberhinaus ist beobachtet worden, dass der IL-6 Spiegel einem Rhythmus mit Maximum in der Nacht (Bauer und Hohagen, 1994) unterliegt, und es gibt weitere Hinweise auf eine reziproke Wirkung auf den Schlaf (Hogan, 2003; Hong, 2005; Späth-Schwalbe, 1998).

Hieraus ergibt sich folgende Frage, die im Weiteren erörtert werden soll:

Gibt es Hinweise darauf, dass das IL-6 System in der während des Schlafes stattfindenden Gedächtniskonsolidierung eine Rolle spielt?

Dazu haben wir im Rahmen dieser Dissertation an gesunden Probanden untersucht, inwieweit Schlafentzug einen Effekt auf das IL-6 System hat und inwieweit sich dieser Effekt in Beziehung zur Gedächtniskonsolidierung setzen lässt.

### III. Materialien und Methoden

#### A. Charakterisierung des Probandenkollektivs

Die hier vorgelegte Dissertation untersucht gesunde Probanden in einem experimentellen Design, das identisch ist mit einer Untersuchung an Patienten mit einer depressiven Störung, die zeitgleich am ZIP durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser letzteren Studie sind Gegenstand einer anderen Dissertation. Sämtliche Datenerhebung fand im Zentrum für Integrative Psychiatrie am Universitätsklinikum Kiel im Zeitraum Oktober 2007 bis Januar 2008 statt. Das Probandenkollektiv rekrutierte sich aus Freiwilligen, die vor Versuchsbeginn ausführlich über die Zielsetzung und die Durchführung der Experimente aufgeklärt wurden und dann eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben. Sie wurden anschließend zufällig einem von zwei unten näher beschriebenen Versuchsabläufen zugeordnet. Die vor Studienbeginn definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind unten aufgelistet. Die Studie wurde nach den Richtlinien des Ethikantrages und des Ethikvotums vom 25.10.2005 durchgeführt.

Die Einschlusskriterien waren:

- negative psychiatrische Anamnese
- Alter über 18 Jahre
- schriftliche informierte Einwilligung

Die Ausschlusskriterien waren:

- bekannte Epilepsie oder Vorgeschichte von unklarer Bewusstlosigkeit nach Schlafentzug
- V.a. oder Diagnose einer manisch depressiven Erkrankung
- Intelligenzminderung, die eine neuropsychologische Testung ausschloß
- mangelhafte Kenntnisse der deutschen Sprache, die eine neuropsychologische Testung ausschlossen
- Autoimmunerkrankungen und aktuelle Infekte/ Entzündungen
- Diagnose von Substanzmissbrauch
- Diagnose einer relevanten Essstörung
- Diagnose einer Psychose
- akute Suizidalität

- jede zusätzliche, schwere Erkrankung, die die Teilnahme an der Studie unverhältnismäßig machte und die Risiken deutlich erhöhte (z.B. manifestes Tumorleiden)
- bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit.

Als Kriterien für einen Abbruch waren festgelegt:

- Rückzug der Einverständniserklärung
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Einschlusskriterium nicht mehr erfüllt

#### 1. Anzahl, Alter, Geschlecht der Probanden

Insgesamt wurden 14 Personen für die Studie ausgewählt, davon erfüllten alle die Einschlusskriterien. Ein Proband wurde im Verlauf von der Studie ausgeschlossen, da durch einen grippalen Infekt ein Ausschlusskriterium auftrat. Das in der Studie untersuchte Probandenkollektiv bestand deshalb insgesamt aus 13 Personen. Es waren 11 Frauen und 2 Männer im Alter von 25 bis 47 Jahren beteiligt.

## B. Versuchsablauf

Die vorliegende Studie verwendete ein randomisiertes cross-over Design. Es fand ein Vergleich der Wach mit der Kontrollbedingung statt. Die Wachbedingung bedeutete, dass der Proband um 1:30 geweckt wurde und bis zum Abend des nächsten Tages wach blieb. Zu den Zeitpunkten W8a, W20, W8b fanden die Untersuchungen statt. Die Kontrollbedingung gestattete dem Probanden normalen Nachtschlaf. Auch hier fanden Untersuchungen zu den Zeitpunkten S8a, S20, S8b statt. Alle Probanden wurden beiden Bedingungen im Abstand von mindestens einem Ruhetag ausgesetzt. Je nach zugeordnetem Ablauf begannen sie mit der Wachbedingung und hatten danach die Schlafbedingung oder umgekehrt. Dementsprechend wurden die Probanden nach Prüfung der Einschluss bzw. Ausschlusskriterien und bei Vorliegen der unterzeichneten Einverständniserklärung zufällig einem der beiden Abläufe 1 oder 2 zugeordnet. Ablauf 1 bedeutete, dass der Proband mit der Wachtherapie begann und in der zweiten Nacht die Kontrollnacht hatte. Ablauf zwei bedeutete, dass der Proband mit der Kontrollnacht begann.

In der folgenden Tabelle soll ein Überblick über die beiden Abläufe gegeben werden.

**Tabelle 1:** Versuchsablauf

Zeit		Ablauf 1		Ablauf 2
Tag 1; 8:00	S8a	BE	W8a	BE
Tag 1; 20:00	S20	BE, VLMT, Spiegelzeichen, SRTT	W20	BE, VLMT, Spiegelzeichen, SRTT,
Tag 1; 22:00		Proband geht seiner Gewohnheit entsprechend zu Bett		Proband geht seiner Gewohnheit entsprechend zu Bett
Tag 2; 01:30		Proband wird geweckt und bis zur Morgen- Testung wach gehalten		Proband schläft bis zur Morgen-Testung durch
Tag 2; 08:00	S8b	BE, VLMT (Wiedererkennensliste und freier Abruf), Spiegelzeichen, SRTT,	W8b	BE, VLMT (Wiedererkennensliste und freier Abruf), Spiegelzeichen, SRTT
Mindestens 1 Ruhetag				
Tag 3; 08:00	W8a	BE	S8a	BE
Tag 3; 20:00	W20	BE, VLMT, Spiegelzeichen, SRTT	S20	BE, VLMT, Spiegelzeichen, SRTT
Tag 3; 22:00		Proband geht seiner Gewohnheit entsprechend zu Bett		Proband geht seiner Gewohnheit entsprechend zu Bett
Tag 4; 01:30		Proband schläft bis zur Morgen-Testung durch		Proband wird geweckt und bis zur Morgen- Testung wachgehalten
Tag 4; 08:00	W8b	BE, VLMT (Wiedererkennensliste und freier Abruf), Spiegelzeichen, SRTT	S8b	BE, VLMT (Wiedererkennensliste und freier Abruf) , Spiegelzeichen, SRTT

## C. Untersuchungsmethoden

Im Rahmen dieser Studie kamen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Anwendung. Sie hatten insgesamt die folgenden verschiedenen Funktionen:

- Experimente zur Untersuchung von Lernen und Gedächtnis

Neben Versuchen zum deklarativen werden auch Untersuchungen des prozeduralen Gedächtnisses durchgeführt.

- laborchemische Bestimmung des IL-6 mittels ELISA

### 1. Untersuchungen des Lernens und Gedächtnisses

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl das prozedurale als auch das deklarative Gedächtnis untersucht. Es kamen daher zum einen prozedurale Aufgaben wie das Spiegelzeichnen, also Untersuchungen des impliziten Gedächtnisses zur Anwendung. Das deklarative Gedächtnis hingegen wurde mittels der VLMT Untersuchung getestet. Ein Vergleich der Gedächtnisleistung der Kontrollnacht mit der Wachtherapie erlaubte Rückschlüsse auf die Sensibilität verschiedener Gedächtnisanteile gegenüber unterschiedlichen Bedingungen, wie sie durch Schlafentzug entstanden. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine Kenntnis der Aufgaben zu vermeiden, wurden jeweils verschiedene Versionen der Tests in der Kontrollnacht und in der Nacht der Wachtherapie eingesetzt. Im Folgenden werden die Tests genauer dargestellt.

#### a) *Untersuchungen des deklarativen Gedächtnisses*

- VLMT nach Helmstaedter, 2001

Es wurde eine modifizierte Version des verbalen Lern- und Merkfähigkeits Test zur Untersuchung des verbalen episodischen Gedächtnisses angewendet. Diese

Untersuchung stellt die deutsche Version des Rey auditory verbal learning tests dar. (Helmstaedter, 2001) Es handelt sich hierbei um einen Test zum seriellen Listenlernen, mit einem Abruf am Folgetag sowie einem Wiedererkennungsdurchgang. Der VLMT besteht aus zwei Wortlisten, die sich aus je 15 semantisch unabhängigen Wörtern zusammensetzen, und einer Wiedererkennensliste, welche die 30 Wörter der beiden Wortlisten sowie 20 weitere semantisch bzw. phonematisch ähnliche Distraktorwörter enthält. Der in der Originalversion vorgesehene Distraktionsdurchgang kam in dieser Studie nicht zur Anwendung. An jedem Test Tag wurde eine andere Wortliste verwendet, um einen unabhängigen Vergleich der Gedächtnisleistung zu gewährleisten. Mit dem VLMT können unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses wie die Supraspanne, die Lernleistung, die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung und die Wiedererkennungsleistung erfasst werden. Der Lernerfolg wird anhand eines freien Abrufes, in dem der Proband selbständig alle erinnerten Worte nennt, und durch die oben genannte Wiedererkennungsliste getestet. Der VLMT kann als eine gut validierte und vielfach verwendete Untersuchung des deklarativen Gedächtnisses angesehen werden (Helmstaedter, 2009). Folgende Parameter werden erfasst: Die **Lernleistung**, als Summe der in fünf Durchgängen (Dg1-5) richtig erinnerten Worte (kann Werte zwischen 0 und 75 erreichen), die **Supraspanne** als Anzahl der im ersten Durchgang (Dg1) richtig erinnerten Worte (kann Werte zwischen 0 und 15 erreichen). Als Maß für die langfristige Enkodierungsleistung kommen zur Anwendung: der freie **Abruf** (richtig erinnerte Worte im Dg7), der Werte zwischen -15 und 0 erreichen kann und das **Wiedererkennen** (in der Wiedererkennensliste richtig erkannte Worte abzüglich der fälschlicherweise erkannten Worte), das Werte zwischen 0 und 15 erreichen kann.

#### *b) Untersuchungen des prozeduralen Gedächtnisses*

- Spiegelzeichnen, synonym auch mirror tracing, eine prozedurale Aufgabe nach Corkin, 1968

Bei dem Spiegelzeichnen wird dem Probanden eine aus zwei Linien bestehende sternförmige Figur vorgelegt, die er nur unter Kontrolle des Spiegelbildes

nachzeichnen soll. Dies wird dadurch sichergestellt, dass der Proband sowohl seine Hand als auch die Figur nur über einen Spiegel sehen kann, da beides durch einen Sichtschutz verdeckt ist. Bei dieser Untersuchung sind zwei Funktionen beteiligt. Zum einen die Okkulomotorik, die die Lokalisation des Greifzieles steuert und die handmotorische Feinmotorik, die den Greifakt selbst durchführt. Der Versuchsaufbau führt zu Diskrepanzen zwischen beiden Funktionen. Das prozedurale Lernen besteht im Lösen dieser Diskrepanzen. Es wurden die für das Zeichnen benötigte Zeit sowie etwaige Übertritte der beiden Linien gemessen. Diese Aufgabe wurde dem Probanden jeweils vor und nach der Nacht gegeben, so dass ein Lernfortschritt anhand der benötigten Zeit und Übertritten gemessen werden konnte. Die nach der Kontrollnacht erzielte Leistung wurde mit der nach der Wachtherapie Erzielten verglichen. Dieser Vergleich wurde prozentual als Verbesserung der zum Zeichnen benötigten Zeit angegeben.

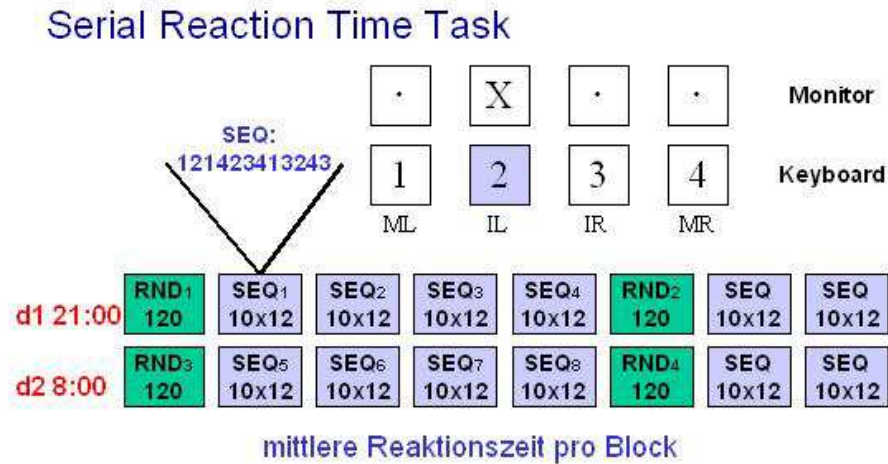
- **S**erial **R**eaction **T**ime **T**ask (SRTT) nach Nissen und Bullemer, 1987

Seit seiner Entwicklung vor über zwanzig Jahren hat diese Untersuchung weite Verbreitung in der Erforschung und Diagnostik des prozeduralen Gedächtnisses gefunden (Robertson, 2007). Dies mag daran liegen, dass sie zur Untersuchung verschiedener Bereiche des prozeduralen Gedächtnisses genutzt werden kann. Neben dem motorischen prozeduralen Lernen können auch Aussagen über das skill Lernen getroffen werden (Robertson, 2007). Der *Serial reaction time task* Test ist eine computergestützte Aufgabe, bei der ein Kreuz nacheinander an vier verschiedenen Positionen des Bildschirms erscheint. Jeder dieser Positionen ist dabei eine Taste zugeordnet, die der Proband bei Erscheinen des Kreuzes betätigen soll. Es werden die benötigte Reaktionszeit (reaction time) und die Anzahl der Fehler gemessen. Der Test besteht aus insgesamt acht Blöcken, die ihrerseits einhundertzwanzig mögliche Tastendrucke umfassen. Der erste und der sechste Block wird aus einer zufälligen Folge von Positionen gebildet, während die Blöcke zwei bis fünf und sieben bis acht jeweils aus einer bestimmten, festgelegten Sequenz von Positionen bestehen. Hierdurch entsteht eine prozedurale Lernaufgabe für den Probanden. Dementsprechend wurde dieser Test zu jedem Testzeitpunkt (am Abend und am Morgen sowohl der Kontrollnacht als auch der Nacht der Wachtherapie) mit einem



Durchlauf ( $d_1$  bis  $d_4$ ) durchgeführt. Dadurch entstand ein Vergleich der Lernleistung unter Kontroll- als auch unter Experimentalbedingung. Es interessiert bei diesem Test die relative Lernleistung, also der Vergleich der einzelnen Testergebnisse eines Probanden und nicht ein absoluter Wert. Im SRTT werden verschiedene Parameter erfasst. Mittels der prozentualen Verbesserung der Reaktionszeit (**P**ercentage **I**mprovement in **R**eaction **T**ime, PIRT) kann eine Aussage über den Lerneffekt getroffen werden. Der PIRT ist der Quotient aus der Reaktionszeit des ersten Blocks aus dem ersten bzw. dritten Durchlauf ( $d_1$  bzw.  $d_3$ ) minus der minimalen Reaktionszeit der Sequenzen 5 bis 8 geteilt durch die Reaktionszeit im ersten Block. Ein weiterer Parameter ist die Reaktionszeit (**RT**). Die Reaktionszeit stellt die Differenz des ersten Zufall Blocks ( $RND_1$ ) und des dritten Zufall Blocks ( $RND_3$ ) dar. Dieser Parameter kann eher als Maß für die Aufmerksamkeit betrachtet werden. Der letzte in dieser Untersuchung Verwendung findende Parameter des SRTT war das implizite Lernen (implicit learning) (**IL**). Hierunter versteht man in diesem Zusammenhang das unbewusste Erlernen der vorgegeben Abfolge des Sequenzblocks. Dieser Parameter errechnet sich aus der Differenz des vierten Zufall Blocks ( $RND_4$ ) und der achten Sequenz ( $Seq_8$ ). In Abbildung 2 sind der Ablauf des SRTT und die Berechnung der Parameter dargestellt.

## Abbildung 2 Ablauf des Serial Reaction Time Task



Percentual improvement in reaction time

$$\text{PIRT} = \frac{\text{RT RND}_1 - \text{MIN}(\text{RT SEQ}_{5-8})}{\text{RT RND}_1}$$

$$\text{RT} = \text{RND}_1 - \text{RND}_3$$

$$\text{IL} = \text{RND}_4 - \text{SEQ}_8$$

## 2. Bestimmung des IL-6 Spiegels mittels ELISA

Zur Bestimmung des IL-6 und seiner löslichen Rezeptoren erfolgten venöse Blutentnahmen zu den Zeitpunkten S8a, S20, S8b, W8a, W20, W8b. Für die Entnahme wurden einmal-Kanülen benutzt, so dass zu jedem Zeitpunkt neu gestochen wurde. Das Blut wurde dann in Li-Heparin Röhrchen mit 8 ml Volumen gesammelt. Direkt nach Entnahme wurde das Plasma von den zellulären Bestandteilen mittels Zentrifugieren bei 3500 Umdrehungen über 10 Minuten getrennt. 3 x 500µl des Plasmas wurden dann bei minus achtzig Grad aufbewahrt, bis es weiter untersucht wurde. Die Bestimmung der IL-6 Spiegel war nicht Gegenstand dieser Dissertation und erfolgte im Labor des Instituts für Neuroendokrinologie am Campus Lübeck mittels des ELISA Verfahrens. Dazu bediente man sich eines quantitativen Immunoassay (Quantikine®, Human IL-6 Immunoassay, R & D Systems GmbH, Wiesbaden). Bei diesem handelt es sich um einen 4,5-stündigen Festphasen-ELISA, der zur Messung der gesuchten

Parameter in Zellkulturen, Serum oder Plasma dient. Das Verfahren beruht auf der Sandwich-Enzym-Immunoassay Technik.

#### D. Statistische Analyse

Für die neuropsychologischen Untersuchungen galt, dass jeweils die Daten der Schlaf- mit denen der Wachbedingung verglichen wurden. Da nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden die gepaarten Daten mit einem nicht -parametrischen Test analysiert. Im Falle des SRTT, des Spiegelzeichnens, des VLMT inklusive allen Sub-Parametern fand der Wilcoxon Vorzeichen Rang Test Anwendung. Bei der Analyse der IL-6 Spiegel in Abhängigkeit von der Schlaf und Wachbedingung wurde der Friedman Test mit post hoc Dunn verwendet. Die Analyse, ob die neuropsychologischen Ergebnisse in Zusammenhang zum jeweiligen IL-6 Wert standen, wurde mittels der Korrelation nach Pearson vorgenommen. Die hierfür verwendeten IL-6 Werte waren die von den Zeitpunkten 8a (erster Morgen), 20 (erster Abend) und 8b (zweiter Morgen), sowie der maximale IL-6 Wert. Alle Analysen und Diagramme wurden mit dem Statistik-Programm Graph-Pad Prism erstellt. Für alle Verfahren wurde das Signifikanz Niveau auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## IV. Ergebnisse

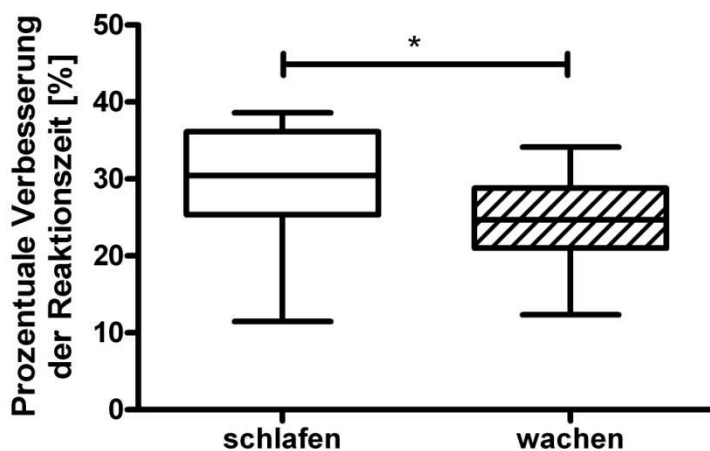
### A. Neuropsychologische Ergebnisse in Abhängigkeit von Schlaf- und Wachkondition

#### 1. prozedurales Gedächtnis

Es wurden zwei Untersuchungen des prozeduralen Gedächtnisses durchgeführt: SRTT und Spiegelzeichnen. Für beide wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Wachbedingung und schlechten Ergebnissen festgestellt.

- **Serial Reaction Time Task (SRTT)**

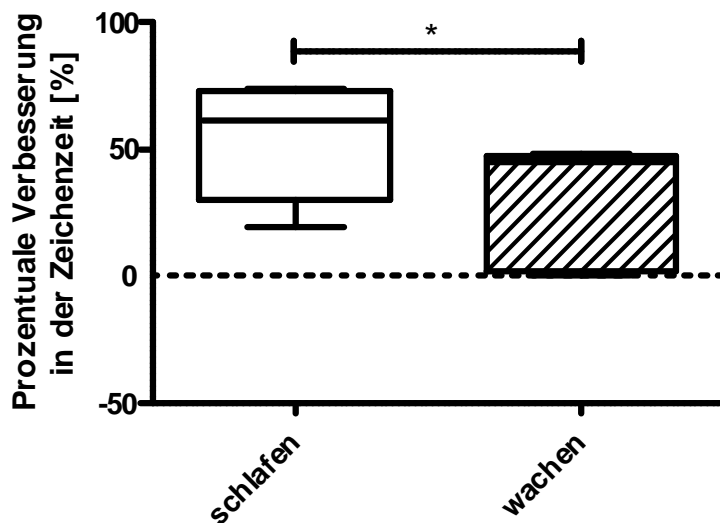
In der Schlafbedingung zeigte sich eine statistisch signifikante ( $p=0.047$ ; zweiseitiger Wilcoxon-Vorzeichen Rang Test) größere prozentuale Verbesserungen in der Reaktionszeit (PIRT) als in der Wachkondition.



**Abbildung 3** prozentuale Verbesserung der Reaktionszeit (PIRT) im SRTT für die Experimentalbedingungen Schlafen und Wachen. Durch eine vertikale Linie ist der Median gekennzeichnet, die Boxen geben die 25 % und 75 % Perzentilen an, die Balken die minimal bzw. maximal erreichten Werte. Das Ergebnis des Wilcoxon Vorzeichen Rang Testes  $p < 0,05$  ist mit \* angegeben. N-Zahl ist 13.

- **Spiegelzeichnen**

Das Spiegelzeichnen ist eine weitere Untersuchung des prozeduralen Gedächtnisses. Der Vergleich der Schlaf- und Wachkondition zeigt einen signifikanten Unterschied. In der Schlafbedingung wurde eine höhere prozentuale Verbesserung der benötigten Zeit erzielt.



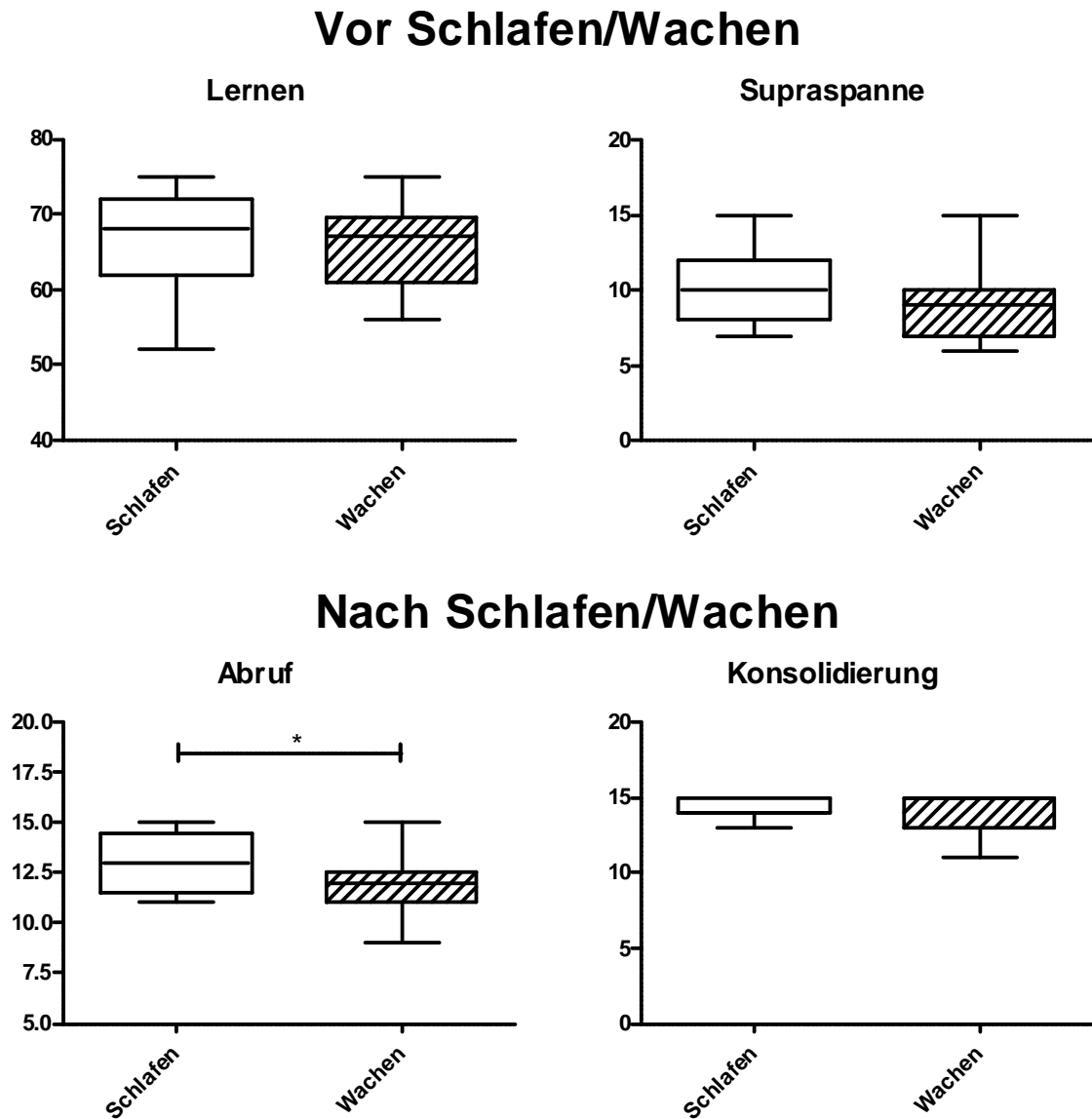
**Abbildung 4** Spiegelzeichnen prozentuale Verbesserung der Zeichenzeit für die Experimentalbedingungen Schlafen und Wachen. Durch eine vertikale Linie ist der Median gekennzeichnet, die Boxen geben die 25 % und 75 % Perzentilen an, die Balken die minimal bzw. maximal erreichten Werte. Das Ergebnis des Wilcoxon Vorzeichen Rang Testes  $p < 0,05$  ist mit \* angegeben.

## 2. Deklaratives Gedächtnis

- **VLMT:**

Der Verbale Lern und Merkfähigkeits Test prüft das deklarative Gedächtnis und erstellt dabei die Parameter Lernen, Supraspanne, Konsolidierung und Abruf. Die Ergebnisse des VLMT sind in Abb. 5 dargestellt. Lernen und Supraspanne wurden am

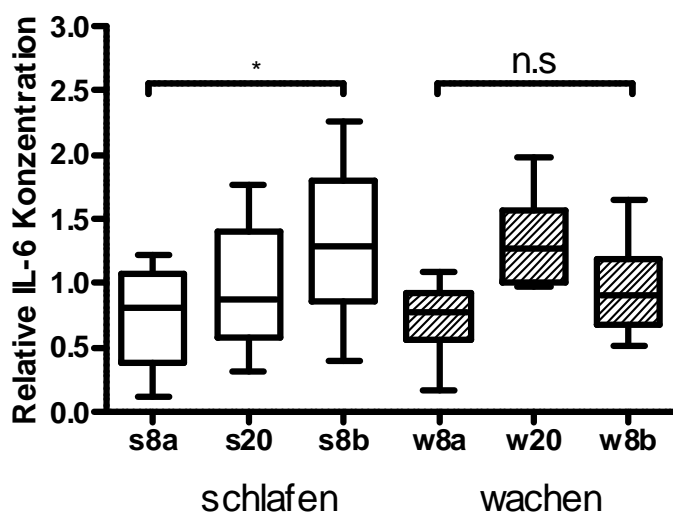
Abend bestimmt, d.h. vor der Wach- bzw. Schlafkondition, also der Manipulation. Der Parameter Abruf wurde statistisch signifikant durch die Schlafbedingung beeinflusst (Abb. 5 untere Zeile), wohingegen sich kein Effekt auf die Konsolidierung zeigte.



**Abb. 5** Vergleich der VLMT Parameter Lernen, Supraspanne vor Schlaf/Wachbedingung sowie die Parameter Abruf, Konsolidierung für die Experimentalbedingungen Schlafen und Wachen. Durch eine vertikale Linie ist der Median gekennzeichnet, die Boxen geben die 25% und 75% Perzentillen an, die Balken die minimal bzw. maximal erreichten Werte. Das Ergebnis des Wilcoxon Vorzeichen Rang Testes  $p < 0,05$  ist mit \* angegeben.

## B. IL-6 in Abhängigkeit von Schlaf und Wachkondition

Die IL-6 Werte wurden aus zu definierten Zeitpunkten gewonnenen Blutproben ermittelt. Im Folgenden werden sie jeweils in Korrelation zur Wachtherapie und der Schlafbedingung gesetzt. In der Schlafbedingung fand ein konstanter Anstieg des IL-6 statt, mit Maximum am zweiten Morgen. In der Wachbedingung wurde das Maximum am Abend (t= w20) erreicht. Am zweiten Morgen war der Wert niedriger.



**Abbildung 6** relative IL-6 Konzentration für die Experimentalbedingungen Schlafen und Wachen. Durch eine vertikale Linie ist der Median gekennzeichnet, die Boxen geben die 25% und 75% Perzentillen an, die Balken die minimal bzw. maximal erreichten Werte. Verwendet wird der Friedman Test mit post hoc Dunn. Das Ergebnis  $p < 0,05$  ist mit \* angegeben.

## C. neuropsychologische Ergebnisse in Abhängigkeit von IL-6

Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, korreliert der maximale IL-6 Wert mit der deklarativen Gedächtnisleistung. Deshalb folgt eine differenzierte Analyse des Einflusses der Schlaf und Wachbedingung.

**Tabelle 2** Korrelationen zwischen den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen und maximalem IL-6

Zeitpunkt	Parameter	Spiegel- zeichnen	SRTT	SRTT	SRTT	VLMT	VLMT	VLMT	VLMT
			PIRT	Reaktionszeit	IL	Lernen	Supraspanne	Abruf	Wieder Erkennen
IL-6 <sub>max</sub>	R <sup>2</sup>	0.00	0.07	0.13	0.14	0.01	0.00	0.21	0.01
	P-Wert	0.83	0.16	0.05	0.05	0.60	0.82	<b>0.01</b>	0.53
	Interpretation	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns

#### D. neuropsychologische Ergebnisse in Abhängigkeit von IL-6 geteilt in Schlaf und Wachbedingung

Es folgt die Unterteilung der neuropsychologischen Testergebnisse in Abhängigkeit vom jeweiligen IL-6 Wert nach Schlaf und Wachkondition. In der Schlafbedingung sieht man die höchsten Korrelationen zwischen schlechten Ergebnissen in deklarativen Untersuchungen (VLMT Parameter Abruf und Wiedererkennen zu den Zeitpunkten t8a und t20) und hohem IL-6, sowie zwischen guten Ergebnissen in einer prozeduralen Untersuchung (SRTT Parameter RT zum Zeitpunkt t8b) und hohem IL-6.

In der Wachbedingung bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen IL-6 Werten und den neuropsychologischen Testergebnissen.



## 1. Schlafbedingung

**Tabelle 3** Korrelationen zwischen neuropsychologischen Ergebnissen und IL-6 Werten aus der Schlafbedingung

Zeitpunkt	Parameter	SRTT	VLMT	VLMT
		Reaktionszeit	Abruf	Wieder erkennen
IL-6 <sub>t8a</sub> s	R <sup>2</sup>	0.29	0.32	0.42
	P-Wert	0.05	0.04	0.01
	Interpretation	ns	*	*
IL-6 <sub>t20</sub> s	R <sup>2</sup>	0.28	0.34	0.48
	P-Wert	0.06	0.03	0.00
	Interpretation	ns	*	**
IL-6 <sub>t8b</sub> s	R <sup>2</sup>	0.36	0.27	0.36
	P-Wert	0.02	0.06	0.02
	Interpretation	*	Tendenz	*



## V. Diskussion

### A. Überblick

Die vorliegende Untersuchung vergleicht die Effekte von Schlafentzug, wie er im klinischen Alltag zur Depressionstherapie eingesetzt wird mit denen von normalem Nachtschlaf auf das Gedächtnis und auf den IL-6 Spiegel. Die Ergebnisse zeigen Zusammenhänge zwischen Schlafentzug und der Gedächtniskonsolidierung. Die Untersuchung des prozeduralen Gedächtnisses zeigt eine Beeinträchtigung des Lernens unter Schlafentzug. Auch für das deklarative Gedächtnis kann ein derartiger Zusammenhang gefunden werden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass der Schlafentzug der zweiten Nachthälfte, wie er in der Wachttherapie zur Anwendung kommt, beim Gesunden sowohl auf das prozedurale als auch auf das deklarative Gedächtnis hemmend wirkt. Neben den Effekten auf Lernen und Gedächtnis hat der partielle Schlafentzug der zweiten Nachthälfte auch einen Effekt auf die IL-6 Spiegel unserer Probanden: In der Wachbedingung zeigt sich ein gesenkter IL-6 Spiegel, in der Schlafbedingung hingegen treten höhere IL-6 Spiegel auf. Werden die Lernleistungen in Abhängigkeit von den IL-6 Spiegeln betrachtet, so ergibt sich in der Schlafbedingung für hohe IL-6 Spiegel eine schlechtere Leistung im deklarativen Gedächtnis, sowie ebenfalls in der Schlafbedingung die Tendenz zu einer besseren Leistung im Bereich des prozeduralen Gedächtnisses. Für niedrige IL-6 Spiegel gilt die umkehrte Tendenz. Damit scheint ein Zusammenhang zwischen IL-6 und der im Schlaf stattfindenden Gedächtniskonsolidierung möglich.

### B. Der Einfluss des partiellen Schlafentzuges auf die Gedächtniskonsolidierung

#### 1. prozedurales Gedächtnis

Zur Untersuchung des prozeduralen Gedächtnisses wird der Serial Reaction Time Task und das Spiegelzeichnen durchgeführt. Es zeigt sich, dass die Probanden in beiden Untersuchungen während der Wachbedingung, also unter spätem Schlafentzug, schlechtere Ergebnisse erzielen. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in den vom therapeutischen

Schlafentzug unterdrückten Schlafphasen. Die Rolle, die späte Schlafphasen für das prozedurale Gedächtnis spielen, konnte in früheren Untersuchungen demonstriert werden (Plihal und Born 1997), was zunächst so interpretiert wurde, dass die wesentliche Konsolidierung einer prozeduralen Aufgabe im REM Schlaf stattfindet. Da jedoch eine medikamentöse Unterdrückung des REM- Schlafes nach einer neueren Untersuchung nicht zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Konsolidierung von prozeduralen Aufgaben führt (Rasch, 2009), ist diese Interpretation noch Gegenstand fortgesetzter Diskussion. Insbesondere stellt sich die Frage, welche anderen Prozesse an der Konsolidierung Anteil haben könnten. Die Studie von Rasch und Kollegen (2009) fand Hinweise auf eine wesentliche Beteiligung von Schlafspindeln an der Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses. Schlafspindeln entstehen im Nucleus reticularis des Thalamus und werden weiter durch Verbindungen des Kortex mit dem Thalamus moduliert (De Gennaro, 2003). Sie sollen daher eine wiederholte Aktivierung hippocampaler bzw. thalamocorticaler Strukturen im Sinne einer Konsolidierung durch synaptische Plastizität repräsentieren (De Gennaro, 2003). Allerdings erkennt man dem REM-Schlaf eine zumindest komplementäre Bedeutung in der Konsolidierung prozeduraler Lerninhalte zu (Stickgold, 2005). Bei dem in unserer Studie gewählten partiellen Schlafentzug, dem späten Schlafentzug, bleibt der frühe Schlaf erhalten, in dem viel Tiefschlaf stattfindet. Der späte Schlaf dagegen, der überwiegend aus REM Schlaf und dem Schlafspindel-reichen N2 Schlaf besteht, wird unterdrückt. Vor diesem Hintergrund ist der von uns beobachtete negative Effekt des späten Schlafentzugs auf das prozedurale Lernen hypothesenkonform. Die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse bestätigen, dass die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses durch partiellen Schlafentzug beeinträchtigt wird. Es kann durch das Fehlen einer Polysomnographie keine genaue Aussage über die entzogenen Schlafphasen gemacht werden. Andererseits kann aufgrund des physiologischen Schlafphasenablaufs davon ausgegangen werden, dass in dem verwendeten Schlafentzugsprotokoll (mit Schlafbeginn um 23:00 und Beginn des Schlafentzuges um 1:30) kaum REM Schlaf stattfindet. Dies stützt die Hypothese, dass REM-Schlaf eine zumindest anteilige Rolle an der Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses spielt. Noch stärker gilt dies für die späten Schlafzyklen allgemein. Sie scheinen für die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses unerlässlich zu sein.

## 2. deklaratives Gedächtnis

Anhand der gewonnenen Untersuchungsergebnisse des deklarativen Gedächtnisses lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Wach- und Schlafbedingung feststellen. Die Probanden erzielten in der Schlafbedingung bessere Ergebnisse in einem Parameter eines verwendeten Tests (VLMT Abruf). Dem stehen jedoch die übrigen Parameter der deklarativen Untersuchung gegenüber, deren Ergebnisse vom Schlafentzug gestört wurden. Dies deutet darauf hin, dass auch durch späten Schlafentzug eine größere Behinderung der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses möglich ist. Bislang wurde für die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses besonders der SWS als wichtig angenommen, der vor allem in der ersten Nachthälfte auftritt (Gais und Born, 2004). Dementsprechend war keine Einschränkung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung durch den von uns verwendeten späten Schlafentzug zu erwarten. Die Rolle von frühem Schlaf in der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses kann insofern durch die vorliegende Untersuchung nur sehr eingeschränkt bestätigt werden. Neuerdings wird auch für die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses eine Beteiligung von Schlafspindeln diskutiert (Genzel und Deissler, 2009). Diese treten besonders im Schlafstadium N2, und damit in der zweiten Nachthälfte auf. Sie sind jedoch auch -wenngleich in geringerem Maße- in anderen Schlafstadien anzutreffen. Es kann daher vermutet werden, dass in dem verwendeten Schlafentzugsprotokoll eine Abnahme von Schlafspindeln pro Nacht stattgefunden hat. Die vorliegenden Ergebnisse scheinen daher die Bedeutung von Schlafspindeln in der Gedächtniskonsolidierung zumindest teilweise zu bestätigen. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass dadurch, dass in der vorliegenden Untersuchung keine Polysomnographie verwendet wurde, und somit nur bedingt über die entzogenen Schlafphasen und damit ihre Rolle in der Gedächtniskonsolidierung geurteilt werden kann. Insgesamt scheinen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung aber zumindest für das deklarative Gedächtnis eher die Theorie zu bestätigen, dass weniger einzelne Schlafphasen bzw. Phänomene für die Gedächtniskonsolidierung wichtig sind, als vielmehr ihr Zusammenwirken und physiologisches Aufeinanderfolgen (Giuditta, 1995).

### C. Der Einfluss des partiellen Schlafentzuges auf den IL-6 Spiegel

In der Schlafbedingung wird zu jedem Messzeitpunkt ein angestiegenes IL-6 festgestellt. Es erreicht seine maximale Höhe am Morgen. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass IL-6 physiologischerweise seine Maxima in der Nacht erreicht und an den Schlaf-Wach Rhythmus gekoppelt ist (Bauer, Hohagen, 1994). Demgegenüber erreicht das IL-6 in der Wachbedingung sein Maximum bereits am Abend, um dann zum Morgen hin stark zu sinken. In der Forschung werden teils widersprüchliche Wirkungen experimentellen Schlafentzuges auf IL-6 und seine Veränderung im Laufe der Nacht beobachtet. So konnte für experimentellen Schlafentzug ein senkender Effekt auf das IL-6 beobachtet werden (Frey, 2007). Andere Untersuchungen hingegen zeigten gleichbleibende (Born, 1997) oder steigende Spiegel (Vgontzas, 2004). Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien könnten teilweise durch die verwendeten Immunoassays und ihre verschiedenen großen Affinitäten erklärt werden, wie von Redwine vorgeschlagen (Redwine, 2000). Eine andere Erklärung für das Auseinanderklaffen der Ergebnisse könnte in der großen Heterogenität der Settings liegen. So war die Dauer und Art des Schlafentzugs höchst unterschiedlich; von über 40h totalem Schlafentzug (Frey, 2007) bis zu moderatem Schlafentzug von 2h (Vgontzas, 2004). Dies führt zu nicht zu unterschätzenden Unterschieden bezüglich der entzogenen Schlafphasen. In dem von uns verwendeten späten partiellen Schlafentzug kommt es hauptsächlich zur Unterdrückung des REM Schlafes. Für den REM-Schlaf konnte nachgewiesen werden, dass in ihm physiologisch ein Anstieg des IL-6 stattfindet. Das Gleiche gilt für die Schlafstadien N1 und N2, die ebenfalls vermehrt in der zweiten Nachthälfte auftreten (Redwine, 2000). Auch das IL-6 Trans-signaling nimmt in diesem Zeitraum zu. (Dimitrov, 2006) Vor dem Hintergrund der in diesem Setting entzogenen Schlafphasen war daher ein Ausbleiben des nächtlichen IL-6 Anstiegs zu erwarten. Die senkende Wirkung des verwendeten Schlafentzugs auf den IL-6 Spiegel kann auch dadurch verdeutlicht werden, dass es trotz der verwendeten Blutnahmetechnik in der Wachbedingung nicht zu einem Anstieg des IL-6 gegenüber der Schlafbedingung gekommen ist. Dies ist bemerkenswert, da man nachgewiesen hat, dass es bloß aufgrund der Blutentnahme zu einem Anstieg von IL-6 kommt (Haack, 2000; Haack, 2002). Dies gilt zwar vor allem für die Entnahme per Verweilkanüle, lässt sich jedoch auch für die Entnahme mittels Nadelstich belegen. In der zitierten Studie fand auch ein Vergleich einer Schlaf- mit einer Wachbedingung statt; interessanterweise wurde auch hier eine ähnliche Tendenz wie in der vorliegenden Untersuchung festgestellt. Es wurden niedrigere IL-6 Werte in der Wach- als in der Schlafbedingung gemessen. Da in der vorliegenden Studie sowohl in

der Wachbedingung als auch in Schlafbedingung dieselbe Blutentnahmetechnik verwendet wurde, der IL-6 Wert aber nur in der Schlafbedingung hoch ist, scheint der Schlafentzug dem Effekt der Nadel auf das IL-6 entgegen zu wirken.

### Abbildung 7 IL 6 Spiegel bei Blutentnahme mit IVC und Nadel (Haack, 2002)

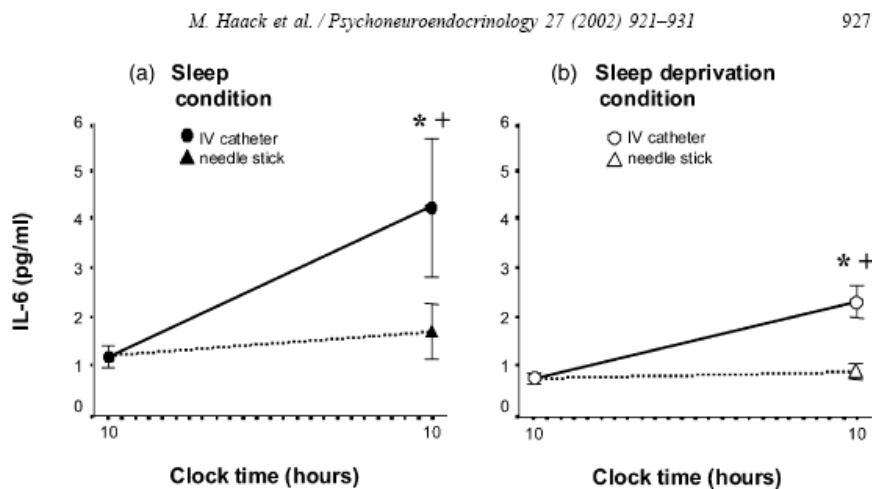


Fig. 2. Baseline levels of IL-6 in samples obtained by an IV catheter at the beginning of the experiment and 24 h later by the IV catheter and by a simple needle stick for (a) the condition sleep and (b) the condition sleep deprivation. Circles mark values obtained by the catheter, triangles mark values obtained by the simple needle stick. Depicted are means $\pm$ SEMs,  $N=12$ . \* $p<0.05$  compared to values measured in catheter samples at baseline,  $^{\dagger}p<0.05$  compared to values measured in simple needle stick samples at the same local time ( $N=12$ ).

Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt möglicherweise in der Übertragung auf die Anwendung des therapeutischen Schlafentzuges in der Klinik. Dieser wird in der Therapie von Depressionen supportativ eingesetzt und erzielt oftmals eine gute Wirkung, wenngleich diese in der Regel nur von kurzer Dauer ist (Bschor, 2008). Die depressive Erkrankung geht mit hohen IL-6 Spiegeln einher (Berk et al., 1997; Kubera, 2000; Sluzeswka, 1996). Die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass es unter einem therapeutischen Schlafentzug zu einem Abfall der IL-6 Werte kommt. Es wäre denkbar, dass dieser Effekt zu der Wirkung von therapeutischem Schlafentzug beiträgt. Gerade angesichts der Verschiebung des REM- Non REM Schlaf Verhältnisses zugunsten des REM Schlafes bei Depressiven (Benca, 1992) und den möglicherweise damit einhergehenden IL-6

Veränderungen, könnten die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse einen Erklärungsansatz bieten.

## D. Die Rolle des IL6 bei der Gedächtniskonsolidierung

### 1. IL-6 und das deklarative Gedächtnis

Die Ergebnisse zeigen, dass Probanden mit hohen IL-6 Werten bei der Untersuchung des deklarativen Gedächtnisses (VLMT) in der Schlafbedingung schlechtere Ergebnisse erzielen als Probanden mit niedrigen Werten. Diese Korrelation findet sich nicht in der Wachbedingung, so dass von einem schlafabhängigen Effekt ausgegangen werden kann. Die vorliegenden Daten stellen insofern eine Vertiefung der bisherigen Untersuchungen dar, die sich schlafunabhängig mit dem Effekt von allgemein erhöhten Zytokinspiegeln auf das Gedächtnis befassen (Schapiro-Lichter, 2008; Meyers, 2005; Krabbe, 2005). Auch von ihnen ist ein hemmender Effekt des IL-6 auf das deklarative Gedächtnis erkannt worden, jedoch vor allem im Zusammenspiel mit anderen Zytokinen unter hochpathologischen Zuständen. In der vorliegenden Untersuchung wurde dieser Zusammenhang speziell für das IL-6 an gesunden Probanden in Bezug auf Schlaf beobachtet. Dies bestätigt die auch im Tierversuch gewonnene Erkenntnis, dass hohes IL-6 die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses beeinträchtigt (Balschun, 2004). Um eine mögliche Abhängigkeit der in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse vom Schlaf bzw. Schlafentzug beurteilen zu können, werden die neuropsychologischen Ergebnisse in Abhängigkeit von dem IL-6 Spiegel für die Schlaf und die Wachbedingung gesondert analysiert. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohem IL 6 und niedrigen Ergebnissen im VLMT in der Schlafbedingung. In der Wachbedingung findet sich lediglich die Tendenz dazu bei einem Testzeitpunkt, so dass die festgestellte Korrelation zwischen hohem IL-6 und schlechten VLMT Werten als schlafabhängig angesehen werden kann. Auch in der Wachbedingung besteht die Tendenz, dass Probanden mit hohen IL 6 Werten schlechtere Testergebnisse erzielen. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass während der für die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses als wichtig angenommenen Schlafphasen des SWS und der Schlafspindeln niedrige IL-6 Werte und eine niedrige Trans-signaling Aktivität beobachtet werden. In



Verbindung mit der in dieser Untersuchung gemachten Beobachtung, dass hohes IL-6 der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses abträglich zu sein scheint, liegt der Schluss nahe, dass IL-6 eine physiologische Bedeutung in der Gedächtniskonsolidierung während des Schlafes spielt. Diese Bedeutung könnte in einer regulativen Rolle für die Gedächtniskonsolidierung im Sinne eines Filters liegen, wie sie dem IL-6 bereits zugeschrieben worden ist (Balschun, 2004). Um diese Theorie zu überprüfen, wären jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

## 2. IL-6 und das prozedurale Gedächtnis

Analog zu der Betrachtung der Lernleistung in Abhängigkeit von den IL-6 Spiegeln in Bezug auf das deklarative Gedächtnis wird auch beim prozeduralen Gedächtnis eine Betrachtung der Lernleistung in Abhängigkeit von den gemessenen IL-6 Spiegeln vorgenommen. Um in diesem Zusammenhang eine mögliche Abhängigkeit der Testergebnisse des prozeduralen Gedächtnisses vom Schlaf auszuschließen, werden die Ergebnisse auch in dieser Analyse in Schlaf- und Wachbedingung unterteilt, sowie in Kombination betrachtet. In der Schlafbedingung sowie bei den kombinierten Daten aus Schlaf und Wachbedingung zeigt sich die Tendenz, dass Probanden, die hohe IL-6 Spiegel haben, bessere Ergebnisse in einem Parameter der prozeduralen Untersuchung (SRTT Parameter Reaktionszeit) erzielen. Einschränkend muss gesagt werden, dass dieser Parameter eher der Erfassung der Aufmerksamkeit als der Erfassung einer Lernleistung dient. Jedoch kann der das deklarative Gedächtnis hemmende Effekt des IL-6, der auch in der vorliegenden Untersuchung festgestellt wird, somit nicht auf das prozedurale Gedächtnis übertragen werden. Es lässt sich vielleicht eher ein positiver Effekt auf die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses beschreiben. Auch von anderen Forschungsgruppen wird dem IL-6 mittlerweile eine komplexere Rolle in der Gedächtniskonsolidierung eingeräumt. Die Datenlage ist diesbezüglich jedoch noch recht dünn. Zum Beispiel zeigt eine Studie, dass intranasal appliziertes IL-6 eine Verbesserung des emotionalen Gedächtnisses, und damit des prozeduralen Gedächtnisses bewirkt (Benedict, 2009). Die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten stützen diese Beobachtung, und bieten einen weiteren Hinweis darauf, dass hohe Interleukin-6 Werte auf das prozedurale Gedächtnis einen fördernden Effekt haben. Um diesen möglichen Zusammenhang besser verstehen zu können, wäre es auch in Anbetracht des noch geringen Kenntnisstandes in der Literatur nötig, in anderen Settings mit hohen IL-6 Spiegeln das prozedurale Gedächtnis gezielt zu untersuchen. Eine Möglichkeit hierzu bestünde in der Verwendung von frühem Schlafentzug. Interessant ist in diesem

Zusammenhang, dass unter physiologischen Bedingungen die IL-6 Werte im Schlaf gerade während der Schlafphasen ansteigen (Redwine, 2000), die für die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnis als wichtig angenommen werden, nämlich während des REM-Schlafes (Plihal und Born, 1997). In Zusammenschau mit den in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnissen liegt so der Schluss nahe, dass physiologischerweise die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses nicht allein durch den REM-Schlaf geschieht, sondern dieser durch gleichzeitig steigende IL-6 Spiegel unterstützt oder verstärkt wird. Insgesamt kann also hiermit ein weiterer Hinweis auf die Wechselwirkung von ZNS und IL-6 gegeben werden. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass der Serum Spiegel von IL-6 nicht mit dem im ZNS quantitativ gleichgesetzt werden kann. Zwar IL-6 ist im Stande, mittels eines eigenen Transportsystems die Blut-Hirn Schranke zu überwinden (Banks, 1994), jedoch nur in bescheidener Menge (Banks, 1995). Dazu kommt auch, dass ein Efflux von Zytokinen aus dem ZNS ins Blut beobachtet worden ist (Banks, 1995) und dass die Blut-Hirn Schranke selbst IL-6 sezernieren kann, und zwar in beide Richtungen.

## E. Schlussfolgerung und Beantwortung der Fragestellung

Die störenden Effekte von Schlafentzug auf das Gedächtnis können bestätigt werden. Der verwendete späte Schlafentzug hemmt die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses und bestätigt damit vorherige Studien (Plihal und Born, 1997). In Bezug auf das deklarative Gedächtnis stehen die gewonnenen Ergebnisse in Widerspruch zu Studien, die nur einzelne Schlafphasen für die Gedächtniskonsolidierung verantwortlich machen. Die durch andere Studien entstandene Theorie, dass während des SWS sich das deklarative und sich während des REM Schlafes das prozedurale Gedächtnis konsolidiert (Diekelmann, 2010), kann nur zum Teil bestätigt werden. Stattdessen sprechen die Ergebnisse eher für ein Zusammenspiel der Schlafphasen bei der Gedächtniskonsolidierung (Giuditta, 1995; Fogel, 2009). Die allgemeine Beobachtung, dass hohe Zytokinspiegel, insbesondere IL-6, mit einer geringeren Konsolidierung von Gedächtnisinhalten einhergehen (Meyers, 2005; Schapira-Lichter, 2008), konnte in der vorliegenden Arbeit weiter differenziert werden. Es wurde deutlich, dass über hohe IL-6 Spiegel eine Störung der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses möglich ist. Diese Störung findet abhängig vom Schlaf statt, was auf eine physiologische Bedeutung des IL-6 bei der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf hinweisen könnte. Diese Überlegung wird untermauert durch die Ergebnisse des prozeduralen Gedächtnisses, die auf eine eher

fördernde Wirkung des IL-6 hinweisen. Dies bedeutet, dass die Theorie einer pauschal die Gedächtniskonsolidierung störenden Wirkung von IL-6 in Frage gestellt werden muss. Da die Sekretion von IL-6 wie auch die Trans-signaling Aktivität (die für einen möglichen Effekt auf das ZNS unentbehrlich ist) vornehmlich während des REM Schlafes geschieht (Redwine 2000), also zeitgleich mit der Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses (Plihal und Born, 1997) und, wie diese Untersuchung zeigt, diese Konsolidierung von hohen IL-6 Werten profitiert, liegt ein Zusammenhang im Sinne einer regulativen Rolle des IL-6 nahe. Die vorliegende Untersuchung liefert auch für das deklarative Gedächtnis deutliche Hinweise auf eine schlafabhängige Regulation der Gedächtniskonsolidierung durch IL-6. Inwiefern diese allerdings an einzelne Schlafphasen gekoppelt sein könnte, erscheint weniger klar, da das verwendete Protokoll keine eindeutige Zuordnung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung zu einzelnen Schlafphasen erlaubt. Als eine Konsequenz ergibt sich der Vorschlag, eine Studie mit gleichen neuropsychologischen sowie immunologischen Untersuchungen, jedoch mit frühem Schlafentzug durchzuführen. In diesem Szenario könnte geklärt werden, ob der frühe Schlaf die Bedeutung für das deklarative Gedächtnis hat, wie angenommen, während gleichzeitig aber der für hohe IL-6 Spiegel wichtige späte Schlaf (N1, N2, REM) erhalten bliebe. In bereits erfolgten Untersuchungen ging früher Schlafentzug mit erhöhtem IL-6 am Morgen einher (Irwin, 2006). Dementsprechend wäre mit einem hohen IL-6 Spiegel zu rechnen. Für das deklarative Gedächtnis würden sich aus dem Vergleich der beiden Settings Schlussfolgerungen darüber ergeben, ob ein möglicherweise fördernder Effekt des frühen Schlafes den inhibierenden Effekt des höheren IL-6 auf das deklarative Gedächtnis überwiegt, bzw. über ein mögliches Zusammenwirken der beiden Faktoren. Dies gäbe auch die Möglichkeit, den in der Literatur beobachteten und von uns angedeuteten positiven Einfluss von IL-6 auf das prozedurale Gedächtnis besser zu verstehen und entsprechend ein Zusammenwirken des IL-6 mit dem REM Schlaf, der in diesem Szenario erhalten bliebe, beobachten zu können. Abschließend sei die Möglichkeit erwähnt, die Wirkung des partiellen Schlafentzugs auf das Gedächtnis weiter zu untersuchen; in Anbetracht der entzogenen Schlafphasen speziell mit Hinblick auf das deklarative Gedächtnis.

## VI. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Auswirkungen therapeutischen Schlafentzuges auf das Gedächtnis und auf den Interleukin-6 Spiegel zu untersuchen. Darüber hinaus wird der Frage nachgegangen, inwieweit sich Zusammenhänge zwischen der Höhe des Interleukin-6 Spiegels und der Konsolidierung des Gedächtnisses beobachten lassen. Zu diesem Zweck werden 14 gesunde Probanden einem Schlafentzugsprotokoll ausgesetzt, wie es in der Klinik zur Behandlung depressiver Patienten verwendet wird. Dieses Protokoll sieht eine Nacht späten Schlafentzuges, das bedeutet Wecken des Probanden um 01:30 und anschließend sein Wachbleiben bis zum nächsten Abend sowie eine Kontrollnacht mit normalem Schlaf vor. Durch das Ausbleiben der zweiten Nachthälfte erfolgt eine Unterdrückung des REM-Schlafes während der vorwiegend in der ersten Nachthälfte stattfindende SWS weitgehend unangetastet bleibt. Das deklarative Gedächtnis wird mittels des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT), das prozedurale mittels des Serial Reaction Rime Task (SRTT) und des Spiegelzeichnens untersucht. Der Interleukin-6 Spiegel wird anhand von zu definierten Messzeitpunkten aus peripheren Vene entnommen Blut bestimmt, welches zentrifugiert und später einer ELISA Untersuchung unterzogen wird. Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen therapeutischem Schlafentzug und der Konsolidierung des Gedächtnisses im Sinne einer deutlichen Beeinträchtigung des prozeduralen und einer weniger deutlichen Beeinträchtigung des deklarativen. Damit unterstützt die vorliegende Untersuchung die in der Literatur diskutierte Hypothese, dass für die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses späte Schlafphasen eine übergeordnete Rolle spielen, während die Störung der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses nicht hinreichend durch die entzogenen Schlafphasen erklärt werden kann. Hier scheint eher die Theorie Zuspruch zu finden, die den physiologischen Ablauf der Schlafphasen wichtiger für die Gedächtniskonsolidierung hält als einzelne Phasen für sich genommen. Für den Interleukin-6 Spiegel gilt, dass unter dem verwendeten Schlafentzugsprotokoll kein Anstieg, sondern im Vergleich zum normalem Schlaf der Kontrollnacht ein erniedrigter Wert messbar ist. Nach Diskussion der in der Literatur erwähnten Schwierigkeiten bei der Bestimmung des Interleukin-6 bezüglich der Blutentnahme scheint das Ausbleiben des REM Schlafes die plausibelste Ursache für die niedrigen Interleukin-6 Werte zu sein. Werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen in Abhängigkeit zu den jeweiligen Interleukin-6 Spiegeln betrachtet, so zeigt sich in der Schlafbedingung für das deklarative Gedächtnis ein hemmender Effekt hoher Interleukin-6 Werte. Für das prozedurale Gedächtnis hingegen gibt

es, ebenfalls in der Schlafbedingung, Hinweise auf einen gegenteiligen Effekt, eine Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung. Beide Beobachtungen stehen in Einklang mit vorhergehenden Untersuchungen und weisen auf eine differenzierte Rolle des Interleukin-6 bei der Gedächtniskonsolidierung hin. Dies wird insbesondere dadurch deutlich, dass Interleukin-6 während des Schlafes Schwankungen unterliegt, mit Maxima im REM Schlaf, also während der für das prozeduralen Gedächtnis wichtigen Phase, wie auch die vorliegende Untersuchung zeigt. Gleichzeitig treten niedrige Spiegel in der SWS Phase auf, für die eine Bedeutung für das deklarative Gedächtnis diskutiert wird. Die in der vorliegenden Untersuchung gewonnen Ergebnisse legen damit nahe, dass Interleukin-6 eine regulative Funktion für die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf spielt. Um einen derartigen Zusammenhang eingehender zu untersuchen, wäre es notwendig, weitere Untersuchungen mit frühem Schlafentzug durchzuführen.

## VII. Literaturverzeichnis

Albert, R. & Merz, A. Schlafentzug und anschließende Schlafphasenvorverlagerung stabilisiert den positiven Schlafentzugseffekt bei depressiven Episoden. In: *Nervenarzt*; 1998; 69: 66-69

Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z. Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes. In: *Brain, Behavior, Immunity*; 2002; 16(5):544-556

Atkinson, R.C. & Schiffrin, R.M. Human memory: A proposed system and its control processes. In KW Spence & JT Spence (eds.) *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 2). New York: Academic Press, 1968

Axmacher N., Draguhn A., Elger C.E., Fell J Memory processes during sleep: beyond the standard consolidation theory. In: *Cellular and Molecular Life Sciences* 2009 (66): 2285–2297

Baddeley AD, Hitch GJ. Working Memory. In: GH Bower (ed.), *The Psychology of learning and motivation* (Vol. 8); 47-90. New York: Academic Press, 1974

Bagby, R. The Hamilton depression rating scale: has the gold standard become a lead weight? In: *The American Journal of Psychiatry*; 2004; 161 (12): 2163-2177

Balschun, D.; Wetzel W.; Del Rey A.; Pitossi F.; Schneider H.; Zuschratter W.; Besedovsky HO.; Interleukin-6: a cytokine to forget. In: *The FASEB Journal*; 2004; 18 (14): 1788-1790

Baier PC, May U, Scheller J, Rose-John S, Schifflholz T.; Impaired hippocampusdependent and -independent learning in IL-6 deficient mice. In: *Behavioural Brain Research* 2009; 200: 192-6.

Banks, WA; Kastin, AJ; Gutierrez, EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. In: *Neuroscience letters*; 1994; sep 26; 179(1-2): 53-56

Banks, WA; Kastin, AJ; Broadwell, RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. In: *Neuroimmunomodulation*; 1995; Jul-Aug; 2(4):241-248

Bauer, J.; Hohagen, F.; Ebert, T.; Timmer J.; Ganter U.; Krieger S.; Lis S.; Postler E.; Voderholzer U.; Berger M.; Interleukin-6 serum levels in healthy persons correspond to the sleep-wake cycle. In: *The Clinical Investigator*; 1994; 72 (4):315

Benca, R.M.; Obermeyer W.H.; Thisted, R.A.; Gillin, J.C. Sleep and psychiatric disorders. A Meta-analysis. In: *Archives of general psychiatry*; 1992; 49(8): 651-668 discussion 669-670

Benedetti, F.; Lucca A.; Brambilla, F.; Colombo C.; Smeraldi, E. Interleukin-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance. In: *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*; 2002; 26(6): 1167-1170

Benedict C, Scheller J, Rose-John S, Born J, Marshall L. Enhancing influence of intranasal Interleukin-6 on slow-wave activity and memory consolidation during sleep. In: *The FASEB Journal*; 2009; 23(10): 3629-3636

Berk, M.; Wadee, AA.; Kuschke, RH.; O'Neill-Kerr, A.; Acute phase proteins in major depression. In: *Journal of psychosomatic research*; 1997; 43 (5): 529-534

Brashers-Krug, T.; Shadmehr, R., Bizzi, E. Consolidation in human motor memory. In: *Nature*; 1996; 382: 252-254

Bschor, T. & Mazda, A. Treatment of depressive disorders. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 2008; 105(45): 782-792

Buchner, A.; Wippich, W. On the reliability of implicit and explicit memory measures. In: *Cognitive psychology*; 2000; 40: 227-259

Chokroverty, S. Overview of sleep & sleep disorders. In: *Indian Journal of medical research* 131; February 2010; 126-140

Corkin, S. Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal lobe excision. In: *Neuropsychologica*; 1968; 6: 255-265

Creameans-Smith, J.K.; Soehlen S.; Greene K.; Alexander T.; Delahanty DL. In-hospital levels of C-reactive protein and IL-6 predict post-operative depressive symptoms among patients undergoing total knee replacement surgery. In: *Brain, Behaviour and Immunity*; 2009; 23 (8): 1096-103

Davis, JT. Revising psychoanalytical interpretations of the past. An examination of declarative and non-declarative memory processes. In: *The international journal of psycho-analysis*; 2001, Jun; 82 (part 3); 449-462

De Gennaro, L; Ferrara, M. Sleep spindles: an overview. In: *Sleep medicine reviews*, 2003; vol 7, issue 5; p423-440

Dimitrov, S.; Lange T.; Benedict C.; Nowell MA.; Jones SA.; Scheller J.; Rose-John S.; Born J. Sleep enhances IL-6 trans-signaling in humans. In: *The FASEB Journal*; 2006; 20 (12): 2174-2176

Fogel, S.M., Smith, C.T., Beninger, R.J.; Evidence for 2-stage models of sleep and memory: Learning-dependent changes in spindles and theta in rats. In *Brain Research Bulletin* 2009 (79) 445–451

Forest, G. & Godbout, R. Effects of sleep deprivation on performance and EEG spectral analysis in young adults. In: *Brain and Cognition* 2000; 43 (1-3): 195- 2000

Freud, Siegmund. Notiz über den Wunderblock. Erstveröffentlicht in: *Internat. Zeitschrift für Psychoanalyse*, Band 10 (1), 1924, S. 1-5. *Gesammelte Werke* Band 13, S. 387-391

Frey, D.J.; Fleshner, M.; Wright Jr, K.P. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. In: *Brain, Behavior, and Immunity*; 2007; 21: 1050-1057

Genzel L, Dresler M, Wehrle R, Grözinger M, Steiger A. Slow wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. In: *Sleep*; 2009; 32(3): 302-310

Giuditta, A.; Ambrosini, M.V.; Montagnese, P.; Mandile, P.; Cotugno, M.; Grassi Zucconi, G.; Vescia, S. The sequential hypothesis of the function of sleep. In: *behavioural brain research*; 1995; 69(1-2): 157-166

Göder, R; Fritzer, G; Hinze-Selch, D; Huchzermeier, C; Koch, JM; Seeck-Hirschner, M; Aldenhoff, JB. Sleep in major depression: relation to memory performance and outcome after interpersonal psychotherapy. In: *Neuropsychobiology*; 2007; 55 (1): 36-42



Haack, M.; Reichenberg, A.; Kraus, T.; Schuld, A.; Yirmiya, R.; Pollmächer, T. Effects of intravenous catheter on the local production of cytokines and soluble cytokine receptors in healthy men. In: *Cytokine*; 2000; 12(6): 694-698

Haack, M.; Kraus, T.; Schuld, A.; Dalal, M.; Koethe, D.; Pollmächer, T. Diurnal variations of Interleukin-6 plasma levels are confounded by blood drawing procedures. In: *Psychoendocrinology*; 2002; 27(8): 945-956

Hamilton, M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23: 56-62

Hautzinger, M.; Bailer, M.; Worall, H.; Keller, F. Beck Depressions Inventar (von A.T. Beck, deutsche Bearbeitung). Göttingen: Hogrefe, 1995

Helmstaedter, C.; Lendt, M.; Lux, S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Göttingen: Hogrefe, 2001

Helmstaedter, C. Unique and shared validity of the wechsler logical memory test, the california verbal learning test, and the verbal learning and memory test in patients with epilepsy. In: *Epilepsy research*; 2009; 87 (2-3): 203-212

Hinze-Selch, D; Schuld, A; Kraus T; Kühn, M; Uhr, M; Haack, M; Pollmächer, T. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. In: *Neuropsychopharmacology*; 2007; 23(1):13-19

Hogan, D.; Morrow D.J.; Smith, E.M.; Opp, M.R. Interleukin-6 alters sleep of rats. In: *Journal of Neuroimmunology*; 2003; 137(1-2): 59-66

Hong, S. ; Mills, P.J.; Lored, J.S.; Adler, K.A.; Dimsdale, J.E. The association between interleukin-6, sleep and demographic characteristics. In: *Brain, Behaviour and Immunity*; 2005; 19 (2): 165-172

Hopkins, SJ; Rothwell, NJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. In: *Trends in Neuroscience*; 1995; 18 (3): 130-136

Irwin, M.R.; Wang, M.; Campomayor, C.O.; Collado-Hidalgo, A.; Cole, S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. In: *Archives of internal medicine*; 2006; 166(16): 1756-1762

Jenkins JG, Dallenbach KM. Obliviscence during sleep and wake. In: *American Journal of Psychology*; 1924;35:605-612.

Jones, SA.; Richards, PJ.; Scheller, J.; Rose-John, S. IL-6 Trans-Signaling: the in vivo consequences. In: *Journal of Interferon and Cytokine Research*; 2005; 25 (5): 241-253

Jones, SA.; Rose-John,S. The role of soluble receptors in cytokine biology: the agonistic properties of the sIL-6R/IL-6 complex. In: *Biochimica et Biophysica Acta*; 2002; 1592 (3):251-263

Jostock T, Müllberg J, Ozbek S, Atreya R, Blinn G, Voltz N, Fischer M, Neurath MF, Rose-John S. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble Interleukin-6 receptor transsignaling responses. In: *European journal of biochemistry* ; 2001 268(1): 160-167

Jüttler, E.; Tarabin V, Schwaninger M. Interleukin-6 a possible neuromodulator induced by neuronal activity. In: *Neuroscientist*; 2002; 8 (3): 268-275

Kallen, K-J.; The Role of IL-6 Transsignaling via the agonistic soluble IL-6 receptor in human diseases. In *Biochimica et biophysica acta*; 2002; 1592 (3): 323-343

Kishimoto, T. The biology of interleukin-6. In: *Blood*; 1989; 74(1): 1-10

Krabbe, K. Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low dose endotoxemia and human neuropsychological functions. In: *Brain, Behaviour and Immunity*; 2005; 19 (5): 453-460

Kronfol, Z.; Remick, DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. In: *American Journal of Psychiatry*; 2000; 157 (5): 683-694

Kubera, M.; Kenis, G.; Bosmans, E.; Zieba, A.; Dudek, D.; Nowak, G.; Maes, M. Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparission between the acute state and after remission. In: *polish journal of pharmacology*; 2000; 52 (3): 237-241

Maes, M.; Meltzer HY, Scharpé S, Bosmans E, Suy E, De Meester I, Calabrese J, Cosyns P. Relationships between lower plasma L-Tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression. In: *Psychiatry research*; 1993 49 (2): 151-165

Mastorakos, G.; Chrousos, G.P.; Weber, J.S. Recombinant Interleukin-6 activates the hypothalamic- pituitary- adrenal axis in humans. In: *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1993; 77 (6): 1690-1694

May U, Schiffelholz T, Baier PC, Krueger JM, Rose-John S, Scheller J.; IL-6-trans-signalling increases rapid-eye-movement sleep in rats. In: *European Journal of Pharmacology* 2009; 613: 141-5.

McGaugh, J.L. Memory- a century of consolidation. In: *Science*; 2000; 287 (5451): 248-251

Meyers, C.; Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue and Cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. In: *CANCER*; 2005; 104(4): 788-793

Misanin, J.R.; Miller, R.R., Lewis, D.J. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of consolidated memory trace. In: *Science*; 1968; 160 (827): 554-555

Müller GE, Pilzecker A. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. In: *Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane*; 1900; Ergänzungsband 1:1-300.

Müller, N.; Ackenheil, M. Psychoimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. In: *Progress in Neuropsychopharmacology & biological Psychiatry*; 1998; 22(1):1-33

Nader, K.; Neuroscience: re-recording in human memories. In: *Nature*; 2003; 425(6958): 571-572.

Nissen, M.J.; Bullemer, P. Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. In: *Cognitive Psychology*; 1987; 19: 1-32

Nowell MA, Richards PJ, Horiuchi S, Yamamoto N, Rose-John S, Topley N, Williams AS, Jones SA. Soluble IL-6 receptor governs IL-6 activity in experimental arthritis: blockade of

arthritis severity by soluble glycoprotein 130. In: *Journal of immunology*; 2003; 171(6):3202-9

O'Brien, S.M. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. In: *Human psychopharmacology*; 2004; 6: 397-403

Plihal, W. & Born, J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. In: *Journal of cognitive neuroscience* 1997; 9:4, 534-547

Plihal, W.; Born, J.; Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. In: *Psychophysiology*; 1999; 36 (5): 571-582

Pollmächer, T; Schuld, A; Kraus, T; Haack, M; Hinze-Selch, D; Mullington J. Experimental immunomodulation, sleep and sleepiness in humans. In: *Annals of the New York academy of science*; 2000; 917: 488-99

Prather, A.A.; Rabinovitz M, Pollock BG, Lotrich FE Cytokine-induced depression during IFN alpha treatment: the role of IL-6 and sleep quality. In: *Brain, Behaviour and Immunity*; 2009; 23 (8): 1109-1116

Rasch, B.; Gais, S.; Born, J.: Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep rich sleep. In: *Neuropsychopharmacology*; 2009; 34(7): 1843-1853

Rauchs, G.; Desgranges, B.; Foret, J.; Eustache, F. The relationships between memory systems and sleep stages. In: *Journal of sleep research*; 2005; 14: 123-140

Rechtschaffen, A.; Kales, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/ Brain research institute; 1968

Redwine, L.; Hauger, R.L.; Gillin, J.C.; Irwin, M. Effects of sleep and sleep deprivation on Interleukin-6, Growth Hormone, Cortisol and Melatonin levels in humans. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 2000; 85 (10): 3597-3603

Rey A. L examen clinique en psychologie. In: Presses universitaires de France; 1964

Riemann, D.& Vollmann, J. Behandlung von Depressionen mit Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie* 1995; 63: 270-276

Robertson, E.M. The Serial reaction time task: implicit motor skill learning? In: *the journal of neuroscience*; 2007; 38: 10073-10075

Rose-John, S.; Scheller, J.; Elson, G.; Jones, SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. In: *Journal of leucocyte biology*; 2006; 80 (2): 227-236

Rose-John, S. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane bound and soluble receptors. In: *Acta Biochimica Polonica*; 2003; 50 (3): 603-611

Rothwell, N.J.; Hopkins, S.J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. In: *Trends in neurosciences*; 1995; 18(3): 130-136

Salgado-Delgado, R; Osorio, AT; Saderi, N; Escobar, C. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. In: *depression research and treatment*; 2011; 2011: 839743. Epub 2011 Aug 8.

Sallmann, S. Jüttler E, Prinz S, Petersen N, Knopf U, Weiser T, Schwaninger M. Induction of interleukin-6 by depolarization of neurons. In: *Journal of Neuroscience*; 2000; 20 (23): 8637–8642

Schabus, M.; Gruber, G.; Parapatics, S.; Sauter, C.; Klösch, G.; Anderer, P.; Klimesch, W.; Saletu, B.; Zeitlhofer, J. Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. In: *Sleep*; 2004; 27(8): 1479-1485

Schapira-Lichter, I.; Beilin, B.; Ofek, K.; Bessler, H.; Gruberger, M.; Shavit, Y.; Seror, D.; Grinevich, G.; Posner, E.; Reichenberg, A. Soreq, H.; Yirmiya, R. Cytokines and cholinergic signals co-modulate surgical stress-induced changes in mood and memory. In: *Brain, Behaviour and Memory*; 2008; 22: 388-398

Schneider, A.M. Amnesia: a function of the temporal relation of footshock to electroconvulsive shock. In: *Science*; 1968; 160: 554-555

Sluzewska, A. Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. In: *Psychiatry Research*; 1996; 64 (3): 161-167

Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Kanabrocki EL, Yager JG, Fuerstenberg RK, Weatherbee JA, Young MR, Nemchausky BM, Scheving LE. Circadian characteristics of Interleukin-6 in blood and urine of clinically healthy men. In: *In vivo*; 1995; 9(4):331-339

Späth-Schwalbe, E.; Hansen, K.; Schmidt, F.; Schrezenmeier, H.; Marshall, L.; Burger, K.; Fehm, H.L.; Born, J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. In: *Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 1998; 83 (5): 1573-1579

Squire, L.R. & Zola, S.M. Structure and function of declarative and non declarative memory systems. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1996; 93 (24): 13515-13522

Squire, L.R.: The organization and neural substrates of human memory. In: *International journal of neurology*; 1987-1988; 21-22: 218-22

Squire, LR; Shinamura, AP; Graf, P. Independence of recognition memory and priming effects: a neuropsychological analysis. In: *Journal of experimental psychology. Learning, memory, Cognition*. 1985; 11(1): 37-44

Srinivasan, V; Pandi-Perumal, SR; Trakht, I; Spence, DW; Hardeland, R; Poeggeler, B; Cardinali, DP. Pathophysiology of depression: the role of sleep and the melatonergic system. In: *Psychiatry research*; 2009; feb 28; 165(3): 201-214

Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005;27(437):1272–8.

Svestka, J. Sleep deprivation therapy. In: *Neuro Endocrinology letters*; 2008; 29 Suppl 1:65-92

Tewes, U. Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene, Revision 1991, HAWIE-R. Bern: Huber 1991

The AASM manual 2007 for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL, USA: American Academy of sleep medicine; 2007

Threkeld, SW; Lynch, JL; Lynch, KM; Sadowska, GB; Banks, WA; Stonestreet, BS. Ovine proinflammatory Cytokines Cross the murine blood-brain barrier by a common saturable transport mechanism. In: Neuroimmunomodulation; 2010 July; 17(8): 405-410

Verma, S; Nakaoke, R; Dohgu, S; Banks, WA. Release of cytokines by brain endothelial cells: A polarized response to lipopolysaccharide. In: brain, behavior, Immunity; 2006; 20(5): 449-455

Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. Circadian Interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. In: The Journal of clinical endocrinology and metabolism; 1999; 84(8):2603-2607

Vgontzas, A.N.; Zoumakis, E.; Bixler, E.O.; Lin, H.-M.; Follett, H.; Kales, A.; Chrousos, G.P. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 2004; 89(5):2119–2126

Walker M.P.; Brakefield T.; Seidman J.; Morgan A.; Hobson J.A.; Stickgold R. Sleep and the time course of motor skill learning. In: Learning and memory ( Cold Spring Harbor, N.Y.); 2003; 10(4): 275-84

Wirz-Justice, A.; Van den Hoofdakker, R.H. Sleep deprivation in depression: What do we know, where do we go? In: Society of Biological Psychiatry; 1999; 46: 445-453

Wulff, K; Gatti, S; Wettstein, JG; Foster, RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. In: nature reviews Neuroscience; 2010; 11(8): 589-599

Yaroush, R.; Sullivan, MJ.; Ekstrand, B.R. Effect of sleep on memory. II. Differential effect on the first and second half of the night. In: Journal of experimental psychology; 1971; 88 (3): 361-363

## VIII. Anhang

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Gedächtnis nach Squire, 1987	<b>6</b>
<b>Abbildung 2</b> SRTT Ablauf	<b>25</b>
<b>Abbildung 3</b> Vergleich der SRTT Ergebnisse für Wachen und Schlafen	<b>27</b>
<b>Abbildung 4</b> Spiegelzeichnen Vergleich Schlaf und Wachbedingung	<b>28</b>
<b>Abbildung 5</b> Vergleich der VLMT Parameter Lernen, Supraspanne vor Schlaf/Wachbedingung sowie die Parameter Abruf, Konsolidierung nach Schlaf/Wachbedingung	<b>29</b>
<b>Abbildung 6</b> rel. IL-6 Konzentration zu den definierten Messzeitpunkten	<b>30</b>
<b>Abbildung 7</b> IL-6 Spiegel bei Blutentnahme nach Haack, 2002	<b>38</b>

### Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Versuchsablauf	<b>20</b>
<b>Tabelle 2:</b> : Korrelationen zwischen den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen und dem maximalen IL-6	<b>31</b>
<b>Tabelle 3:</b> Korrelationen zwischen neuropsychologischen Ergebnissen und IL-6 Werten aus der Schlafbedingung	<b>32</b>
<b>Tabelle 4:</b> Korrelationen zwischen neuropsychologischen Ergebnissen und IL-6 Werten aus der Wachbedingung	<b>33</b>



## **Lebenslauf**

Daniel Gregor Schulze

### **Persönliche Daten**

Geboren am 05.11.1979 in Hamburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

### **Schulische Bildung**

1986-1990 katholische Grundschule Neugraben, Hamburg

1990-1999 Sankt Ansgar Gymnasium, Hamburg

1999: Abitur

### **Wehrdienst**

1999-2000 Dienst in der Marine Versorgungs Schule List auf Sylt

2000 Dienst in dem Marinestützpunkt Wilhelmshaven

### **Studium**

2000-2001 Studium der Rechtswissenschaften, Universität Hamburg

VIII-57

Studium der Humanmedizin

2001-2003 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität, Budapest

2003 Physikum

2003-2005 Studium der Humanmedizin an der Christian Albrechts Universität, Kiel

2005-2006 Studium der Humanmedizin an der Università degli studi di Roma, Rom, Italien

2006-2009 Studium der Humanmedizin an der Christian Albrechts Universität, Kiel

2009: Abschluss mit Staatsexamen

### **Berufstätigkeit**

2010-2011 turnuslege Universitäts Klinik Oslo, Aker, Norwegen

2011 Assitenzarzt Neurologie, Sykehus Østfold, Norwegen