

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Ärztliche Direktorin Prof. Dr. med. Kamila Jauch-Chara)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

SCHLAFBEZOGENES GEDÄCHTNIS BEI
PATIENTEN MIT SCHLAFAPNOE-SYNDROM UND
GESUNDEN KONTROLLEN

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
LARS KASELOW
aus Greifswald

Kiel 2019

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Paul Christian Baier, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Burkhard Bewig, Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 16.09.2019

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 10.07.2019

Gez. Prof. Dr. Johann Roider, Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

Meinem Vater gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| INHALTSVERZEICHNIS..... | I |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | V |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | VI |
| TABELLENVERZEICHNIS | VII |
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 Schlaf..... | 1 |
| 1.1.1 Charakterisierung der Schlafstadien nach AASM 2007 | 3 |
| 1.1.2 Aufbau des Schlafprofils | 5 |
| 1.1.3 Funktionen des Schlafes | 6 |
| 1.2 Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom | 7 |
| 1.2.1 Definition | 8 |
| 1.2.2 Epidemiologie | 8 |
| 1.2.3 Pathogenese..... | 9 |
| 1.2.4 Symptome..... | 10 |
| 1.2.5 Diagnostik | 11 |
| 1.2.6 Respiratorische Ereignisse | 11 |
| 1.2.7 Einteilung des Schweregrades | 13 |
| 1.2.8 Therapie des OSAS..... | 14 |
| 1.3 Gedächtnis | 15 |
| 1.3.1 Ultrakurzzeit-, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis | 16 |
| 1.3.2 Übertragung der Informationen ins Langzeitgedächtnis..... | 16 |
| 1.3.3 Deklaratives explizites Wissensgedächtnis | 17 |
| 1.3.4 Nicht-deklaratives implizites Verhaltensgedächtnis | 17 |
| 1.3.5 Orte des Gedächtnisses und der Hippocampus..... | 18 |
| 1.3.6 Räumliches Gedächtnis..... | 20 |
| 1.3.7 Abbild der Umwelt: die Entstehung einer kognitiven Karte | 21 |
| 1.3.8 Anhaltspunkte für den Hippocampus als Ort des räumlichen Gedächtnisses | 21 |
| 1.3.9 Entstehung einer kognitiven Karte im Hippocampus..... | 22 |
| 1.3.10 Räumliches Arbeitsgedächtnis und Orts- bzw. Referenzgedächtnis | 23 |

| | |
|---|-----------|
| 1.3.11 Untersuchung des räumlichen Lernens: das Morris Water Maze | 23 |
| 1.3.12 Gedächtnisstörungen bei OSAS..... | 24 |
| 1.4 Schlaf und Gedächtnis..... | 26 |
| 1.4.1 Schlaf und das deklarative Gedächtnis | 27 |
| 1.4.2 Schlaf und das prozedurale Gedächtnis..... | 27 |
| 1.4.3 Schlaf und das räumliche Gedächtnis | 28 |
| 1.5 Hypothesen und Fragestellung | 29 |
| | |
| 2. PROBANDEN UND METHODEN | 31 |
| | |
| 2.1 Ethik..... | 31 |
| | |
| 2.2 Versuchspersonen..... | 31 |
| 2.2.1 Patienten mit obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom | 31 |
| 2.2.2 Gesunde Versuchspersonen | 31 |
| 2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien | 32 |
| | |
| 2.3 Versuchsablauf | 32 |
| | |
| 2.4 Methoden..... | 33 |
| 2.4.1 Virtual Water Maze (VWM)..... | 33 |
| 2.4.1.1 Aufbau des Virtual Water Maze | 33 |
| 2.4.1.2 Ablauf des abendlichen Lernens des Virtual Water Maze | 34 |
| 2.4.1.3 Ablauf des morgendlichen Abrufs des Virtual Water Maze..... | 35 |
| 2.4.1.4 Lernindizes des Virtual Water Maze | 35 |
| 2.4.2 Polysomnographie | 36 |
| 2.4.2.1 Durchführung der Schlafableitung..... | 37 |
| 2.4.2.2 Auswertung des Schlafprofils..... | 37 |
| 2.4.3 Neuropsychologische Testung | 38 |
| 2.4.3.1 Zahlennachsprechen..... | 38 |
| 2.4.3.2 Wortliste | 39 |
| 2.4.3.3 Spiegelzeichnen (Mirror Tracing Task) | 40 |
| 2.4.4 Fragebögen | 41 |
| 2.4.4.1 Anamnesebogen | 41 |
| 2.4.4.2 Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) | 42 |
| 2.4.4.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)..... | 42 |
| 2.4.4.4 Beck-Depression-Inventar (BDI) | 43 |
| 2.4.4.5 PC-Erfahrungsfragebogen | 43 |
| | |
| 2.5 Statistik | 43 |

| | |
|---|-----------|
| 3. ERGEBNISSE..... | 44 |
| 3.1 Stichprobenbeschreibung | 44 |
| 3.1.1 Gruppenvergleich: Alter, Bildung, Sprache, Drogenkonsum..... | 44 |
| 3.1.2 Gruppenvergleich: Medikamenteneinnahme, psychische/ZNS-Erkrankungen..... | 45 |
| 3.1.3 Auswertung der Fragebögen: ESS, PSQI, BDI und PC-Fragebogen | 47 |
| 3.2 Ergebnisse der Polysomnographie | 50 |
| 3.2.1 Gruppenvergleich der Schlafparameter | 50 |
| 3.2.2 Gruppenvergleich der respiratorischen Ereignisse | 51 |
| 3.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung..... | 53 |
| 3.3.1 Gruppenvergleich der Ergebnisse des Virtual Water Maze | 53 |
| 3.3.2 Zusammenhänge: Ergebnisse des Virtual Water Maze und Schlafparameter | 55 |
| 3.3.3 Zusammenhänge: Ergebnisse des Virtual Water Maze und PC-Erfahrung..... | 57 |
| 3.3.4 Gruppenvergleich der Ergebnisse des Zahlennachsprechens | 57 |
| 3.3.5 Zusammenhänge: Ergebnisse des Virtual Water Maze und Zahlennachsprechen | 58 |
| 3.3.6 Gruppenvergleich der Ergebnisse der Wortliste..... | 59 |
| 3.3.7 Zusammenhänge: Ergebnisse Wortliste mit Schlafparametern/Zahlennachsprechen | 62 |
| 3.3.8 Gruppenvergleich der Ergebnisse des Spiegelzeichnens..... | 65 |
| 3.3.9 Zusammenhänge: Ergebnisse Spiegelzeichnen mit Schlafparametern/ Zahlennachsprechen | 69 |
| 4. DISKUSSION..... | 73 |
| 4.1 Vergleich des räumlichen Gedächtnisses zwischen OSAS-Gruppe/Kontrollgruppe..... | 74 |
| 4.2 Vergleich der Konzentration und des Arbeitsgedächtnisses zwischen OSAS- Gruppe/Kontrollgruppe..... | 80 |
| 4.3 Vergleich des deklarativen Gedächtnisses zwischen OSAS-Gruppe/Kontrollgruppe..... | 82 |
| 4.4 Vergleich des prozeduralen Gedächtnisses zwischen OSAS-Gruppe/Kontrollgruppe ... | 85 |
| 4.5 Versuchspersonen und Patientenkollektiv..... | 88 |
| 4.5.1 Einfluss der Bildung..... | 89 |
| 4.5.2 Einflüsse von Medikamenteneinnahme und Erkrankungen | 89 |
| 4.5.3 Ergebnisse der Fragebögen BDI, ESS, PSQI und PC-Fragebogen | 91 |
| 4.5.4 Statistische Limitationen | 92 |
| 4.6 Schlafparameter im Gruppenvergleich..... | 92 |
| 4.7 Fazit und Ausblick..... | 94 |

| | |
|---------------------------------|------------|
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 95 |
| 6. LITERATUR..... | 97 |
| 7. ANHANG | 107 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| AASM..... | American Academy of Sleep Medicine |
| AHI..... | Apnoe-Hypopnoe-Index |
| AI..... | Arousal-Index |
| BDI..... | Beck-Depression-Inventar |
| BMI..... | Body-Mass-Index |
| COPD..... | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| EEG..... | Elektroenzephalogramm |
| EMG..... | Elektromyogramm |
| EOG..... | Elektrookulografie |
| ESS..... | Epworth Sleepiness Scale |
| HAWIE-R..... | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene |
| Hz..... | Hertz |
| ICSD 2..... | International Classification of Sleep Disorders |
| KG..... | Kontrollgruppe |
| M. | Musculus |
| MTT..... | Mirror Tracing Task |
| ODI..... | Oxygen-Desaturation-Index |
| OSAS..... | Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom |
| PLM..... | Periodic Limb Movement |
| PSQI..... | Pittsburgh Schlafqualitätsindex |
| REM-Schlaf..... | Rapid-Eye-Movement-Schlaf |
| RERA..... | Respiratory Event related Arousal/ respiratorisches Arousal |
| SBAS..... | Schlafbezogene Atmungsstörungen |
| SE..... | Sleep Efficiency |
| SWS..... | Slow Wave Sleep |
| TIB..... | Total Time in Bed |
| TST..... | Total Sleep Time |
| UPPP..... | Uvulo-Palato-Pharyngo-Plastie |
| VLMT..... | Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest |
| VWM..... | Virtual Water Maze |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: Schlafableitung nach Rechtschaffen und Kales..... | 2 |
| Abb. 2: Schlafstadien..... | 3 |
| Abb. 3: Hypnogramm..... | 5 |
| Abb. 4: Einteilung der Schlafstörungen..... | 7 |
| Abb. 5: Einteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen..... | 8 |
| Abb. 6: Anatomie des Pharynx..... | 9 |
| Abb. 7: Obstruktive Apnoe..... | 13 |
| Abb. 8: Diagnostische Kriterien des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms..... | 14 |
| Abb. 9: Taxonomie der Gedächtnissysteme nach Squire und Zola..... | 17 |
| Abb.10: Anatomie des Hippocampus..... | 18 |
| Abb.11: Aufbau der virtuellen Insel des Virtual Water Maze..... | 33 |
| Abb.12: Schematische Anordnung der Landmarken des Virtual Water Maze..... | 34 |
| Abb.13: Abendliche Lerndurchgänge des Virtual Water Maze..... | 34 |
| Abb.14: Morgendliche Lerndurchgänge des Virtual Water Maze..... | 35 |
| Abb.15: Testfiguren des Spiegelzeichnens..... | 41 |
| Abb.16: Häufigkeitsverteilung der Medikamenteneinnahme..... | 46 |
| Abb.17: Neurologische/psychiatrische Vorerkrankungen..... | 46 |
| Abb.18: Ergebnisse der Epworth Sleepiness Scale..... | 47 |
| Abb.19: Summenscore des Pittsburgh Schlafqualitätsindex..... | 48 |
| Abb.20: Unterskalen des Pittsburgh Schlafqualitätsindex..... | 48 |
| Abb.21: Ergebnisse des Beck-Depression-Inventars..... | 49 |
| Abb.22: Learning Index und Memory Index des Virtual Water Maze..... | 53 |
| Abb.23: Reversal Index (Pfadlänge und Zeit) des Virtual Water Maze..... | 54 |
| Abb.24: Extinction Koeffizient des Virtual Water Maze..... | 55 |
| Abb.25: Learning Index der Wortliste..... | 60 |
| Abb.26: Memory Index der Wortliste..... | 61 |
| Abb.27: Korrigierte Wiedererkennungleistung der Wortliste..... | 62 |
| Abb.28: Ergebnisse erster Durchgang des Spiegelzeichnens (Zeit und Fehler)..... | 66 |
| Abb.29: Learning Index (Zeit und Fehler) des Spiegelzeichnens..... | 67 |
| Abb.30: Memory Index (Zeit und Fehler) des Spiegelzeichnens..... | 68 |
| Abb.31: Morgendliches Wiedererlernen des Spiegelzeichnens..... | 69 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Erfassung der Bildungsjahre..... | 42 |
| Tabelle 2: Vergleich der Bildung..... | 45 |
| Tabelle 3: Ergebnisse des PC-Fragebogens..... | 50 |
| Tabelle 4: Vergleich der Schlafparameter..... | 51 |
| Tabelle 5: Zusammenhänge Schlafparameter und Ergebnisse des VWM..... | 56 |
| Tabelle 6: Ergebnisse des Zahlennachsprechens..... | 58 |
| Tabelle 7: Zusammenhänge Zahlennachsprechen und Ergebnisse des VWM..... | 59 |
| Tabelle 8: Zusammenhänge Schlafparameter und Ergebnisse der Wortliste..... | 63 |
| Tabelle 9: Zusammenhänge Zahlennachsprechen und Ergebnisse der Wortliste... | 64 |
| Tabelle 10: Zusammenhänge Schlafparameter und Spiegelzeichen..... | 70 |
| Tabelle 11: Zusammenhänge Zahlennachsprechen und Spiegelzeichen..... | 72 |

1. Einleitung

Die Rolle des Schlafes auf die Gedächtnisbildung ist seit Entdeckung der unterschiedlichen Schlafstadien zunehmend Gegenstand der Forschung. Eine systematische Untersuchung der Auswirkung ungesunden Schlafes auf die Gedächtnisleistung bei Patienten mit Schlafstörungen ist zum Zeitpunkt der Planung dieser Arbeit noch selten erfolgt. Studien, die kognitive Dysfunktionen bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom nachweisen, betrachteten die Lernprozesse vor allem während der Wachphasen des Tages (Findley et al., 1986; Naegele et al., 1995; Naegele et al., 2006; Quan et al., 2006; Saunamaki et al., 2009). Im Gegensatz zu diesen Arbeiten untersuchten wir sowohl die abendliche Lernleistung als auch die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung über Nacht, indem wir die morgendliche Lernleistung mit der abendlichen verglichen. Ziel unserer Studie war die Evaluation, ob Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom eine schlechtere schlafabhängige Gedächtnisleistung im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen aufweisen.

Die Einleitung gibt einen Überblick über den theoretischen Hintergrund mit den Themen Schlaf, das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom, das Gedächtnis sowie der Einfluss des Schlafes auf die Gedächtnisbildung. Anschließend werden die Fragestellung sowie die Hypothesen dieser Arbeit dargestellt.

1.1 Schlaf

Das Phänomen Schlaf fasziniert seit jeher die Menschen. Der Zustand des Schlafens ist gekennzeichnet durch ein vermindertes Bewusstsein sowie eine verringerte Reaktionsfähigkeit auf Umweltreize. Lange Zeit glaubte man, der Schlaf sei ein passiver und inaktiver Zustand (Stuck, 2009). Eine genauere wissenschaftliche Untersuchung des Schlafes wurde erst in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts durch die Erfindung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch den deutschen Wissenschaftler Hans Berger möglich (Berger, 1929). Er entwickelte eine Methode, um die elektrischen Aktivitäten der Großhirnrinde über die Ableitung von Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche aufzuzeichnen. Schließlich stellte Berger einen Zusammenhang zwischen der Schlaftiefe und den sich in der Frequenz zunehmend verlangsamenden Wellen im EEG her (Loomis et al., 1937). Mit der

Entdeckung des REM-Schlafes durch Aserinsky und Kleitmann, der demgegenüber durch eine vermehrte Hirnaktivität sowie typische Augenbewegungen gekennzeichnet war, gelang schließlich eine Einteilung des Schlafes in verschiedene Schlafstadien (Aserinsky & Kleitman, 1953). Damit konnte gezeigt werden, dass der Schlaf keineswegs einen rein passiven und inaktiven Zustand darstellt, sondern darunter vielmehr ein komplexes Geschehen mit unterschiedlichen Aufgaben zu verstehen ist. Die heutige Auswertung des Schlafes beruht grundlegend auf den 1968 veröffentlichten Standardkriterien zur Einteilung der Schlafstadien von Rechtschaffen und Kales (Kales & Rechtschaffen, 1968). Als Untersuchungsmethoden definierten sie bestimmte Biosignale des Körpers. Dazu gehörten neben dem Elektroenzephalogramm (EEG), ein Elektrookulogramm (EOG), das die Augenbewegungen aufzeichnet, sowie ein Elektromyogramm (EMG), das den Tonus der Muskulatur am Kinn ableitet (siehe Abb.1).

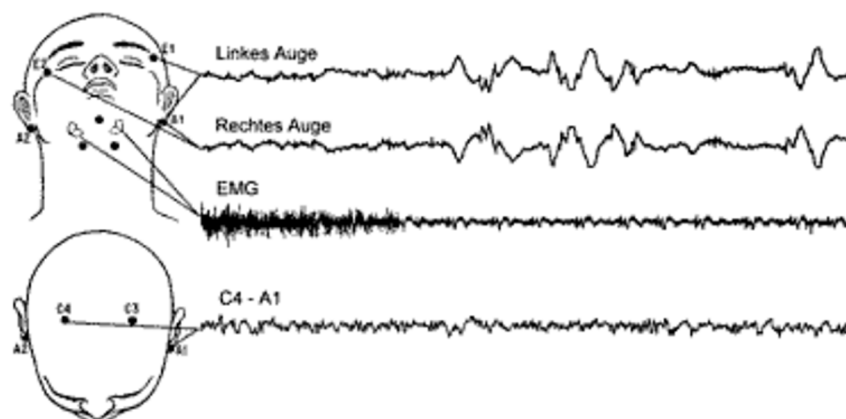


Abbildung 1: Schlafableitung nach Rechtschaffen und Kales. Position der Elektroden zur Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG), Elektrookulogramms (EOG) und Elektromyogramms (EMG). Aus Rechtschaffen & Kales, 1968.

Aufbauend auf diesen Kriterien wurden 2007 die aktuellen Richtlinien durch die „American Association of Sleep Medicine“, kurz AASM, entwickelt (Iber C, 2007), nach denen die Schlafauswertung in der heutigen Schlafmedizin standardmäßig erfolgt. Demnach wird der Schlaf in fünf verschiedene Schlafstadien eingeteilt, die sowohl bei gesunden Schläfern als auch bei Schlafgestörten in jeweils unterschiedlicher Ausprägung auftreten (siehe Abb. 2). Dazu gehören der Wachzustand, die Schlafstadien N1, N2 und N3 sowie der REM-Schlaf (Stuck, 2009). Im Folgenden werden diese Stadien näher erläutert.

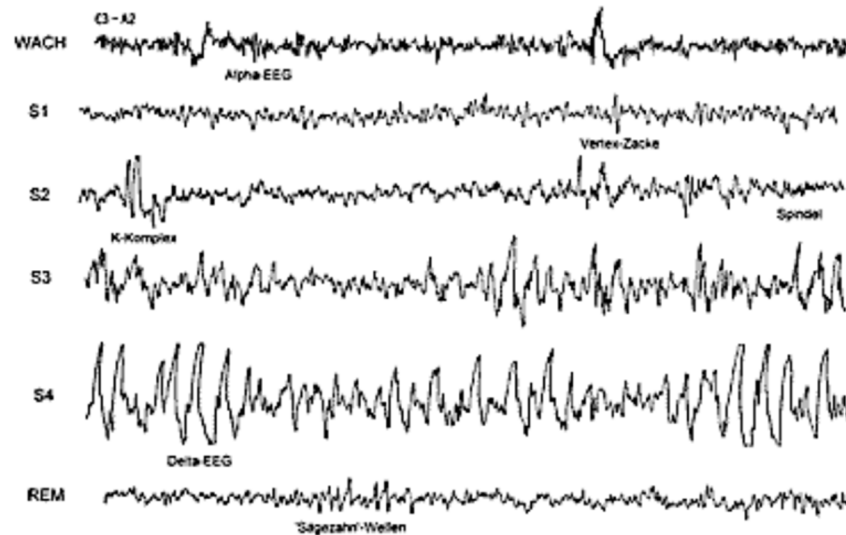


Abbildung 2: Übersicht der Schlafstadien aus Rechtschaffen und Kales 1968. Erkennbar sind die Veränderungen der Frequenzen und Amplituden der unterschiedlichen Schlafstadien. S1 entspricht dem N1-Stadium, S2 dem Stadium N2 mit K-Komplexen und Schlafspindeln. S3 und S4 entsprechen dem Tiefschlafstadium N3 mit entsprechenden Delta-Wellen. Ganz unten ist das EEG im REM-Schlaf abgebildet.

1.1.1 Charakterisierung der Schlafstadien nach AASM 2007

Im Wachzustand lassen sich zwei Zustände der Hirnaktivität anhand des EEGs unterscheiden. Im entspannten Zustand mit geschlossenen Augen herrschen sog. Alpha-Wellen mit einer Frequenz von 8 - 13 Hz vor. Werden die Augen geöffnet oder findet ein vermehrtes Nachdenken z.B. im Rahmen einer Rechenaufgabe statt, kommt es zur sog. Alphablockade, bei der der Alpha-Rhythmus verschwindet und von schnellen unregelmäßigen kleinen Beta-Wellen (14 - 30 Hz) mit niedriger Amplitude abgelöst wird. Im EOG sind währenddessen unregelmäßige Augenbewegungen nachweisbar, während der Muskeltonus im EMG kräftig ausgeprägt sein kann.

Insgesamt macht das Wachstadium bei gesunden Schläfern weniger als 5 % der Gesamtschlafdauer aus, wobei aber während des Schlafes häufig Minuten andauernde kurze Aufwachphasen nachweisbar sind. Diese gehören physiologisch zum Schlafrhythmus und können am nächsten Morgen oft nicht erinnert werden.

Nach einigen Minuten erfolgt bei den meisten Schläfern der Wechsel in das Schlafstadium N1, das als Übergang zwischen Wachen und Schlafen gilt. Die Aufnahmebereitschaft sinkt und Umweltreize werden weniger wahrgenommen, gleichzeitig schwindet das Bewusstsein. Die Alpha-Aktivität wird durch allmählich kleiner und langsamer werdende Theta-Wellen (4 - 7 Hz) ersetzt, die dieses Stadium im EEG bestimmen. Im EOG werden für das Einschlafen typische pendelförmige,

rollende Augenbewegungen sichtbar. Der Muskeltonus sowie die Herzfrequenz und der Blutdruck sinken.

Im darauffolgenden Stadium N2 zeigen sich die charakteristischen Schlafspindeln und K-Komplexe, bei deren Auftreten die Person definitionsgemäß als eingeschlafen gilt (siehe Abb. 2). Unter Schlafspindeln versteht man dabei Wellen mit größerer Amplitude und einer Frequenz von 12 - 14 Hz, die sporadisch auftreten und die nicht länger als 3 Sekunden dauern (meistens deutlich kürzer). K-Komplexe sind rasche, vereinzelt auftretende Ausschläge der Hirnaktivität mit hoher Amplitude (125 - 150 μ V) und langsamer Frequenz (1 - 2 Hz). Im Stadium N2 verlangsamt sich bei etwas erhöhter Amplitude und einer vorherrschenden Theta-Aktivität (4 - 8 Hz) zunehmend die Frequenz. Der Muskeltonus im EMG reduziert sich weiterhin. Zusammen nehmen die Stadien N1 und N2 etwa 50 - 60 % der Gesamtschlafzeit ein.

Das sich anschließende Stadium N3 gilt schließlich als Tiefschlaf und wird auch als „Langsamer-Wellen-Schlaf“ (Slow Wave Sleep/ SWS) bezeichnet. Charakteristischerweise sind im EEG langsame Delta-Wellen mit einer Frequenz von 1 - 4 Hz und einer Amplitude von größer als 75 μ V zu beobachten. Augenbewegungen sind im Tiefschlaf kaum nachweisbar. Vegetative Parameter wie die Herzfrequenz und die Atmung sind verlangsamt, der Blutdruck gesenkt, wobei die Weckschwelle erhöht ist. In solchen Tiefschlafphasen verbringen wir etwa 20 % der Gesamtschlafdauer.

Die Schlafstadien N1 bis N3 werden als Non-REM-Schlaf oder orthodoxer Schlaf bezeichnet - in Abgrenzung zu dem fünften Schlafstadium, dem sog. „Rapid-Eye-Movement Sleep“ (REM-Schlaf). Ihre Bezeichnung erhielt diese Schlafphase durch die im EOG registrierbaren, schnellen ungerichteten Augenbewegungen. Die Hirnströme erinnern mit ihrer hohen Frequenz und niedriger Amplitude eher an ein EEG im Wachzustand, weshalb der REM-Schlaf auch als paradoxer Schlaf bezeichnet wird. Gleichzeitig erhöhen sich die Herzfrequenz sowie der Blutdruck, die Atmung ist gesteigert. Im EMG fällt ein fast erloschener Muskeltonus auf.

Bekannt wurde der REM-Schlaf vor allem durch das intensive Traumerleben, von dem die Versuchspersonen berichten, wenn sie in dieser Phase geweckt werden. Lange Zeit galt er deswegen als Traumschlaf, obwohl nach neueren Erkenntnissen auch in anderen Schlafstadien geträumt wird. Der Anteil von REM-Schlaf an der Gesamtschlafdauer variiert im Laufe des Lebens sehr stark. Bei einem Säugling und Kleinkind ist er noch deutlich höher als im Erwachsenenalter. Mit zunehmendem Alter nimmt er relativ ab und macht im hohen Alter etwa 25 % der Schlafdauer aus.

1.1.2 Aufbau des Schlafprofils

Die bereits beschriebenen Schlafstadien laufen Nacht für Nacht bei gesunden Schläfern in der genannten Reihenfolge ab. Das heißt, beim Einschlafen findet zunächst oberflächlicher Schlaf (N1) statt, der in stabilen Schlaf (N2) übergeht. Schließlich erreicht man den Tiefschlaf (N3), der dann in REM-Schlaf wechselt (siehe Abb. 3). Diese Abfolge wird auch als Schlafzyklus bezeichnet, der ca. 90 bis 100 Minuten dauert und sich im Laufe der Schlafperiode vier bis fünf Mal wiederholt (Herold, 2014). Dabei nimmt der Anteil des Tiefschlafes zum Morgen hin kontinuierlich ab, während der REM-Schlafanteil sich zunehmend steigert (Patel & Araujo, 2018). Gleichzeitig sinkt die Weckschwelle, die Körpertemperatur steigt und Stresshormone werden ausgeschüttet, um den Körper wieder auf das Aufwachen vorzubereiten.

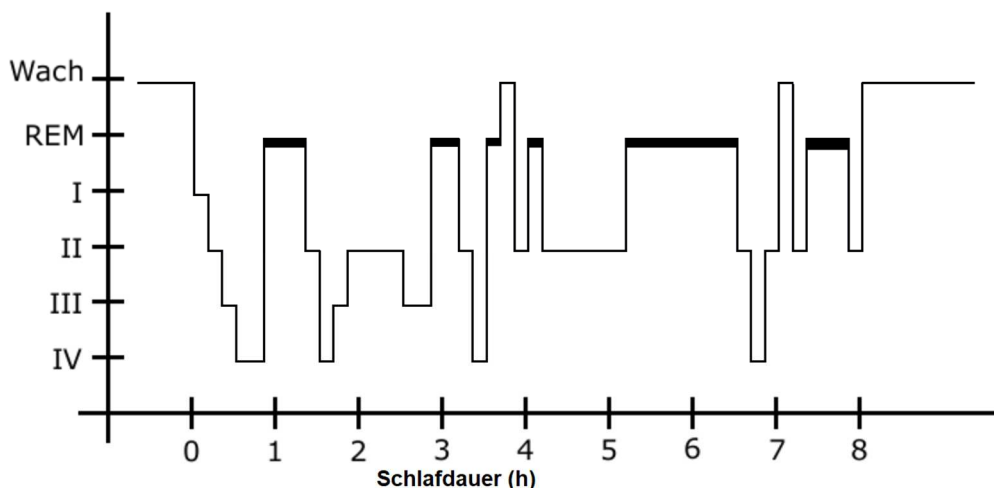


Abbildung 3: Hypnogramm mit Abfolge der Schlafstadien bei einem gesunden Erwachsenen im Laufe des Nachtschlafes. Links sind die Schlafstadien aufgetragen: Wachstadium, REM-Schlaf, flacher Schlaf (Stadium I und II) bis Tiefschlaf (III und IV). Unten wird die Schlafdauer in Stunden dargestellt. Zum Beginn der Nacht dominieren tiefe Schlafstadien. Zum Ende hin tritt häufiger REM-Schlaf auf.

Die Gesamtschlafdauer ist interindividuell sehr verschieden. Während sie bei Säuglingen bis zu 18 Stunden täglich betragen kann, reduziert sie sich bis ins Erwachsenenalter auf einen Zeitraum von vier bis zwölf Stunden. Durchschnittlich schlafen Erwachsene zwischen 7 und 8 Stunden täglich (Step toe et al., 2006). Im Alter nimmt die Gesamtschlafzeit weiterhin ab.

1.1.3 Funktionen des Schlafes

Für die physiologische Funktion des Schlafes gibt es viele Erklärungsansätze. Die lang vorherrschende Überzeugung, der Schlaf sei ein rein passiver Vorgang, ist aber seit der modernen Schlafforschung längst überholt. Trotzdem muss weiterhin geklärt werden, welche spezifischen Aufgaben der Schlaf erfüllt. Anhand der bisherigen Erkenntnisse kristallisieren sich vier Theorien über die Funktion des Schlafes heraus.

Schlaf als schützende Funktion

Im Laufe der Evolution mussten sich alle Lebewesen auf der Erde dem Tag-Nacht-Rhythmus anpassen. Mit Einbruch der Dunkelheit erhöhten sich die Gefahren für unsere Vorfahren, weshalb es für sie sicherer war, sich in einer geschützten Umgebung schlafend aufzuhalten. Dies erhöhte ihre Chance zu überleben (Myers, 2008).

Schlaf als Erholungsphase

Nach längerem Schlafentzug nimmt der Drang zum Schlafen stetig zu und es verlängert sich die Länge der anschließenden Schlafphase, um das Schlafdefizit wieder auszugleichen (Stuck, 2009). Gleichzeitig fühlen wir uns nach einer ausreichend langen Schlafphase wieder erholt und ausgeruht. Auch die Organe scheinen den Schlaf als Erholungsphase zu brauchen. Im Gehirngewebe können neurotoxische Substanzen, die während der verstärkten Stoffwechselaktivität im Laufe des Tages entstanden sind, abgebaut und Reparationsprozesse eingeleitet werden (Myers, 2008). Zum anderen deutet darauf auch die überwiegende Aktivität des Parasympathikus hin, der zur Absenkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Körpertemperatur sowie zu einer Verlangsamung der Atmung und zur Entspannung der Muskulatur führt (Deetjen P., 2005). Gleichzeitig sinkt durch das Absenken der Körpertemperatur im Schlaf der Energieverbrauch des Körpers um ca. 10 %. Wichtig scheint der Schlaf außerdem für die Funktion des Immunsystems zu sein. Studien mit Versuchstieren zeigen, dass Schlafdeprivation zu einer Veränderung der Immunparameter mit erhöhter Anfälligkeit für Infekte führt (Zager et al., 2007).

Schlaf als Unterstützung des Wachstums

In den ersten Lebenswochen scheint der Schlaf, insbesondere der REM-Schlaf, für die individuelle Entwicklung und die Ausdifferenzierung des Gehirns von Neugeborenen von großer Bedeutung zu sein, wofür ein stark erhöhter REM-Schlaf-Anteil am

Gesamtschlaf Neugeborener spricht (Deetjen P., 2005). Zum anderen werden direkt nach dem Einschlafen Wachstumshormone ausgeschüttet.

Schlaf zur Gedächtnisbildung

Anfang des 20. Jahrhunderts stellten Jenkins und Dallenbach fest, dass gelernte Inhalte nach einer Schlafphase besser behalten werden als nach einer gleichlangen Wachphase (Jenkins & Dallenbach, 1924). Neuere Studien, die mit Hilfe der funktionellen Bildgebung die Hirnaktivität während des Schlafes untersuchten, zeigten ebenfalls, dass beim Lernen aktivierte Hirnareale abermals im Schlaf aktiviert wurden (Maquet et al., 2000). Diese Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass neuronale Prozesse zur Bildung von Gedächtnisinhalten auf unterschiedliche Weise schlafabhängig ablaufen. Im Kapitel Schlaf und Gedächtnis (siehe Kapitel 1.4) wird auf dieses Thema näher eingegangen.

1.2 Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Die derzeit bekannten Schlafstörungen werden von der „American Academy of Sleep Medicine“ (AASM) anhand der „International Classification of Sleep Disorders“ (ICSD 3) aus dem Jahre 2014 in acht unterschiedliche Kategorien eingeteilt (siehe Abb. 4).

| Einteilung der Schlafstörungen nach ICSD-3 |
|--|
| 1. Insomnie |
| 2. schlafbezogene Atmungsstörungen |
| 3. Hypersomnie zentralen Ursprungs |
| 4. Störung der zirkadianen Rhythmik |
| 5. Parasomnien |
| 6. schlafbezogene Bewegungsstörungen |
| 7. einzelne Symptome, Normvarianten, ungelöste Fragestellungen |
| 8. andere Schlafstörungen |

Abbildung 4: Einteilung der Schlafstörungen nach ICSD-3; diese unterscheidet acht verschiedene Schlafstörungen (American Academy of Sleep, 2014).

Die Gruppe 2 dieser Einteilung beinhaltet die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS), die in zwei Untergruppen gegliedert werden: Zum einen gibt es die SBAS mit Obstruktion, in die sich das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) einordnen lässt. Dem gegenüber stehen die SBAS ohne Obstruktion, zu denen das Zentrale

Schlafapnoe-Syndrom und die Hypoventilations- und Hypoxämiesyndrome gehören (siehe Abb. 5).

Einteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) gemäß ICSD-3

1. SBAS ohne Obstruktion
 - Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
 - Hypoventilations- und Hypoxämiesyndrome
2. SBAS mit Obstruktion
 - Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)

Abbildung 5: Einteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) gemäß ICSD-3, nach Herold, 2014.

1.2.1 Definition

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist durch einen teilweisen bis hin zu einem kompletten Kollaps der oberen Luftwege während des Schlafes gekennzeichnet (Iber C, 2007). Das führt zu Atempausen, den sog. Apnoen und Hypopnoen, die eine Sauerstoffentsättigung des Blutes zur Folge haben. Diese Entsättigungen bewirken schließlich Weckreaktionen des Körpers, sog. Arousals, die die Schlafqualität verringern und zu einer typischen klinischen Symptomatik mit Tagesschläfrigkeit des Patienten führen. Im Gegensatz zum obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom, bei dem es zu einer typischen klinischen Tagessymptomatik kommt, fehlt diese bei der obstruktiven Schlafapnoe, bei der sich vor allem ausschließlich respiratorische Ereignisse im Schlaf zeigen. Im Folgenden wird auf die Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik und Therapie des OSAS eingegangen.

1.2.2 Epidemiologie

Das OSAS tritt mit einer Häufigkeit von 2 bis 4 % vor allem alters- und geschlechtsabhängig sowie familiär gehäuft auf (W. Lee et al., 2008). Besonders betroffen sind adipöse Männer im Alter zwischen 50 und 60 Jahren sowie Frauen nach der Menopause (Orth et al., 2007). Andere Risikofaktoren sind Alkoholkonsum und sedierende Medikamente (R. Schulz et al., 2006). Die Ätiologie stellt sich multifaktoriell dar. Ursachen für die Erkrankung sind bei adipösen Patienten häufig eine Fetteinlagerung im Pharynxbereich, ein verkürzter dicker Hals oder eine Makroglossie. Schlanke Patienten prädisponieren vor allem kraniofasziale anatomische

Abnormitäten wie z.B. eine Retrognathie, nasale Obstruktionen, z.B. eine Septumdeviation oder Muschelhyperplasie. Seltene Ursachen für ein OSAS sind systemische Grunderkrankungen wie z.B. die Hypothyreose mit einer damit einhergehenden Ödemneigung. Im Kindesalter kann ein OSAS aufgrund einer Tonsillenhyperplasie auftreten.

1.2.3 Pathogenese

Das Einatmen von sauerstoffhaltiger Luft wird durch die aktive Ausdehnung des Thorax erreicht. Dadurch entsteht ein Unterdruck, der die Luft in die Lunge einströmen lässt (Deetjen P., 2005). Rigide Strukturen stabilisieren besonders die Bereiche in den oberen (Nasenrachenraum) und unteren (Luftröhre, Bronchien) luftleitenden anatomischen Strukturen und wirken dem Unterdruck beim Einatmen entgegen.

Im Gegensatz dazu wird der Pharynxbereich zwischen Choana und Trachea (siehe Abb. 6) nur durch muskuläre Strukturen gebildet, da er wichtige Aufgaben für die Sprachbildung besitzt, was eine gewisse Flexibilität dieser Bereiche voraussetzt (Stuck, 2009).

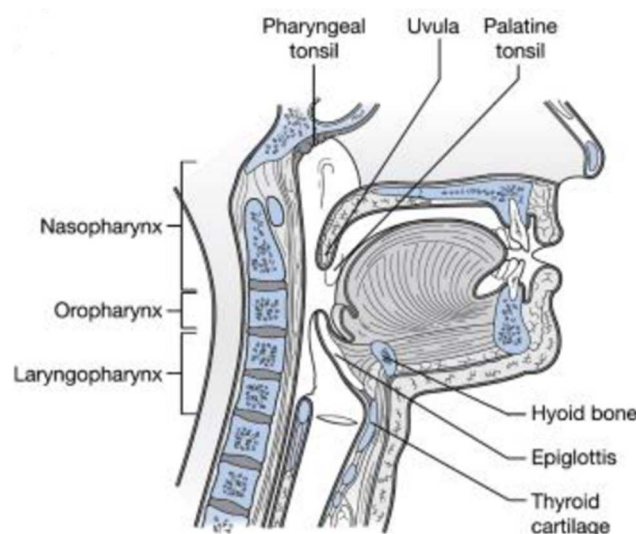


Abbildung 6: Einteilung des Pharynx. Der vor allem aus muskulären Strukturen bestehende Pharynx teilt sich zwischen dem knöchernen Nasenrachenraum, der im Bereich der pharyngealen Tonsille endet, und der Trachea, deren Anfang die Epiglottis bildet, in den Naso-, Oro- und Laryngopharynx. Aus (Matsuo & Palmer, 2008).

Vermindert sich der Muskeltonus in diesem Abschnitt, was besonders im REM-Schlaf geschieht, kommt es dort über den Bernoulli-Effekt zur Einengung mit anschließender Erhöhung des Atemwiderstandes. Dies hat schließlich eine Vibrationsbildung der Pharynxwände zur Folge, die als Schnarchen wahrgenommen wird. Werden die

Atemwege weiter verlegt, kommt es zu dessen kompletten Verschluss, d.h. zu einer obstruktiven Apnoe. Die Atemmuskulatur versucht gegen dieses Hindernis zu arbeiten und bleibt typischerweise aktiv. Da kein Transport von Atemluft mehr in die und aus der Lunge stattfinden kann, nimmt der Sauerstoffgehalt im Blut zeitlich verzögert ab (sog. Hypoxie), während der Kohlenstoffdioxidgehalt ansteigt (sog. Hyperkapnie) (Dempsey et al., 2010). Dieser Sauerstoffarmut versucht der Körper mit einer Sympathikusaktivierung entgegenzuwirken, wodurch eine Weckreaktion hervorgerufen wird. Sie wird auch Arousal genannt und geht mit einer Hyperventilation einher, um die Sauerstoffsättigung des Blutes wieder zu erhöhen. Daraus resultiert u.a. schließlich eine Fragmentierung der Schlafarchitektur mit einem erhöhten Leichtschlaf- und einem reduzierten Tiefschlafanteil.

1.2.4 Symptome

Das OSAS kann durch die Vielzahl der mit ihm einhergehenden Symptome zu einer ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität führen (Stuck, 2009). Die Symptome lassen sich in drei Gruppen einteilen:

1. unmittelbar schlafbezogene Symptome
2. Symptome durch nicht erholsamen Schlaf
3. sekundäre Symptome und Folgeerkrankungen

Unmittelbar schlafbezogene Symptome ereignen sich primär im Schlaf und werden häufig vom Bettpartner beobachtet. Darunter befinden sich Schlafunregelmäßigkeiten wie z.B. lautes Schnarchen, wahrnehmbare Atempausen oder auch nächtliche Angstzustände oder Schweißausbrüche. Typischerweise erwachen die Patienten ruckartig mit einem Gefühl der Atemnot. Häufig sind diese Episoden aber nur von kurzer Dauer und können am nächsten Morgen oft nicht mehr erinnert werden.

Das Leitsymptom des OSAS ist die Tagesschläfrigkeit, die sog. Hypersomnie. Darunter versteht man eine spontane Einschlafneigung während der Wachphasen z.B. im Kino, auf der Arbeit oder beim Autofahren, wodurch es beispielsweise zu einer erhöhten Unfallgefahr kommen kann (Orth et al., 2013; K. L. Ward et al., 2013; Garbarino, 2017). Ätiologisch muss von einer Multikausalität ausgegangen werden (Koehler et al., 2011). Zwei Faktoren scheinen dabei von besonderer Bedeutung zu sein. Ein wesentlicher Grund ist wahrscheinlich der nicht erholsame Schlaf durch die

Weckreaktionen, die zu einer Fragmentierung des Schlafprofils führen. Die Schlafqualität ist folglich durch das Nichterreichen der Tiefschlafphasen reduziert. Andererseits scheinen die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen im Blut und die Tiefe dieser sog. Desaturationen im Zusammenhang mit der Schwere der Tagesschläfrigkeit zu stehen (Jacobsen et al., 2013).

Das OSAS ist mit einer Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen wie Arterieller Hypertonie, Koronarer Herzerkrankung (Javadi et al., 2014), Herzinfarkten, Schlaganfällen und Herzrhythmusstörungen z.B. Vorhofflimmern, Sinusarrest und AV-Blöcken (R. Schulz et al., 2006) sowie mit metabolischen Störungen z.B. Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom (R. Schulz et al., 2008) assoziiert. Hierdurch ist die kardiovaskuläre Mortalität erhöht (Rasche et al., 2013).

Neben diesen spezifischen Symptomen treten häufig allgemeine Erscheinungen wie ein Kloßgefühl im Hals, ein sog. Globusgefühl, morgendliche Kopfschmerzen, eine Nykturie oder ein Libidoverlust sowie Potenzstörungen auf. Häufig geht das OSAS mit Depressionen (Harris et al., 2009; Lang et al., 2011) sowie Persönlichkeitsstörungen einher und erhöht das Risiko für eine dementielle Entwicklung (Yaffe et al., 2011). Außerdem sind bei OSAS-Patienten oft kognitive Defizite zu beobachten (Stranks & Crowe, 2016; Leng et al., 2017), worauf in Kapitel 1.3.12 näher eingegangen werden soll.

1.2.5 Diagnostik

Grundlegend für die Diagnose des OSAS ist die Anamnese und wenn möglich die Fremdanamnese über beobachtetes Schnarchen oder Atemaussetzer in der Nacht. Zur Erfassung der typischen Tagesschläfrigkeit wird die Epworth Sleepiness Scale (ESS) herangezogen. Danach folgen die körperliche Untersuchung und die Erfassung des Body-Mass-Index (BMI). Meist erfolgt zunächst ambulant ein Screening mit einem portablen Polygraphiegerät. Ergibt sich Hinweise auf ein OSAS, wird anschließend eine Polysomnographie im Schlaflabor durchgeführt, mit der alle relevanten Schlafparameter und respiratorischen Ereignisse aufgezeichnet werden und die Diagnose des OSAS gestellt wird.

1.2.6 Respiratorische Ereignisse

In das Spektrum der respiratorischen Ereignisse werden die folgenden drei Entitäten eingeordnet:

1. respiratorisches Arousal
2. Hypopnoe
3. obstruktive Apnoe

Respiratorisches Arousal = RERA

Unter einem Arousal versteht man eine abrupte Beschleunigung der EEG-Frequenz im Schlaf (Rodenbeck, 2013). Arousals können zu einer teilweisen oder vollständigen Weckreaktion führen und unterbrechen dadurch den Schlaf. Auslöser stellen u.a. intensive Traumerlebnisse, äußerer Lärm oder taktile Reize, aber auch Stoffwechselprozesse des Körpers dar.

Unter einem respiratorischen Arousal, auch „respiratory event related arousal“ (RERA) genannt, versteht man eine atemanstrengungsbedingte Weckreaktion im Schlaf. Es kommt durch Zunahme des Atemwegswiderstandes durch die Obstruktion zu einer sich steigernden inspiratorischen Atemarbeit mit zunehmendem Schnarchen und einer typischen Frequenzänderung im EEG. Durch die Erhöhung der Sympathikusaktivität steigen die Herzfrequenz und der Blutdruck an. Schließlich kommt es zum abrupten Ende des Arousals. Eine Entsättigung kann dabei nicht beobachtet werden. Diese Weckreaktion führt letztlich zur Reduktion des Tief- und des REM-Schlafes, weil durch sie die Schlafarchitektur immer wieder unterbrochen wird.

Hypopnoe

Eine unvollständige Verlegung der Atemwege wird Hypopnoe genannt. Charakteristisch dafür ist eine Verringerung des nasalen Flusses von mindestens 50 % für eine Dauer von mindestens 10 Sekunden (s), einschließlich eines Sauerstoffabfalles um mindestens 3 % oder alternativ die Begleitung eines terminalen Arousals (Rodenbeck, 2013). Definitionsgemäß liegt auch dann eine Hypopnoe vor, wenn eine Entsättigung von mindestens 4 % mit einer Verringerung des Atemstroms von mindestens 30 % auftritt.

Obstruktive Apnoe

Unter einer obstruktiven Apnoe versteht man ein vollständiges Sistieren des Atemflusses während des Schlafes für eine Dauer von mindestens 10 s (Stuck, 2009). Die Atemmuskulatur versucht gegen diesen Widerstand zu arbeiten, was in der

Thoraxdehnungsdruckkurve durch eine vermehrte Aktivität sichtbar wird (siehe Abb. 7).

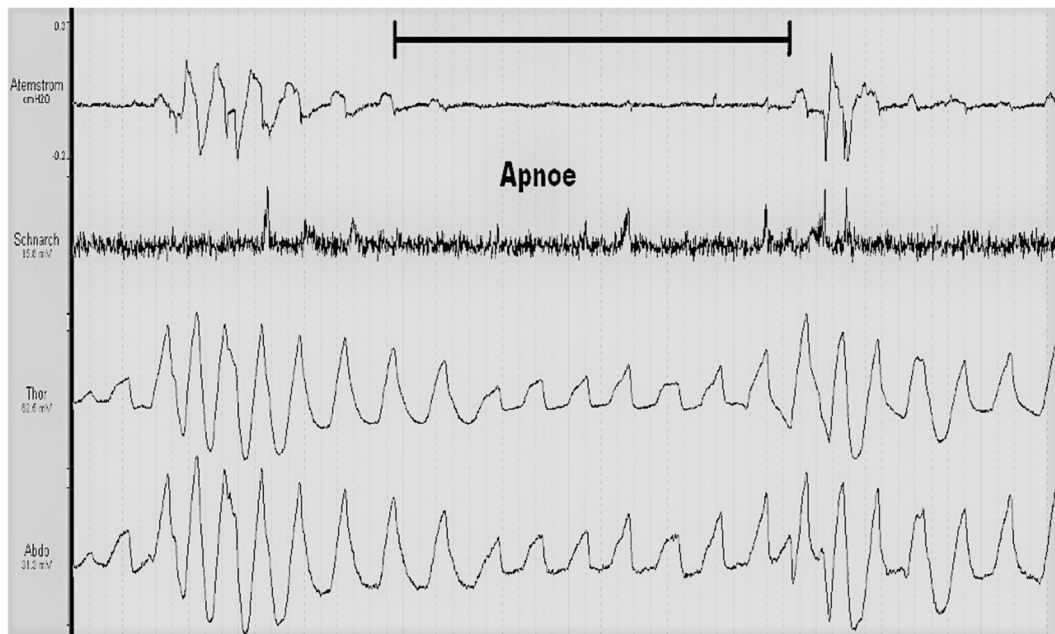


Abbildung 7: Polysomnographische Darstellung einer obstruktiven Apnoe mit typischerweise vollständigem Sistieren des Atemflusses über 10 Sekunden (oberste Kurve) und vermehrter Aktivität der Thorax- und Abdomendehnungskurve (untere beide Kurven). Die zweite stark gezackte Linie von oben zeigt Schnarchen an. Ausschnitt aus der Arbeit von Maurer (Maurer, 2008).

1.2.7 Einteilung des Schweregrades

Nach der Anzahl aller Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf in der Polysomnographie kann die Schwere des OSAS über den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) eingeschätzt werden. Ein leichtes OSAS liegt bei 5 - 15 Ereignissen/h Schlaf, ein mittleres bei 15 - 30, und ein schweres bei über 30 Ereignissen/h Schlaf vor. Allerdings ist eine Einschätzung des Schweregrades des OSAS ohne Beachtung der Symptomatik und nur über die Ermittlung des AHI als kritisch zu betrachten. Die AASM schlägt folgende in der Tabelle erfassten diagnostischen Kriterien des OSAS vor (siehe Abb. 8).

Diagnostische Kriterien des OSAS, gemäß der AASM (Auszüge)

mind. einer der folgenden Punkte trifft zu:

- Tagesschläfrigkeit und unerwünschte Schlafphasen in der Wachphase; nicht erholsamer Schlaf
- Erwachen mit Schnappen nach Luft/Erstickungsanfällen
- berichtetes lautes Schnarchen/Atempausen durch Bettpartner

in der polysomnographischen Untersuchung:

- ≥ 5 respiratorische Ereignisse/h Schlaf (Apnoen/Hypopnoen/RERAs)
- die Erkrankung ist nicht besser durch eine andere internistische oder neurologische Krankheit oder Schlafstörung oder Substanz- und Medikamentenmissbrauch erklärbar

Abbildung 8: Diagnostische Kriterien des OSAS, gemäß der AASM in Auszügen.

1.2.8 Therapie des OSAS

Unbehandelt verfügt das OSAS über eine hohe Letalität, die sich vor allem auf die kardiovaskulären Folgeerkrankungen gründet (R. Schulz et al., 2006; Vasheghani-Farahani et al., 2018). Grundsätzlich ist die Indikation zur Therapie von drei Faktoren abhängig: der subjektiven Symptomatik des Patienten, dem Ausmaß der Atmungsstörung und den individuellen Komorbiditäten (Stuck, 2009). Grundlegend sind eine Gewichtsreduktion, Alkoholkarenz und Schlafhygiene mit dem Einhalten regelmäßiger Schlafgewohnheiten ratsam. Teilweise ist auch ein Schlafen in Seitenlage hilfreich, da durch die Rückenlage am häufigsten Apnoen begünstigt werden. Medikamentöse Strategien mit den Tonus der Rachenmuskulatur erhöhenden Substanzen zeigen jedoch bisher wenig erfolgreiche Ergebnisse (Mason et al., 2013). Den Standard der Behandlung stellt die nächtliche nichtinvasive Beatmungstherapie dar (Engleman et al., 1994). Dabei wird mit Hilfe eines Druckgenerators über eine Atemmaske ein kontinuierlicher positiver Überdruck, der sog. „CPAP“ (continuous positive airway pressure), im Rachenraum erzeugt, der eine pneumatische „Schienung“ bewirkt, die dem Bernoulli-Effekt entgegenwirkt. Zunächst erfolgt die schrittweise individuelle Anpassung des Beatmungsdruckes im Schlaflabor, bis bestmöglich keine respiratorischen Ereignisse oder Schnarchen mehr auftreten. Die CPAP-Beatmung konnte in Studien gute Therapieerfolge mit Besserung unter anderem der Tagesschläfrigkeit erbringen (N. S. Marshall et al., 2006; Kushida et al.,

2012), stellt allerdings keine kausale, sondern eine rein symptomatische Therapieform dar und muss deshalb regelmäßig fortgeführt werden (Stuck, 2009). Alternativ gibt es als Hilfsmittel progenerende Unterkieferschienen, die durch das Vorschieben des Unterkiefers die Rachenenge beseitigen sollen.

Als weitere Therapiemöglichkeit hat sich eine Vielzahl von chirurgisch operativen Verfahren entwickelt. Neben nasenchirurgischen Eingriffen zur Korrektur von Verengungen werden die Tonsillektomie bzw. Adenoidektomie bei Kindern und die Uvulo-Palato-Pharyngo-Plastie (UPPP) bei Erwachsenen durchgeführt. Bei der UPPP handelt es sich um eine Erweiterung der Pharynxenge durch die Straffung des weichen Gaumens und die schonende Resektion von Teilen des Gaumensegels. Leider sind diese Verfahren häufig wenig erfolgreich und es bleiben leichtere aber mit Beatmungstherapie zu behandelnde Reststadien eines OSAS bestehen. In jüngerer Zeit kommen zunehmend bariatrische Verfahren bei der Therapie der Adipositas zur Anwendung, die sich durch die Gewichtsreduktion auch positiv auf das OSAS auswirken.

1.3 Gedächtnis

“Das Gedächtnis ist die Schatzkammer und der Bewacher aller Dinge.” Cicero, römischer Philosoph

Ohne unser Gedächtnis wären wir Menschen nicht in der Lage, unser angesammeltes Wissen, unsere eigene Sprache, unsere persönlichen Lebenserfahrungen und vieles andere mehr zu erinnern oder motorische Fertigkeiten zu entwickeln. Erst das Gedächtnis bildet die Grundlage für unser Bewusstsein und Handeln sowie unsere Persönlichkeit.

Das Gedächtnis wird als die Fähigkeit, Informationen dauerhaft abzuspeichern und wieder abzurufen, verstanden (Myers, 2008). Dazu müssen die Informationen zunächst aufgenommen werden. Dieser Prozess wird Akquisition genannt und bedeutet, dass die Information als neuronale Spur ins Gehirn gelangt (Born et al., 2006). Anschließend werden die Informationen verarbeitet und enkodiert, d.h. mit bereits bestehenden kognitiven Strukturen verbunden und in neuronale Netzwerke gespeichert (Ahuja et al., 2018). Die darauf folgende Strukturierung und Verfestigung der Information wird Konsolidierung genannt. Zu einem späteren Zeitpunkt können die Inhalte dann wieder abgerufen werden (Rasch & Born, 2013).

Nach der Dauer der Informationsspeicherung lassen sich drei Gedächtnisformen ableiten (Atkinson & Shiffrin, 1968). Dazu gehören das sensorische Ultrakurzzeitgedächtnis, das Kurzzeitgedächtnis und das Langzeitgedächtnis.

1.3.1 Ultrakurzzeit-, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis

Unter dem sensorischen Ultrakurzzeitgedächtnis versteht man ein sehr kurzes Zwischenspeichern von wahrgenommenen visuellen oder auditiven Reizen für nur wenige Millisekunden bis Sekunden. Nur wichtige Reize werden weitergeleitet und in das Kurzzeitgedächtnis übertragen. Dort finden die bewusste Wahrnehmung und die Verarbeitung dieser Reize statt. Es kann bis zu sieben (plus/minus zwei) Bedeutungseinheiten für einige Minuten speichern (Miller, 1956). Nach neuerer Auffassung von Baddeley ist das Kurzzeitgedächtnis mit dem Arbeitsgedächtnis gleichzusetzen (Baddeley, 1992). Nach seiner Theorie werden die Informationen nicht nur vorübergehend behalten, sondern auch aktiv verarbeitet und mit bereits erlernten Inhalten des Langzeitgedächtnisses in Zusammenhang gebracht und bewertet. Nach Baddeleys Modell umfasst das Arbeitsgedächtnis außerdem eine sog. übergeordnete Zentrale Exekutive, die alle Informationen auf dem räumlich-visuellen Notizblock und in der phonologischen Schleife verarbeitet und überwacht.

1.3.2 Übertragung der Informationen ins Langzeitgedächtnis

Werden die Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis häufig genug wiederholt, d.h. konsolidiert, werden sie anschließend im Langzeitgedächtnis langfristig für Jahre bis Jahrzehnte gespeichert und für einen späteren Abruf bereitgehalten. Gleichzeitig können unwichtige Lerninhalte aber auch wieder überschrieben und vergessen werden (Rasch & Born, 2013).

Je nach Gedächtnisinhalt lässt sich das Langzeitgedächtnis („long term memory“) nach Squire und Zola in mehrere Unterformen einteilen (Squire & Zola, 1996). Demnach wird es in ein deklaratives explizites Wissensgedächtnis und ein nicht-deklaratives implizites Verhaltensgedächtnis unterteilt (siehe Abb. 9).

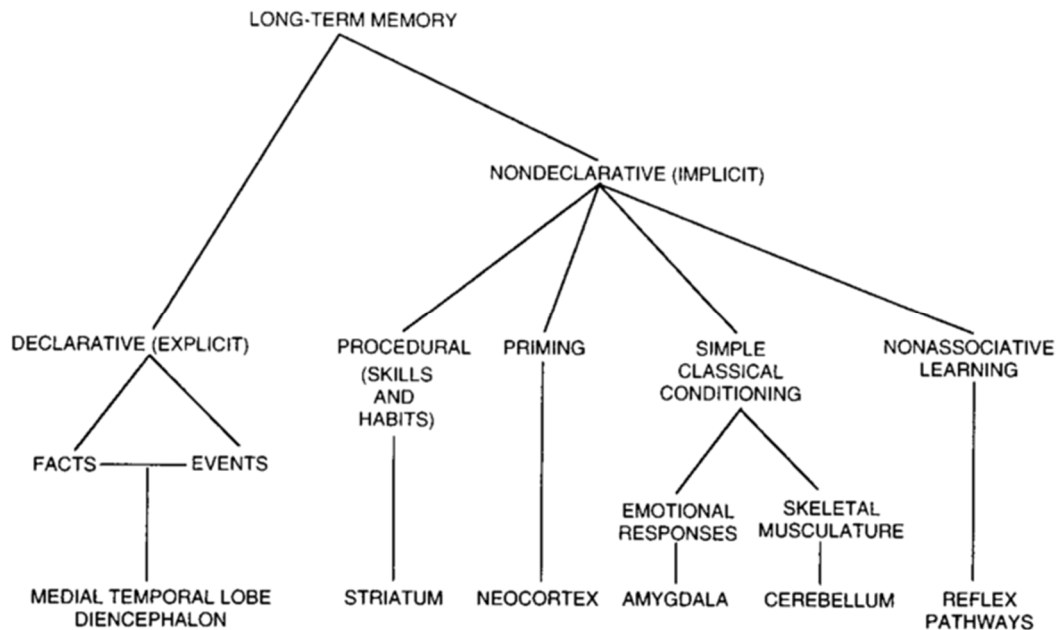


Abbildung 9: Klassifikationsschema nach Squire. Einteilung des Langzeitgedächtnisses in ein deklaratives (explizites) und nicht-deklaratives (implizites) Langzeitgedächtnis. Nach Squire & Zola, 1996.

1.3.3 Deklaratives explizites Wissensgedächtnis

Das deklarative Gedächtnis speichert Informationen, die bewusst (d.h. explizit) erinnert werden können, und bildet sich erst im Laufe der ersten Lebensjahre vollständig aus (Deetjen P., 2005). Es lässt sich unterteilen in ein semantisches Gedächtnis, das allgemeines Faktenwissen über die Welt speichert, und ein episodisches Gedächtnis, das persönliche Ereignisse und Erlebnisse aus dem eigenen Leben festhält (Tulving, 1985).

1.3.4 Nicht-deklaratives implizites Verhaltensgedächtnis

Unter dem nicht-deklarativen Gedächtnis versteht man alle Gedächtnisinhalte, die unbewusst (d.h. implizit) erlernt werden (Ahuja et al., 2018). Es entwickelt sich schon früh im Säuglingsalter. Dazu gehört neben der klassischen Konditionierung, dem assoziativen Lernen und dem Priming (Effekte von Erwartungen) vor allem das prozedurale Gedächtnis. In ihm sind motorische Fertigkeiten und Handlungsabläufe wie Gehen, Fahrrad- oder Autofahren gespeichert (Gabrieli, 1998). Der Lernerfolg beruht im Wesentlichen auf einer häufigen Wiederholung.

1.3.5 Orte des Gedächtnisses und der Hippocampus

Um den Ursprung des Gedächtnisses auf die Spur zu kommen, untersuchte man Patienten, die an einer Amnesie, d.h. einer Gedächtnislosigkeit, litten. Aufsehen erregte in den 1960er Jahren der Fall eines Patienten, bei dem beidseitig Bereiche des medialen Temporallappens entfernt wurden, um die im Rahmen seiner schweren Epilepsie auftretenden epileptischen Anfälle zu behandeln (Scoville & Milner, 1957). Dabei wurden neben anderen Strukturen auch große Teile des Hippocampus entfernt. Der Hippocampus, dessen Name sich von einer Seepferdchen-ähnlichen Struktur ableitet, ist Teil des Temporallappens und bilateral angelegt (siehe Abb. 10).

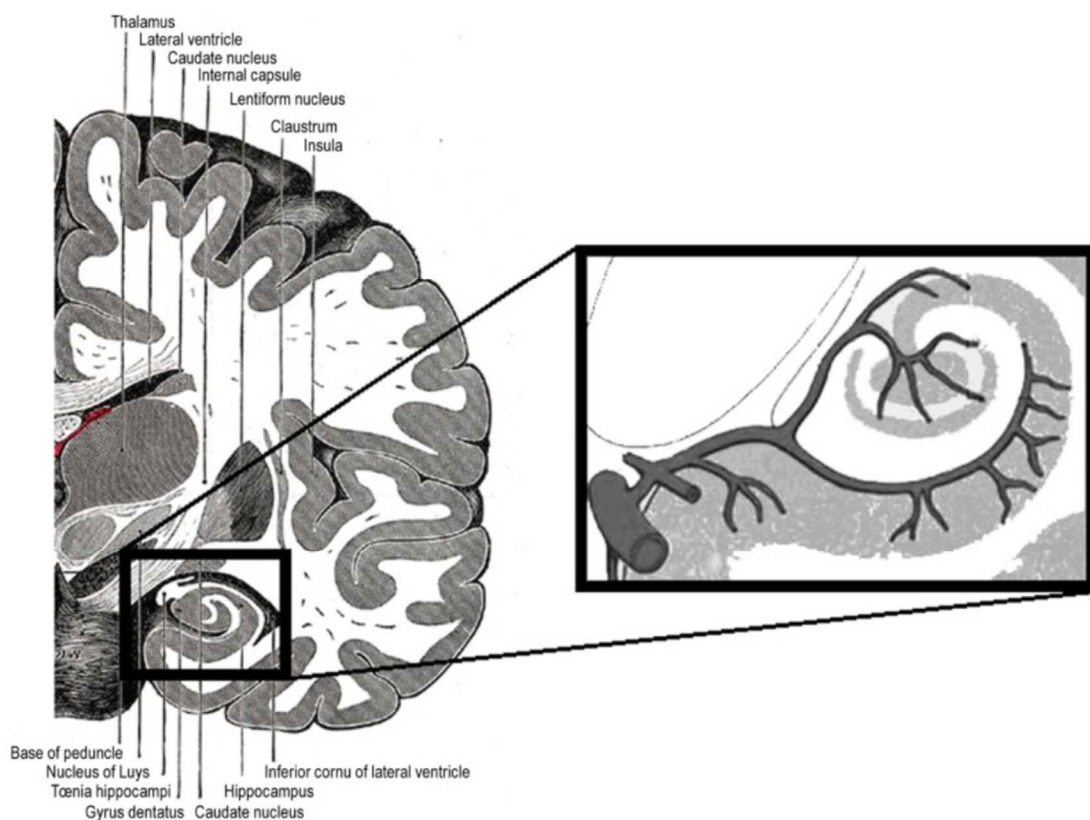


Abbildung 10: Lage des Hippocampus im Temporallappen des Gehirns (koronarer Schnitt). Rechts vergrößerte Darstellung mit der hippocampalen Arterie. Der Name des Hippocampus leitet sich von seiner Seepferdchen-ähnlichen Struktur ab. modifizierte Abbildung aus Gray's Anatomy 1918 (Della Marca et al., 2013).

Als Resultat litt der Patient nachfolgend an einer anterograden Amnesie, das heißt, dass er sich neue Informationen nicht mehr langfristig merken konnte. Erinnerungen an seine Vergangenheit blieben jedoch größtenteils erhalten. Das bedeutete, dass das Kurzzeitgedächtnis noch funktionierte, aber die neuen Inhalte nicht mehr ins Langzeitgedächtnis übertragen werden konnten. Neben der Erkenntnis, dass das

Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis unterschiedlich auf Hirnebene organisiert sein müssten, ergab sich die Schlussfolgerung, dass der Hippocampus nicht als alleiniger Speicherort des Gelernten angesehen werden kann. Es entstand die These, dass alle neuen Informationen den Hippocampus durchlaufen müssen, um anschließend dauerhaft in einer anderen Hirnregion gespeichert zu werden (Karnath H.O., 2012). Dies bestätigte eine Studie, die die Hirnaktivität von Patienten beim Schlafen nach dem Lernen einer Aufgabe mittels funktioneller Bildgebung aufzeichnete (Takashima et al., 2006). Es wurde beobachtet, dass anfangs vor allem die Hirnaktivität im Bereich des Hippocampus gesteigert war. Im Laufe der Zeit nahm diese schließlich ab und verschob sich zunehmend in ventral-mediale präfrontale Gebiete der Großhirnrinde. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Übertragung von Gedächtnisinhalten zwischen dem Hippocampus und dem Neocortex stattgefunden hatte.

Damit kommt dem Hippocampus eine wichtige, aber nur zeitlich begrenzte Rolle für die Gedächtnisbildung zu (Squire, 1992). Er wird vor allem für die Konsolidierung der Informationen benötigt, indem die Lerninhalte zwischengespeichert werden. Anschließend werden diese in das Langzeitgedächtnis übertragen, an dessen Bildung scheinbar vor allem der Neocortex eine wichtige Rolle spielt (Ahuja et al., 2018). Der Abruf erfolgt dann weitestgehend unabhängig vom Hippocampus. Dies erklärt, warum das Abrufen von gespeicherten Informationen aus dem Langzeitgedächtnis des Amnesie-Patienten nach der Entfernung der medialen Temporallappen größtenteils nicht beeinträchtigt war.

Interessant ist auch die Erkenntnis, dass diese Konsolidierungsprozesse vor allem im Schlaf durchlaufen werden (Born et al., 2006). Somit stellt der Schlaf einen wichtigen Faktor für die Gedächtnisbildung dar (siehe Kapitel 1.4).

Überraschenderweise war der bereits genannte Amnesie-Patient nach der operativen Entfernung des Hippocampus weiterhin in der Lage, motorische Fertigkeiten zu erlernen, das heißt, prozedurales nichtbewusstes Lernen konnte weiterhin unabhängig vom Hippocampus stattfinden. Prozedurales Lernen scheint neben dem Cortex insbesondere im Bereich des Kleinhirns sowie in den Basalganglien lokalisiert zu sein (Rasch & Born, 2013). In Studien kristallisierte sich heraus, dass vor allem deklaratives Lernen vom Hippocampus abhängig ist (Gais & Born, 2004).

Tierversuche bestätigen, dass nicht nur der Hippocampus allein, sondern auch die ihn umgebenden Bereiche des medialen Temporallappens wie der entorhinale, perirhinale und parahippocampale Cortex und das limbische System eine Rolle spielen (Squire et

al., 1992). Außerdem wurde eine Beziehung zwischen der Größe der Läsion und dem Ausmaß des Gedächtnisausfalls hergestellt.

1.3.6 Räumliches Gedächtnis

Das räumliche Gedächtnis ist ein Teil des menschlichen Gedächtnisses, das uns befähigt, uns in unserer Umwelt zurechtzufinden. Es bestimmt, wo wir uns befinden und wohin wir uns bewegen, indem es als Navigationssystem viele verschiedene Informationen miteinander verrechnet. Dieses komplexe Orientierungssystem ist notwendig, damit wir jeden Tag den Weg zur Arbeit und wieder nach Hause finden oder den nur kurzen Weg vom Wohnzimmer in die Küche nicht vergessen.

Dabei können grundlegend zwei unterschiedliche räumliche Orientierungssysteme unterschieden werden. Zum einen benutzen wir eine „egozentrische“ Orientierung, die auf der Position des Körpers im Raum beruht. Zum anderen verwenden wir eine „allozentrische“ räumliche Orientierungsstrategie, die über das Erfassen von Merkmalen oder Landmarken in der Umgebung funktioniert (Madl et al., 2015).

Eine Voraussetzung für die Orientierung im Raum ist neben allgemeinen Wahrnehmungsleistungen vor allem die Funktionsfähigkeit des Kurzzeit-, Arbeits- und Langzeitgedächtnisses, um sich räumliche Gegebenheiten zu merken, Orte wieder zu erkennen und Wege zu planen (Karnath H.O., 2012). Dabei interagieren diese verschiedenen Gedächtnisleistungen miteinander und tragen so in unterschiedlichem Ausmaß zur räumlichen Orientierung bei.

Im Kurzzeitgedächtnis werden zunächst die Informationen der Umgebung aufgenommen und räumliche Entfernungen zwischen Objekten kurzzeitig erfasst. Nach dem Modell von Baddeley, das wie beschrieben das Kurzzeitgedächtnis mit dem Arbeitsgedächtnis gleichsetzt, spielt für das räumliche Gedächtnis insbesondere eine Komponente des Arbeitsgedächtnisses eine entscheidende Rolle (Baddeley, 1992). Dazu gehört der visuell-räumliche Notizblock, der sowohl visuelle als auch räumliche Informationen verarbeitet. Hier werden zum einen die Richtung, der Abstand zum Ausgangsort und die momentane Position verarbeitet und aktualisiert, zum anderen die Bereiche, die gerade aufgesucht wurden, zwischengespeichert. Schließlich werden die räumlichen Informationen im Langzeitgedächtnis als kognitive Landkarte abgespeichert (Epstein et al., 2017).

1.3.7 Abbild der Umwelt: die Entstehung einer kognitiven Karte

Die kognitive Landkarte stellt ein mentales Abbild der Objekte unserer Umgebung dar. Sie enthält das Wissen, wie Ziele erreichbar sind, z.B. Inhalte wie „Wenn ich links abbiege, komme ich zur Arbeit, wenn ich rechts gehe, erreiche ich die Innenstadt“. Kognitive Karten entsprechen allerdings nicht der realitätsgenauen Abbildung der Umwelt, d.h. sie sind weder eben, metrisch noch winkeltreu. Vielmehr bestehen sie aus einer subjektiven idealen Vorstellung der Umgebung und sind daher auch interindividuell verschieden (Karnath H.O., 2012).

Man geht davon aus, dass kognitive Karten zwei räumliche Elemente enthalten. Einerseits werden in ihnen die Struktur und die Geometrie des Raumes gespeichert; andererseits werden markante Aspekte der Umwelt im Sinne von Landmarken, die mit bestimmten Positionen assoziiert sind und als Referenz dienen, festgehalten (Schoenfeld, 2008). All diese räumlichen Informationen schaffen schließlich die Voraussetzung für die Orientierung in unserer vielgestaltigen Umwelt. Es wird sogar die Navigation, das heißt das Finden von Wegen zu nicht aktuell sichtbaren Zielen, aus dem Gedächtnis ermöglicht (Epstein et al., 2017). Im Gehirn entstehen ganze Routen durch das Zusammensetzen der zahllosen räumlichen Informationen und gespeicherten Landmarken auf der kognitiven Karte. Da diese Gedächtnisinhalte aktiv abrufbar sind, werden kognitive Karten häufig mit dem deklarativen Ortsgedächtnis gleichgesetzt (siehe Kapitel 1.3.10)(Karnath H.O., 2012).

1.3.8 Anhaltspunkte für den Hippocampus als Ort des räumlichen Gedächtnisses

Eine eindrucksvolle Leistung des räumlichen Gedächtnisses kann man bei verschiedenen Vogelarten wie z.B. Meisen beobachten. Diese legen im Laufe des Jahres hunderte Vorratsplätze für Futter an und kehren erst nach mehreren Monaten wieder an diese nicht markierten Orte zurück - es sei denn, es wurde ihnen der Hippocampus entfernt (Sherry et al., 1989).

Auch bei Säugetieren zeigte sich in etlichen Tierstudien, bei denen eine Läsion des Hippocampus künstlich erzeugt wurde, dass die Versuchstiere nicht mehr auf räumliche Veränderungen reagierten und deutliche Defizite bei der Navigation durch das Versuchslabyrinth aufwiesen (R. G. Morris et al., 1982; Squire, 1992).

Bei Patienten mit medio-temporalen Hirndefekten wurden ebenfalls Beeinträchtigungen der räumlichen Orientierung beobachtet. Sie berichteten von

einem Vertrauensverlust in ihrer persönlichen Umgebung. Es fiel ihnen schwer, sich im Alltag zurechtzufinden, und sie neigten dazu, sich zu verlaufen, insbesondere dann, wenn schlechte Umgebungsbedingungen wie z.B. Dunkelheit herrschten (Landis et al., 1986). Bei Patienten mit Epilepsie, bei denen man therapeutisch selektiv Bereiche des parahippocampalen Kortex thermokoaguliert hatte, war anschließend ebenfalls eine schlechtere Leistung beim 30 Minuten verzögerten Abruf in einem virtuellen Labyrinth festzustellen (Bohbot et al., 1998).

Ein anderer Forschungsansatz untersuchte die Aktivität der parahippocampalen Gebiete während einer Orientierungsaufgabe in einer virtuellen Umgebung und stellte fest, dass insbesondere der rechte Hippocampus stark mit der räumlichen Orientierung assoziiert ist (Maguire et al., 1998).

Eine weitere interessante Studie wies nach, dass bei Taxifahrern der hintere Teil des Hippocampus an Größe zunahm, je länger sie sich durch das Straßenlabyrinth der Großstadt London navigierten (Maguire et al., 2000).

1.3.9 Entstehung einer kognitiven Karte im Hippocampus

All diese Untersuchungsergebnisse stellen die Bedeutung des Hippocampus für die Abspeicherung von räumlichen Gedächtnisinhalten heraus. Weitere Tierexperimente, in denen man an lebenden Tieren direkt die Hirnaktivität einzelner Nervenzellen mittels feiner Mikroelektroden in einem Labyrinth ableitete, wiesen zudem nach, dass die Gehirnregion um den Hippocampus für das Tier eine räumliche Landkarte ihrer Umgebung erstellt (O'Keefe & Dostrovsky, 1971). Dabei wurden im Hippocampus bestimmte Nervenzellen, sog. „Ortszellen“ (place cells), identifiziert, die in Abhängigkeit der jeweiligen räumlichen Position mit einer erhöhten Frequenz aktiviert wurden. Jeder Ort wurde dabei durch eine einzelne spezifische Zelle repräsentiert, welche die jeweilige Position des Individuums sowie seine Positionsänderung im dreidimensionalen Raum codierte, sodass eine topographische Karte der Umgebung entstand. Die Forscher waren sogar in der Lage, die Position der Ratte anhand der neuronalen Muster zu erraten, ohne den Aufenthaltsort des Tieres direkt zu kennen (Wills et al., 2010). Außerdem wurde in nächtlichen Messungen nachgewiesen, dass diese gleichen elektrischen Aktivitätsmuster während des Schlafens wiedererkennbar waren, das heißt, jene gelernten Inhalte konsolidiert wurden (Wilson & McNaughton, 1994).

Aktuellere Forschungsergebnisse identifizierten weitere Zellen, die die räumliche Orientierung ermöglichen. Sogenannte „Gitterzellen“ (grid cells) sind im Gegensatz zu den Ortszellen, die unregelmäßig angeordnet sind, klar in einem hexagonalen Gitter direkt neben dem Hippocampus im entorhinalen Kortex organisiert (Rowland et al., 2016). Sie wurden immer dann aktiviert, wenn die Ratte einen Eckpunkt des Gitters passierte. Man vermutete, dass über diese Zellen die Bestimmung der zurückgelegten Distanz und der gewählten Richtung anhand innerer Signale des Körpers erfolgte. Schließlich konnten sogar weitere Teile des Navigationssystems wie „Kopfrichtungszellen“, die wie eine Art Kompass agierten, „Grenzzellen“, die sich immer dann aktivierten, wenn ein Hindernis auftrat, oder auch „Geschwindigkeitszellen“ nachgewiesen werden. Letztere aktivierten sich unabhängig von der aktuellen Position in Abhängigkeit der Geschwindigkeit des Versuchstieres und ermöglichten es, die Geschwindigkeit nur anhand der neuronalen Aktivität abzulesen (Kropff et al., 2015). Man schlussfolgerte, dass die Ortszellen die aus den unterschiedlichen Hirnarealen kommende Vielzahl an Informationen der einzelnen Zellgruppen integrierten und so eine spezifische Karte der Umgebung erstellten (O'Keefe & Dostrovsky, 1971).

1.3.10 Räumliches Arbeitsgedächtnis und Orts- bzw. Referenzgedächtnis

Das Gedächtnis, das diese kognitive Landkarte beinhaltet, wird auch als das sog. Orts- bzw. Referenzgedächtnis bezeichnet. Anhand dieser gespeicherten Referenzen, d.h. Landmarken, ist ein erneutes Navigieren zu dem bereits besuchten Orten möglich (Ahuja et al., 2018). Erworben wird dieses Gedächtnis durch häufige Wiederholungen. Es wird auch als „place learning“ oder „spatial learning“ bezeichnet (Schoenfeld, 2008). Davon abgegrenzt wird nach Olton ein räumliches Arbeitsgedächtnis, welches die Orte einer räumlichen Lernaufgabe speichert, die bereits aufgesucht wurden (Olton, 1979). Dieses ist wichtig, um ein unnötiges erneutes Aufsuchen eines falschen Weges zu vermeiden.

1.3.11 Untersuchung des räumlichen Lernens: das Morris Water Maze

Um das räumliche Orts- bzw. Referenzgedächtnis („spatial learning“) genauer zu untersuchen, wurde von Morris das Morris Water Maze entwickelt (R. Morris, 1984). Es handelt sich dabei um eine Versuchsanordnung für Nagetiere, die aus einem kreisrunden Wasserbecken besteht und von vier externen Landmarken umgeben ist.

Zunächst werden die Ratten in das Wasser gesetzt. Ziel ist es, dass sie eine sich unter dem Wasser befindliche, nicht sichtbare Plattform finden, auf der sie sich vor dem Wasser in Sicherheit bringen können. Diese Prozedur wird mehrmals wiederholt und die Ratte beginnt sich die Position der Plattform zu merken, d.h., sie lernt sich an den Landmarken räumlich zu orientieren. Dabei muss sich die Ratte aktiv für eine Richtung entscheiden und sich in den ersten Versuchsdurchgängen die Landmarken explizit einprägen. Zahlreiche Studien mit diesem Test belegen, dass dieses „spatial learning“ in Tierversuchen als hippocampussensibel anzusehen ist (R. G. Morris et al., 1982; Oitzl et al., 1997).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in Studien mit Patienten, bei denen eine Schädigung des Hippocampus vorlag. So hatten diese deutliche Schwierigkeiten dabei, sich in einem virtuellen Labyrinth mit Hilfe von Landmarken zu orientieren (Astur et al., 2002; Bartsch et al., 2010). Hierzu wurde in Anlehnung an das beschriebene Morris Water Maze eine auf einem Computer basierte virtuelle Form dieses Tests für Menschen verwendet. Der Vorteil solcher virtuellen Umgebungen ist dabei die hohe Variabilität, wodurch diese an den jeweiligen Untersuchungsaspekt angepasst werden können. In dieser Studie wurde zur Erfassung des räumlichen Lernens das Virtual Water Maze verwendet (siehe Kapitel 2.4.1).

1.3.12 Gedächtnisstörungen bei OSAS

Zahlreiche Studien beweisen, dass unterschiedliche kognitive Defizite bei Patienten mit einem OSAS vorliegen (Beebe et al., 2003; Naegele et al., 2006; Quan et al., 2006; Lis et al., 2008; Saunamaki et al., 2009; Leng et al., 2017), auch wenn teilweise diese nur gering ausgeprägt zu sein scheinen (Cross et al., 2017).

Als Ursache für kognitive Störungen bei OSAS-Patienten kommen viele Faktoren wie funktionale oder strukturelle Gehirnveränderungen, Tagesschläfrigkeit oder auch eine Störung des Schlafes, vor allem durch eine Schlafragmentierung oder Hypoxien, in Betracht (Ahuja et al., 2018). Studien weisen darauf hin, dass insbesondere morphologische Veränderungen im Gehirn von OSAS-Patienten eine Rolle für die kognitiven Defizite spielen könnten. Diese Untersuchungen zeigen, dass OSAS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen an unterschiedlichen Gehirnarealen einen Verlust an grauer Substanz aufweisen (Macey et al., 2008; M. J. Morrell et al., 2010). Vor allem im Bereich des Temporallappens, speziell am Ort des Hippocampus, wurde ein reduziertes Gehirnvolumen vorgefunden (M. Morrell, 2003).

Neue Studienergebnisse haben neben diesem Substanzverlust, der aufgrund einer langjährigen neuronalen Verletzung zu entstehen scheint, auch eine Vergrößerung des Hippocampus nachweisen können (Macey et al., 2018). Den Autoren zur Folge schien dies aufgrund einer eher akuten Inflammation aufzutreten.

Eine andere Studie stellte einen Zusammenhang zwischen der Schwere des OSAS, den kognitiven Defiziten und dem Ausmaß der Hippocampusläsion mittels Neuroimaging her (Peng et al., 2014). Je schwerer das OSAS ausgebildet war, desto schlechter schnitten die Versuchspersonen bei den Gedächtnistests ab und umso größer war die Läsion im Hippocampus. Diese Veränderungen sprechen dafür, dass das OSAS in diesen Gehirnbereichen mit neuronalen Schädigungen einhergeht. Fraglich bleibt, ob diese Läsionen des Hippocampus nicht auch allein Folge von häufigen Begleiterkrankungen wie der Arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus oder zerebrovaskulären Erkrankungen sind (Dempsey et al., 2010). Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass sich die kognitiven Defizite nach einer CPAP-Beatmungstherapie zumindest teilweise zurückbilden, was auf einen alleinigen Einfluss des OSAS auf die Neuronen hinweist (Kushida et al., 2012). Andererseits gibt es auch Forschungsergebnisse mit unauffälligen zerebralen Befunden von OSAS-Patienten (O'Donoghue et al., 2005).

Betrachtet man den Schlaf als möglichen Ursprung der Gedächtnisstörungen, scheinen vor allem die intermittierend auftretenden Hypoxien sowie die Fragmentierung des Schlafes von Bedeutung zu sein. Tierversuche belegen, dass intermittierende Hypoxien im Schlaf zu einer Volumenreduktion der CA1-Region des Hippocampus führen (Gozal et al., 2001; Kheirandish et al., 2005). Ein Kontext mit der Schlaffragmentierung konnte im Tierexperiment für die Konsolidierung räumlicher Lerninhalte ebenfalls hergestellt werden (C. P. Ward et al., 2009).

Insgesamt sind die Ergebnisse zu den kognitiven Defiziten bei OSAS-Patienten sehr vielfältig, wenn auch nicht immer einheitlich (Olaithe et al., 2018). Es wurden Beeinträchtigungen sowohl beim deklarativen Langzeitgedächtnis (Decary et al., 2000; Twigg et al., 2010; Wallace & Bucks, 2013) als auch bei der prozeduralen Gedächtnisleistung nachgewiesen (Naegele et al., 1995; Rouleau et al., 2002). Eine langsamere motorische Geschwindigkeit der OSAS-Patienten in einem prozeduralen Test war mit höheren Sauerstoffsättigungsraten im Schlaf assoziiert (Quan et al., 2006).

Für die Konzentration und das Arbeitsgedächtnis sind die Ergebnisse ebenfalls unterschiedlich. Während eine Studie eine verringerte Leistung des Arbeitsgedächtnisses mittels funktioneller Bildgebung nachwies (Thomas et al., 2005), zeigte eine andere keine Defizite bei OSAS-Patienten im Vergleich zu Gesunden (Twigg et al., 2010).

Die Auswirkung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms auf die räumliche Lernleistung wurde bisher wenig untersucht. Jene Studienergebnisse deuten darauf hin, dass es hier ebenfalls relevante Defizite gibt. So waren OSAS-Patienten in einer Studie deutlich schlechter darin, sich die Position einer Schatzkiste in einer virtuellen Computeraufgabe zu merken. Außerdem zeigten sie schlechtere Suchstrategien (Naegele et al., 2006). Eine andere Arbeit stellte ebenfalls Lerndefizite sowie einen Einfluss des REM-Schlafs auf das räumliche Lernen bei OSAS-Patienten heraus (Varga et al., 2014).

1.4 Schlaf und Gedächtnis

Über die Funktionen des Schlafes gibt es, wie bereits erwähnt, viele Theorien. Neben dem Einsparen von Energie und einer allgemeinen Erholung scheint insbesondere der Verlust des Bewusstseins eine wichtige Rolle für die Konsolidierung neuer Informationen im Langzeitgedächtnis zu spielen (Born et al., 2006). Das ist wahrscheinlich notwendig, da die gleichen Areale des Nervensystems während der Verarbeitung im Arbeitsgedächtnis auch für die Speicherung ins Langzeitgedächtnis benutzt werden.

Dabei ergeben sich nach Meinung der Forschung drei Thesen, wie sich der Schlaf auf die Gedächtnisbildung auswirkt (Cipolli et al., 2013). Neben einer rein passiven Funktion im Sinne einer Reduktion der Interferenz, die beim weiterhin wachen Zustand auftreten würde, könnte der Schlaf alternativ eine permissive Funktion, d.h. eine potenzierende Wirkung auf kürzlich erlernte Gedächtnisinhalte, haben. Eine dritte Theorie, die in der modernen Gedächtnisforschung favorisiert wird (Rasch & Born, 2013; Ahuja et al., 2018), geht von einer aktiven Rolle des Schlafes auf das Gedächtnis aus, die durch eine Reaktivierung und Umverteilung von hippocampusabhängigen Gedächtnisspuren in neokortikale Areale während spezifischer Schlafstadien charakterisiert wird (L. Marshall & Born, 2007).

Nach der bereits erwähnten Entdeckung des REM-Schlafes 1953 und der damit verbundenen Einteilung des Schlafes in unterschiedliche Stadien (Aserinsky &

Kleitman, 1953) wurde versucht, deren Einfluss auf die verschiedenen Gedächtnisarten zuzuordnen. Gerade durch die erhöhte zerebrale Aktivität im REM-Schlaf im Gegensatz zum Tiefschlaf vermutete man hier eine aktive Verarbeitung von Gedächtnisinhalten. Ein Problem dabei war jedoch, dass man Ansätze finden musste, den Schlafzyklus wie gewünscht zu manipulieren. Eine Methode dazu stellte die Schlafrestriktion dar, indem man den Schlafprozess bewusst unterbrach, wodurch entweder der Einfluss des Tiefschlafes oder des REM-Schlafes auf die Lernleistung unterschieden werden konnte.

1.4.1 Schlaf und das deklarative Gedächtnis

Für das deklarative Lernen konnte in etlichen Studien nachgewiesen werden, dass es vom Tiefschlaf profitiert (Gais & Born, 2004; Born, 2010; Van Der Werf et al., 2011; Lu & Goder, 2012; Ackermann & Rasch, 2014). Für den REM-Schlaf ergaben sich zwar teilweise ebenfalls positive Effekte, diese zeigten sich aber nicht immer einheitlich, sodass ein geringerer Einfluss des REM-Schlafs auf das deklarative Lernen anzunehmen ist (Saxvig et al., 2008; Cipolli et al., 2013).

Des Weiteren scheinen Schlafspindeln während des N2-Stadiums im Non-REM-Schlaf mit der Lernleistung deklarativer Aufgaben zu korrelieren (Gais & Born, 2004). Treten diese vermehrt auf, ist dies vermutlich ein Zeichen für ein erneutes Weiterverarbeiten des Lernmaterials zwischen dem Hippocampus und dem Neocortex.

1.4.2 Schlaf und das prozedurale Gedächtnis

Im Gegensatz zum deklarativen Lernen scheinen prozedurale Gedächtnisinhalte besonders mit dem REM-Schlaf assoziiert zu sein. Eine Studie, die die Hirnaktivität während einer motorischen Lernaufgabe im menschlichen Gehirn nachwies, zeigte eine erneute Aktivierung der gleichen Areale im REM-Schlaf. Im Unterschied dazu hatten Kontrollpersonen, die keine Lernaufgabe lösen mussten, keine erhöhte Aktivität in diesen Gebieten, was darauf schließen ließ, dass Gedächtnisspuren im REM-Schlaf konsolidiert wurden (Maquet et al., 2000). Außerdem zeigten sich deutlich bessere Lernergebnisse in einem prozeduralen Lerntest, wenn danach REM-Schlaf erfolgte (Born et al., 2006; Saxvig et al., 2008). Allerdings stellen neuere Studien mit ähnlichen Lerntests auch einen Zusammenhang mit dem Tiefschlaf her (Cipolli et al., 2013; Ackermann & Rasch, 2014). Eine Verbindung zu dem N2-Schlaf ist ebenfalls anzunehmen (Walker et al., 2002). Neuere Ergebnisse legen nahe, dass die Abfolge

der Schlafphasen mit frühem Tiefschlaf und darauffolgendem REM-Schlaf die Lernleistung verbessert (Cipolli et al., 2013; Ahuja et al., 2018). Nicht nur eine Schlafphase allein, sondern auch die damit einhergehende Abfolge neurophysiologischer Mechanismen scheinen die Konsolidierung prozeduraler Lerninhalte zu bestimmen. Diese These hat sich darüber hinaus auch für das deklarative Gedächtnis durchgesetzt (Cipolli et al., 2013).

1.4.3 Schlaf und das räumliche Gedächtnis

Schlaf scheint ebenfalls einen positiven Einfluss auf das räumliche Lernen zu besitzen. So zeigten Versuchspersonen, die nach dem Lösen einer dreidimensionalen Lernaufgabe schlafen durften, eine bessere Lernleistung als die Kontrollgruppe, die anschließend zehn Stunden wach geblieben war (Ferrara et al., 2008). Selbst nach einer kurzen Schlafphase am Tag war dieser Effekt in einer Studie zu beobachten (Wamsley et al., 2010). Studienteilnehmer, die sich in einem virtuellen Labyrinth orientierten, waren dabei jedoch nicht schneller als jene, die nicht geschlafen hatten, sondern vor allem zielgenauer beim Navigieren zum Ziel (Nguyen et al., 2013).

Bereits erwähnte Ergebnisse von Tierstudien mit Ratten, deren neuronale Aktivität der Ortszellen im Hippocampus während einer räumlichen Lernaufgabe aufgezeichnet wurde, wiesen außerdem nach, dass diese Bereiche im anschließenden Schlaf erneut aktiviert wurden (Wilson & McNaughton, 1994). Eine Arbeit, die mittels zerebraler Bildgebung die Hirnaktivität im Menschen beim Lernen in einem virtuellen Labyrinth erfasste, zeigte zudem eine erneute Aktivierung der vormals aktiven Hirnareale, d.h. vor allem des Hippocampus - insbesondere im Tiefschlaf (Peigneux et al., 2004). Es konnte sogar ein direkter Zusammenhang der räumlichen Lernleistung mit der Länge des Tiefschlafes hergestellt werden. Andererseits gibt es Hinweise aus einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe, dass der REM-Schlaf im Tiermodell einen wichtigen Beitrag zum räumlichen Lernen leistet (Binder et al., 2012). Ebenso war durch eine künstliche medikamentöse Reduktion des REM-Schlafs im Tiermodell eine deutlich schlechtere Lernleistung in komplexen Labyrinthaufgaben feststellbar (Rasch & Born, 2013). Außerdem scheint sich die Menge an REM-Schlaf nach dem Lernen von räumlichen Lernaufgaben zu erhöhen, was darauf schließen lässt, dass auch dieses Schlafstadium einen Teil zur Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte beiträgt.

1.5 Hypothesen und Fragestellung

Folgende Fragen sollen im Rahmen dieser Arbeit geklärt werden:

1. Gibt es Unterschiede im räumlichen Gedächtnis zwischen Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom und gesunden Kontrollen?
2. Wie wirkt sich die veränderte Schlafarchitektur bei OSAS-Patienten auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte aus? Besteht ein Zusammenhang zwischen der räumlichen Lernleistung in dem Virtual Water Maze und der Erfahrung mit Computern?
3. Weisen Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom Defizite in der Aufmerksamkeit oder dem Arbeitsgedächtnis auf? Welchen Einfluss haben diese Gedächtnisqualitäten auf die Lernleistung der anderen Gedächtnistests?
4. Sind deklarative Gedächtnisinhalte bei Patienten mit OSAS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt?
5. Sind prozedurale Gedächtnisinhalte bei Patienten mit OSAS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt?
6. Wie wirkt sich die veränderte Schlafarchitektur bei OSAS-Patienten auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung deklarativer und prozeduraler Gedächtnisinhalte aus?

Folgende Hypothesen wurden erstellt:

1. Die OSAS-Patienten haben eine schlechtere räumliche Orientierung im Vergleich zur Kontrollgruppe, d.h., sie zeigen schlechtere Leistungen in dem Virtual Water Maze sowohl am Abend als auch schlafabhängig am Morgen.
2. Für das OSAS typische respiratorische Ereignisse wie Enttächtigungen oder Apnoen und Hypopnoen stehen im Zusammenhang mit den Defiziten im räumlichen Lernen bei OSAS-Patienten. Die Erfahrung im Umgang mit dem PC sollte keinen Einfluss auf die räumliche Lernleistung in dem Virtual Water Maze haben.
3. Die Konzentration und die Leistung des Arbeitsgedächtnisses sind bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe reduziert.

4. OSAS-Patienten zeigen eine schlechtere Leistung in deklarativen Lerntests als gesunde Versuchspersonen, vor allem am Morgen.
5. OSAS-Patienten lernen prozedurale Lerninhalte schlechter als die Personen der Kontrollgruppe.
6. Tiefschlaf (N2/N3) korreliert mit den Ergebnissen der Wortliste, d.h. dem deklarativen Lernen. REM-Schlaf korreliert mit der prozeduralen Lernleistung im Spiegelzeichnen.

2. Probanden und Methoden

2.1 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel beurteilt und positiv bewertet. Alle Untersuchungen wurden nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Unterschrift der Studienteilnehmer bestätigt.

2.2 Versuchspersonen

2.2.1 Patienten mit obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom

Die Versuchspersonen wurden im Rahmen des stationären Aufenthalts im Schlaflabor des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZiP) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für diese Studie rekrutiert. Eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit unbehandeltem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom im Alter von 35 bis 67 Jahren.

Alle Studienteilnehmer wurden umfassend über die Ziele und die Durchführung der neuropsychologischen Testung und den Ablauf der polysomnographischen Messung durch einen Studienarzt und über einen Aufklärungsbogen (siehe Anhang) informiert. Anschließend bestätigten sie ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie durch ihre Unterschrift. Bei Rücknahme der Einwilligungserklärung wäre die Versuchsperson von der statistischen Auswertung ausgeschlossen worden, dies war in dieser Untersuchung nicht der Fall.

2.2.2 Gesunde Versuchspersonen

Die gesunden Kontrollpersonen wurden mit Hilfe von Aushängen an öffentlichen Orten in Kiel und über lokale Internet-Anzeigen gewonnen. Dabei galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Patientengruppe, mit dem Unterschied, dass natürlich bei den gesunden Kontrollen keine schlafbezogene Atmungsstörung vorliegen durfte. Die gesunden Versuchspersonen wurden anhand der Eigenschaften Alter, Geschlecht und Bildungsgrad zu der Patientengruppe ausgewählt. Bei Teilnahme an der Studie erhielten sie eine Aufwandsentschädigung.

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Versuchspersonen im Alter zwischen 35 und 70 Jahren mit einer Schlafdauer (Total Sleep Time) von mindestens 120 min und einer Sleep Efficiency > 50 %. Aus der Patientengruppe mit OSAS wurden alle Patienten mit einem AHI < 5, aus der Kontrollgruppe alle Studienteilnehmer mit einem AHI > 10 ausgeschlossen.

Von der Studie ausgenommen waren Patienten mit akuten psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Depression oder Schizophrenie, sowie chronischen neurologischen und somatischen Erkrankungen, z.B. Demenz und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, bei denen mit einer Beeinträchtigung des Schlafes zu rechnen ist. Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Medikamenten, die den Schlaf oder die Gedächtnisleistung beeinträchtigen, sowie Patienten mit Substanzabhängigkeiten oder Alkoholabusus wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.3 Versuchsablauf

Nach der stationären Aufnahme der Patienten und der schriftlichen aufgeklärten Einwilligung in die Durchführung der Studie mussten die Studienteilnehmer einen Anamnesebogen (siehe Anhang), die Epworth Sleepiness Scale (ESS), den Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) und das Beck-Depression-Inventar (BDI) ausfüllen.

Um etwa 20 Uhr begannen die Vorbereitungen für die diagnostische Polysomnographie, sodass gegen 21 Uhr mit der abendlichen neuropsychologischen Testung begonnen werden konnte (siehe Protokoll im Anhang).

Zunächst wurde das Zahlennachsprechen aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HAWIE-R) durchgeführt. Im Anschluss erhielten die Versuchspersonen eine computergestützte Orientierungsaufgabe, das sog. „Virtual Water Maze“. Daraufhin folgten die Lerndurchgänge der Wortliste und des Spiegelzeichnen-Tests.

Dieser Testblock dauerte etwa 60 bis 90 min. Anschließend wurden die Patienten gebeten, möglichst früh schlafen zu gehen, um eine ausreichend lange Bettzeit zu gewährleisten. Gegen 6.00 Uhr wurden die Studienteilnehmer geweckt und die Elektroden entfernt, sodass etwa 45 Minuten nach dem Aufstehen der morgendliche Abruf des am Abend zuvor Gelernten gegen 6.45 Uhr stattfinden konnte. Dies dauerte in etwa 30 Minuten. Als letztes erhielten die Versuchspersonen einen PC-Fragebogen. Um ca. 7.30 Uhr war die Testung beendet.

2.4 Methoden

2.4.1 Virtual Water Maze (VWM)

Bei dem Virtual Water Maze (VWM) handelt es sich um eine computerbasierte, räumliche Gedächtnislernaufgabe (Schoenfeld, 2008), die in Anlehnung an das Morris-Wasserlabyrinth von Morris für den Menschen entwickelt wurde (R. Morris, 1984). Dazu wurden ein Laptop und ein Joystick als Steuerungsinstrument sowie das Testprogramm in der Version von 2011 verwendet.

2.4.1.1 Aufbau des Virtual Water Maze

Die Testperson befand sich bei dieser Aufgabe in einer virtuellen Umgebung, bestehend aus einer kreisrunden Insel, die durch Wasser begrenzt wurde und für die Versuchsperson nicht sichtbar in vier Quadranten unterteilt war (siehe Abb. 11).

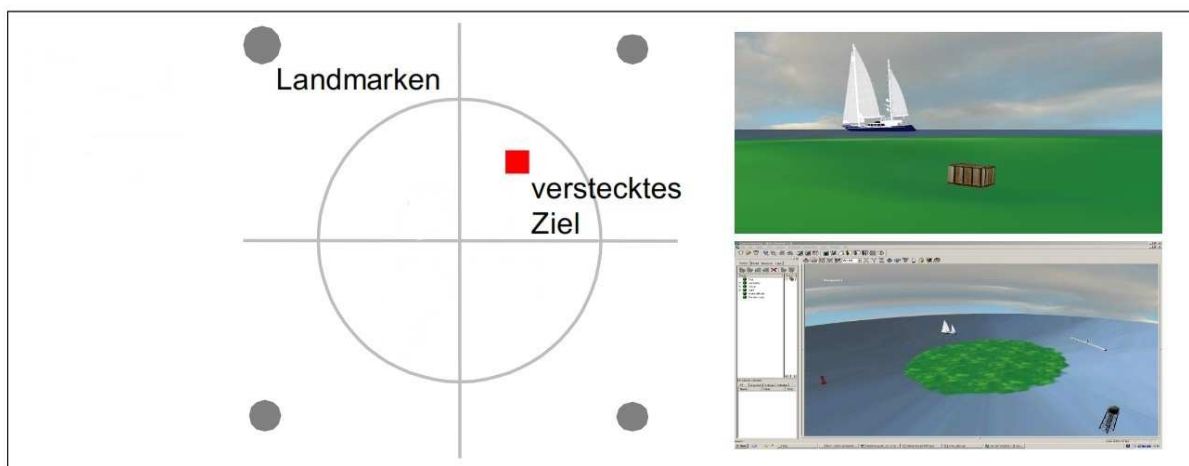


Abbildung 11: Aufbau des Virtual Water Maze. Links: Schematische Abbildung der kreisrunden von Wasser umgebenen virtuellen Insel, die in vier Quadranten unterteilt und von vier Landmarken umgeben wird. Das rote Quadrat im oberen rechten Quadranten markiert den versteckten Ort der Schatzkiste. Oben rechts: Ansicht der in einer Vertiefung liegenden Schatzkiste aus Sicht der Versuchsperson. Rechts unten: Ansicht des Virtual Water Maze aus der Vogelperspektive.

In der Ich-Perspektive bewegte sich die Versuchsperson mit Hilfe des Joysticks frei auf dieser virtuellen Insel und versuchte, einen in einer Vertiefung gelegenen Schatz zu finden, der folglich erst sichtbar wurde, wenn sich die Versuchsperson in unmittelbarer Nähe zur diesem befand. Orientieren konnte sie sich dabei an vier Landmarken (Windrad, Brücke, Segelboot und Wasserturm), die die Insel umgaben (Abb. 12).

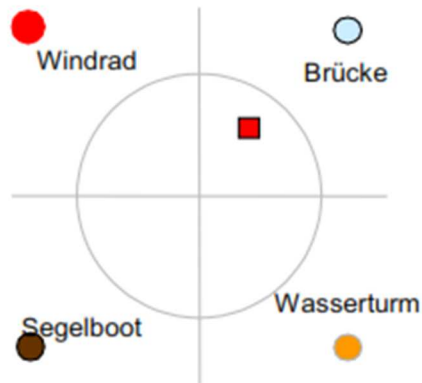


Abbildung 12: Schematische Anordnung der Landmarken um die Insel des Virtual Water Maze. Das rote Quadrat markiert die in einer Vertiefung versteckte Schatzkiste.

2.4.1.2 Ablauf des abendlichen Lernens des Virtual Water Maze

Zuerst durchlief die Versuchsperson drei Übungsdurchgänge, in denen sie den Umgang mit dem Joystick trainierte und mit der virtuellen Umgebung vertraut gemacht wurde. Anschließend begann der eigentliche Test mit neun Durchgängen, in denen die Versuchsperson die in einer Vertiefung versteckte Schatzkiste so schnell wie möglich finden musste. Dabei wechselte bei jedem Durchgang die Ausgangsposition auf der Insel, während die Schatzkiste am selben Ort blieb (siehe Abb. 13).

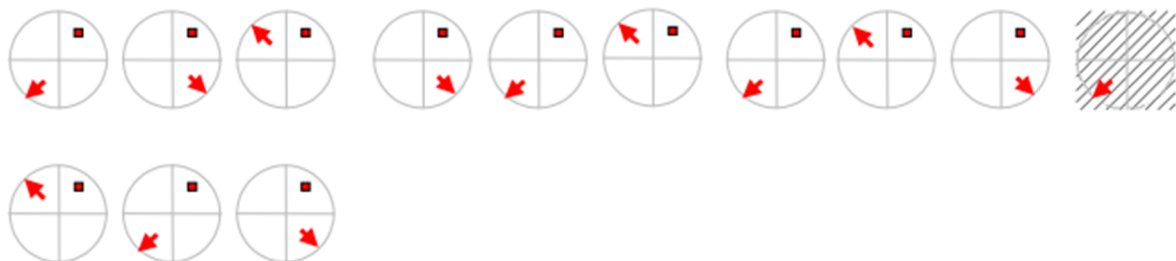


Abbildung 13: Anordnung der dreizehn abendlichen Lerndurchgänge des Virtual Water Maze. Die roten Pfeile markieren die wechselnden Startpositionen der Versuchsperson. Der Zielort mit der Schatzkiste (rotes Quadrat) im rechten oberen Quadranten behielt die Position in den ersten neun Durchgängen bei. Im zehnten schraffierten Durchgang gab es keine Schatzkiste. Durchgänge 11 - 13 fanden wieder mit der Schatzkiste an gewohnter Position statt.

Die Versuchsperson hatte 120 Sekunden lang Zeit, um die Kiste zu suchen. Hatte sie diese gefunden, wurde sie gebeten sich in der virtuellen Umgebung umzuschauen und zu orientieren, um sich die Position der Kiste zu merken. Schaffte es die Versuchsperson nicht, die Kiste innerhalb dieser Zeit zu finden, wurde diese aus der Ferne sichtbar. Diese ersten neun Durchgänge dienten dem Aufbau einer stabilen Repräsentation der Schatzkiste im Ortsgedächtnis. Im folgenden zehnten Durchgang

fand dann ein freier Abruf der Referenzgedächtnisleistung statt, bei dem die Kiste entfernt wurde. Dabei wurde die Zeit gemessen, die die Versuchsperson mit dem Suchen des Schatzes im ursprünglichen Zielquadranten verbrachte (siehe Abb. 13). Danach fanden erneut analog zu den ersten neun Durchgängen drei weitere mit der Schatzkiste an gewohnter Stelle statt, um die erworbene Lernleistung zu stabilisieren.

2.4.1.3 Ablauf des morgendlichen Abrufs des Virtual Water Maze

Beim morgendlichen Abruf wurde der Test mit insgesamt sechs Durchgängen wiederholt. Dabei befand sich die Kiste dauerhaft in einem anderen Quadranten. Die Umgebung mit den Landmarken blieb jedoch die gleiche (siehe Abb. 14).



Abbildung 14: Anordnung der sechs morgendlichen Testdurchläufe des Virtual Water Maze mit veränderten Positionen der Schatzkiste im oberen linken Quadranten. Die Startpositionen der Versuchsperson wechselten weiterhin.

Es wurde beobachtet, ob die Versuchsperson die Kiste an dem ursprünglichen Ort vom Vorabend suchte. Konnte die Kiste an der neuen Position nicht gefunden werden, wurde sie nach Ablauf der Zeit sichtbar. Es wurde untersucht, ob die Versuchsperson sich von der vorherigen Lage der Kiste löste und die veränderte Position in fünf weiteren Durchgängen neu erlernte. Dieser Testabschnitt diente vor allem der Erfassung der Flexibilität des räumlichen Gedächtnisses.

2.4.1.4 Lernindizes des Virtual Water Maze

Die Leistung des räumlichen Lernens ergab sich aus dem Erfolg, das Ziel gefundenen zu haben, sowie der Pfadlänge, d.h. der Wegstrecke, die bis zum Erreichen des Ziels benötigt wurde, und aus der dafür benötigten Zeit. Daraus konnten folgende Indizes zur Charakterisierung des räumlichen Lernens erstellt werden.

Lernindex – „Learning Index VWM“

Um die räumliche Lernleistung der Versuchspersonen am Abend über die ersten neun Durchgänge des Virtual Water Maze zu erfassen, wurde ein Learning Index aus der

Verweildauer im Zielquadranten des zehnten Durchgangs, bei dem das Ziel entfernt war, gebildet. Dabei entstanden Werte zwischen 0 und 1, wobei 0 eine schlechte und 1 eine gute abendliche räumliche Lernleistung anzeigte.

Gedächtnisindex – „Memory Index VWM“

Zur Darstellung der stattgefundenen räumlichen Lernleistung über Nacht wurde ein Memory Index gebildet, der sich aus der Verweildauer des ersten Durchgangs am Morgen im am Abend zuvor gelernten Quadranten ergab. Der Memory Index konnte Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Höhere Werte zeigten hier eine gute schlafabhängige räumliche Lernleistung an.

Umlern-Index – „Reversal Index VWM (Pfadlänge und Zeit)“

Am nächsten Morgen änderte sich, wie bereits erwähnt, dauerhaft die Position der Kiste. Es wurde beobachtet, wie lange die Versuchsperson an der ursprünglichen Zielposition der Kiste festhielt und wie schnell sie die neue Position des Schatzes erlernte. Zum Erfassen dieses Umstandes wurde der Reversal Index, d.h. der Umlern-Index, sowohl für die Pfadlänge als auch für die Zeit aus der Pfadlänge bzw. der Zeit bis zum Ziel in den jeweiligen Durchgängen berechnet. Der Index konnte Werte von 0, d.h., es gab kein Umlernen, und > 1 , was schnelles Umlernen bedeutete, erreichen.

Extinktionskoeffizient – „Extinction Koeffizient VWM“

Die Frage, wie erfolgreich die Versuchsperson beim Umlernen der neuen Position der Kiste war, beantwortete der berechnete Extinction Koeffizient. Ein Wert von -1 bedeutete, dass die Versuchsperson am alten Zielquadranten festhielt. Ein Wert von 1 hieß, dass ein Umlernen auf die neue Versteckposition stattfand. Mit diesem Koeffizienten wurde die räumliche Flexibilität erfasst.

2.4.2 Polysomnographie

Zur Charakterisierung des Nachtschlafes wurde eine diagnostische Schlafableitung, eine sog. Polysomnographie, im Schlaflabor des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZiP) in Kiel vorgenommen. Die Studienteilnehmer verbrachten dafür eine Nacht in einem Einzelzimmer und wurden über eine Infrarotkamera überwacht sowie bei Fragen oder Problemen betreut.

2.4.2.1 Durchführung der Schlafableitung

Die polysomnographischen Standardbiosignale nach AASM für eine diagnostische Schlafableitung beinhalteten vier EEG-Kanäle (F4, C4, O2, C3), die anhand der internationalen Ten-Twenty-Methode ermittelt wurden. Zur Erdung dienten die Elektroden Gr und Cz, befestigt an der Stirn. Zur Erfassung von Augenbewegungen wurde eine Elektrookulografie (EOG) durch zwei Elektroden an den Orbitalrändern der Augen abgeleitet. Um den schlafstadienabhängigen Muskeltonus zu registrieren, erfolgte ein Elektromyogramm (EMG) durch eine Elektrode am M. mentalis am Kinn sowie zwei submentale Elektroden am M. submentalis.

Zur Registrierung von Herzrhythmusstörungen wurde ein EKG mit zwei Elektroden jeweils unterhalb des Schlüsselbeins abgeleitet. Der Blutdruck wurde mittels einer Manschette regelmäßig kontrolliert. Außerdem wurde der Sauerstoffpartialdruck im Blut durch eine Pulsoxymetrie mit einem Fingerclip gemessen, um Entsättigungen während des Schlafes aufzuzeichnen. Mithilfe einer Staudruckmessung über eine Nasenbrille konnte der nasale Luftfluss registriert und damit respiratorische Ereignisse wie Apnoen und Hypopnoen erkannt werden. Gleichzeitig wurde dafür die Atemanstrengung über Sensoren in einem Dehnungsgürtel im Bereich von Thorax und Abdomen gemessen. Eventuelles Schnarchen wurde durch ein Larynxmikrofon, das am Kehlkopf angebracht war, registriert. Periodische Beinbewegungen wurden elektromyographisch durch jeweils eine bipolare Ableitung des M. tibialis anterior an jedem Bein erfasst.

2.4.2.2 Auswertung des Schlafprofils

Die Schlafauswertung erfolgte visuell durch einen erfahrenen Mitarbeiter anhand der weiterentwickelten Standardkriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) von 2007 (Iber C, 2007). Dafür wurden zunächst die in der Nacht gewonnenen somnographischen Daten in 30 Sekunden lange Epochen unterteilt, denen dann die entsprechenden Schlafstadien zugeordnet wurden. Folgende Parameter dienten der weiteren Charakterisierung des Schlafprofils und der Diagnostik der Schlafstörung:

1. Bettzeit (Total Time in Bed/TIB, entsprach der Zeit zwischen „Licht aus“, dem Einschlafen, allen Schlafphasen und Wachphasen bis hin zum Aufstehen: „Licht an“)

2. Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time/TST, alle Schlafphasen ohne Wachphasen)
3. Schlafeffizienz (Sleep Efficiency/SE, Verhältnis von Gesamtschlafzeit zur Bettzeit in %)
4. Absoluter Anteil einzelner Schlafstadien (Anteil Wach, N1, N2, N3, REM, in Minuten)
5. Anzahl der Wachphasen und Schlafstadienwechsel
6. Anzahl der Apnoen und Hypopnoen (pro Stunde Schlafzeit)
7. Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, Anzahl der respiratorischen Ereignisse (Apnoen/Hypopnoen) pro Stunde Schlafzeit)
8. Anzahl der Arousals
9. Arousal-Index (AI, Anzahl der Weckreaktionen < 15 s)
10. Anzahl der periodischen Beinbewegungen (Periodic Limb Movements/PLMs)
11. PLM-Index (Anzahl der PLMs pro Stunde Schlafzeit)
12. Anzahl der Enttächtigungen (pro Stunde Schlafzeit)
13. Sauerstoffentsättigungsindex (Oxygen-Desaturation-Index/ODI, Sauerstoffentsättigungen pro Stunde Schlafzeit)

2.4.3 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Testung umfasste folgende Tests:

1. Zahlennachsprechen aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)
2. Wortliste aus dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)
3. Spiegelzeichnen (Mirror Tracing Task/ MTT)

2.4.3.1 Zahlennachsprechen

Das Zahlennachsprechen aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) erfasste die aktuelle Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis der Versuchspersonen (Tewes, 1994). Im ersten Testabschnitt, der die Konzentration erfasste, wurden der Versuchsperson Zahlenreihen aus einstelligen Zahlen mit zunehmender Zahlenanzahl vorgelesen, die anschließend in richtiger Reihenfolge wiedergegeben werden sollten. Die erste Zahlenreihe bestand aus drei Zahlen, z.B. „5 - 8 - 2“. Wenn diese richtig nachgesprochen wurde, erhielt die Versuchsperson zwei

Punkte. Wurde sie falsch wiederholt, erfolgte eine gleich lange Ziffernfolge, die bei richtigem Nachsprechen mit nur einem Punkt bewertet wurde. Dann wurde mit der nächsten Reihe fortgefahren, die aus vier Zahlen bestand. Die längste Zahlenreihe bestand aus neun Zahlen. Wurden beide gleichlangen Zahlenreihen falsch wiedergegeben, erfolgte die Wertung mit null Punkten und der erste Abschnitt des Tests war beendet.

Im zweiten Testabschnitt, der das Arbeitsgedächtnis erfasste, wurde die Versuchsperson gebeten, Zahlenreihen in umgekehrter Reihenfolge nachzusprechen. Beispielsweise mussten die Ziffern „2 – 4“ als „4 – 2“ wiedergegeben werden. Die ersten beiden Zahlenreihen bestanden aus zwei Zahlen, die maximale Zahlenreihenlänge betrug acht. Die Punkte jedes Testabschnitts wurden addiert, sodass maximal jeweils 14 Punkte erreicht werden konnten. Bei der morgendlichen Testung fand eine Parallelversion Verwendung, um einen Einfluss durch eine Lernleistung auf das Testergebnis auszuschließen.

2.4.3.2 Wortliste

Um das verbale deklarative Gedächtnis erfassen zu können, wurde ein Teilinstrument aus dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) verwendet (siehe Anhang). Die Worteliste bestand aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern, die der Versuchsperson in einer Lernphase mit fünf Durchgängen vorgelesen wurde. Der Studienteilnehmer sollte sich so viele Wörter wie möglich einprägen und sie anschließend wiedergeben, wobei die Reihenfolge der Nennung ohne Bedeutung war. Diese Durchgänge dienten der Erfassung des Kurzzeitgedächtnisses.

Im freien Abruf am nächsten Morgen sollte die Versuchsperson alle erinnerten Wörter nennen, womit die Leistung des deklarativen Langzeitgedächtnisses erfasst wurde. Anschließend erfolgte das Vorlesen der Wiedererkennensliste, bestehend aus 50 Wörtern. Neben den 15 vormals gelernten Wörtern beinhaltete die Liste auch phonetisch und semantisch ähnliche Distraktorwörter. Die Versuchspersonen sollten mit „Ja“ oder „Nein“ antworten, ob es sich um Wörter aus der zuvor gelernten Liste handelte.

Zur Erfassung der Wiedererkennensleistung wurden alle am Morgen richtig wiedererkannten Wörter addiert. Als Fehler wurden alle falsch positiven Nennungen gezählt. Falsch negative Nennungen wurden nicht zu den Fehlern gerechnet. Die

korrigierte Wiedererkennensleistung ergab sich aus der Wiedererkennensleistung abzüglich der erhobenen Fehlerzahl.

2.4.3.3 Spiegelzeichnen (Mirror Tracing Task)

Beim Spiegelzeichnen handelt es sich um eine Lernaufgabe, bei der das implizite motorische Lernen überprüft wird. Es basiert im Wesentlichen auf dem von Blakemore 1977 entwickelten Test. Dabei wurde der Versuchsperson aufgetragen, eine geometrische Figur so schnell wie möglich und ohne den Rand zu übertreten mit einem Stift nachzuzeichnen. Die Schwierigkeit ergab sich daraus, dass die Versuchsperson ihre Hände und ihr Nachzeichnen nur indirekt über einen Spiegel betrachten durfte, der an einer kastenartigen Vorrichtung über dem Zeichenblatt angebracht war. Dadurch entstand eine Diskrepanz zwischen der visuellen Wahrnehmung und der Bewegungskoordination der Hand, denn beim Zeichnen in eine Richtung nimmt das Auge die Bewegung der Hand genau in die entgegengesetzte Richtung wahr.

Im Lerndurchgang bekam die Versuchsperson nach einer Übungsfigur nacheinander drei A4-Blätter mit Figuren vorgelegt, die sie so schnell und akkurat wie möglich nachzeichnen sollte (siehe Abb. 15). Die dafür benötigte Zeit wurde gemessen und Übertretungen der Ränder der Figuren wurden als Fehler gezählt. Am nächsten Morgen wurde die Lernleistung des motorisch prozeduralen Gedächtnisses durch die Bearbeitung weiterer drei Figuren gemessen. Zur Erfassung der schlafabhängigen prozeduralen Lernleistung wurden zwei Memory-Indizes für die Zeit und die Fehler gebildet. Verglichen wurde jeweils die letzte Lernleistung des Abends (d.h. die Zeit bzw. die Fehler des dritten Durchgangs) mit der ersten Abrufleistung am Morgen (jeweils Zeit bzw. Anzahl der Fehler).

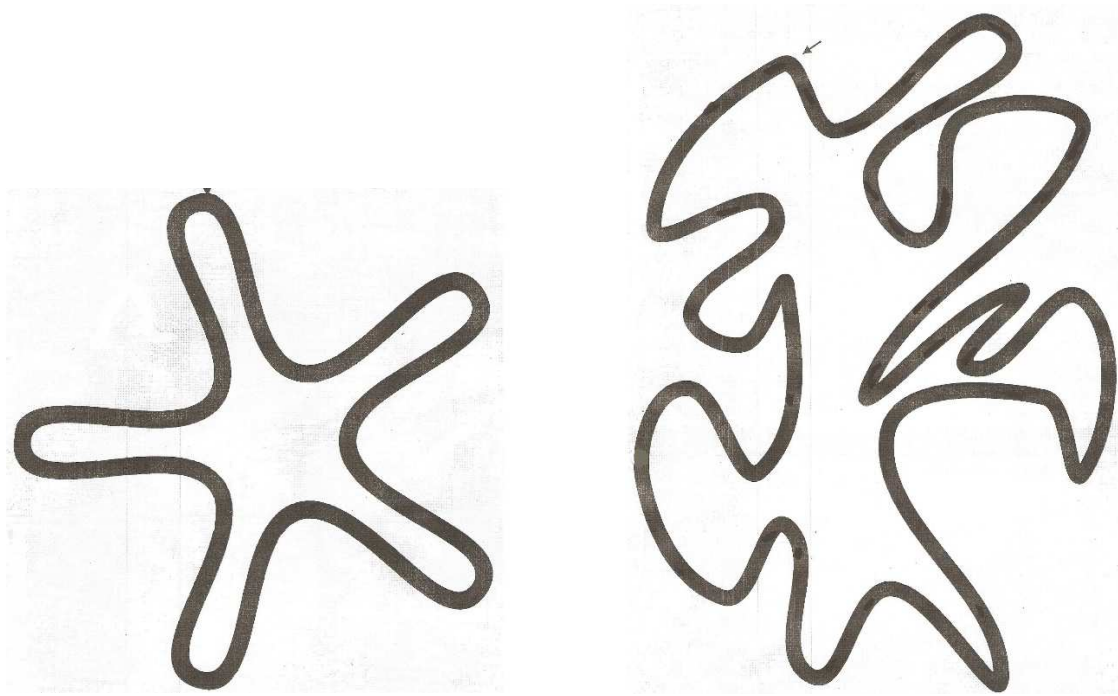


Abbildung 15: Übungsfigur des Spiegelzeichnens links (verkleinert). Beispielfigur für die drei verschiedenen Testfiguren des Spiegelzeichnens rechts (verkleinert).

2.4.4 Fragebögen

2.4.4.1 Anamnesebogen

Mit dem Anamnesebogen wurden demographische Daten der Versuchspersonen erfasst (siehe Anhang). Den Testpersonen wurden Fragen zu Alter, Schulbildung, Berufsausbildung und derzeitiger Tätigkeit gestellt. Regelmäßige Medikamenteneinnahme sowie Vorerkrankungen und Substanzkonsum wurden ebenfalls erfragt.

Berechnung der Bildungsjahre

Dem durch die Versuchsperson angegebenen Schul- und Berufsabschluss wurde eine bestimmte Anzahl an Bildungsjahren zugeordnet (siehe Tabelle 1). Anschließend wurden diese Jahre für die Schulbildung mit den Jahren der Berufsausbildung addiert und so die Bildungsjahre jeder Versuchsperson ermittelt.

Tabelle 1: Bildungsjahre

| | Anzahl der Jahre |
|--|------------------|
| kein Schulabschluss | 8 |
| Hauptschule und anderer Schulabschluss | 9 |
| Realschule | 10 |
| Fachhochschulreife | 12 |
| Abitur | 13 |
| keine Berufsausbildung | 0 |
| Ausbildung/Lehre | 3 |
| Fachschule/andere Berufsausbildung | 4 |
| Fachhochschulstudium | 5 |
| Hochschule/Universität | 6 |

Tabelle 1: Erfassung der Bildungsjahre anhand der Schulbildung, Berufsausbildung oder einem Hochschulstudium.

2.4.4.2 Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der PSQI ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Schlafqualität der letzten zwei Wochen durch die Versuchsperson. Das Instrument beinhaltet 19 Fragen, denen sieben Komponenten zugeordnet werden. Dazu gehören die subjektive Schlafqualität, die Schlaflatenz, die gewöhnliche Schlafdauer, die Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, der Schlafmittelkonsum und die Tagesmüdigkeit (Riemann & Backhaus, 1996). In jeder Teilkomponente können 0 für „keine Schwierigkeiten“ bis maximal 3 Punkte für „große Schwierigkeiten“ erreicht werden. Alle Teilkomponenten werden schließlich summiert und ergeben einen Gesamtscore von 0 bis 21 Punkten. Dabei gilt, je höher der erreichte Wert, desto schlechter ist die Schlafqualität. Versuchspersonen mit Werten unter 5 Punkten können somit als „gute“ und jene über 5 Punkten als „schlechte“ Schläfer eingeteilt werden.

2.4.4.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die ESS ist ein Kurzfragebogen zur Erfassung einer subjektiven Einschlafneigung in alltäglichen Situationen der Testperson (Johns, 1991). Dazu soll diese retrospektiv einschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, in acht typischen monotonen Alltagssituationen einzuschlafen. Erreicht werden können Werte zwischen 0 und 24 Punkten. Werte über 10 gelten als pathologisch.

2.4.4.4 Beck-Depression-Inventar (BDI)

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, bestehend aus 21 Aussagen, die die häufigsten depressiven Anzeichen wie z.B. Traurigkeit, Pessimismus, Unzufriedenheit, Schuldgefühle und sozialen Rückzug sowie andere typische körperliche Symptome wie Konzentrations- und Schlafstörungen und Appetitverlust widerspiegeln (Hautzinger et al., 1994). Zu jeder Aussage gibt es jeweils vier Antwortmöglichkeiten, aus denen die Versuchsperson die für sie aktuell am meisten zutreffende Antwort ankreuzen soll. Die Aussagen werden nach depressiver Gewichtung mit Punkten von 0 bis 3 bewertet, aus denen ein Summenscore von 0 bis maximal 63 Punkten gebildet wird. Bei Werten zwischen 0 und 8 wird von keiner, zwischen 9 und 19 einer minimalen bis milden, zwischen 20 und 28 einer mittleren und bei Werten über 29 Punkten einer schweren depressiven Symptomatik ausgegangen.

2.4.4.5 PC-Erfahrungsfragebogen

Der PC-Erfahrungsfragebogen besteht aus sechs Fragen, bei denen die Versuchspersonen nach ihrer Erfahrung im Umgang mit Computern gefragt werden (siehe Anhang). Es wird erhoben, wie häufig mit dem PC gearbeitet wird und ob dreidimensionale Spiele gespielt werden. Zusätzlich wird gefragt, wie schwierig die Computeraufgabe empfunden und ob ähnliche Aufgaben schon einmal gelöst worden sind. Als letztes soll die Versuchsperson beurteilen, wie gut sie sich in fremden Umgebungen zurechtfinden und wie gut sie sich anhand von Landkarten orientieren kann.

2.5 Statistik

Zur Auswertung und Darstellung der erhobenen Daten wurde das Softwareprogramm SPSS in der Version 21 verwendet. Die Ergebnisse wurden durch Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Auf der Grundlage von Alter, Geschlecht und Bildungsgrad wurden passende Paare von gesunden Versuchspersonen und Patienten gebildet, um einen Einfluss dieser Variablen auf die Lernleistung möglichst auszuschließen. Zur Beurteilung der Bedeutung von Mittelwertunterschieden wurden T-Tests für abhängige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde der Konvention folgend auf 5 % zur Beurteilung von Unterschieden und auf 20 % zur Überprüfung der Nullhypothese festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Es wurden insgesamt 55 Studienteilnehmer für die Studie voruntersucht. Von diesen mussten aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien 11 Versuchspersonen von der Studie ausgeschlossen werden. Fünf Versuchspersonen wurden aufgrund einer Sleep Efficiency < 50 % und zwei aufgrund einer Schlafdauer (TST) von < 120 min ausgeschlossen. Eine Versuchsperson der OSAS-Gruppe hatte einen AHI < 5, zwei Versuchspersonen der Kontrollgruppe einen AHI > 10, weshalb diese ebenfalls ausgeschlossen wurden. Von einer Versuchsperson lagen keine Schlafdaten vor. Insgesamt ergab sich in der Analyse eine Stichprobe von 44 Personen. Die OSAS-Gruppe wurde aus insgesamt 26 Patienten (9 weibliche und 17 männliche) gebildet. In der Kontrollgruppe (KG) waren insgesamt 18 Personen, darunter 10 Frauen und 8 Männer.

3.1.1 Gruppenvergleich: Alter, Bildung, Sprache, Drogenkonsum

Die Patienten der OSAS-Gruppe waren durchschnittlich $52,2 \pm 9,1$ Jahre alt. Die Personen der gesunden KG im Durchschnitt $47,7 \pm 8,4$ Jahre, sodass sich keine signifikanten Altersunterschiede zwischen beiden Gruppen ergab, auch wenn das Signifikanz-Niveau einer Tendenz entsprach ($p = 0,105$).

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Bildungsjahre für die OSAS-Gruppe ($13,69 \pm 2,94$) im Vergleich zur KG ($15,06 \pm 2,55$; $p = 0,118$). In der OSAS-Gruppe hatten 7,7 % der Patienten keine berufliche Ausbildung abgeschlossen. Alle Personen der KG gaben eine abgeschlossene berufliche Ausbildung an. In Tabelle 2 sind die Angaben über die Schulbildung und berufliche Ausbildung der Versuchspersonen beider Gruppen zusammengefasst.

Deutsch als Muttersprache gaben 23 der OSAS-Gruppe und alle Personen der KG an. Drei Personen der OSAS-Gruppe hatten eine andere als die deutsche Muttersprache. Insgesamt rauchten fünf Versuchspersonen der OSAS-Gruppe und vier der KG. Die Einnahme von Drogen wurde von allen Studienteilnehmern verneint.

Tabelle 2: Vergleich der Bildung zwischen OSAS-Gruppe und KG

| | OSAS-Gruppe n = 26 | KG n = 18 |
|---------------------------|---------------------------|------------------|
| Hauptschule/Volksschule | 38,5 % | 0 % |
| Realschule/Mittlere Reife | 23,1 % | 55,6 % |
| Fachhochschulreife | 0 % | 11,1 % |
| Abitur | 26,9 % | 33,3 % |
| anderer Schulabschluss | 11,5 % | 0 % |
| Lehre | 65,4 % | 66,7 % |
| Fachschule | 3,8 % | 0 % |
| Fachhochschule | 3,8 % | 16,7 % |
| Hochschule/Universität | 15,4 % | 16,6 % |
| anderer Abschluss | 3,8 % | 0 % |
| kein Berufsabschluss | 7,7 % | 0 % |

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Bildungs- und Ausbildungswege der OSAS-Gruppe und Kontrollgruppe (KG) in Prozent.

3.1.2 Gruppenvergleich: Medikamenteneinnahme, psychische Erkrankungen und Erkrankungen des ZNS

30,8 % der Versuchspersonen der OSAS-Gruppe und 66,7 % der KG gaben an, keine Medikamente regelmäßig einzunehmen. 57,7 % der Versuchspersonen der OSAS-Gruppe und 16,7 % der KG hingegen nahmen regelmäßig Medikamente ohne Einfluss auf das zentrale Nervensystem ein. 11,5 % der OSAS-Gruppe und 16,6 % der KG gaben an, Medikamente mit einem Einfluss auf das zentrale Nervensystem einzunehmen (siehe Abb. 16).

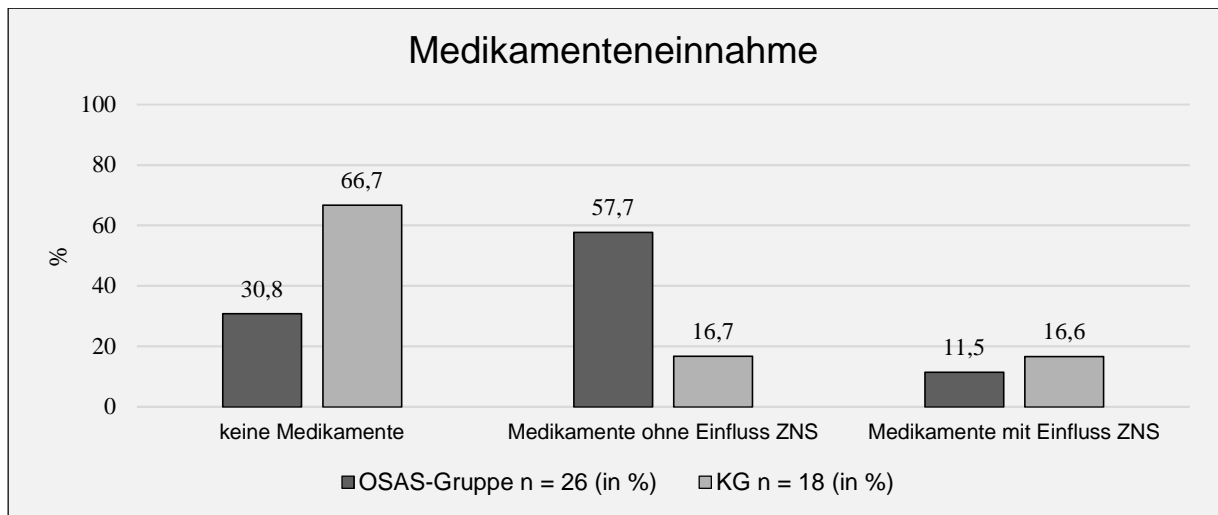


Abbildung 16: Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Medikamenteneinnahme mit und ohne Einfluss auf das zentrale Nervensystem (ZNS) zwischen OSAS-Gruppe und Kontrollgruppe (KG) in Prozent.

In der KG gaben alle Versuchspersonen an, dass sie an keiner Erkrankung des ZNS leiden. In der OSAS-Gruppe berichteten hingegen 15,4 % von einer Erkrankung mit Einfluss auf das ZNS in der Vergangenheit, z.B. von einer Gehirnerschütterung oder einem Schädelhirntrauma infolge eines Autounfalls.

Eine psychische Erkrankung in der Vorgeschichte gaben 26,9 % der Versuchspersonen der OSAS-Gruppe und 38,9 % der KG an (siehe Abb. 17).

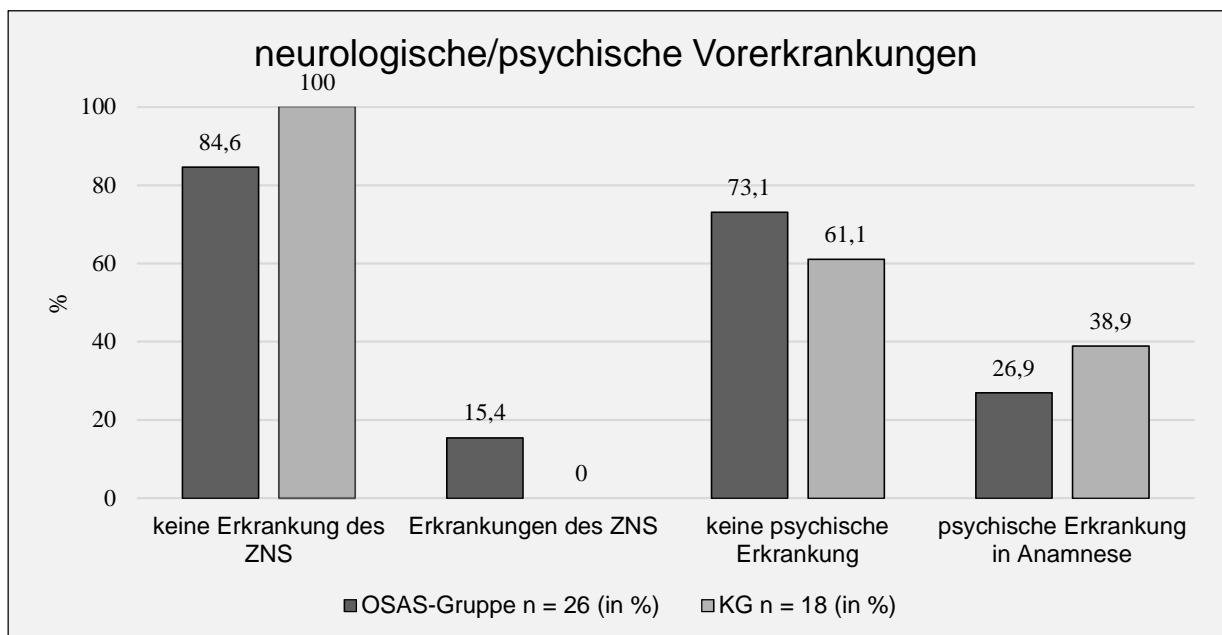


Abbildung 17: Vergleich der Häufigkeitsverteilung neurologischer und psychischer Erkrankungen zwischen OSAS-Gruppe und Kontrollgruppe (KG) in Prozent.

3.1.3 Auswertung der Fragebögen: ESS, PSQI, BDI und PC-Fragebogen

Die OSAS-Gruppe erreichte in der ESS mit $8,62 \pm 4,19$ Punkten einen statistisch signifikant höheren Wert als die KG mit $4,89 \pm 2,97$ ($p = 0,001$; siehe Abb. 18).

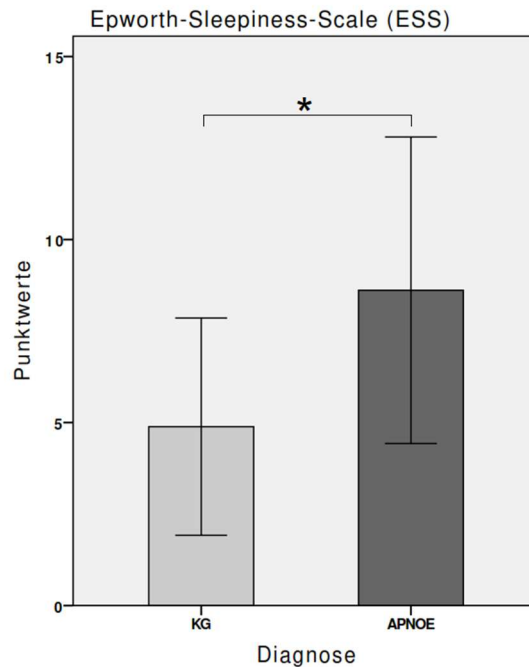


Abbildung 18: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der Epworth Sleepiness Scale (ESS) zwischen OSAS-Gruppe (APNOE: $8,62 \pm 4,19$ Punkte) und Kontrollgruppe (KG: $4,89 \pm 2,97$ Punkte; t -Test $p = 0,001$). Signifikante Ergebnisse sind mit einem * gekennzeichnet.

Es ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die Tagesmüdigkeit im PSQI (OSAS-Gruppe: $1,20 \pm 0,82$; KG: $0,71 \pm 0,69$; $p = 0,047$). Für die Schlafqualität im PSQI konnten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (OSAS-Gruppe: $1,64 \pm 0,91$; KG: $1,12 \pm 0,78$; $p = 0,054$) nicht ausgeschlossen werden. Die anderen Einzelitems (Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörung und Schlafmittelgebrauch) ergaben keine signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 19).

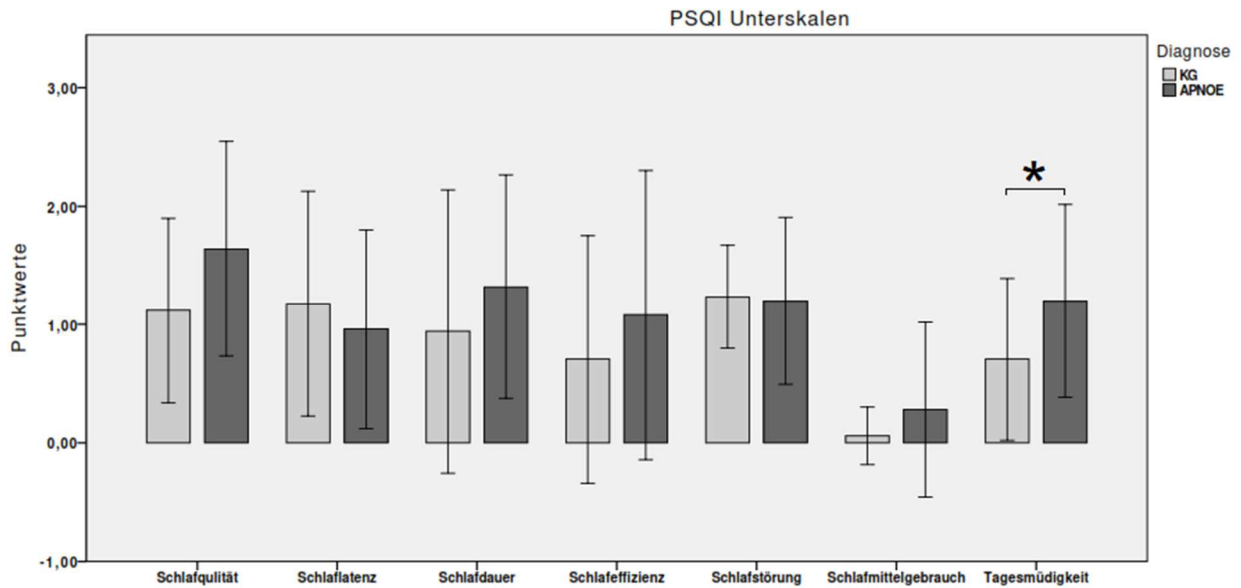


Abbildung 19: Vergleich der erreichten Mittelwerte und Standardabweichung der Einzelitems des PSQI zwischen OSAS-Gruppe (APNOE: dunkelgraue Balken) und Kontrollgruppe (KG: hellgraue Balken). Ganz rechts abgebildet ist der signifikante Unterschied der Tagesmüdigkeit zwischen OSAS-Gruppe ($1,20 \pm 0,82$ Punkte) und Kontrollgruppe ($0,71 \pm 0,69$ Punkte; t-Test $p = 0,047$). Signifikante Ergebnisse sind mit einem * gekennzeichnet.

Für den Summenscore des PSQI konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede erhoben werden (OSAS-Gruppe: $6,30 \pm 4,09$; KG: $5,94 \pm 3,80$; $p = 0,769$; siehe Abb. 20).

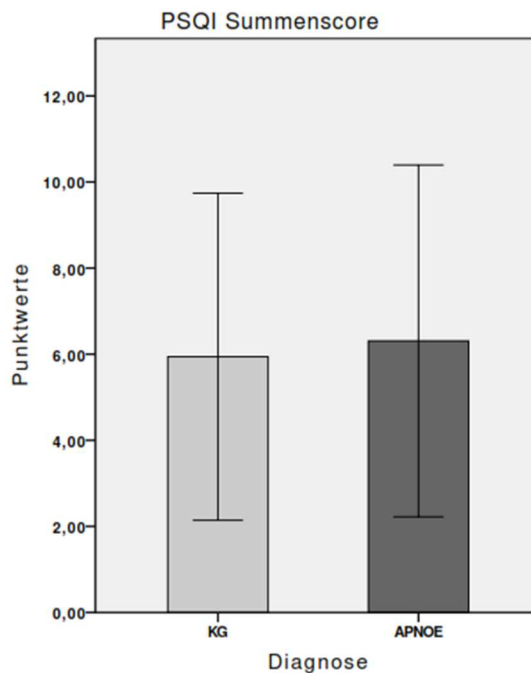


Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Summenscore des PSQI zwischen OSAS-Gruppe (APNOE: $6,30 \pm 4,09$ Punkte) und Kontrollgruppe (KG: $5,94 \pm 3,80$ Punkte; t-Test $p = 0,769$).

Für den BDI ergaben sich für die OSAS-Gruppe Werte von $10,00 \pm 6,90$ und für die KG $7,76 \pm 6,20$. Insgesamt gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,322$; siehe Abb. 21).

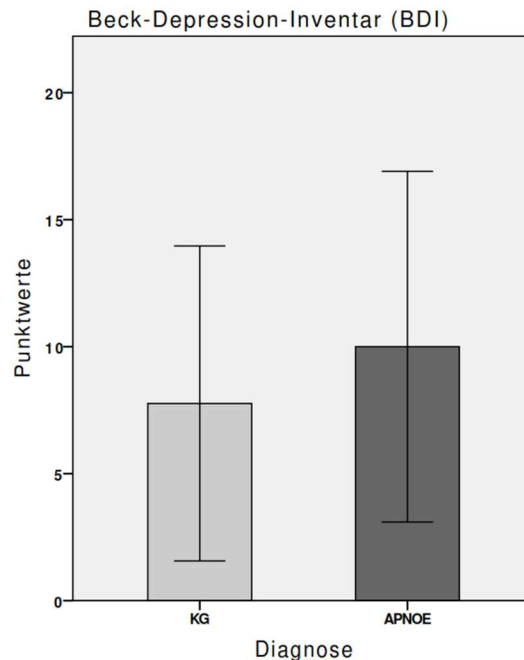


Abbildung 21: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des BDI zwischen OSAS-Gruppe (APNOE: $10,00 \pm 6,90$ Punkte) und Kontrollgruppe (KG: $7,76 \pm 6,20$ Punkte; t-Test $p = 0,322$).

Im PC-Fragebogen antworteten 73,1 % der OSAS-Gruppe und 94,4 % der KG, dass sie wöchentlich bis täglich mit dem Computer arbeiten. Außerdem gaben 96,2 % der Versuchspersonen der OSAS-Gruppe an, selten bis gar nicht 3D-Spiele zu spielen im Vergleich zu den Versuchspersonen der KG, die das zu 88,9 % angaben. 52 % der OSAS-Gruppe empfanden die Aufgaben des Virtual Water Maze als subjektiv schwer. 61,1 % der Versuchspersonen taten das auch in der KG. 80 % der OSAS-Gruppe und 77,7 % der KG schätzten ihre Orientierung auf Landkarten als gut ein. Die Ergebnisse des PC-Fragebogens sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse des PC-Fragebogens

| | | OSAS-Gruppe (n = 26) | KG (n = 18) |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Arbeit mit PC | selten bis gar nicht | 26,9 % | 5,6 % |
| | wöchentlich bis täglich | 73,1 % | 94,4 % |
| 3D-Spiele | selten bis gar nicht | 96,2 % | 88,9 % |
| | monatlich bis täglich | 3,8 % | 11,1 % |
| ähnliche Aufgaben bekannt | ja | 11,5 % | 11,1 % |
| | nein | 88,5 % | 88,9 % |
| Schwierigkeit der Aufgabe | leicht | 48 % | 38,9 % |
| | schwer | 52 % | 61,1 % |
| Orientierung im Alltag | gut | 84,6 % | 72,2 % |
| | schlecht | 15,4 % | 27,8 % |
| Orientierung auf Landkarten | gut | 80 % | 77,8 % |
| | schlecht | 20 % | 22,2 % |

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der PC-Erfahrung, Umgang mit 3D-Spielen, subjektive Einschätzung der Schwere des Virtual Water Maze sowie Orientierung im Alltag und auf Landkarten. Vergleich der OSAS-Gruppe und Kontrollgruppe (KG). Alle Angaben in Prozent.

3.2 Ergebnisse der Polysomnographie

3.2.1 Gruppenvergleich der Schlafparameter

Zwischen der OSAS-Gruppe ($440,2 \pm 41,3$) und der KG ($429,7 \pm 8,6$; $p = 0,390$) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der insgesamt im Bett verbrachten Zeit (TIB in min). Auch für die Gesamtschlafzeit (TST in min) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen OSAS-Gruppe ($319,5 \pm 74,2$) und KG ($312,3 \pm 71,6$; $p = 0,751$) festgestellt werden. Die Schlafeffizienz (SE in %) in der OSAS-Gruppe unterschied sich nicht mit durchschnittlich $72,1 \pm 14,0$ von der der KG mit $72,7 \pm 15,3$ ($p = 0,897$). Dies galt auch für die Wach-Dauer (in min), die in der OSAS-Gruppe $120,4 \pm 57,8$ und in der KG $116,4 \pm 68,1$ ($p = 0,837$) betrug.

Es konnten für die N1-Dauer (in min; OSAS-Gruppe: $108,92 \pm 46,5$; KG: $82,4 \pm 47,4$; $p = 0,072$) und die N2-Dauer (OSAS-Gruppe: $139,8 \pm 66,3$; KG: $145 \pm 60,5$; $p = 0,078$) Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht ausgeschlossen werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde in der N3-Dauer (in min) beobachtet (OSAS-Gruppe: $22,9 \pm 21,5$; KG: $42,8 \pm 33,9$, $p = 0,036$). In der REM-Dauer (in min) gab es keine

statistischen Unterschiede zwischen der OSAS-Gruppe ($42,0 \pm 24,4$) und der KG ($46,6 \pm 22,9$; $p = 0,531$). Bei der Anzahl der Wachphasen und Stadienwechsel gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Werte für die OSAS-Gruppe und KG sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

3.2.2 Gruppenvergleich der respiratorischen Ereignisse

Die OSAS-Gruppe unterschied sich signifikant in der absoluten Anzahl der Apnoen und Hypopnoen mit insgesamt $136 \pm 83,6$ Ereignissen von der KG mit $5,3 \pm 9,5$ ($p = < 0,001$). Auch der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) war signifikant höher in der OSAS-Gruppe ($27,9 \pm 16,4$) als in der KG ($1,1 \pm 1,7$; $p = < 0,001$).

Ebenso zeigten sich in der OSAS-Gruppe mehr Sauerstoffentsättigungen pro Stunde ($64,8 \pm 65,4$) als in der KG ($9,2 \pm 17,3$; $p = < 0,001$). Auch der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) war mit $13,9 \pm 16,2$ Sauerstoffentsättigungen (pro Stunde Schlafzeit) signifikant höher in der OSAS-Gruppe als in der KG ($1,8 \pm 3,0$; $p = < 0,001$). Außerdem war in der OSAS-Gruppe die Anzahl der Arousals höher ($114,3 \pm 80,2$) als in der KG ($69,1 \pm 61,0$; $p = 0,040$). Der Arousal-Index war mit $23,2 \pm 16,7$ ebenfalls signifikant höher in der OSAS-Gruppe als in der KG ($13,9 \pm 12,9$; $p = < 0,043$).

Sowohl bei der Gesamtanzahl der periodischen Beinbewegungen (PLMs; OSAS-Gruppe: $40,2 \pm 50,2$; KG: $53,8 \pm 75,8$; $p = 0,510$) als auch beim PLM-Index (OSAS-Gruppe: $8,5 \pm 12,5$; KG: $13,1 \pm 22,7$; $p = 0,448$) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich der Schlafparameter und der respiratorischen Ereignisse zwischen OSAS-Gruppe und KG

| | OSAS-Gruppe n = 26 | KG n = 18 | p-Wert |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------|
| Total Time in Bed (TIB; in min) | $440,2 \pm 41,3$ | $429,7 \pm 8,6$ | 0,390 |
| Total Sleep Time (TST; in min) | $319,5 \pm 74,2$ | $312,3 \pm 71,6$ | 0,751 |
| Sleep Efficiency (SE; in %) | $72,1 \pm 14,0$ | $72,7 \pm 15,3$ | 0,897 |
| Wach-Dauer (in min) | $120,4 \pm 57,8$ | $116,4 \pm 68,1$ | 0,837 |
| REM-Dauer (in min) | $42,0 \pm 24,4$ | $46,6 \pm 22,9$ | 0,531 |
| N1-Dauer (in min) | $108,92 \pm 46,5$ | $82,4 \pm 47,4$ | 0,072 |

| | | | |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------------------|
| N2-Dauer (in min) | 145 ± 60,5 | 139,8 ± 66,3 | 0,078 |
| N3-Dauer (in min) | 22,9 ± 21,5 | 42,8 ± 33,9 | 0,036* |
| Anzahl der Wachphasen | 25,3 ± 12,3 | 23,2 ± 8,7 | 0,509 |
| Anzahl der Stadienwechsel | 112,6 ± 42 | 98,9 ± 42,9 | 0,296 |
| Apnoen/Hypopnoen gesamt | 136 ± 83,6 | 5,3 ± 9,5 | <0,001* |
| Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) | 27,9 ± 16,4 | 1,1 ± 1,7 | <0,001* |
| Anzahl der Arousals | 114,3 ± 80,2 | 69,1 ± 61,0 | 0,040* |
| Arousal-Index (AI) | 23,2 ± 16,7 | 13,9 ± 12,9 | 0,043* |
| PLMs gesamt | 40,2 ± 50,2 | 53,8 ± 75,8 | 0,510 |
| PLM-Index | 8,5 ± 12,5 | 13,1 ± 22,7 | 0,448 |
| Entsättigungen | 64,8 ± 65,4 | 9,2 ± 17,3 | <0,001* |
| Oxygen-Desaturation-Index (ODI) | 13,9 ± 16,2 | 1,8 ± 3,0 | <0,001* |

Tabelle 4: Vergleich der Schlafparameter zwischen OSAS-Gruppe und Kontrollgruppe (KG). PLMs gesamt = Anzahl der periodischen Beinbewegungen/Periodic Limb Movements; PLM-Index = Anzahl der PLMs pro Stunde Schlafzeit. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Tendenz einer Signifikanz ist fett hervorgehoben. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

3.3.1 Gruppenvergleich der Ergebnisse des Virtual Water Maze

Es ergaben sich für den Learning Index keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der OSAS-Gruppe mit $0,56 \pm 0,27$ und der KG mit $0,61 \pm 0,24$ ($p = 0,492$; siehe Abb. 22 a).

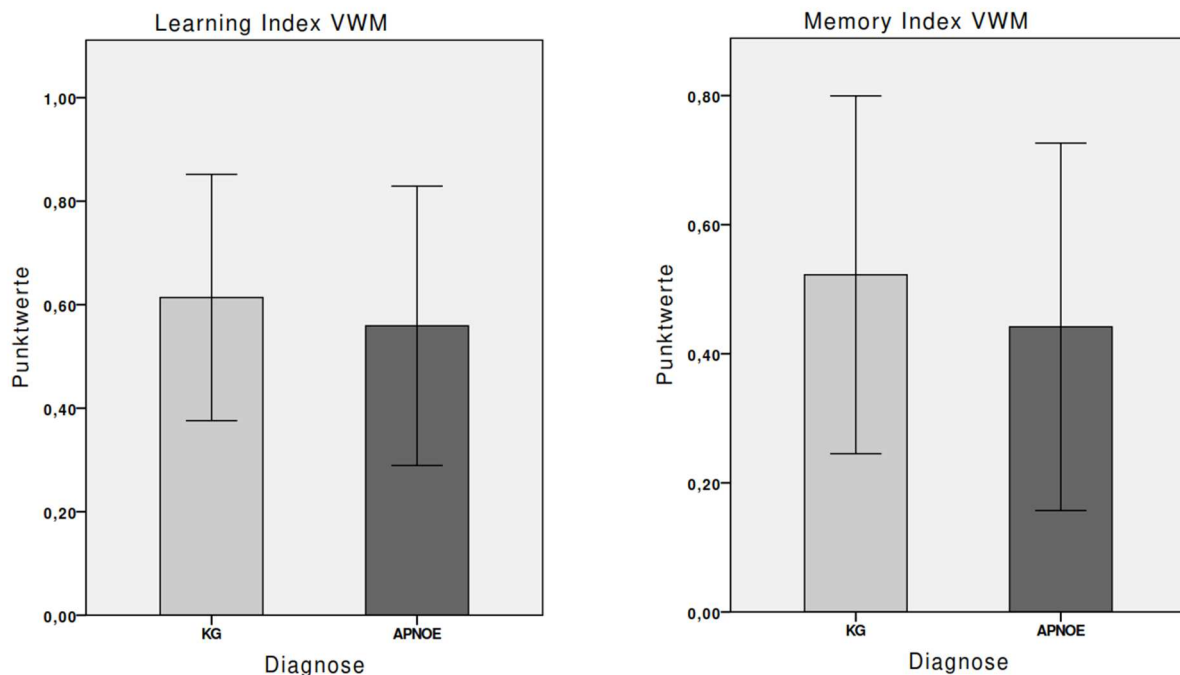


Abbildung 22: a.) links: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Learning Index des Virtual Water Maze (VWM) zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,492$).
b.) rechts: Vergleich der Ergebnisse des Memory Index des VWM zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,356$).

Vergleichende Betrachtungen des Memory Index zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der OSAS-Gruppe ($0,44 \pm 0,28$) und der KG ($0,52 \pm 0,28$; $p = 0,356$; Abb. 22 b).

Die OSAS-Gruppe ($1,75 \pm 1,15$) und die KG ($2,16 \pm 1,23$) unterschieden sich außerdem nicht signifikant im Reversal Index Pfadlänge ($p = 0,264$). Auch für den Reversal Index Zeit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden (OSAS-Gruppe: $1,98 \pm 1,31$; KG: $2,36 \pm 1,53$; $p = 0,386$; siehe Abb. 23).

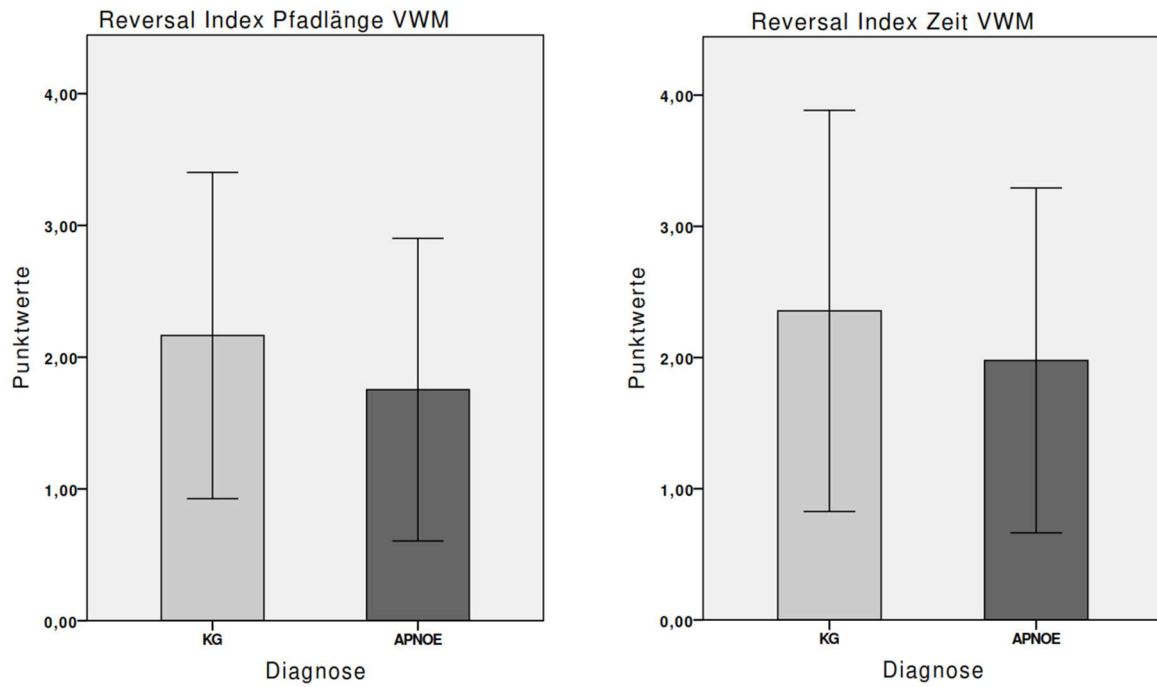


Abbildung 23: a.) links: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Reversal Index Pfadlänge des Virtual Water Maze (VWM) zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,264$).
 b.) rechts: Vergleich der Ergebnisse des Reversal Index Pfadlänge des VWM zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,386$).

Zwischen den Patienten der OSAS-Gruppe, die im Mittel einen Extinction Koeffizient von $0,59 \pm 0,17$ erreichten, und der KG, die $0,65 \pm 0,15$ erreichten, gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,286$; siehe Abb. 24).

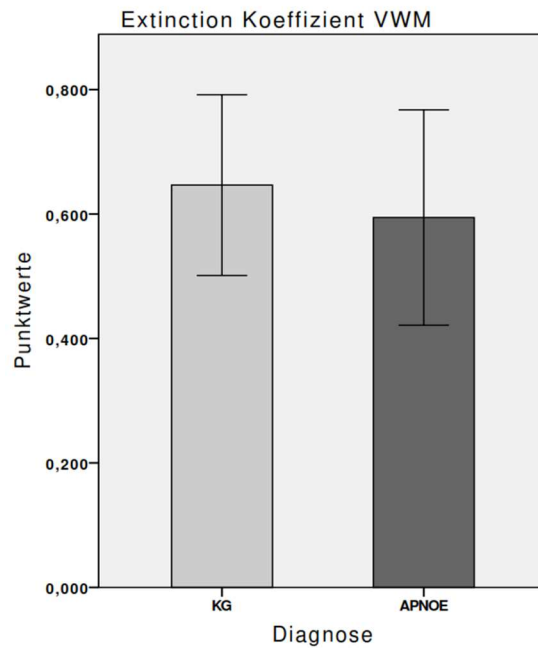


Abbildung 24: Vergleich Mittelwerte und Standardabweichung des Extinction Koeffizienten des Virtual Water Maze (VWM) zwischen der OSAS-Gruppe (APNOE) und der Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,286$).

3.3.2 Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des Virtual Water Maze und den Schlafparametern

Es ergaben sich für den Memory Index insgesamt keine statistisch signifikanten Korrelationen mit den Schlafparametern über beide Gruppen.

Der Reversal Index Pfadlänge zeigte statistisch signifikante Korrelationen mit dem ODI ($r = -0,317$; $p = 0,036$) und der Anzahl der Arousals ($r = -0,354$; $p = 0,018$). Ein Trend linearer Zusammenhänge zeigte sich für die Total Time in Bed ($r = 0,266$; $p = 0,081$), die N1-Dauer ($r = -0,267$; $p = 0,080$), die Anzahl der Stadienwechsel ($r = -0,276$; $p = 0,070$), die Anzahl der Enttächtigungen ($r = -0,254$; $p = 0,096$) und den Arousal-Index ($r = -0,269$; $p = 0,078$).

Für den Reversal Index Zeit konnte eine statistisch signifikante Korrelation mit dem ODI ($r = -0,330$; $p = 0,029$) gefunden werden. Daneben sind statistische Zusammenhänge mit der Anzahl der Enttächtigungen ($r = -0,287$; $p = 0,059$) und der Anzahl der Arousals ($r = -0,282$; $p = 0,064$) nicht ausgeschlossen. Weitere statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Schlafparametern und den beiden Reversal Indizes ergaben sich nicht.

Der Extinction Koeffizient korrelierte mit dem ODI ($r = -0,386$; $p = 0,010$). Außerdem konnte ein Zusammenhang mit der Total Time in Bed ($r = 0,288$; $p = 0,058$), der Anzahl

der Enttächtigungen ($r = -0,293$; $p = 0,054$), und dem Arousal-Index ($r = -0,273$; $p = 0,073$) nicht ausgeschlossen werden. Es ergaben sich keine weiteren Korrelationen mit den Schlafparametern. Sie sind in folgender Tabelle zusammengefasst (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammenhänge zwischen den Schlafparametern und den respiratorischen Ereignissen mit den Ergebnissen des Virtual Water Maze

| | Memory Index | Reversal Index Pfadlänge | Reversal Index Zeit | Extinction Koeffizient |
|---------------------|-----------------------------|--|---|-----------------------------|
| TIB (in min) | $r = -0,020$ $p = 0,896$ | $r = 0,081$ $p = 0,266$ | $r = 0,108$ $p = 0,108$ | $r = 0,288$ $p = 0,058$ |
| TST (in min) | $r = 0,032$ $p = 0,837$ | $r = 0,023$ $p = 0,884$ | $r = -0,022$ $p = 0,887$ | $r = 0,113$ $p = 0,467$ |
| SE (in %) | $r = 0,050$ $p = 0,747$ | $r = -0,098$ $p = 0,526$ | $r = -0,140$ $p = 0,364$ | $r = 0,010$ $p = 0,948$ |
| Wach-Dauer (in min) | $r = -0,048$ $p = 0,759$ | $r = 0,149$ $p = 0,333$ | $r = 0,188$ $p = 0,221$ | $r = 0,059$ $p = 0,704$ |
| REM-Dauer (in min) | $r = 0,094$ $p = 0,543$ | $r = 0,101$ $p = 0,513$ | $r = 0,073$ $p = 0,639$ | $r = 0,141$ $p = 0,361$ |
| N1-Dauer (in min) | $r = -0,036$ $p = 0,814$ | $r = -0,267$ $p = 0,080$ | $r = -0,181$ $p = 0,239$ | $r = -0,201$ $p = 0,192$ |
| N2-Dauer (in min) | $r = -0,008$ $p = 0,958$ | $r = 0,157$ $p = 0,310$ | $r = 0,061$ $p = 0,692$ | $r = 0,185$ $p = 0,229$ |
| N3-Dauer (in min) | $r = 0,082$ $p = 0,596$ | $r = 0,084$; $p = 0,590$ | $r = 0,056$ $p = 0,717$ | $r = 0,105$ $p = 0,497$ |
| Wachphasen | $r = -0,053$ $p = 0,732$ | $r = -0,086$ $p = 0,581$ | $r = -0,007$ $p = 0,962$ | $r = -0,011$ $p = 0,944$ |
| Stadienwechsel | $r = 0,055$ $p = 0,725$ | $r = -0,276$ $p = 0,070$ | $r = -0,186$ $p = 0,227$ | $r = -0,107$ $p = 0,490$ |
| AH gesamt | $r = -0,003$ $p = 0,985$ | $r = -0,154$ $p = 0,317$ | $r = -0,145$ $p = 0,346$ | $r = -0,131$ $p = 0,398$ |
| AHI | $r = -0,003$ $p = 0,986$ | $r = -0,235$ $p = 0,124$ | $r = -0,196$ $p = 0,202$ | $r = -0,226$ $p = 0,141$ |
| Anzahl der Arousals | $r = -0,039$ $p = 0,804$ | $r = 0,354$ $p = 0,018^*$ | $r = -0,282$ $p = 0,064$ | $r = -0,250$ $p = 0,102$ |

| | | | | |
|--------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Arousal-Index (AI) | r= -0,038 p= 0,807 | r= -0,269 p= 0,078 | r= -0,197 p= 0,200 | r= -0,273 p= 0,073 |
| PLMs gesamt | r= 0,112 p= 0,471 | r= -0,027 p= 0,864 | r= -0,058 p= 0,709 | r= -0,094 p= 0,544 |
| PLM-Index | r= 0,114 p= 0,461 | r= 0,120 p= 0,437 | r= 0,079 p= 0,609 | r= -0,037 p= 0,810 |
| Entsättigungen | r= -0,076 p= 0,625 | r= -0,254 p= 0,096 | r= -0,287 p= 0,059 | r= -0,293 p= 0,054 |
| ODI | r= -0,092 p= 0,554 | r= -0,317 p= 0,036* | r= -0,330 p= 0,029* | r= -0,386 p= 0,010* |

Tabelle 5: Korrelationen der Lernindizes des Virtual Water Maze mit den Schlafparametern. TIB = Total Time in Bed; TST = Total Sleep Time; SE = Sleep Efficiency; AH gesamt = Apnoen/Hypopnoen gesamt; AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; PLMs gesamt = Anzahl der periodischen Beinbewegungen/Periodic Limb Movements; PLM-Index = Anzahl der PLMs pro Stunde Schlafzeit; ODI = Oxygen-Desaturation-Index. Die Tendenz einer Signifikanz ist fett hervorgehoben. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.3.3 Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des Virtual Water Maze und der PC-Erfahrung

Es gab einen signifikanten Einfluss der Häufigkeit der PC-Nutzung mit dem Memory Index (HÄUFIG: $0,52 \pm 0,26$; SELTEN: $0,27 \pm 0,30$; $p = 0,024$).

Für den Reversal Index Pfadlänge (HÄUFIG: $2,06 \pm 1,18$; SELTEN: $1,28 \pm 1,08$; $p = 0,094$) und den Extinction Koeffizient (HÄUFIG: $0,64 \pm 0,15$; SELTEN: $0,52 \pm 0,19$; $p = 0,067$) konnten Unterschiede zwischen den Versuchspersonen, die häufiger bzw. seltener einen PC nutzten, nicht ausgeschlossen werden.

3.3.4 Gruppenvergleich der Ergebnisse des Zahlennachsprechens am Abend und am Morgen

Es ergaben sich insgesamt keine statistisch relevanten Unterschiede im Zahlennachsprechen zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 6). Die OSAS-Gruppe erreichte beim Zahlennachsprechen vorwärts am Abend insgesamt $7,1 \pm 2,0$ Punkte, die KG $7,6 \pm 2,7$ ($p = 0,510$). Beim Zahlennachsprechen rückwärts erreichte die OSAS-Gruppe $6,5 \pm 2,8$ Punkte im Vergleich zur KG mit $7,1 \pm 3,0$ Punkten ($p = 0,499$).

Beim morgendlichen Abruf ergab sich für die OSAS-Gruppe eine Punktzahl von $7,9 \pm 2,1$ im Zahlennachsprechen vorwärts und für die KG $7,9 \pm 2,1$ Punkte ($p = 0,348$). Beim

anschließenden Durchgang rückwärts erreichten die Versuchspersonen der OSAS-Gruppe $6,4 \pm 2,3$ Punkte im Vergleich zur KG mit $7,1 \pm 2,6$ Punkten ($p = 0,349$).

Tabelle 6: Ergebnisse des Zahlennachsprechens der OSAS-Gruppe und KG

| | OSAS (n = 19) | KG (n = 25) | p-Wert |
|---------------------|---------------|---------------|--------|
| vorwärts am Abend | $7,3 \pm 2,3$ | $7,3 \pm 2,4$ | 0,981 |
| rückwärts am Abend | $6,1 \pm 2,8$ | $7,2 \pm 2,8$ | 0,224 |
| vorwärts am Morgen | $7,7 \pm 2,2$ | $8,6 \pm 2,1$ | 0,188 |
| rückwärts am Morgen | $6,3 \pm 2,3$ | $7,0 \pm 2,6$ | 0,365 |

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen. Vergleich der Ergebnisse zwischen OSAS-Gruppe und Kontrollgruppe (KG) mit zweiseitigem T-Test.

3.3.5 Lineare Zusammenhänge zwischen dem Virtual Water Maze und den Ergebnissen des Zahlennachsprechens

Der Learning Index korrelierte positiv mit dem Zahlennachsprechen rückwärts am Abend ($r = 0,421$; $p = 0,004$) und dem Zahlennachsprechen rückwärts am Morgen ($r = 0,362$; $p = 0,017$). Lineare Zusammenhänge mit dem Zahlennachsprechen vorwärts am Morgen konnten nicht ausgeschlossen werden ($r = 0,268$; $p = 0,079$). Der Memory Index zeigte keine linearen Korrelationen mit dem Zahlennachsprechen.

Der Reversal Index Pfadlänge zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Zahlennachsprechen rückwärts am Abend ($r = 0,447$; $p = 0,002$). Für den Reversal Index Zeit konnte auch eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Zahlennachsprechen rückwärts am Abend ($r = 0,396$; $p = 0,008$) gefunden werden. Der Extinction Koeffizient korrelierte ebenfalls mit dem Zahlennachsprechen rückwärts am Abend ($r = 0,371$; $p = 0,013$). Tabelle 7 fasst die Werte zusammen.

Tabelle 7: Zusammenhänge zwischen dem Zahlennachsprechen und den Ergebnissen des Virtual Water Maze

| | Learning Index | Memory Index | Reversal Index Pfadlänge | Reversal Index Zeit | Extinction Koeffizient |
|---|------------------------------|----------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Zahlen nachsprechen vorwärts am Abend | r= 0,075 p= 0,630 | r= 0,023 p= 0,882 | r= 0,077 p= 0,619 | r= 0,035 p= 0,821 | r= 0,064 p= 0,678 |
| Zahlen nachsprechen rückwärts am Abend | r= 0,421 p= 0,004* | r= 0,175 p= 0,257 | r= 0,447 p= 0,002* | r= 0,396 p= 0,008* | r= 0,371 p= 0,013* |
| Zahlen nachsprechen vorwärts am Morgen | r= 0,268 p= 0,079 | r= 0,140 p= 0,366 | r= 0,038 p= 0,804 | r= 0,089 p= 0,568 | r= 0,104 p= 0,501 |
| Zahlen nachsprechen rückwärts am Morgen | r= 0,362 p= 0,017* | r= 0,142 p= 0,363 | r= 0,116 p= 0,457 | r= 0,150 p= 0,337 | r= 0,132 p= 0,397 |

Tabelle 7: Korrelationen der Lernindizes des Virtual Water Maze mit dem Zahlennachsprechen. Das Zahlennachsprechen vorwärts (jeweils morgens und abends) testet die Konzentration, das Zahlennachsprechen rückwärts (jeweils morgens und abends) das Arbeitsgedächtnis. Die Tendenz einer Signifikanz ist fett hervorgehoben. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.3.6 Gruppenvergleich der Ergebnisse der Wortliste aus dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Die Versuchspersonen der OSAS-Gruppe gaben im ersten Durchlauf der Wortliste $6,38 \pm 1,8$ richtige Antworten. Die Personen der KG erreichten marginal signifikant mehr mit $7,5 \pm 1,9$ richtigen Antworten ($p = 0,053$; siehe Abb. 25 a). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Learning Index der Wortliste der OSAS-Gruppe mit $0,498 \pm 0,14$, im Vergleich zur KG mit einem durchschnittlichen Wert von $0,453 \pm 0,13$ ($p = 0,263$; Tab. 25 b).

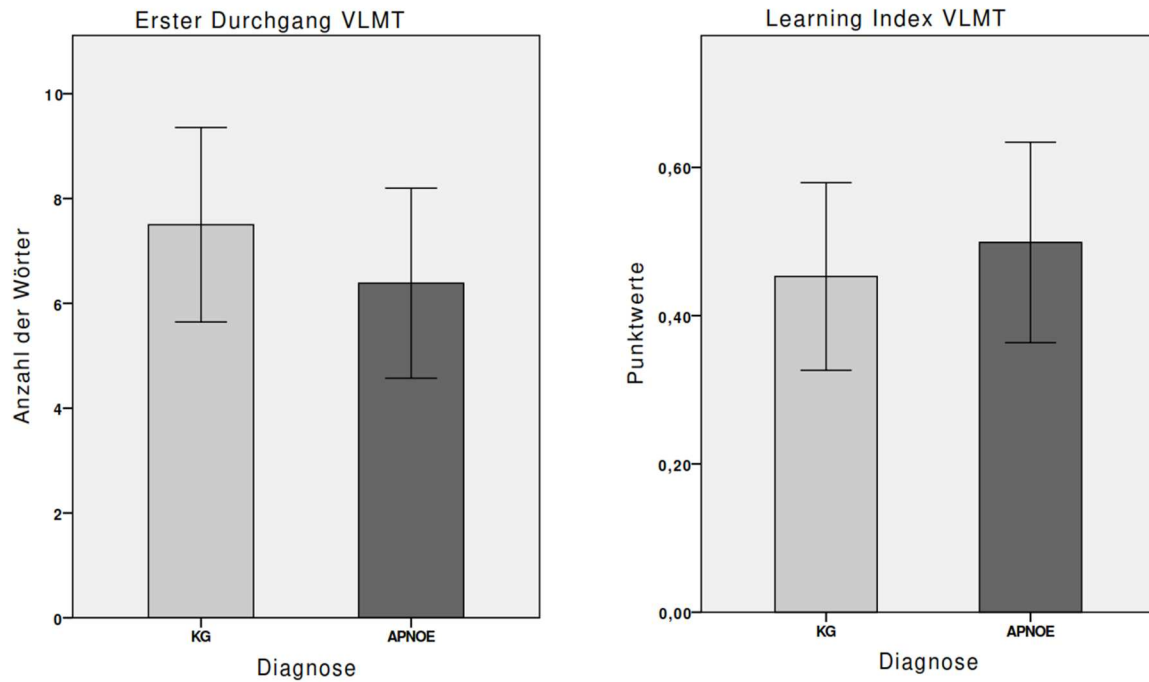


Abbildung 25: a.) links: Vergleich der gemerkten Wörter im ersten Durchgang der Wortliste des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,053$).

b.) rechts: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Learning Index der VLMT zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,263$).

Im Gegensatz dazu ergaben sich signifikant unterschiedliche Ergebnisse im Memory Index der Wortliste. Die OSAS-Gruppe erreichte einen Index von $-0,65 \pm 0,74$ im Vergleich zur KG mit $-0,27 \pm 0,05$ ($p = 0,020$; siehe Abb. 26).

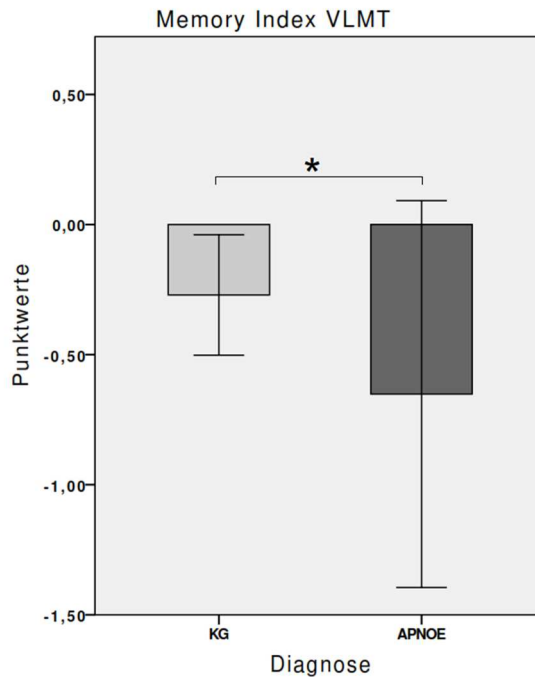


Abbildung 26: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Memory Index der Wortliste des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t -Test $p = 0,020$). Signifikante Ergebnisse sind mit einem * gekennzeichnet.

Die Versuchspersonen der OSAS-Gruppe hatten eine signifikant schlechtere Wiedererkennungslleistung mit $14,04 \pm 1,22$ richtigen Antworten im Vergleich zur KG mit $14,61 \pm 0,61$ richtigen Antworten ($p = 0,046$). Für die Anzahl der Fehler gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede (OSAS-Gruppe: $2,12 \pm 3,08$; KG: $1,28 \pm 1,71$; $p = 0,255$). Auch für die korrigierte Wiedererkennungslleistung ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (OSAS-Gruppe: $11,92 \pm 3,69$; KG: $13,33 \pm 2,11$; $p = 0,116$; siehe Abb. 27).

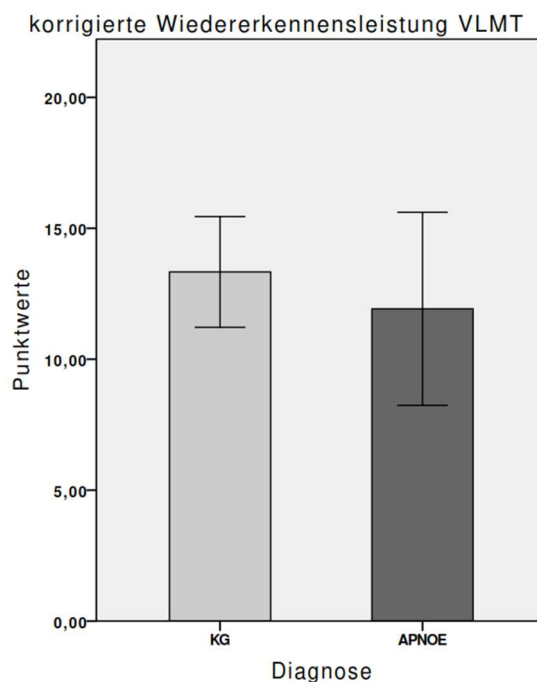


Abbildung 27: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der korrigierten Wiedererkennungslleistung der Wortliste des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,116$).

3.3.7 Zusammenhänge von Schlafparametern und Zahlennachsprechen mit den Ergebnissen der Wortliste

Der Memory Index der Wortliste zeigte signifikante negative Korrelationen mit der Gesamtanzahl der Apnoen und Hypopnoen ($r = -0,501$; $p = 0,001$) und dem AHI ($r = -0,469$; $p = 0,001$). Auch für die Anzahl der Enttächtigungen ($r = -0,624$; $p < 0,001$) und dem ODI ($r = -0,502$; $p = 0,001$) ergab sich ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang mit dem Memory Index. Ein Zusammenhang mit dem REM-Schlaf konnte nicht nachgewiesen werden ($r = -0,142$; $p = 0,357$). Außerdem bestand der Trend einer Korrelation zwischen der N3-Dauer und dem Memory Index ($r = 0,264$; $p = 0,084$). Weder die Anzahl der Arousals ($r = -0,126$; $p = 0,414$) noch der Arousal-Index ($r = -0,136$; $p = 0,379$) zeigten eine statistisch signifikante Korrelation zum Memory Index der Wortliste.

Die Wiedererkennungslleistung korrelierte statistisch signifikant mit der Anzahl der Enttächtigungen ($r = -0,345$; $p = 0,022$) und dem Zahlennachsprechen rückwärts am Morgen ($r = 0,319$; $p = 0,037$). Lineare Zusammenhänge mit der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen ($r = -0,252$; $p = 0,099$), dem AHI ($r = -0,261$; $p = 0,087$) und dem ODI ($r = -0,285$; $p = 0,061$) konnten nicht ausgeschlossen werden.

Die Fehleranzahl beim Wiedererkennen korrelierte signifikant sowohl mit der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen ($r = 0,464$; $p = 0,002$), dem AHI ($r = 0,426$; $p = 0,004$), der Anzahl der Enttächtigungen ($r = 0,481$; $p = 0,001$) als auch mit dem ODI ($r = 0,419$; $p = 0,005$). Mit der Anzahl der Wachphasen ($r = 0,290$; $p = 0,057$) und dem Zahlennachsprechen rückwärts am Morgen ($r = -0,300$; $p = 0,050$) konnte die Tendenz eines statistischen Zusammenhangs nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren korrelierte die korrigierte Wiedererkennensleistung mit den Apnoen und Hypopnoen ($r = -0,463$; $p = 0,002$), dem AHI ($r = -0,435$; $p = 0,003$), der Anzahl der Enttächtigungen ($r = -0,507$; $p = < 0,001$), dem ODI ($r = -0,437$; $p = 0,003$) sowie dem Zahlennachsprechen rückwärts am Morgen ($r = 0,361$; $p = 0,017$). Folgende Tabellen fassen die Korrelationen der Schlafparameter (siehe Tabelle 8) und des Zahlennachsprechens (siehe Tabelle 9) mit den Ergebnissen der Wortliste zusammen.

Tabelle 8: Zusammenhänge zwischen den Schlafparametern und den respiratorischen Ereignissen mit den Ergebnissen der Wortliste.

| | Memory Index | Wieder- erkennens- leistung | Fehleranzahl | korrigierte Wieder- erkennens- leistung |
|------------------------|--|--|-----------------------------|--|
| TST (in min) | $r = 0,056$ $p = 0,716$ | $r = 0,093$ $p = 0,549$ | $r = -0,051$ $p = 0,744$ | $r = 0,072$ $p = 0,643$ |
| SE (in %) | $r = 0,046$ $p = 0,765$ | $r = 0,076$ $p = 0,623$ | $r = -0,119$ $p = 0,440$ | $r = 0,123$ $p = 0,427$ |
| Wach-Dauer (in min) | $r = -0,038$ $p = 0,809$ | $r = -0,069$ $p = 0,657$ | $r = 0,127$ $p = 0,410$ | $r = -0,127$ $p = 0,412$ |
| REM-Dauer (in min) | $r = -0,142$ $p = 0,357$ | $r = 0,059$ $p = 0,704$ | $r = 0,039$ $p = 0,803$ | $r = -0,012$ $p = 0,936$ |
| N1-Dauer (in min) | $r = -0,191$ $p = 0,213$ | $r = 0,059$ $p = 0,705$ | $r = 0,033$ $p = 0,829$ | $r = -0,008$ $p = 0,958$ |
| N2-Dauer (in min) | $r = 0,145$ $p = 0,346$ | $r = 0,047$ $p = 0,764$ | $r = -0,050$ $p = 0,746$ | $r = 0,056$ $p = 0,716$ |
| N3-Dauer (in min) | $r = 0,264$ $p = 0,084$ | $r = -0,016$ $p = 0,917$ | $r = -0,107$ $p = 0,490$ | $r = 0,082$ $p = 0,595$ |
| Wachphasen | $r = -0,119$ $p = 0,441$ | $r = 0,074$ $p = 0,633$ | $r = 0,290$ $p = 0,057$ | $r = -0,213$ $p = 0,165$ |

| | | | | |
|--------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Stadienwechsel | r= -0,056 p= 0,720 | r= 0,155 p= 0,316 | r= 0,137 p= 0,375 | r= -0,062 p= 0,690 |
| AH gesamt | r= 0,501 p= 0,001* | r= -0,252 p= 0,099 | r= 0,464 p= 0,002* | r= -0,463 p= 0,002* |
| AHI | r= -0,469 p= 0,001* | r= -0,261 p= 0,087 | r= 0,426 p= 0,004* | r= -0,435 p= 0,003* |
| Anzahl der Arousal | r= -0,126 p= 0,414 | r= 0,027 p= 0,862 | r= -0,022 p= 0,887 | r= 0,027 p= 0,862 |
| Arousal-Index (AI) | r= -0,136 p= 0,379 | r= -0,032 p= 0,838 | r= 0,027 p= 0,863 | r= -0,032 p= 0,835 |
| PLMS gesamt | r= -0,134 p= 0,387 | r= -0,198 p= 0,198 | r= -0,021 p= 0,895 | r= -0,082 p= 0,599 |
| PLM-Index | r= -0,049 p= 0,753 | r= -0,126 p= 0,416 | r= 0,017 p= 0,914 | r= -0,055 p= 0,724 |
| Entsättigungen | r= -0,624 p= >0,0001* | r= -0,345 p= 0,022* | r= 0,481 p= 0,001* | r= -0,507 p= >0,0001* |
| ODI | r= -0,502 p= 0,001* | r= -0,285 p= 0,061 | r= 0,419 p= 0,005* | r= -0,437 p= 0,003* |

Tabelle 8: Korrelationen der Lernindizes der Wortliste mit den Schlafparametern. TIB = Total Time in Bed; TST = Total Sleep Time; SE = Sleep Efficiency; AH gesamt = Apnoen/Hypopnoen gesamt; AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; PLMs gesamt = Anzahl der periodischen Beinbewegungen/Periodic Limb Movements; PLM-Index = Anzahl der PLMs pro Stunde Schlafzeit; ODI = Oxygen-Desaturation-Index. Die Tendenz einer Signifikanz ist fett hervorgehoben. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 9: Zusammenhänge zwischen dem Zahlennachsprechen mit den Ergebnissen der Wortliste.

| | Memory Index | Wieder- erkennens- leistung | Fehleranzahl | korrigierte Wieder- erkennens- leistung |
|--|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|--|
| Zahlen nachsprechen vorwärts am Abend | r= -0,001 p= 0,997 | r= 0,131 p= 0,396 | r= -0,054 p= 0,726 | r= 0,087 p= 0,573 |

| | | | | |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Zahlen nachsprechen rückwärts am Abend | r= 0,049 p= 0,754 | r= 0,170 p= 0,270 | r= -0,170 p= 0,270 | r= 0,195 p= 0,205 |
| Zahlen nachsprechen vorwärts am Morgen | r= -0,131 p= 0,396 | r= 0,070 p= 0,651 | r= -0,046 p= 0,768 | r= 0,061 p= 0,696 |
| Zahlen nachsprechen rückwärts am Morgen | r= 0,154 p= 0,324 | r= 0,319 p= 0,037* | r= -0,300 p= 0,050 | r= 0,361 p= 0,017* |

Tabelle 9: Korrelationen der Lernindizes der Wortliste mit dem Zahlennachsprechen. Das Zahlennachsprechen vorwärts (jeweils morgens und abends) testet die Konzentration, das Zahlennachsprechen rückwärts (jeweils morgens und abends) das Arbeitsgedächtnis. Die Tendenz einer Signifikanz ist fett hervorgehoben. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

3.3.8 Gruppenvergleich der Ergebnisse des Spiegelzeichnens

Für den ersten Durchgang des Spiegelzeichnens am Abend brauchten die Versuchspersonen der OSAS-Gruppe ($n = 21$) $374,3 \pm 168,7$ Sekunden (s) im Vergleich zu den Versuchspersonen der KG ($n = 12$), die $339,6 \pm 154,6$ s dafür benötigten ($p = 0,563$; siehe Abb. 28 a). In der OSAS-Gruppe wurden im ersten Durchgang $87,8 \pm 36,8$ Fehler im Vergleich zur KG mit $65,1 \pm 35,3$ Fehlern gemacht ($p = 0,094$; siehe Abb. 28 b).

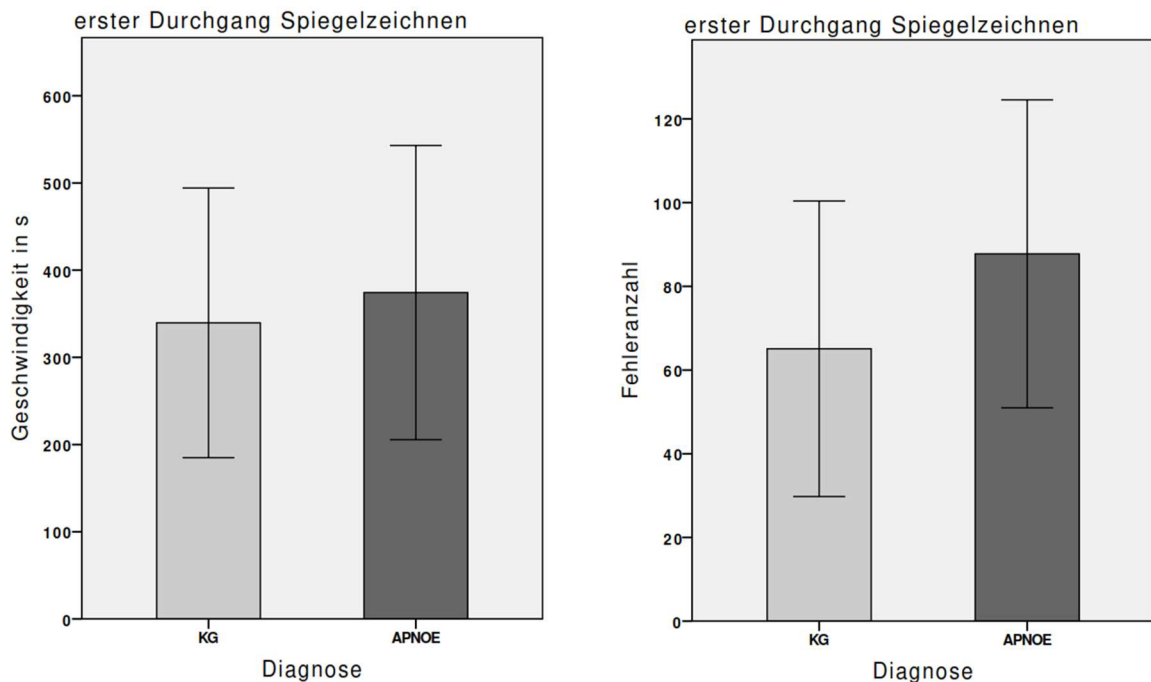


Abbildung 28: a.) links: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der Geschwindigkeit in Sekunden (s) im ersten Durchgang des Spiegelzeichnens am Abend zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,563$).
 b.) rechts: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der Fehleranzahl im ersten Durchgang des Spiegelzeichnens am Abend zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t-Test $p = 0,094$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte im Learning Index Zeit über die jeweils benötigte Zeit in den drei abendlichen Durchgängen nachgewiesen werden. Der Learning Index Zeit betrug in der OSAS-Gruppe ($n = 21$) $0,43 \pm 0,2$ und in der KG ($n = 11$) $0,22 \pm 0,37$ ($p = 0,039$, siehe Abb. 29 a).

Außerdem wurde ein Learning Index über die jeweils gemachten Fehler der drei abendlichen Durchgänge gebildet. Die Patienten der OSAS-Gruppe ($n = 21$) erreichten einen Learning Index Fehler von $-0,01 \pm 0,63$ im Vergleich zur KG ($n = 11$) mit $-0,85 \pm 2,64$ ($p = 0,321$; siehe Abb. 29 b).

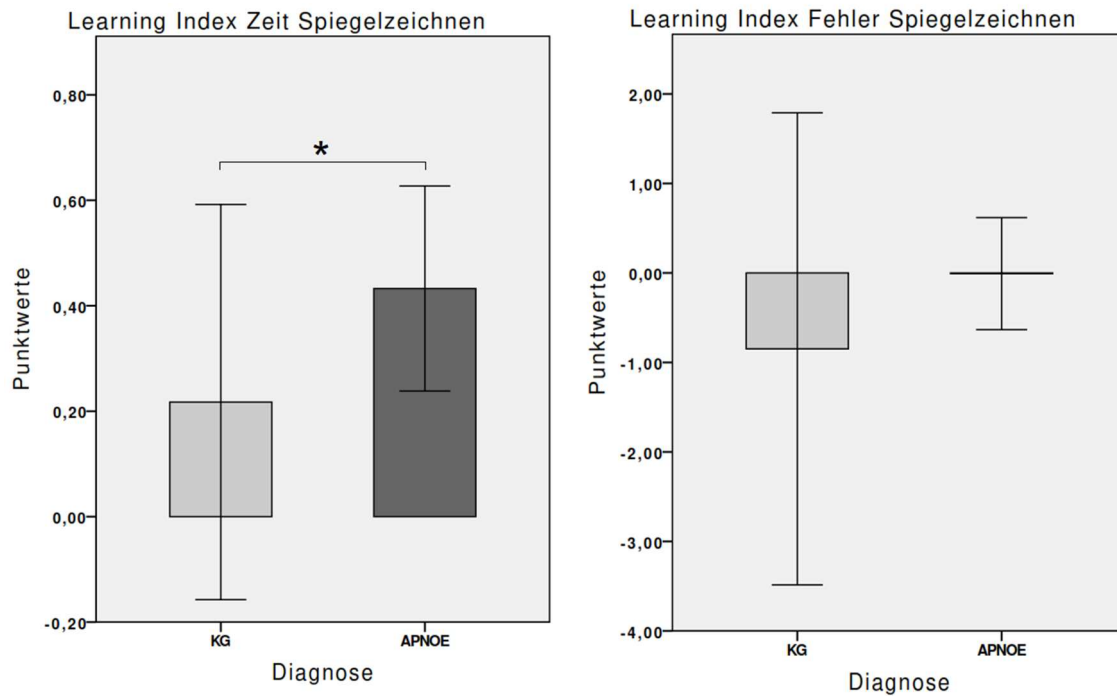


Abbildung 29: a.) links: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Learning Index Zeit des Spiegelzeichnens zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t -Test $p = 0,039$). Signifikante Ergebnisse sind mit einem * gekennzeichnet.

b.) rechts: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Learning Index Fehler des Spiegelzeichnens zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t -Test $p = 0,321$).

Um die schlafabhängige Lernleistung im Spiegelzeichnen über Nacht wiederzugeben, wurden zwei Memory-Indizes für die Zeit und die Fehler gebildet (siehe Abschnitt 2.4.3.3 im Methodenteil). Der Memory-Index Zeit differierte signifikant zwischen der OSAS-Gruppe ($0,006 \pm 0,28$; $n = 20$) im Vergleich zur KG ($n = 12$; $0,22 \pm 0,21$; $p = 0,02$; siehe Abb. 30 a). Für den Memory Index Fehler ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (OSAS-Gruppe: $n = 20$; $0,37 \pm 0,3$; KG: $n = 12$; $0,49 \pm 0,32$; $p = 0,263$; siehe Abb. 30 b).

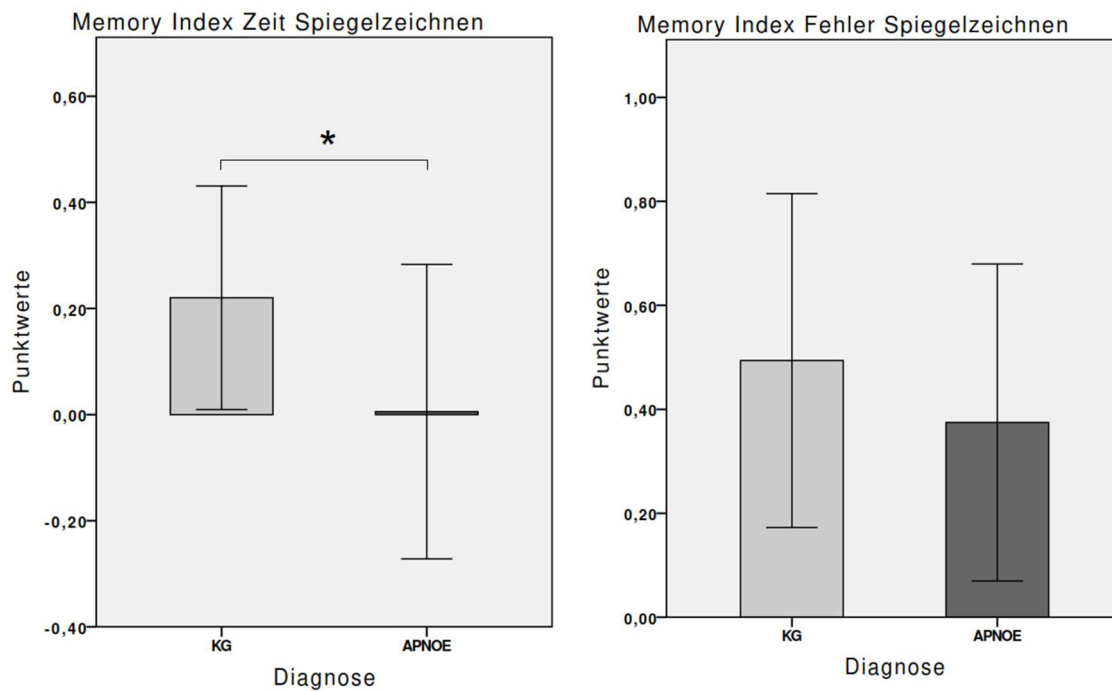


Abbildung 30: a.) links: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Memory Index Zeit des Spiegelzeichnens zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t -Test $p = 0,02$). Signifikante Ergebnisse sind mit einem * gekennzeichnet.
 b.) rechts: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Memory Index Fehler des Spiegelzeichnens zwischen OSAS-Gruppe (APNOE) und Kontrollgruppe (KG; t -Test $p = 0,263$).

Beim morgendlichen Wiedererlernen, d.h. beim Vergleich der Verbesserung der Lernleistung in den morgendlichen Durchgängen des Spiegelzeichnens, gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der OSAS-Gruppe ($n = 21$) mit $0,37 \pm 0,3$ und der KG ($n = 12$) mit $0,49 \pm 0,32$ ($p = 0,297$; siehe Abb. 31).

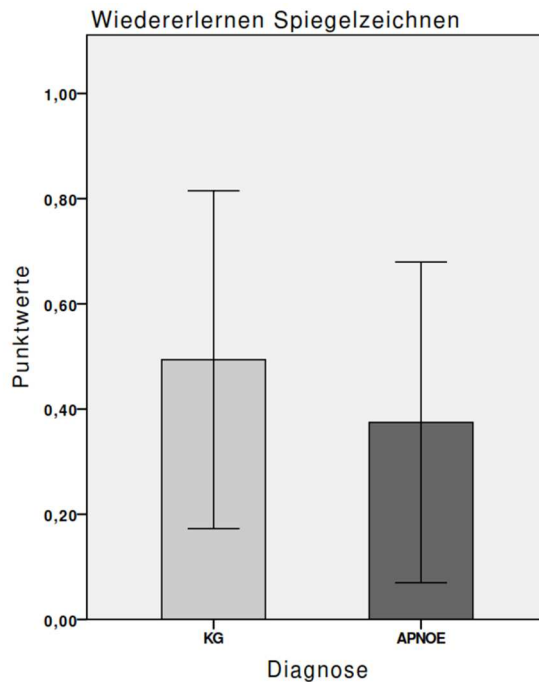


Abbildung 31: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des morgendlichen Wiedererlernens des Spiegelzeichnens zwischen der OSAS-Gruppe (APNOE) und der Kontrollgruppe (KG; t -Test $p = 0,297$).

3.3.9 Zusammenhänge von Schlafparametern und Zahlennachsprechen mit den Ergebnissen des Spiegelzeichnens

Es konnte eine negative Korrelation zwischen der N3-Dauer sowohl für den Learning Index Fehler ($r = -0,541$; $p = 0,001$) als auch den Learning Index Zeit ($r = -0,389$; $p = 0,028$) nachgewiesen werden. Lineare Zusammenhänge zwischen der REM-Schlafdauer ($r = 0,221$; $p = 0,223$ für die Fehler bzw. $r = 0,123$; $p = 0,502$ für die Zeit), dem AHI ($r = 0,137$; $p = 0,455$ für die Fehler bzw. $r = 0,226$; $p = 0,214$ für die Zeit) und der Anzahl der Enttächtigungen ($r = 0,06$; $p = 0,745$ für die Fehler bzw. $r = 0,072$; $p = 0,696$ für die Zeit) ergaben sich nicht. Auch die Anzahl der Arousals ($r = 0,158$; $p = 0,389$ für die Fehler; $r = 0,236$; $p = 0,194$ für die Zeit) und der Arousal-Index ($r = 0,068$; $p = 0,712$ für die Fehler; $r = 0,278$; $p = 0,123$ für die Zeit) zeigten keine Korrelation mit den beiden Learning Indizes.

Der Memory Index Fehler korrelierte positiv mit der N3-Dauer ($r = 0,356$; $p = 0,042$) und zeigte einen Trend eines linearen Zusammenhangs mit dem PLM-Index ($r = -0,304$; $p = 0,086$) und dem Arousal-Index ($r = -0,297$; $p = 0,094$). Die REM-Dauer ($r = 0,151$; $p = 0,403$), der AHI ($r = -0,134$; $p = 0,458$), die Anzahl der Arousals ($r = -0,162$; $p = 0,368$) und die Anzahl der Enttächtigungen ($r = -0,023$; $p = 0,899$) ergaben keine signifikanten Zusammenhänge.

Im Vergleich dazu ergaben sich statistisch signifikante Zusammenhänge für den Memory Index Zeit sowohl mit der N1-Dauer ($r = -0,392$; $p = 0,027$), der N3-Dauer ($r = 0,45$; $p = 0,010$), der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen ($r = -0,429$; $p = 0,014$), der Anzahl der Arousals ($r = -0,420$; $p = 0,017$) und dem Arousal-Index ($r = -0,450$; $p = 0,010$) als auch mit dem AHI ($r = -0,483$; $p = 0,005$). Für die REM-Dauer konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($r = 0,136$; $p = 0,459$). Ein Trend wurde zwischen dem ODI und dem Memory Index Zeit nachgewiesen ($r = -0,311$; $p = 0,084$), aber nicht für die Entsättigungen ($r = -0,274$; $p = 0,129$).

Im morgendlichen Wiedererlernen ergab sich eine positive Korrelation mit der N3-Dauer ($r = 0,356$; $p = 0,042$). Ein Trend linearer Zusammenhänge konnte mit dem PLM-Index ($r = -0,304$; $p = 0,086$) und dem Arousal-Index ($r = -0,297$; $p = 0,094$) nachgewiesen werden. Für andere Schlafparameter ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen. Eine Zusammenfassung der Daten gibt die folgende Tabelle 10.

Tabelle 10: Korrelationen der Schlafparameter und der respiratorischen Ereignisse mit den Ergebnissen des Spiegelzeichens.

| | Learning Index Fehler | Learning Index Zeit | Memory Index Fehler | Memory Index Zeit | Wieder- erlernen |
|------------------------|---|---|--|---|--|
| TST (in min) | $r = 0,171$ $p = 0,350$ | $r = 0,063$ $p = 0,734$ | $r = 0,215$ $p = 0,229$ | $r = 0,143$ $p = 0,435$ | $r = 0,215$ $p = 0,229$ |
| SE (in %) | $r = 0,108$ $p = 0,556$ | $r = 0,145$ $p = 0,429$ | $r = 0,178$ $p = 0,323$ | $r = 0,193$ $p = 0,290$ | $r = 0,178$ $p = 0,323$ |
| Wach-Dauer (in min) | $r = -0,067$ $p = 0,715$ | $r = -0,192$ $p = 0,292$ | $r = -0,126$ $p = 0,484$ | $r = -0,194$ $p = 0,288$ | $r = -0,126$ $p = 0,484$ |
| REM-Dauer (in min) | $r = 0,221$ $p = 0,223$ | $r = 0,123$ $p = 0,502$ | $r = 0,151$ $p = 0,403$ | $r = 0,136$ $p = 0,459$ | $r = 0,151$ $p = 0,403$ |
| N1-Dauer (in min) | $r = 0,182$ $p = 0,318$ | $r = 0,209$ $p = 0,250$ | $r = -0,114$ $p = 0,529$ | $r = -0,392$ $p = 0,027^*$ | $r = -0,114$ $p = 0,529$ |
| N2-Dauer (in min) | $r = 0,239$ $p = 0,188$ | $r = 0,053$ $p = 0,773$ | $r = 0,120$ $p = 0,506$ | $r = 0,198$ $p = 0,277$ | $r = 0,120$ $p = 0,506$ |
| N3-Dauer (in min) | $r = -0,541$ $p = 0,001^*$ | $r = -0,389$ $p = 0,028^*$ | $r = 0,356$ $p = 0,042^*$ | $r = 0,450$ $p = 0,010^*$ | $r = 0,356$ $p = 0,042^*$ |
| Wachphasen | $r = 0,006$ $p = 0,975$ | $r = 0,084$ $p = 0,647$ | $r = 0,035$ $p = 0,845$ | $r = -0,286$ $p = 0,113$ | $r = 0,035$ $p = 0,845$ |

| | | | | | |
|--------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Stadienwechsel | r= 0,062 p= 0,738 | r= 0,013 p= 0,945 | r= 0,072 p= 0,692 | r= -0,328 p= 0,067 | r= 0,072 p= 0,692 |
| AH gesamt | r= 0,191 p= 0,295 | r= 0,234 p= 0,197 | r= -0,048 p= 0,793 | r= -0,429 p= 0,014* | r= -0,048 p= 0,793 |
| AHI | r= 0,137 p= 0,455 | r= 0,226 p= 0,214 | r= -0,134 p= 0,458 | r= -0,483 p= 0,005* | r= -0,134 p= 0,458 |
| Anzahl der Arousal | r= 0,158 p= 0,389 | r= 0,236 p= 0,194 | r= -0,162 p= 0,368 | r= -0,420 p= 0,017* | r= -0,162 p= 0,368 |
| Arousal-Index (AI) | r= 0,068 p= 0,712 | r= 0,278 p= 0,123 | r= -0,297 p= 0,094 | r= -0,450 p= 0,010* | r= -0,297 p= 0,094 |
| PLMS gesamt | r= -0,134 p= 0,463 | r= 0,158 p= 0,387 | r= -0,269 p= 0,130 | r= -0,140 p= 0,445 | r= -0,269 p= 0,130 |
| PLM-Index | r= -0,218 p= 0,231 | r= 0,101 p= 0,583 | r= -0,304 p= 0,086 | r= -0,140 p= 0,445 | r= -0,304 p= 0,086 |
| Entsättigungen | r= 0,060 p= 0,745 | r= 0,072 p= 0,696 | r= -0,023 p= 0,899 | r= -0,274 p= 0,129 | r= -0,023 p= 0,899 |
| ODI | r= -0,021 p= 0,908 | r= 0,057 p= 0,757 | r= -0,131 p= 0,467 | r= -0,311 p= 0,084 | r= -0,131 p= 0,467 |

Tabelle 10: Korrelationen der Lernindizes des Spiegelzeichnens mit den Schlafparametern. TIB = Total Time in Bed; TST = Total Sleep Time; SE = Sleep Efficiency; AH gesamt = Apnoen/Hypopnoen gesamt; AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; PLMs gesamt = Anzahl der periodischen Beinbewegungen/Periodic Limb Movements; PLM-Index = Anzahl der PLMs pro Stunde Schlafzeit; ODI = Oxygen-Desaturation-Index. Die Tendenz einer Signifikanz ist fett hervorgehoben. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet.

Signifikante Korrelationen zwischen dem Zahlennachsprechen und den Ergebnissen des Spiegelzeichnens konnten bis auf den Trend eines Zusammenhangs zwischen dem Zahlennachsprechen rückwärts am Abend und dem Memory Index Zeit des Spiegelzeichnens ($r = 0,304$; $p = 0,091$) nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Korrelationen des Zahlennachsprechens mit den Ergebnissen des Spiegelzeichens.

| | Learning Index Fehler | Learning Index Zeit | Memory Index Fehler | Memory Index Zeit | Wieder- erlernen |
|--|--------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Zahlen nachsprechen vorwärts am Abend | r= -0,241 p= 0,184 | r= 0,024 p= 0,898 | r= -0,028 p= 0,879 | r= 0,035 p= 0,851 | r= -0,028 p= 0,879 |
| Zahlen nachsprechen rückwärts am Abend | r= -0,109 p= 0,554 | r= -0,128 p= 0,486 | r= -0,111 p= 0,538 | r= 0,304 p= 0,091 | r= -0,111 p= 0,538 |
| Zahlen nachsprechen vorwärts am Morgen | r= -0,112 p= 0,540 | r= -0,103 p= 0,575 | r= 0,015 p= 0,935 | r= 0,052 p= 0,776 | r= 0,015 p= 0,935 |
| Zahlen nachsprechen rückwärts am Morgen | r= -0,169 p= 0,362 | r= -0,182 p= 0,328 | r= 0,096 p= 0,601 | r= 0,281 p= 0,126 | r= 0,096 p= 0,601 |

Tabelle 11: Korrelationen der Lernindizes des Spiegelzeichnens mit dem Zahlennachsprechen. Das Zahlennachsprechen vorwärts (jeweils morgens und abends) testet die Konzentration, das Zahlennachsprechen rückwärts (jeweils morgens und abends) das Arbeitsgedächtnis. Die Tendenz einer Signifikanz ist fett hervorgehoben.

4. Diskussion

Wir untersuchten das Gedächtnis bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Im Anschluss sind die grundlegenden Ergebnisse und Antworten auf die folgenden, in dieser Studie gestellten Fragen zusammengefasst.

1. Gibt es Unterschiede im räumlichen Gedächtnis zwischen Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom und gesunden Kontrollen? Wie wirkt sich die veränderte Schlafarchitektur bei OSAS-Patienten auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung räumlicher Lerninhalte aus?
2. Weisen Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom Defizite in der Aufmerksamkeit oder dem Arbeitsgedächtnis auf?
3. Sind deklarative Gedächtnisinhalte bei Patienten mit OSAS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt? Wie wirkt sich die veränderte Schlafarchitektur auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte aus?
4. Sind prozedurale Gedächtnisinhalte bei Patienten mit OSAS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt? Wie wirkt sich die veränderte Schlafarchitektur auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte aus?

Entgegen unserer Hypothese waren sowohl für die abendliche Enkodierung als auch die schlafabhängige Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachzuweisen. Des Weiteren ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen dem Schlaf und dem räumlichen Lernen. Allerdings konnten Korrelationen mit der Konzentration und der Fähigkeit des Arbeitsgedächtnisses beobachtet werden. Auch die räumliche Flexibilität unterschied sich nicht zwischen den untersuchten Gruppen, korrelierte jedoch über dem gesamten Kollektiv ebenfalls mit dem Arbeitsgedächtnis. Es wurden Zusammenhänge mit der Anzahl von Weckreaktionen (Arousals) und dem Entsättigungsindex (ODI) sichtbar. Zudem scheinen sich Entsättigungen negativ auf die räumliche Flexibilität auszuwirken.

Entgegen unserer Annahme unterschieden sich die OSAS-Patienten nicht in der Konzentration im Vergleich zur KG. Auch in der Leistung des Arbeitsgedächtnisses waren keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellbar.

Bei der abendlichen Enkodierung deklarativer Gedächtnisinhalte wurden entgegen unserer Erwartung weitestgehend gleich gute Lernergebnisse beider Gruppen erzielt. Die schlafabhängige Konsolidierung deklarativer Lerninhalte war jedoch wie vermutet beeinträchtigt. Die Defizite standen mit der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen, dem AHI, der Anzahl der Entsättigungen und dem ODI in Verbindung. Außerdem war eine Beziehung zwischen einer guten Lernleistung und dem Tiefschlaf (N3) festzustellen. Auch die Wiedererkennensleistung am nächsten Morgen war in der OSAS-Gruppe schlechter, sie stand im Zusammenhang mit dem morgendlichen Arbeitsgedächtnis und der Anzahl der Entsättigungen sowie tendenziell der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen, dem AHI und dem ODI. In der Genauigkeit beim Wiedererkennen unterschieden sich beide Gruppen jedoch nicht. Die korrigierte Wiedererkennensleistung war ebenfalls zwischen beiden Gruppen gleich.

Unsere Resultate belegen Defizite für die Enkodierung prozeduraler Gedächtnisinhalte bei OSAS-Patienten. Die gesunden Versuchspersonen erreichten eine höhere Geschwindigkeit bei der Durchführung des Spiegelzeichnens als die OSAS-Gruppe, wenn auch die Genauigkeit sich dabei nicht unterschied. Auch für das schlafabhängige prozedurale Lernen waren der Hypothese entsprechend Defizite in der OSAS-Gruppe zu beobachten. Interessanterweise stand die Schnelligkeit beim Spiegelzeichnen nicht mit dem REM-Schlaf, sondern dem Tiefschlaf (N3) sowie der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen, den Arousals, dem Arousal Index und dem AHI in Verbindung. Die Genauigkeit beim Spiegelzeichnen am Morgen unterschied sich jedoch nicht.

4.1 Vergleich des räumlichen Gedächtnisses von OSAS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Entgegen unserer These gab es keine Unterschiede im räumlichen Lernen zwischen der OSAS-Gruppe und der gesunden KG.

Zunächst betrachteten wir das abendliche räumliche Erlernen einer Zielposition in einem virtuellen Labyrinth. Sowohl die Patienten der OSAS-Gruppe als auch die gesunde KG konnten sich gleich erfolgreich in den abendlichen Testdurchgängen orientieren und das Ziel erreichen. Unsere Ergebnisse widersprechen damit denen der Forschergruppe um Naegele. Diese untersuchte ebenfalls das Einprägen räumlicher

Informationen mit Hilfe einer Computeraufgabe, bei der die Versuchsperson sich die Position von acht nacheinander versteckten Schatzkisten merken sollte (Naegele et al., 2006). OSAS-Patienten waren eindeutig schlechter als die gesunden Kontrollen, sich die gerade gefundene Position der Schatzkiste zu merken, und zeigten außerdem schlechtere Suchstrategien. Wir hatten ebenfalls erwartet, dass die Patienten aufgrund der beim unbehandelten OSAS auftretenden Tagesschläfrigkeit räumliche Gedächtnisinhalte schlechter enkodieren, wie es bereits Studien aufgezeigt haben (Bédard et al., 1991).

Was jedoch auffiel, war, dass die abendliche räumliche Orientierung im linearen Zusammenhang mit der Leistung des Arbeitsgedächtnisses stand. Damit stützen unsere Ergebnisse die Vermutung, dass gerade zum Beginn des Einprägens einer Zielposition insbesondere das Arbeitsgedächtnis als Teilsystem des räumlichen Arbeitsgedächtnisses, wie es Baddeley beschreibt, einen wichtigen Beitrag zur räumlichen Gedächtnisbildung leistet (Baddeley, 1992). Es ermöglicht das bewusste Orientieren im Raum über sichtbare Landmarken und die Erstellung einer Orientierungsstrategie.

Entgegen unserer Erwartung konnten wir keine Defizite für die schlafabhängige Konsolidierung räumlicher Informationen bei OSAS-Patienten beobachten. Es ergaben sich auch keine Zusammenhänge mit Parametern des Schlafes oder für das OSAS typische pathologische Schlafparameter wie Apnoen oder Enttächtigungen.

Eine Studie von Varga et al. hingegen legt nahe, dass insbesondere ein typischer REM-Schlafmangel mit Defiziten im räumlichen Lernen bei OSAS-Patienten einhergeht (Varga et al., 2014). In dieser Untersuchung wurde eine REM-Schlaf-Deprivation gezielt durch das Pausieren der CPAP-Beatmung im Schlaf verursacht. Die Schlafzeit, Schlafeffizienz oder der Tiefschlafanteil wurden dabei aber nicht beeinträchtigt. Die Versuchspersonen hatten am Abend zuvor und am nächsten Morgen eine virtuelle 3-D-Aufgabe zu lösen. Es zeigte sich, dass die REM-Schlaf-Reduktion zu einer schlechteren räumlichen Lernleistung im Vergleich zu den Ergebnissen einer weiteren Testnacht führte, in der die CPAP-Beatmung durchgängig genutzt und normal geschlafen wurde. Auch im Tiermodell lässt sich durch eine künstliche medikamentöse Reduktion des REM-Schlafes eine deutlich schlechtere Lernleistung in komplexen Labyrinthaufgaben nachweisen (Rasch & Born, 2013). Nach dem räumlichen Lernen konnte hier sogar eine Erhöhung der REM-Schlaf-Menge beobachtet werden. Auffällig ist, dass unsere beiden Gruppen sich nicht im

REM-Schlafanteil unterschieden und insgesamt relativ wenig REM-Schlaf zeigten (OSAS: $42,0 \pm 24,4$ min; KG: $46,6 \pm 22,9$ min). Wir gehen davon aus, dass dies vor allem auf die kurze Schlafdauer von durchschnittlich $319,5 \pm 74,2$ Minuten in der OSAS-Gruppe, bzw. $312,3 \pm 71,6$ Minuten in der KG zurückzuführen ist. In der Regel treten zum Ende der Nacht bei durchschnittlich 7 - 8 Stunden Schlaf (Stephoe et al., 2006) häufiger REM-Schlafphasen im Schlafzyklus auf (Patel & Araujo, 2018). In unserer Testnacht hingegen kam es aufgrund der kurzen Schlafdauer wahrscheinlich insbesondere in der KG zu weniger REM-Schlaf, sodass ein vermutetes REM-Schlafdefizit in der OSAS-Gruppe nicht zum Vorschein kam. Deshalb schlussfolgern wir, dass dieser relative REM-Schlafmangel zu einer schlechteren räumlichen Lernleistung in der KG geführt haben könnte. Relevante Defizite in der OSAS-Gruppe mögen dadurch unterschätzt worden sein.

Im Gegensatz dazu konnte in unserer Studie ein deutliches Tiefschlafdefizit (N3) in der OSAS-Gruppe nachgewiesen werden. Aber auch dies führte zu keiner schlechteren räumlichen Lernleistung, obwohl andere Studien Zusammenhänge zwischen dem räumlichen Lernen und spindelreichen Schlaf (N2) und dem Tiefschlaf (N3) herstellten (Wamsley et al., 2010; Peigneux, 2014). Eine andere Arbeit fand sogar einen direkten Zusammenhang zwischen der räumlichen Lernleistung und der Länge des Tiefschlafes (Peigneux et al., 2004). Letztlich waren solche Zusammenhänge in unserer Studie nicht nachweisbar.

Neben der Fragmentierung des Schlafes und der damit einhergehenden Reduktion gedächtnisfördernder Schlafphasen werden vor allem die respiratorischen Ereignisse des OSAS wie Apnoen/Hypopnoen sowie die intermittierend auftretenden Hypoxien für die negativen Einflüsse auf das räumliche Lernen verantwortlich gemacht (M. Morrell, 2003). In unserer Studie ließen sich mit diesen Parametern keine Zusammenhänge ableiten, obwohl im Tiermodell intermittierende Hypoxien und eine Schlafragmentierung zu Defiziten im räumlichen Lernen führten (C. P. Ward et al., 2009).

Es stellt sich die Frage, ob die Schwere des OSAS eine entscheidende Rolle auf das Ausmaß der räumlichen Lerndefizite spielt. Waren unsere Versuchspersonen eventuell nicht krank genug bzw. hatten sie nicht ausreichend Enttächtigungen oder Apnoen/Hypopnoen, um ein relevantes Gedächtnisdefizit aufzuweisen? Signifikant erhöhte Werte für die Anzahl der Enttächtigungen ($64,8 \pm 65,4$) sowie ein deutlich

erhöhter AHI ($27,9 \pm 16,4$), der eine mittelschwere bis schwere Ausprägung der Schlafstörung in der OSAS-Gruppe anzeigte, sprechen weitestgehend dagegen.

Eine weitere Beeinflussung der Ergebnisse könnte durch das Alter der Versuchspersonen aufgetreten sein. Die OSAS-Gruppe war tendenziell etwas älter ($52,2 \pm 9,1$ Jahre) im Vergleich zur KG ($47,7 \pm 8,4$ Jahre). Studien haben nachgewiesen, dass im Alter eine Verschlechterung der räumlichen Lernleistung auftritt (Driscoll et al., 2005; Zhong et al., 2017). Oftmals erklären sich die schlechteren Ergebnisse bei den Älteren durch weniger effiziente, nicht spezifische, d.h. von den Landmarken eher unabhängige Suchstrategien (Schoenfeld et al., 2010). Aus diesem Grund lässt sich vermuten, dass das Alter auch unsere Ergebnisse verzerrt haben könnte. Im Gegensatz dazu ist anzunehmen, dass die Altersunterschiede zwischen der OSAS-Gruppe und KG für unsere Ergebnisse weniger ausschlaggebend waren, da es keine relevanten Leistungsunterschiede gab - im Gegenteil, die etwas ältere OSAS-Gruppe erlangte sogar gleich gute Ergebnisse wie die etwas jüngere KG.

Eine andere Frage ist, ob das von uns eingesetzte Virtual Water Maze wirklich genau den Teilaspekt des räumlichen Gedächtnisses, d.h. das schlafabhängige hippocampus-sensible räumliche Lernen, beim Menschen erfassen konnte, so wie es ihm bei Versuchstieren gelingt (R. G. Morris et al., 1982). In der Tat ist es aufgrund der Komplexität räumlichen Lernens beim Menschen und den damit einhergehenden Gedächtnisprozessen sowie beteiligten Strukturen schwierig, einen einzigen Teilaspekt zu untersuchen. Menschen wenden sehr unterschiedliche Such- und Orientierungsstrategien an, die häufig wie erwähnt auch alters- und geschlechtsabhängig variieren (Schoenfeld et al., 2010). So orientierten sich zum Beispiel gesunde Männer deutlich schneller in einer virtuellen Umgebung als Frauen (Piber et al., 2018). Beim erneuten Abruf der gelernten räumlichen Information allerdings waren beide Geschlechter gleich gut in ihrer Orientierung. Die Autoren vermuten, dass Frauen andere Lösungsstrategien als Männer anwenden, die aber letztendlich zu einer gleichen räumlichen Gesamtleistung führen.

Wie erwähnt, wurde das räumliche Lernen vor allem mit dem Water Maze im Tiermodell untersucht. In der aktuellen Forschung wird diskutiert, ob sich jene Erkenntnisse überhaupt auf das menschliche räumliche Lernen übertragen lassen. Eine Studie, die dies anhand der Suchmuster in dem Maze betrachtete, konnte zeigen, dass Menschen und Ratten zwar eine gleiche räumliche Lernleistung erbrachten, es aber deutliche Unterschiede bezüglich der Lernstrategien gab (Schoenfeld et al.,

2017). Menschen verwendeten eher direkte zielgerichtete Lernstrategien indem, sie im Zielquadranten systematisch suchten. Im Vergleich dazu benutzten die Versuchstiere eher unspezifische und zufällige Lernstrategien, indem sie am Rand des Water Maze entlang schwammen. Diese Unterschiede traten wahrscheinlich aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen auf. So waren die menschlichen Versuchspersonen wegen der Aufgabenstellung, der Motivation und des Trainingsprotokolls im Gegensatz zu den Ratten vermutlich im Vorteil, da sie angewiesen wurden, sich die Position der Schatzkiste gut zu merken. Letztlich sind solche Daten über die Suchstrategien der Tiere immer spekulativ, da man nur Suchmuster nachweisen, aber nicht die Sichtweise des Versuchstiers erfassen kann. Schließlich stellt sich die Frage, wie genau das Virtual Water Maze beim Menschen das räumliche schlaf- und hippocampusabhängige Lernen erfasst. Studienergebnisse, die starke Defizite im räumlichen Lernen mit dem Virtual Water Maze bei Patienten mit einer Hippocampusläsion nachweisen (Astur et al., 2002; Bartsch et al., 2010), sprechen dafür. Die bereits erwähnte Studie um die Forschergruppe von Peigneux, die funktionell die Hirnaktivität durch Darstellung der regionalen zerebralen Durchblutung im Bereich des Hippocampus untersuchte, wies sogar nach, dass die gleichen Areale, die während einer räumlichen Gedächtnisaufgabe in einer virtuellen Umgebung aktiv waren, im anschließenden Schlaf, insbesondere im Tiefschlaf, wieder aktiviert wurden (Peigneux et al., 2004). Dabei konnten außerdem Zusammenhänge zwischen der Hippocampusaktivität im Tiefschlaf und der Leistung im räumlichen Test hergestellt werden. Die Autoren vermuteten, dass während des Schlafs lernabhängige Modulationen im Hippocampus auftreten. Diese ermöglichten die Verarbeitung der zuvor gelernten Lernspuren bzw. Routen und führten zu neuronalen plastischen Veränderungen, welche die Lernleistung verbesserten. Unsere Ergebnisse konnten solche Effekte nicht nachweisen. Eine präzise Erfassung der Lernmuster ist in zukünftigen Studien zur genaueren Beurteilung der unterschiedlichen Lernstrategien anzustreben.

Insgesamt bleibt unklar, warum unsere OSAS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Versuchspersonen gleich gut schlafabhängig räumlich lernten. Letztlich suggerieren unsere Ergebnisse, dass das Konsolidieren räumlicher Gedächtnisinhalte bei OSAS-Patienten weder durch den pathologischen Schlaf noch durch respiratorische Ereignisse oder Hypoxien beeinträchtigt wird.

Betrachtet man das räumliche Umlernen und die Flexibilität des räumlichen Gedächtnisses ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede in den morgendlichen Durchgängen des Virtual Water Maze. Allerdings konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem ODI, sowie marginal der Anzahl der Enttächtigungen mit den schlechteren Ergebnissen in der Lernleistung beim Umlernen und der räumlichen Flexibilität hergestellt werden. Auch die Anzahl der Arousals stand teilweise, sowie der Arousal-Index tendenziell mit dem Umlernen in Zusammenhang. Unsere Ergebnisse lassen daher schlussfolgern, dass insbesondere die Hypoxien aufgrund der Enttächtigungen als auch die für das OSAS typischen Arousals sich negativ auf das Umlernen und die räumliche Flexibilität auswirken. Die Schlafragmentierung zeigte im Gegensatz dazu wenig Einfluss. Hier lassen sich allenfalls Hinweise auf einen Zusammenhang mit der N1-Dauer ableiten.

Eine Auswirkung der Konzentration und des Arbeitsgedächtnisses auf das räumliche Umlernen und die räumliche Flexibilität konnte nicht festgestellt werden. Interessanterweise korrelierte die abendliche Arbeitsgedächtnisleistung mit dem Umlernen am nächsten Morgen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass diejenigen Versuchspersonen, die abends mit Hilfe des Arbeitsgedächtnisses mutmaßlich besser räumlich lernten, auch beim morgendlichen Umlernen und in der räumlichen Flexibilität profitierten. Erneut unterstreichen unsere Ergebnisse damit, wie wichtig das Arbeitsgedächtnis als Teilfunktion des räumlichen Gedächtnisses ist.

Gleichzeitig wurde eine mögliche Auswirkung der individuellen PC-Erfahrung jedes Studienteilnehmers auf die Lernleistung in dem Virtual Water Maze untersucht. Ähnlich wie bei der Arbeit von Schoenfeld hatten in unserer Studie diejenigen Versuchspersonen, die regelmäßig einen PC benutzten, schlafabhängig räumlich besser gelernt, als diejenigen mit weniger PC-Erfahrung (Schoenfeld et al., 2010). Eine andere Studie konnte ebenfalls einen Zusammenhang der Orientierung in einer virtuellen Umgebung mit der PC-Erfahrung aufzeigen (Waller et al., 2001).

Auch in der räumlichen Flexibilität sowie dem räumlichen Umlernen scheinen die häufigen PC-Nutzer in unserer Studie etwas besser gewesen zu sein. Weil die Versuchspersonen mehr Erfahrung mit Computern hatten, fiel es ihnen scheinbar leichter, das Virtual Water Maze zu bedienen, und erzielten dadurch eine bessere räumliche Lernleistung. Durch Trainingsdurchgänge, in denen sich die Versuchspersonen mit den Geräten und der virtuellen Umgebung vertraut machen konnten, sollte dieser Effekt eigentlich minimiert werden.

Eine andere Schlussfolgerung könnte sein, dass jene Versuchspersonen mit mehr PC-Erfahrung auch häufiger dreidimensionale Computerspiele spielten und somit eine höhere räumliche Lernbereitschaft aufwiesen. Allerdings haben in beiden Gruppen nur wenige Versuchspersonen im PC-Fragebogen ein monatliches bis tägliches Spielen von 3D-Spielen angegeben (OSAS-Gruppe: 3,8 %; KG: 11,1 %). Eine interessante Studie konnte in der Tat einen Zusammenhang zwischen dem Spielen von 3D-Spielen und der Leistung in dem Virtual Water Maze aufzeigen (Clemenson & Stark, 2015). 3D-Spiel-unerfahrene Versuchspersonen, die zwei Wochen lang 3D-Spiele spielten, schnitten deutlich besser in dem Virtual Water Maze ab als Studienteilnehmer, die ausschließlich 2D-Spiele spielen durften.

Letztlich können damit Einflüsse der PC-Erfahrung auf die Ergebnisse im räumlichen Lernen in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden. Da aber die häufigen und weniger häufigen PC-Nutzer ungefähr gleich auf beide Studiengruppen aufgeteilt waren, ist am ehesten von einem milden Effekt auszugehen. Insgesamt scheint es unwahrscheinlich, dass die Leistung in dem Virtual Water Maze allein durch die PC-Erfahrung bestimmt wird, selbst wenn unsere Ergebnisse einen relevanten Einfluss auf das räumliche Lernen suggerieren.

4.2 Vergleich der Konzentration und des Arbeitsgedächtnisses von OSAS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Wir haben die Konzentration und das Arbeitsgedächtnis, wie bereits erwähnt, im Sinne des Kurzzeitgedächtnisses nach dem Modell von Baddeley mit Hilfe des Zahlennachsprechens untersucht (Baddeley, 1992). Wir konnten keine Beeinträchtigung dieser Parameter in der OSAS-Gruppe im Vergleich zu den gesunden Versuchspersonen feststellen, weder im abendlichen noch im morgendlichen Testdurchgang. Wir hatten erwartet, dass OSAS-Patienten weniger aufmerksam sein würden, da in Studien bei ihnen vermehrte krankheitsbedingte Aufmerksamkeitsstörungen mit der Tagesschläfrigkeit in Verbindung gebracht wurden (Bédard et al., 1991). Zur subjektiven Erfassung der Tagesschläfrigkeit haben wir die ESS verwendet, die in der OSAS-Gruppe relevant erhöhte Werte und damit eine vermehrte Tagesschläfrigkeit aufzeigte. In den Lernergebnissen des Zahlennachsprechens spiegelte sich dies jedoch nicht wider, sodass unsere Ergebnisse gegen einen relevanten Einfluss der Tagesschläfrigkeit auf die Aufmerksamkeitsleistung bei OSAS-Patienten sprechen. Es ist zu empfehlen, in

zukünftigen Studien die Tagesschläfrigkeit als Einflussfaktor auf die Lernleistung noch objektiver zu erfassen, zum Beispiel mit einem Multiplen Schlaflatenztest.

Unsere Ergebnisse stimmen damit mit denen mehrerer Arbeitsgruppen überein (M. M. Lee et al., 1999; Kloepfer et al., 2009; Lutsey et al., 2016). Eine neuere Studie von Lutsey erbrachte ebenfalls keine Defizite für das Arbeitsgedächtnis. Auch Kloepfer et al. wiesen keine Unterschiede bezüglich der Aufmerksamkeit sowie des Arbeitsgedächtnisses bei OSAS-Patienten nach (Kloepfer et al., 2009). Der Autor schränkt allerdings ein, dass nur moderat kranke Patienten in der Studiengruppe untersucht wurden.

Demgegenüber steht eine Reihe von Ergebnissen, die auf relevante Defizite hindeuten (Redline et al., 1997; Thomas et al., 2005; Csabi et al., 2011; Vaessen et al., 2014; Shen et al., 2018) bzw. mindestens eine milde Beeinträchtigung feststellen konnten (Twigg et al., 2010). Die genannte Studiengruppe um Redline untersuchte zum Beispiel ebenfalls das Arbeitsgedächtnis mit Hilfe des Zahlennachsprechens und konnte darin eindeutige Defizite bei Patienten mit OSAS aufzeigen (Redline et al., 1997). Auch Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung, die die Hirnaktivität während des Lösen einer Aufgabe, und damit das Arbeitsgedächtnis erfasste, belegten eine schlechtere Lernleistung bei OSAS-Patienten (Thomas et al., 2005). Dem gegenüber steht eine ähnliche Arbeit, die keine Unterschiede für das Arbeitsgedächtnis, jedoch für die Aufmerksamkeit bei Patienten mit OSAS belegt (Gelir et al., 2014). Aufgezeigte relevante Konzentrationsstörungen bei unbehandelten OSAS-Patienten standen teilweise, aber nicht immer mit dem Grad der Tagesschläfrigkeit in Zusammenhang (Vaessen et al., 2014). Neueste Ergebnisse wiesen Unterschiede der Arbeitsgedächtnisleistung vor allem zwischen adipösen (BMI > 30 kg/m²) und nicht adipösen (BMI < 30 kg/m²) OSAS-Patienten nach (Shen et al., 2018).

Insgesamt ist zu vermuten, dass diese unterschiedlichen Ergebnisse vor allem daran liegen, dass sich die Begriffe Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis in der Fachliteratur häufig überschneiden und uneinheitlich verwendet werden. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Tests, die verschiedene Teilaspekte des Arbeitsgedächtnisses erfassen und dadurch schwer vergleichbar sind. Nach unseren Ergebnissen scheinen OSAS-Patienten nicht in allen Aspekten des Arbeitsgedächtnisses beeinträchtigt zu sein, wodurch sich unsere Daten mit den Erkenntnissen aus oben genannten Studien von Kloepfer und Lee widerspiegeln (M.

M. Lee et al., 1999; Kloepfer et al., 2009). So können OSAS-Patienten in einfacheren Aufgabenstellungen wie z.B. das Zahlennachsprechen genauso gut abschneiden wie Gesunde, aber in komplexeren Lernaufgaben deutliche Defizite aufweisen (Naegele et al., 2006; Csabi et al., 2011).

4.3 Vergleich des deklarativen Gedächtnisses von OSAS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Studien haben häufig, aber nicht immer Defizite bei Patienten mit OSAS bei der Enkodierung deklarativer Gedächtnisinhalte gezeigt (Cipolli et al., 2013). Auch in unserer Studie gab es Hinweise darauf, dass die OSAS-Patienten sich im ersten Durchgang der deklarativen Lernaufgabe am Abend etwas weniger Wörter merkten als die gesunde KG. Allerdings war im weiteren Verlauf der Durchgänge festzustellen, dass beide Gruppen gleich gut deklarativ lernten. Dem entgegen hatten wir vermutet, dass OSAS-Patienten, wie bereits erwähnt, aufgrund der Tagesschläfrigkeit und damit einhergehenden Konzentrationsstörungen nicht nur räumliche, sondern auch deklarative Lerninhalte schlechter enkodieren (Bédard et al., 1991). Diese Annahme bestätigte sich anhand unserer Ergebnisse jedoch nicht, stehen damit aber im Einklang mit denen zweier Studiengruppen, die ebenfalls keine Defizite während der Enkodierung deklarativer Inhalte bei OSAS-Patienten nachwies (Kloepfer et al., 2009; Lutsey et al., 2016).

Im Gegensatz dazu waren in unserer Studie schlafabhängige Defizite im deklarativen Lernen bei OSAS-Patienten zu beobachten. Unsere Ergebnisse lassen daher darauf schließen, dass nicht die Enkodierung, sondern die schlafabhängige Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten beim OSAS gestört sein muss, und decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien (Kloepfer et al., 2009; Twigg et al., 2010; Peng et al., 2014). Eine schlechte Lernleistung der OSAS-Patienten stand mit einer hohen Anzahl von Apnoen und Hypopnoen, einem hohen AHI und ODI sowie einer hohen Anzahl von Enttächtigungen im Zusammenhang. Das lässt vermuten, dass der Hippocampus, der wie eingangs beschrieben eine wichtige Rolle für die Konsolidierung deklarativer Informationen spielt, vor allem gegenüber den intermittierenden Hypoxien vulnerabel ist. Außerdem kann anhand unserer Ergebnisse eine Verbindung zwischen der Schwere des OSAS, beurteilt anhand dem AHI, mit der Größe der Defizite im deklarativen Lernen hergestellt werden. Unsere Ergebnisse stehen damit im Einklang mit der bereits erwähnten Studie von Peng, die anhand einer

funktionellen Bildgebung des Gehirns eine Beziehung zwischen der Schwere des OSAS, der Größe der Hippocampusläsion und der deklarativen Lernleistung herstellte (Peng et al., 2014). Interessanterweise korrelierte die Größe der Hippocampusläsion in der Studie von Peng auch mit dem ODI, dem Arousal-Index und der minimalen Sauerstoffsättigung, was damit ebenfalls für eine Vulnerabilität des hippocampusabhängigen deklarativen Lernens gegenüber Hypoxien sprach. Bereits erwähnte Studiengruppe von Twigg kam gleichermaßen zu dem Ergebnis, dass OSAS-Patienten schlafabhängige deklarative Defizite aufweisen. Diese standen allerdings im Gegensatz zu unseren Resultaten nicht mit der Schwere des OSAS, also dem AHI, in Zusammenhang (Twigg et al., 2010).

Daneben gab es in unserer Studie Hinweise, dass eine gute Leistung im deklarativen Lernen durch das N3-Stadium begünstigt wird, was die Erkenntnisse etlicher anderer Studien, die den Effekt von Tiefschlaf auf das deklarative Lernen bei Gesunden untersucht haben, widerspiegelt (Gais & Born, 2004; Born, 2010; Van Der Werf et al., 2011; Lu & Goder, 2012; Ackermann & Rasch, 2014). Besagte Studienergebnisse um Kloepper hingegen standen nicht mit dem Tiefschlaf, sondern mit dem REM-Schlaf in Verbindung (Kloepper et al., 2009). Auch andere Studien lassen eine Beziehung mit dem REM-Schlaf vermuten (Saxvig et al., 2008; Cipolli et al., 2013), sodass nicht der Tiefschlaf allein eine Rolle zu spielen scheint. Unsere Daten sprechen für einen weniger relevanten Einfluss des REM-Schlafes auf das deklarative Lernen, denn unsere beiden Gruppen unterschieden sich darin nicht. Am ehesten ist anhand neuerer Forschungsergebnisse insgesamt von einer „sequentiellen Hypothese“ der Gedächtnisbildung auszugehen (Cipolli et al., 2013; Ahuja et al., 2018). Diese besagt, dass nicht eine Schlafphase allein, sondern das wechselnde Zusammenspiel der zyklisch aufeinander folgenden Schlafphasen die Konsolidierung deklarativer Lerninhalte durch Umformung labiler Gedächtnisspuren aus dem Hippocampus in das Langzeitgedächtnis, d.h. dem Neocortex, ermöglicht.

Bei unseren OSAS-Patienten war hingegen ein niedrigerer Anteil an Tiefschlaf (N3) im Vergleich zur KG zu beobachten. Daher vermuten wir, dass neben OSAS-typischen Ereignissen wie Apnoen/Hypopnoen und Entsättigungen auch die Reduktion des Tiefschlafs durch die Schlafragmentierung einen Einfluss auf die deklarative Lernleistung bei OSAS-Patienten hat. Ob die Tiefschlafreduktion durch die Schlafragmentierung aufgrund der Arousalis oder doch die Apnoen und Entsättigungen dabei die wichtigere Rolle spielen, bleibt allerdings offen. Unsere

Ergebnisse, die letztlich keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Arousals/dem Arousal-Index herstellen konnten, suggerieren einen kleineren Einfluss dieser beiden Parameter auf die deklarative Lernleistung und stehen damit im Kontrast zu den Ergebnissen der Arbeit von Daurat. Dieser stellte bei OSAS-Patienten ebenfalls starke schlafabhängige deklarative Defizite fest, die jedoch mit der Anzahl der Arousals in Verbindung stand (Daurat et al., 2008). Eine Studie von Findley hingegen verweist vor allem auf einen Zusammenhang mit den Enttächtigungen und nicht der Schlaffragmentierung (Findley et al., 1986). Eine neuere Studie von Lutsey et al. konnte weder für die Schwere des OSAS noch mit den Hypoxien noch mit der Schlaffragmentierung einen Zusammenhang mit dem deklarativen Lernen herstellen (Lutsey et al., 2016). Im Gegensatz dazu legen unsere Ergebnisse jedoch nahe, dass sowohl die Schlaffragmentierung als auch die Hypoxien für die deklarativen Defizite verantwortlich sind.

Neben dem direkten freien Abruf am Morgen untersuchten wir auch die deklarative Wiedererkennensleistung. Die OSAS-Gruppe schnitt dabei schlechter als die gesunden Versuchspersonen ab. Auffällig war, dass die morgendliche Leistung des Arbeitsgedächtnisses einen deutlichen Zusammenhang mit dem Wiedererkennen der am Abend zuvor gelernten Wörter aufwies. Des Weiteren wirkten sich die Enttächtigungen und marginal die Apnoen und Hypopnoen, ein hoher AHI und ODI negativ auf die Leistung im Wiedererkennen aus. Daraus lässt sich ableiten, dass die Schwere des OSAS als auch die Enttächtigungen einen Einfluss auf die deklarative Wiedererkennensleistung haben.

In der Genauigkeit unterschieden sich die beiden Gruppen allerdings nicht, d.h., sie lagen gleich häufig falsch beim Wiedererkennen. In Bezug auf die Schlafparameter korrelierten wiederum die gleichen Faktoren mit den Fehlern wie mit der Wiedererkennensleistung, sodass ebenfalls ein Zusammenhang des OSAS mit den Defiziten zu vermuten ist, auch wenn die KG gleich viele Fehler machte. Betrachtet man letztlich die korrigierte Wiedererkennensleistung, die die Fehler auf die initiale Wiedererkennensleistung bezieht, ergaben sich keinerlei Unterschiede zwischen beiden Gruppen, sodass anhand unserer Ergebnisse insgesamt von einem milden Effekt des OSAS auf die deklarative Wiedererkennensleistung auszugehen ist.

Insgesamt lässt sich festzustellen, dass die OSAS-Patienten keine Defizite beim abendlichen Enkodieren von deklarativen Informationen aufwiesen. Dennoch zeigte die OSAS-Gruppe am nächsten Morgen Defizite im Abruf des Gelernten, was dafür

spricht, dass es einen schlafabhängigen negativen Effekt des OSAS auf die Gedächtniskonsolidierung geben muss. Zu klären bleibt, ob eventuell andere Faktoren den Abruf am Morgen störten. Waren vielleicht die Kontrollpersonen etwas motivierter, da sie sich freiwillig der Testung unterzogen haben? Oder waren die OSAS-Patienten am Morgen noch müder, da sie durch ihre Erkrankung weniger erholsam schliefen? Gleiche Werte für die Konzentration und das Arbeitsgedächtnis sprechen weitestgehend dagegen.

Unsere deklarativen Aufgaben basierten auf dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). In zukünftigen Untersuchungen scheint es sinnvoll zu sein, verschiedene Tests zur Abbildung unterschiedlicher deklarativer Gedächtnisqualitäten (visuell/semantisch etc.) zu nutzen, um einen weitergehenden Einblick in die schlafabhängigen deklarativen Gedächtnisdefizite bei OSAS-Patienten zu erhalten.

4.4 Vergleich des prozeduralen Gedächtnisses von OSAS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Unserer Hypothese entsprechend erreichten die Patienten der OSAS-Gruppe in den abendlichen Durchgängen einer prozeduralen Lernaufgabe eine schlechtere Lernleistung als die gesunden Versuchspersonen. Dabei führten die beiden Gruppen die ersten Durchgänge des Spiegelzeichnens zunächst gleich schnell und ungefähr gleich sorgfältig aus. Im Laufe des Übens wurden die Gesunden aber eindeutig schneller als die OSAS-Gruppe. Die Genauigkeit in der Ausführung, d.h. die Fehlerhäufigkeit, unterschied sich jedoch nicht. Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten mit einem OSAS schlechter motorische Informationen enkodieren. Unsere Ergebnisse ähneln damit denen von Rouleau, der bei einer Untergruppe von getesteten OSAS-Patienten ebenfalls Defizite bei der Enkodierung prozeduraler Inhalte nachwies (Rouleau et al., 2002). Auch die Resultate der Studie von Naegele stützen unsere Ergebnisse. In dieser schnitt die OSAS-Gruppe insgesamt schlechter im motorischen Lernen ab, obwohl sie von Durchgang zu Durchgang signifikant schneller im Spiegelzeichnen wurde (Naegele et al., 2006). Andererseits konnte die Studiengruppe um Kloepfer keine Lerndefizite in den initialen Durchgängen des Spiegelzeichnens aufzeigen (Kloepfer et al., 2009). Auch eine neuere Studie, in der die Hirnaktivität von Patienten mit OSAS und gesunden Versuchspersonen beim Ausführen des Spiegelzeichnens verglichen wurde, ergab keine Unterschiede (Gelir et al., 2014). Es stellt sich die Frage, warum in unserer Arbeit eindeutig prozedurale

Lerndefizite auftraten. Ein Einfluss durch eine reduzierte Aufmerksamkeit z.B. durch Tagesschläfrigkeit bei OSAS konnte wie bereits erwähnt weitestgehend ausgeschlossen werden.

Zum anderen konnten nicht alle Versuchspersonen das Spiegelzeichnen vollenden. Einige von ihnen waren praktisch nicht in der Lage, das Spiegelzeichnen durchzuführen, und brachen es vorzeitig ab, weshalb sie aus der Auswertung herausfielen. Es ist zu vermuten, dass unsere Testfigur eventuell zu komplex war, obwohl auch andere Studien mit dieser Version arbeiten. Weitere Versuchspersonen brauchten in unserer Untersuchung relativ lange, um alle Figuren auszufüllen. Wir gehen davon aus, dass durch diese frustrierenden Lernerfahrungen eine nachlassende Konzentration und sinkende Motivation resultierten, die die Lernleistung vermindert haben. Gerade da die Tests für das prozedurale Gedächtnis zum Ende der Testbatterie stattfanden, könnten prinzipiell hier nachweisbare Defizite überschätzt worden sein. Es stellt sich die Frage, ob die Testbatterie für die OSAS-Patienten zu lang und anstrengend war. Dagegen sprechen die Resultate einer Studie, die den Einfluss der Testdauer auf die prozedurale Lernleistung genauer erforschte. Hier ergab sich durch die Länge der Testung kein negativer Einfluss auf das Lernergebnis (Naegele et al., 2006). Letztendlich galten diese Bedingungen für alle unsere Studienteilnehmer und es konnten neben Lerndefiziten auch relevante Lernerfolge beobachtet werden. Folglich war die Ausführung des Tests durchaus realistisch, sodass unsere Studie nahelegt, dass es relevante Beeinträchtigungen der prozeduralen Enkodierung bei OSAS-Patienten gibt.

Für das schlafabhängige prozedurale Lernen hatten wir angenommen, dass OSAS-Patienten motorische Informationen schlechter über Nacht konsolidieren, so wie es andere Studien bereits belegen (Naegele et al., 2006; Kloepfer et al., 2009; Landry et al., 2014). Betrachtet man unsere Ergebnisse, konnten wir diese Hypothese bestätigen. Zwar unterschieden sich beide Gruppen nicht in der Genauigkeit der Ausführung, aber es fiel auf, dass die OSAS-Gruppe die Aufgabe eindeutig langsamer löste und somit die motorische Fertigkeit über Nacht weniger gut konsolidiert haben muss als die Versuchspersonen der KG.

Unsere Ergebnisse bestätigen damit jene bereits genannter Studie um Kloepfer. Obwohl in jener Arbeit die Patienten mit OSAS am nächsten Morgen das Spiegelzeichnen etwas schneller und mit weniger Fehlern lösten, also prinzipiell eine Konsolidierung im Schlaf stattgefunden haben musste, waren die gesunden

Versuchspersonen trotzdem im Abruf der motorischen Leistung besser (Kloepfer et al., 2009). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Studiengruppe von Rouleau, die keine Defizite beim schlafabhängigen prozeduralen Lernen aufzeigten (Rouleau et al., 2002).

Was wir nicht erwartet haben, war, dass die Genauigkeit und Schnelligkeit beim morgendlichen Lösen des Spiegelzeichnens in unserer Studie im linearen Zusammenhang mit der N3-Dauer standen. In der Gedächtnisforschung herrscht weitläufig die Überzeugung - und das haben auch etliche Untersuchungen nachgewiesen - dass prozedurales Lernen besonders vom REM-Schlaf profitiert (Born et al., 2006; Saxvig et al., 2008). Gerade diese Schlafphase ist aber typischerweise bei Patienten mit OSAS verringert. Einen anzunehmenden linearen Zusammenhang mit dem REM-Schlaf und dem schlafabhängigen motorischen Lernen konnten wir allerdings nicht nachweisen, woraus wir schlussfolgern, dass nicht nur der REM-Schlaf allein entscheidend für das Konsolidieren prozeduraler Gedächtnisinhalte sein kann. Ergebnisse anderer Studien legen ebenfalls diese Vermutung nahe. Teilweise war motorisches Lernen mit dem Stadium N2 des NREM-Schlafes assoziiert oder wurde durch Tiefschlaf verbessert (Gais et al., 2000; Walker et al., 2003; Aeschbach et al., 2008; Cipolli et al., 2013). Anscheinend steuern sowohl die Abfolge der unterschiedlichen Schlafphasen als auch jede Schlafphase individuell einen wichtigen Beitrag zum Konsolidieren motorischer Informationen bei, so wie es die aktuelle Schlafforschung postuliert (Cipolli et al., 2013).

Als weitere Schlafparameter standen mit der Schnelligkeit im morgendlichen Abruf der AHI, die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen sowie die Arousals und der Arousal Index im linearen Zusammenhang. Das lässt vermuten, dass die Lerndefizite im motorischen Lernen abhängig vom Schweregrad des OSAS sind. Entgegen den Ergebnissen der Studie von Naegele ergaben sich in unserer Arbeit zwar Hinweise auf eine Korrelation mit dem ODI, aber nicht mit den Enttächtigungen (Naegele et al., 2006). Auch die Arbeitsgruppe um Quan konnte einen negativen Zusammenhang zwischen der motorischen Geschwindigkeit bei OSAS-Patienten mit höheren Enttächtigungsraten herstellen (Quan et al., 2006). Unsere Ergebnisse hingegen lassen auf einen schwächeren Einfluss der Enttächtigungen auf das schlafabhängige prozedurale Lernen schließen. Die Schwere des OSAS sowie insbesondere die Anzahl der Arousals scheinen einen größeren negativen Effekt auf die prozedurale Lernleistung bei OSAS zu haben als die Enttächtigungen.

Für die morgendlichen Durchgänge nach dem Schlafen fanden sich letztlich keine Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung zwischen OSAS-Gruppe und KG. Der Erfolg im morgendlichen Lernen korrelierte mit dem Tiefschlaf, sodass hier davon auszugehen ist, dass ein erholsamer, tiefer Schlaf die prozedurale Wiedererlernensleistung fördert.

Insgesamt weisen unsere Ergebnisse ein relevantes Defizit im schlafabhängigen prozeduralen Lernen bei OSAS-Patienten nach, wie wir es vermutet haben. Interessanterweise standen diese aber nicht mit dem REM-Schlaf, sondern mit dem Tiefschlaf in Verbindung, obwohl nach weitläufiger Meinung das prozedurale Lernen vor allem vom REM-Schlaf profitieren soll. Unsere Ergebnisse unterstützen damit die sich zunehmend in der Schlafforschung etablierende These, dass nicht nur REM-Schlaf allein, sondern eine Vielzahl von Mechanismen und das Zusammenspiel der einzelnen Schlafphasen die Gedächtnisbildung unterstützen.

4.5 Versuchspersonen und Patientenkollektiv

Wir verglichen in unserer Studie die Gedächtnisleistung in verschiedenen Lerntests von 26 OSAS-Patienten mit 18 gesunden Kontrollpersonen. Mit insgesamt 44 Versuchspersonen umfasst unsere Studie in etwa gleich viele Teilnehmer wie ähnliche Untersuchungen (Naegele et al., 2006; Kloepfer et al., 2009; Cipolli et al., 2013).

Unsere Studienteilnehmer waren im Alter zwischen 35 und 67 Jahren und sind damit mit der Altersverteilung anderer Arbeiten vergleichbar (Wallace & Bucks, 2013). Allerdings war diese bei uns zwischen beiden Gruppen unterschiedlich. Die OSAS-Gruppe war durchschnittlich etwas älter ($52,2 \pm 9,1$ Jahre) als die KG ($47,7 \pm 8,4$ Jahre). Prinzipiell ist daher ein Einfluss des Alters auf die Lernergebnisse nicht sicher auszuschließen. Des Weiteren ist eine Auswirkung der Geschlechterverhältnisse auf die Ergebnisse anzunehmen. Insgesamt wurden mehr OSAS-Männer ($n = 17$) als OSAS-Frauen ($n = 9$) in unserer Studie untersucht. Außerdem waren die männlichen OSAS-Patienten auch etwas jünger als die OSAS-Frauen, womit unsere Versuchspersonen aber der durchschnittlichen Verteilung im Schlaflabor entsprachen (Orth et al., 2007).

Demgegenüber standen die gesunden Kontrollen, die im Vergleich zur OSAS-Gruppe etwas häufiger weiblich ($n = 10$; männlich $n = 8$) waren. Insgesamt waren alle Männer unabhängig von der OSAS-Gruppe oder KG mit durchschnittlich $46,8 \pm 6,8$ Jahren etwas jünger als die Frauen mit $54,9 \pm 9,6$ Jahren.

4.5.1 Einfluss der Bildung

Beurteilt anhand der Bildungsjahre waren beide Gruppen in etwa gleich gut gebildet, sodass nicht von einem bildungsabhängigen Vorteil in den Gedächtnistests auszugehen ist. Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass die Versuchspersonen der OSAS-Gruppe am häufigsten einen Hauptschulabschluss (38,5 %) hatten, im Gegensatz zur KG, die am häufigsten einen Realschulabschluss (55,6 %) vorweisen konnte. Versuchspersonen mit einem Abitur waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig (OSAS-Gruppe: 26,9 %, KG: 33,3 %). Bezüglich der beruflichen Ausbildung ergaben sich für beiden Gruppen keine größeren Unterschiede. Etwa gleich viele Versuchspersonen hatten eine Lehre abgeschlossen (OSAS-Gruppe: 65,4 %; KG: 66,7 %) oder einen Hochschulabschluss (OSAS-Gruppe: 15,4 %; KG: 16,6 %), sodass insgesamt von einer Gleichverteilung der Bildung in beiden Gruppen auszugehen ist.

4.5.2 Einflüsse von Medikamenteneinnahme und Erkrankungen

Die OSAS-Gruppe nahm häufiger Medikamente ohne Einfluss auf das ZNS (58 %) als die KG (17 %) ein, was aufgrund häufiger Komorbiditäten wie kardiovaskulärer Erkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie) oder metabolischer Störungen (z.B. Diabetes mellitus), die medikamentös therapiert werden müssen, zu erwarten war (R. Schulz et al., 2008; Javadi et al., 2014). Letztlich können sich auch solche Medikamente wie z.B. Betablocker negativ auf das Lernen auswirken. Häufig führen diese beispielsweise zu Müdigkeit mit verminderter Aufmerksamkeit, was das abendliche Einprägen der Lerninhalte gestört haben und somit einen schlafabhängigen Lerneffekt verhindert haben könnte (Karow & Lang-Roth, 2016). Andererseits ergaben sich in einer Studie keine Unterschiede für die Leistung des Arbeitsgedächtnisses unter Einnahme von Betablockern (Becker et al., 2013).

Der Anteil der Patienten, die Medikamente mit möglichem Einfluss auf das ZNS genommen haben, war in beiden Gruppen etwa gleich und lag bei 12 % für die OSAS-Gruppe und 17 % in der KG, sodass sich negative Effekte auf das Gedächtnis demnach als systematischer Fehler weitestgehend ausgeglichen haben müssten.

Letztlich ist ein Einfluss der eingenommenen Medikamente in unserer Studie nicht sicher auszuschließen, zumal genauere Angaben der Medikamentennamen, Anzahl oder Dosierungen nicht erfasst wurden. Der Einfluss der Medikamenteneinnahme muss in zukünftigen Untersuchungen stärker berücksichtigt werden.

Nur ein geringer Anteil der OSAS-Patienten (15 %) hatte schon einmal eine Erkrankung des ZNS (z.B. Schädel-Hirn-Trauma), sodass man erwarten kann, dass von diesen Erkrankungsresiduen nur ein marginaler Einfluss auf die Lernergebnisse ausgeht. Dahingegen gab niemand in der KG eine Erkrankung des ZNS an. Personen mit chronischen neurologischen Erkrankungen wurden von vornherein ausgeschlossen. Ein relativ großer Anteil beider Gruppen gab eine psychiatrische Diagnose wie z.B. Depressionen in der Vorgeschichte an (OSAS-Gruppe: 26,9 %; KG: 38,9 %). Zum einen mag das daran liegen, dass OSAS-Patienten häufig depressive Verstimmungen als Komorbiditäten aufweisen (Lang et al., 2011). Einige Autoren vermuten sogar, dass das OSAS an sich ein Risikofaktor für Depressionen darstellt (Harris et al., 2009). Zum anderen sind depressive Störungen auch relativ häufig in der allgemeinen Bevölkerung vertreten. Eine Prävalenzstudie in den USA ermittelte für die weiße Bevölkerung eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 25 %, im Laufe des Lebens an einer depressiven Episode zu leiden (Gonzalez et al., 2010). Angesichts einer ähnlichen Gesellschaftsstruktur und Lebensweise ist eine ähnlich hohe Rate in Deutschland anzunehmen. Außerdem kann gerade im Bereich depressiver Verstimmungen von einer hohen Dunkelziffer innerhalb der Bevölkerung ausgegangen werden. Die Versuchspersonen der KG haben etwas häufiger eine psychiatrische Erkrankung angegeben, was zu einer Beeinflussung der Lernergebnisse geführt haben kann. Insbesondere Depressionen könnten einen deutlichen Einfluss auf die Gedächtnisbildung gehabt haben. Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit Depressionen ein reduziertes Volumen der Hippocampusformation aufweisen (Videbech & Ravnkilde, 2004). Der Hippocampus scheint besonders vulnerabel für starke emotionale Stressoren zu sein. Tiermodelle konnten eine hippocampale Atrophie, bedingt durch das Absterben hippocampaler Neurone sowie eine Reduktion der neuronalen Genese im Gyrus dentatus, als Effekt von chronischem emotionalem Stress nachweisen. Menschen mit schweren emotionalen Traumata wie z.B. Veteranen des Vietnamkrieges zeigen ebenfalls eine Volumenreduktion des Hippocampus (Warner-Schmidt & Duman, 2006). Letztlich kann somit ein relevanter Einfluss psychiatrischer Störungen auf unsere Ergebnisse, insbesondere des hippocampusabhängigen räumlichen und deklarativen Lernens nicht sicher ausgeschlossen werden.

4.5.3 Ergebnisse der Fragebögen BDI, ESS, PSQI und PC-Fragebogen

Eine relevante akute depressive Erkrankung wurde mittels BDI auszuschließen versucht. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in ihrer Depressivität, beurteilt anhand des BDI. Demnach konnte insgesamt bei einem Wert von $10,0 \pm 6,9$ in der OSAS-Gruppe und $7,76 \pm 6,2$ in der KG von keiner relevanten bis höchstens von einer minimalen depressiven Stimmung bei einigen Versuchspersonen ausgegangen werden.

Wie erwartet gaben die Versuchspersonen der OSAS-Gruppe in der ESS eine für das OSAS typische, deutlich höhere Tagesschläfrigkeit an als die gesunden Kontrollpersonen.

In der OSAS-Gruppe gaben im PSQI erwartungsgemäß mehr Versuchspersonen eine Tagesmüdigkeit an. Auch die wahrgenommene Schlafqualität der OSAS-Gruppe war etwas schlechter. Sonst ließen sich überraschenderweise keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei der Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörung und dem Schlafmittelgebrauch nachweisen. Auch der Gesamtscore des PSQI ergab keinen Unterschied. Entgegen unserer Erwartung war er sowohl bei der OSAS-Gruppe mit $6,3 \pm 4,1$ als auch der KG mit $5,9 \pm 3,8$ bei maximal 21 erreichbaren Punkten nur moderat erhöht. Eine Vermutung, warum die OSAS-Patienten den Schlaf subjektiv als relativ gut einschätzten, ist, dass das OSAS häufig als Schlafstörung in der Nacht wenig wahrgenommen wird und vor allem die Symptomatik mit Schläfrigkeit am Tag überwiegt (Koehler et al., 2011). Da seltener die subjektive Schlafdauer herabgesetzt ist, obwohl qualitativ schlechter geschlafen wird, schlafen OSAS-Patienten im Allgemeinen gleich lang wie Gesunde, weil meist ein deutlich erhöhter Schlafdruck besteht. Dies könnte auch erklären, warum nicht häufiger Schlafmittel eingenommen werden. Die KG scheint hingegen ihren Schlaf subjektiv als eher schlecht einzustufen, was ein Hinweis auf nicht erkannte Schlafstörungen in dieser Gruppe sein könnte.

Mit dem PC arbeiteten insgesamt beide Gruppen relativ häufig, d.h. wöchentlich bis täglich (OSAS-Gruppe: 73,1 %; KG: 94,4 %). In der OSAS-Gruppe befanden sich etwas mehr Versuchspersonen, die weniger Erfahrung, d.h. selten bis gar keinen Umgang mit Computern, hatten (OSAS-Gruppe: 26,9 %, KG: 5,6 %). Beide Gruppen spielten selten 3D-Spiele (OSAS-Gruppe: 96,2 %; KG: 88,9 %). Die Mehrheit aller Versuchspersonen schätzte die Computer-Aufgabe mit dem Virtual Water Maze

insgesamt als eher schwer ein (OSAS-Gruppe: 52 %; KG: 61,1 %). Eine Vermutung, woran das gelegen haben könnte, ist sicher die technische Umsetzung. Für einige Versuchspersonen war der Umgang mit dem Joystick ungewohnt und schwierig, obwohl es vorher eine Übungsphase gab, um sich an die Steuerung zu gewöhnen. Zum anderen stellte das Virtual Water Maze selbst eine Herausforderung dar. Einige Versuchspersonen konnten sich nicht so gut in der virtuellen Umgebung zurechtfinden. Personen, die häufiger das Ziel nicht fanden und dadurch deutlich länger auf der virtuellen Insel suchen mussten, mögen die dadurch längere Testdauer als anstrengend und frustrierend empfunden haben.

Im Gegensatz dazu wurde die persönliche Orientierung auf Landkarten (OSAS-Gruppe: 80 %, KG: 77,8 %) sowie allgemein im Alltag (OSAS-Gruppe: 84,6 %; KG: 72,2 %) bei der Mehrheit der Testteilnehmer als eher gut eingeschätzt.

4.5.4 Statistische Limitationen

In unserer Studie wurde das Signifikanzniveau der Konvention folgend auf 5 % zur Beurteilung von Unterschieden und auf 20 % zur Überprüfung der Nullhypothese festgelegt. Es ist bekannt, dass durch multiples Testen die Wahrscheinlichkeit einer Falschaussage mit der Anzahl der durchgeführten Tests steigt und es durch solche zufälligen signifikanten Ergebnisse zu Fehlinterpretationen kommen kann (Victor et al., 2010). Statistische Modelle zur Reduktion solcher Verzerrungen kamen in unserer Studie nicht zur Anwendung. Weitere Tests als die hier in der Arbeit dargestellten wurden jedoch nicht durchgeführt.

4.6 Schlafparameter im Gruppenvergleich

Sowohl die OSAS-Gruppe als auch die KG hatten eine gleich lange Bettzeit (TIB), sodass gleiche Bedingungen für beide Gruppen herrschten. Außerdem schliefen beide Gruppen ungefähr gleich lange. Entgegen unserer Erwartung waren sowohl die OSAS-Gruppe (116,0 ± 68,1 Minuten) als auch die KG (120,0 ± 57,8 Minuten) ähnlich lang, d.h. durchschnittlich fast zwei Stunden, wach. Auch die Schlafeffizienz, die Anzahl der Wachphasen sowie der Stadienwechsel unterschieden sich nicht, obwohl bei den OSAS-Patienten häufigere Stadienwechsel durch die vermehrten Schlafunterbrechungen im Rahmen der pathologischen Weckreaktionen mit einer daraus resultierenden verminderten Schlafdauer zu erwarten waren. Eine Ursache dafür könnte gewesen sein, dass die Versuchspersonen aufgrund der fremden

Umgebung im Schlaflabor sowie aufgrund der störenden Verkabelung schlechter geschlafen haben als in der eigenen Häuslichkeit. Auch die Aufregung wegen der Teilnahme an einer Studie könnte zu einem unruhigeren Schlaf geführt haben. Allerdings traf dies auch auf die OSAS-Patienten zu. In der Literatur wird dieses Phänomen der „Erste-Nacht-Effekt“ genannt, der bei Versuchspersonen zu einem geringeren Anteil an NREM-Schlaf führt und somit die Gedächtniskonsolidierung beeinträchtigen kann (Agnew et al., 1966). Trotz dieser eventuell störenden Bedingungen schlief die KG immer noch fester, d.h. hatte signifikant mehr Tiefschlaf (N3), als die OSAS-Gruppe, die marginal mehr flache Schlafphasen (N1 und N2) aufwies, sodass der „Erste-Nacht-Effekt“ in unserer Studie vermutlich als geringfügig einzustufen ist. Um diesen gänzlich auszuschließen, sollte in zukünftigen Studien wenn möglich eine erste Gewöhnungsnacht eingeplant werden.

Auch die REM-Schlaf-Anteile waren entgegen unserer Vermutung bei beiden Gruppen in etwa gleich lang. Wir hatten angenommen, dass die OSAS-Gruppe weniger REM-Schlaf aufweist, weil gerade in dieser Schlafphase der Muskeltonus am geringsten ist und es dadurch vermehrt zu Apnoen und dadurch schließlich zu respiratorischen Arousals mit Unterbrechung des REM-Schlafs kommt, wie andere Studien es nachweisen konnten (Kloepfer et al., 2009). Am wahrscheinlichsten ist wie bereits erwähnt die kurze Schlafdauer der Versuchspersonen dafür verantwortlich. Das frühe Aufstehen mag zu einem relativen REM-Schlafdefizit geführt haben.

Dem entgegen konnten wie erwartet in der OSAS-Gruppe deutlich mehr respiratorische Ereignisse wie Apnoen und Hypopnoen und dementsprechend auch ein höherer AHI (OSAS-Gruppe: $27,9 \pm 16,4$; KG: $1,1 \pm 1,7$) nachgewiesen werden. Außerdem waren deutlich mehr Enttächtigungen, ein höherer ODI, mehr Arousals und ein höherer Arousal-Index im Vergleich zur KG feststellbar.

Auffällig war allerdings, dass die Versuchspersonen der KG relativ viele periodische Beinbewegungen (PLMs) im Elektromyogramm und somit einen hohen PLM-Index aufwiesen. Sie unterschieden sich in deren durchschnittlicher Anzahl nicht im Vergleich zur OSAS-Gruppe, was ungewöhnlich ist, da diese vermehrt PLMs aufgrund der vermehrten Arousals entwickeln. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich in der gesunden KG eventuell doch Versuchspersonen mit einer Schlafstörung befanden.

4.7 Fazit und Ausblick

Unsere Ergebnisse sprechen gegen die Hypothese, dass Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom relevante Defizite im räumlichen Gedächtnis aufweisen. Beeinträchtigungen des deklarativen und prozeduralen schlafabhängigen Lernens waren hingegen wie vermutet nachweisbar und standen mit der Schwere des Schlafapnoe-Syndroms und teilweise mit der Anzahl der Enttächtigungen in Verbindung, sodass den Hypoxien eine entscheidende Rolle als Ursache für die Defizite anzurechnen ist. Prozedurales Lernen profitierte überraschenderweise nicht vom REM-, sondern vom Tiefschlaf. Unsere Ergebnisse unterstützen die Ansicht der aktuellen Forschung, dass nicht nur ein Mechanismus allein, sondern viele Faktoren Einfluss auf das schlafabhängige Gedächtnis nehmen (Ahuja et al., 2018). So müssen weitere Studien neben der Erforschung des Einflusses der Schlafparameter auch die neurobiologischen Prozesse stärker berücksichtigen. Ziel sollte das Erlangen eines gesamtheitlichen Bildes der Gedächtnisstörungen bei OSAS-Patienten sein, damit diese besser verstanden und therapiert werden können.

5. Zusammenfassung

Obwohl der Einfluss des Schlafes auf das Gedächtnis zunehmend Gegenstand der Forschung ist, wurde die Auswirkung der Schlafstörung auf die Gedächtnisleistung von Patienten mit Schlaferkrankungen nur selten untersucht. Studien, welche kognitive Dysfunktionen bei Patienten mit obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom feststellten, betrachteten vor allem die Lernprozesse während der Wachphasen des Tages. Wir erforschten neben der abendlichen Enkodierung auch die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung in den Domänen räumliches, deklaratives und prozedurales Gedächtnis über Nacht. Ziel unserer Studie war die Evaluation, ob Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom gegebenenfalls schlafvermittelt eine schlechtere Gedächtnisleistung im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen aufweisen.

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom gehört nach ICSD-3 zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen und ist durch während des Schlafes rezidivierend auftretende Apnoen und Hypopnoen charakterisiert. Typischerweise kommt es dadurch zu Hypoxien und Weckreaktionen (Arousals), die eine Fragmentierung des Schlafes und Beeinträchtigung der Schlafqualität verursachen. Klinisch führt dies für die Patienten u.a. zu einer ausgeprägten Tagesschläfrigkeit bis hin zu Einschlafattacken.

Wir verglichen 26 Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom im Alter von $52,2 \pm 9,1$ Jahren mit 18 gesunden Kontrollpersonen im Alter von $47,7 \pm 8,4$ Jahren. Diese wurden in einer Testnacht im Schlaflabor mittels Polysomnographie untersucht. In einer abendlichen Lernphase wurden räumliche (Virtual Water Maze), deklarative (Wortliste) und prozedurale (Spiegelzeichnen) Aufgaben erlernt. Außerdem wurden die Konzentration und die Leistung des Arbeitsgedächtnisses (Zahlennachsprechen) erfasst. Am nächsten Morgen wurden die Versuchspersonen einer Testung zur Erfassung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung unterzogen.

Insgesamt ergaben sich im räumlichen Lernen entgegen unserer Erwartung keine Unterschiede. Es konnten weder Zusammenhänge mit dem Schlaf noch mit den für das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom typischen respiratorischen Ereignissen hergestellt werden. Vielmehr war ein Zusammenhang mit der Konzentration und der Leistung des Arbeitsgedächtnisses nachweisbar. Unsere Ergebnisse heben deren Wichtigkeit beim Einprägen räumlicher Informationen und der Entwicklung einer erfolgreichen Orientierungsstrategie hervor.

Ein Aufmerksamkeitsdefizit bei den Schlafapnoepatienten war nicht feststellbar, obwohl dieses in der Literatur häufig mit der Tagesschläfrigkeit in Verbindung gebracht wird. Unsere Ergebnisse sprechen für einen geringen Einfluss der Tagesschläfrigkeit auf die Aufmerksamkeitsleistung bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom.

Auch beim Arbeitsgedächtnis waren keine Defizite nachzuweisen, sodass diesbezüglich nicht alle Aspekte bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom beeinträchtigt zu sein scheinen, obwohl es andere Studien nahelegen.

Beim deklarativen Lernen hingegen waren schlafabhängig deutliche Defizite sichtbar, die sowohl mit der Schwere des Schlafapnoe-Syndroms als auch der Anzahl der Enttächtigungen in Verbindung standen. Das hippocampusabhängige deklarative Lernen scheint somit sowohl den Apnoen und Hypopnoen als auch den Hypoxien gegenüber vulnerabel zu sein. Andererseits war tendenziell auch eine Beziehung mit dem Tiefschlaf feststellbar, weshalb eine durch das Schlafapnoe-Syndrom auftretende Schlaffragmentierung die Defizite im deklarativen Lernen wahrscheinlich begünstigt.

Entsprechend unserer Hypothese zum prozeduralen Lernen zeigten sich bei Schlafapnoepatienten deutliche Defizite, sowohl beim abendlichen Enkodieren als auch beim schlafabhängigen Abruf in der Schnelligkeit beim Spiegelzeichnen. Entgegen der ursprünglichen Meinung der Schlafforschung, die vor allem die Bedeutung des REM-Schlafes für das prozedurale Lernen hervorhob, suggerieren unsere Ergebnisse einen Einfluss insbesondere des Tiefschlafes. Außerdem konnten wir eine Verbindung zwischen der Schwere des Schlafapnoe-Syndroms und der Anzahl der Arousals mit dem prozeduralen Lernen aufzeigen.

Insgesamt sprechen unsere Ergebnisse gegen die Hypothese, dass Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom in der Enkodierung oder der schlafbezogenen Konsolidierung Defizite im räumlichen Gedächtnis aufweisen, zumindest in einer künstlichen Realität. Beeinträchtigungen des deklarativen und prozeduralen schlafabhängigen Lernens waren hingegen nachweisbar und standen mit der Schwere des Schlafapnoe-Syndroms und teilweise mit den Hypoxien in Verbindung. Zukünftige Studien müssen weitere Faktoren mit Wirkung auf die Gedächtnisbildung berücksichtigen, um ein weitergehendes Verständnis des schlafabhängigen Gedächtnisses bei Patienten mit Schlafapnoe zu erhalten.

6. Literatur

- Ackermann, S., & Rasch, B. (2014). Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 14(2), 430.
- Aeschbach, D., Cutler, A. J., & Ronda, J. M. (2008). A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. *J Neurosci*, 28(11), 2766-2772.
- Agnew, H. W., Jr., Webb, W. B., & Williams, R. L. (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2(3), 263-266.
- Ahuja, S., Chen, R. K., Kam, K., Pettibone, W. D., Osorio, R. S., & Varga, A. W. (2018). Role of normal sleep and sleep apnea in human memory processing. *Nat Sci Sleep*, 10, 255-269.
- American Academy of Sleep, Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders - ICSD 3*. Illinois: Darien.
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273-274.
- Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., Philpott, L., & Sutherland, R. J. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res*, 132(1), 77-84.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In W. S. Kenneth & S. Janet Taylor (Eds.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. Volume 2, pp. 89-195): Academic Press.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Bartsch, T., Schonfeld, R., Muller, F. J., Alfke, K., Leplow, B., Aldenhoff, J., Deuschl, G., & Koch, J. M. (2010). Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science*, 328(5984), 1412-1415.
- Becker, B., Androsch, L., Jahn, R. T., Alich, T., Striepens, N., Markett, S., Maier, W., & Hurlmann, R. (2013). Inferior frontal gyrus preserves working memory and emotional learning under conditions of impaired noradrenergic signaling. *Front Behav Neurosci*, 7, 197.
- Bédard, Marc-André, Montplaisir, Jacques, Richer, François, Rouleau, Isabelle, & Malo, Jacques. (1991). Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Pathogenesis of Neuropsychological Deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13(6), 950-964.
- Beebe, D. W., Groesz, L., Wells, C., Nichols, A., & McGee, K. (2003). The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*, 26(3), 298-307.
- Berger, Hans. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527-570.

- Binder, S., Baier, P. C., Molle, M., Inostroza, M., Born, J., & Marshall, L. (2012). Sleep enhances memory consolidation in the hippocampus-dependent object-place recognition task in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 97(2), 213-219.
- Bohbot, V. D., Kalina, M., Stepankova, K., Spackova, N., Petrides, M., & Nadel, L. (1998). Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia*, 36(11), 1217-1238.
- Born, J. (2010). Slow-wave sleep and the consolidation of long-term memory. *World J Biol Psychiatry*, 11 Suppl 1, 16-21.
- Born, J., Rasch, B., & Gais, S. (2006). Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12(5), 410-424.
- Cipolli, C., Mazzetti, M., & Plazzi, G. (2013). Sleep-dependent memory consolidation in patients with sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 17(2), 91-103.
- Clemenson, G. D., & Stark, C. E. (2015). Virtual Environmental Enrichment through Video Games Improves Hippocampal-Associated Memory. *J Neurosci*, 35(49), 16116-16125.
- Cross, N., Lampit, A., Pye, J., Grunstein, R. R., Marshall, N., & Naismith, S. L. (2017). Is Obstructive Sleep Apnoea Related to Neuropsychological Function in Healthy Older Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 27(4), 389-402.
- Csabi, E., Janacsek, K., Varszegi, M., & Nemeth, D. (2011). [Different effect of sleep on working memory and skill learning: cognitive function in obstructive sleep apnea]. *Psychiatr Hung*, 26(2), 78-86.
- Daurat, A., Foret, J., Bret-Dibat, J. L., Fureix, C., & Tiberge, M. (2008). Spatial and temporal memories are affected by sleep fragmentation in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30(1), 91-101.
- Decary, A., Rouleau, I., & Montplaisir, J. (2000). Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep*, 23(3), 369-381.
- Deetjen P., Speckmann E.-J., Hescheler J. (2005). *Physiologie* (4. Auflage ed.). München: Elsevir.
- Della Marca, G., Mazza, M., Losurdo, A., Testani, E., Broccolini, A., Frisullo, G., Marano, G., Morosetti, R., Pilato, F., Profice, P., Vollono, C., & Di Lazzaro, V. (2013). Sleep modifications in acute transient global amnesia. *J Clin Sleep Med*, 9(9), 921-927.
- Dempsey, J. A., Veasey, S. C., Morgan, B. J., & O'Donnell, C. P. (2010). Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, 90(1), 47-112.
- Driscoll, I., Hamilton, D. A., Yeo, R. A., Brooks, W. M., & Sutherland, R. J. (2005). Virtual navigation in humans: the impact of age, sex, and hormones on place learning. *Horm Behav*, 47(3), 326-335.
- Engleman, H. M., Martin, S. E., Deary, I. J., & Douglas, N. J. (1994). Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*, 343(8897), 572-575.
- Epstein, R. A., Patai, E. Z., Julian, J. B., & Spiers, H. J. (2017). The cognitive map in humans: spatial navigation and beyond. *Nat Neurosci*, 20(11), 1504-1513.

- Ferrara, M., Iaria, G., Tempesta, D., Curcio, G., Moroni, F., Marzano, C., De Gennaro, L., & Pacitti, C. (2008). Sleep to find your way: the role of sleep in the consolidation of memory for navigation in humans. *Hippocampus*, *18*(8), 844-851.
- Findley, L. J., Barth, J. T., Powers, D. C., Wilhoit, S. C., Boyd, D. G., & Suratt, P. M. (1986). Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest*, *90*(5), 686-690.
- Gabrieli, J. D. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annu Rev Psychol*, *49*, 87-115.
- Gais, S., & Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem*, *11*(6), 679-685.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*, *3*(12), 1335-1339.
- Garbarino, S. (2017). Obstructive sleep apnea (OSA) and driving safety. *Med Lav*, *108*(4), 297-303.
- Gelir, E., Basaran, C., Bayrak, S., Yagcioglu, S., Budak, M. T., Firat, H., & Urgan, P. (2014). Electrophysiological assessment of the effects of obstructive sleep apnea on cognition. *PLoS One*, *9*(2), e90647.
- Gonzalez, H. M., Tarraf, W., Whitfield, K. E., & Vega, W. A. (2010). The epidemiology of major depression and ethnicity in the United States. *J Psychiatr Res*, *44*(15), 1043-1051.
- Gozal, D., Daniel, J. M., & Dohanich, G. P. (2001). Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci*, *21*(7), 2442-2450.
- Harris, M., Glozier, N., Ratnavadivel, R., & Grunstein, R. R. (2009). Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*, *13*(6), 437-444.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI) Testhandbuch* (2 ed.). Bern: Huber.
- Herold, G. (2014). *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln.: Herold. .
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of sleep medicine. (2007). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, . *Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2007*.
- Jacobsen, J. H., Shi, L., & Mokhlesi, B. (2013). Factors associated with excessive daytime sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, *17*(2), 629-635.
- Javadi, H. R., Jalilolghadr, S., Yazdi, Z., & Rezaie Majd, Z. (2014). Correlation between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiac Disease Severity. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, *2014*, 631380.
- Jenkins, J. K., & Dallenbach, K. M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *Am. J. Psychol*, *35*, 605-612.

- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
- Kales, Anthony, & Rechtschaffen, Allan. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Allan Rechtschaffen and Anthony Kales, editors. United States: Bethesda, Md., U. S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network, 1968.
- Karnath H.O., Thier P. (2012). *Kognitive Neurowissenschaften* (Vol. 3. Auflage). Berlin Heidelberg: Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- Karow, T, & Lang-Roth, L. (2016). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (Vol. 24. Auflage). Köln: Thomas Karow (Verlag).
- Kheirandish, L., Gozal, D., Pequignot, J. M., Pequignot, J., & Row, B. W. (2005). Intermittent hypoxia during development induces long-term alterations in spatial working memory, monoamines, and dendritic branching in rat frontal cortex. *Pediatr Res*, 58(3), 594-599.
- Kloepfer, C., Riemann, D., Nofzinger, E. A., Feige, B., Unterrainer, J., O'Hara, R., Sorichter, S., & Nissen, C. (2009). Memory before and after sleep in patients with moderate obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 5(6), 540-548.
- Koehler, U. , Apelt, S. , Augsten, M., Dette, F., Jerrentrup, L., Langanke, J., & Cassel, W. (2011). Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) - pathogenetische Faktoren / Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) - Pathogenetic Factors *Pneumologie Georg Thieme Verlag*, 65(03), 137-142.
- Kropff, E., Carmichael, J. E., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2015). Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature*, 523(7561), 419-424.
- Kushida, C. A., Nichols, D. A., Holmes, T. H., Quan, S. F., Walsh, J. K., Gottlieb, D. J., Simon, R. D., Jr., Guilleminault, C., White, D. P., Goodwin, J. L., Schweitzer, P. K., Leary, E. B., Hyde, P. R., Hirshkowitz, M., Green, S., et al. (2012). Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*, 35(12), 1593-1602.
- Landis, T., Cummings, J. L., Benson, D. F., & Palmer, E. P. (1986). Loss of topographic familiarity. An environmental agnosia. *Arch Neurol*, 43(2), 132-136.
- Landry, S., Anderson, C., Andrewartha, P., Sasse, A., & Conduit, R. (2014). The impact of obstructive sleep apnea on motor skill acquisition and consolidation. *J Clin Sleep Med*, 10(5), 491-496.
- Lang, F. U. , Hösch, H. , Seibert, H. , Klug, R. , Köppler, D. , & Jäger, M. . (2011). Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom als Ursache einer atypischen Depression / Obstructive Sleep Apnoea Syndrome as the Cause of Atypical Depression *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie Georg Thieme Verlag*, 79(09), 531-534
- Lee, M. M., Strauss, M. E., Adams, N., & Redline, S. (1999). Executive Functions in Persons with Sleep Apnea. *Sleep Breath*, 3(1), 13-16.
- Lee, W., Nagubadi, S., Kryger, M. H., & Mokhlesi, B. (2008). Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev Respir Med*, 2(3), 349-364.

- Leng, Y., McEvoy, C. T., Allen, I. E., & Yaffe, K. (2017). Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, *74*(10), 1237-1245.
- Lis, S., Krieger, S., Hennig, D., Roder, C., Kirsch, P., Seeger, W., Gallhofer, B., & Schulz, R. (2008). Executive functions and cognitive subprocesses in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*, *17*(3), 271-280.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. A. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, *21*(2), 127.
- Lu, W., & Goder, R. (2012). Does abnormal non-rapid eye movement sleep impair declarative memory consolidation?: Disturbed thalamic functions in sleep and memory processing. *Sleep Med Rev*, *16*(4), 389-394.
- Lutsey, P. L., Bengtson, L. G., Punjabi, N. M., Shahar, E., Mosley, T. H., Gottesman, R. F., Wruck, L. M., MacLehose, R. F., & Alonso, A. (2016). Obstructive Sleep Apnea and 15-Year Cognitive Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Sleep*, *39*(2), 309-316.
- Macey, P. M., Kumar, R., Woo, M. A., Valladares, E. M., Yan-Go, F. L., & Harper, R. M. (2008). Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep*, *31*(7), 967-977.
- Macey, P. M., Prasad, J. P., Ogren, J. A., Moiyadi, A. S., Aysola, R. S., Kumar, R., Yan-Go, F. L., Woo, M. A., Albert Thomas, M., & Harper, R. M. (2018). Sex-specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage Clin*, *20*, 305-317.
- Madl, T., Chen, K., Montaldi, D., & Trapp, R. (2015). Computational cognitive models of spatial memory in navigation space: a review. *Neural Netw*, *65*, 18-43.
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, *280*(5365), 921-924.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(8), 4398-4403.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van Der Linden, M., Smith, C., & Cleeremans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, *3*(8), 831-836.
- Marshall, L., & Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, *11*(10), 442-450.
- Marshall, N. S., Barnes, M., Travier, N., Campbell, A. J., Pierce, R. J., McEvoy, R. D., Neill, A. M., & Gander, P. H. (2006). Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax*, *61*(5), 430-434.
- Mason, M., Welsh, E. J., & Smith, I. (2013). Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, *5*, CD003002.
- Matsuo, K., & Palmer, J. B. (2008). Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, *19*(4), 691-707, vii.

- Maurer, J. T. (2008). Early diagnosis of sleep related breathing disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 7, Doc03.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*, 63(2), 81-97.
- Morrell, M. (2003). Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*, 4(5), 451-454.
- Morrell, M. J., Jackson, M. L., Twigg, G. L., Ghiassi, R., McRobbie, D. W., Quest, R. A., Pardoe, H., Pell, G. S., Abbott, D. F., Rochford, P. D., Jackson, G. D., Pierce, R. J., O'Donoghue, F. J., & Corfield, D. R. (2010). Changes in brain morphology in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 65(10), 908-914.
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, 11(1), 47-60.
- Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683.
- Myers, D.G. (2008). *Psychologie* (Vol. 2. Auflage). Heidelberg: Springer Verlag.
- Naegele, B., Launois, S. H., Mazza, S., Feuerstein, C., Pepin, J. L., & Levy, P. (2006). Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory. *Sleep*, 29(4), 533-544.
- Naegele, B., Thouvard, V., Pepin, J. L., Levy, P., Bonnet, C., Perret, J. E., Pellat, J., & Feuerstein, C. (1995). Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*, 18(1), 43-52.
- Nguyen, N. D., Tucker, M. A., Stickgold, R., & Wamsley, E. J. (2013). Overnight Sleep Enhances Hippocampus-Dependent Aspects of Spatial Memory. *Sleep*, 36(7), 1051-1057.
- O'Donoghue, F. J., Briellmann, R. S., Rochford, P. D., Abbott, D. F., Pell, G. S., Chan, C. H., Tarquinio, N., Jackson, G. D., & Pierce, R. J. (2005). Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(10), 1185-1190.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, 34(1), 171-175.
- Oitzl, M. S., Mulder, M., Lucassen, P. J., Havekes, L. M., Grootendorst, J., & de Kloet, E. R. (1997). Severe learning deficits in apolipoprotein E-knockout mice in a water maze task. *Brain Res*, 752(1-2), 189-196.
- Olaithé, M., Bucks, R. S., Hillman, D. R., & Eastwood, P. R. (2018). Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, 38, 39-49.
- Olton, D. S. (1979). Mazes, maps, and memory. *Am Psychol*, 34(7), 583-596.
- Orth, M., Kotterba, S., & Rasche, K. (2013). Gesundheitliche Auswirkungen des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) - Tagesschläfrigkeit und Unfallgefahr / Health-related consequences of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) - Daytime sleepiness and accident risk *Der Landarzt Georg Thieme Verlag*, 42(01), 34-36.

- Orth, M., Kotterba, S., Rasche, K., Walther, J. W., Schultze-Werninghaus, G., & Duchna, H.-W. (2007). Schlafapnoe bei Frauen? - Das vergessene Geschlecht / Sleep Apnoea in Women? - The Forgotten Gender *Pneumologie Georg Thieme Verlag*, 61(11), 725-729.
- Patel, A. K., & Araujo, J. F. (2018). Physiology, Sleep Stages *StatPearls*. Treasure Island FL: StatPearls Publishing LLC.
- Peigneux, P. (2014). Neuroimaging Studies of Sleep and Memory in Humans. *Curr Top Behav Neurosci*, 25, 239-268.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., & Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44(3), 535-545.
- Peng, W., Chen, R., Jiang, Z., Xu, X., Wang, J., Li, J., & Liu, C. (2014). [Correlation between cognitive function and hippocampal atrophy and cerebral white matter lesions in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 94(10), 724-728.
- Piber, D., Nowacki, J., Mueller, S. C., Wingenfeld, K., & Otte, C. (2018). Sex effects on spatial learning but not on spatial memory retrieval in healthy young adults. *Behav Brain Res*, 336, 44-50.
- Quan, S. F., Wright, R., Baldwin, C. M., Kaemingk, K. L., Goodwin, J. L., Kuo, T. F., Kaszniak, A., Boland, L. L., Caccappolo, E., & Bootzin, R. R. (2006). Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med*, 7(6), 498-507.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93(2), 681-766.
- Rasche, K., Leidag, M., & Orth, M. (2013). Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe - Pathomechanismen der Assoziation von OSA und Herz-Kreislaufkrankungen *Der Klinikarzt Georg Thieme Verlag*, 42(01), 28-32.
- Redline, S., Strauss, M. E., Adams, N., Winters, M., Roebuck, T., Spry, K., Rosenberg, C., & Adams, K. (1997). Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. *Sleep*, 20(2), 160-167.
- Riemann, D., & Backhaus, J. (1996). *Behandlung von Schlafstörungen. Ein psychologisches Gruppenprogramm (Materialien für die psychosoziale Praxis)*. Weinheim: Beltz/Psychologie Verlags Union.
- Rodenbeck, A. (2013). Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 17(2), 122-130.
- Rouleau, I., Decary, A., Chicoine, A. J., & Montplaisir, J. (2002). Procedural skill learning in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 25(4), 401-411.
- Rowland, D. C., Roudi, Y., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2016). Ten Years of Grid Cells. *Annu Rev Neurosci*, 39, 19-40.
- Saunamaki, T., Himanen, S. L., Polo, O., & Jehkonen, M. (2009). Executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Neurol*, 62(4), 237-242.

- Saxvig, I. W., Lundervold, A. J., Gronli, J., Ursin, R., Bjorvatn, B., & Portas, C. M. (2008). The effect of a REM sleep deprivation procedure on different aspects of memory function in humans. *Psychophysiology*, *45*(2), 309-317.
- Schoenfeld, R. (2008). Alters- und Geschlechtsdifferenzen in der Raumkognition : auch eine Frage der Lösungsstrategien. *Epub* 11/2008.
- Schoenfeld, R., Moenich, N., Mueller, F. J., Lehmann, W., & Leplow, B. (2010). Search strategies in a human water maze analogue analyzed with automatic classification methods. *Behav Brain Res*, *208*(1), 169-177.
- Schoenfeld, R., Schiffelholz, T., Beyer, C., Leplow, B., & Foreman, N. (2017). Variations of the Morris water maze task to comparatively assess human and rodent place navigation. *Neurobiol Learn Mem*, *139*, 117-127.
- Schulz, R., Eisele, H.-J., Reichenberger, F., & Seeger, W. (2008). Obstruktive Schlaf-Apnoe und metabolisches Syndrom *Pneumologie Georg Thieme Verlag*, *62*(02), 88-91.
- Schulz, R., H.-J.Eisele, Weissmann, N., & Seeger, W. (2006). Obstruktive Schlafapnoe- ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor. *Deutsches Ärzteblatt*, *103*(12).
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 11-21.
- Shen, Y. C., Kung, S. C., Chang, E. T., Hong, Y. L., & Wang, L. Y. (2018). The impact of obesity in cognitive and memory dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Obes (Lond)*, *Epub Date* 2018/06/30.
- Sherry, D. F., Vaccarino, A. L., Buckenham, K., & Herz, R. S. (1989). The hippocampal complex of food-storing birds. *Brain Behav Evol*, *34*(5), 308-317.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, *99*(2), 195-231.
- Squire, L. R., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Videen, T. O., & Raichle, M. E. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *89*(5), 1837-1841.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13515-13522.
- Steptoe, A., Peacey, V., & Wardle, J. (2006). Sleep duration and health in young adults. *Arch Intern Med*, *166*(16), 1689-1692.
- Stranks, E. K., & Crowe, S. F. (2016). The Cognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*, *31*(2), 186-193.
- Stuck, Maurer, Schredl, Weeß. (2009). *Praxis der Schlafmedizin*. Berlin: Springer.
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwartz, M. J., McNaughton, B. L., & Fernandez, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *103*(3), 756-761.
- Tewes, U. (1994). *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 ; Handbuch und Testanweisung*. Bern ; Göttingen ; Toronto ; Seattle: Huber.

- Thomas, R. J., Rosen, B. R., Stern, C. E., Weiss, J. W., & Kwong, K. K. (2005). Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985), 98(6), 2226-2234.
- Tulving, Endel. (1985). How Many Memory Systems Are There? *The American Psychologist*, 40(4), 385-398.
- Twigg, G. L., Papaioannou, I., Jackson, M., Ghiassi, R., Shaikh, Z., Jaye, J., Graham, K. S., Simonds, A. K., & Morrell, M. J. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome is associated with deficits in verbal but not visual memory. *Am J Respir Crit Care Med*, 182(1), 98-103.
- Vaessen, T. J., Overeem, S., & Sitskoorn, M. M. (2014). Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev, Epub Date: 2014/05/23*.
- Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Vis, J. C., Koene, T., & Van Someren, E. J. (2011). Reduction of nocturnal slow-wave activity affects daytime vigilance lapses and memory encoding but not reaction time or implicit learning. *Prog Brain Res*, 193, 245-255.
- Varga, A. W., Kishi, A., Mantua, J., Lim, J., Koushyk, V., Leibert, D. P., Osorio, R. S., Rapoport, D. M., & Ayappa, I. (2014). Apnea-induced rapid eye movement sleep disruption impairs human spatial navigational memory. *J Neurosci*, 34(44), 14571-14577.
- Vasheghani-Farahani, A., Kazemnejad, F., Sadeghniaat-Haghighi, K., Saadat, S., Tavakolipoor, P., Yazdani, T., Alidoosti, M., Ghasem-Amooeian, V., & Ashraf, H. (2018). Obstructive sleep apnea and severity of coronary artery disease. *Caspian J Intern Med*, 9(3), 276-282.
- Victor, Anja, Elsässer, Amelie, Hommel, Gerhard, & Blettner, Maria. (2010). Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International*, 107(4), 50-56.
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 161(11), 1957-1966.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205-211.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem*, 10(4), 275-284.
- Wallace, A., & Bucks, R. S. (2013). Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*, 36(2), 203-220.
- Waller, D., Knapp, D., & Hunt, E. (2001). Spatial representations of virtual mazes: the role of visual fidelity and individual differences. *Hum Factors*, 43(1), 147-158.
- Wamsley, E. J., Tucker, M. A., Payne, J. D., & Stickgold, R. (2010). A brief nap is beneficial for human route-learning: The role of navigation experience and EEG spectral power. *Learn Mem*, 17(7), 332-336.
- Ward, C. P., McCoy, J. G., McKenna, J. T., Connolly, N. P., McCarley, R. W., & Strecker, R. E. (2009). Spatial learning and memory deficits following exposure to 24 h of sleep fragmentation or intermittent hypoxia in a rat model of obstructive sleep apnea. *Brain Res*, 1294, 128-137.

- Ward, K. L., Hillman, D. R., James, A., Bremner, A. P., Simpson, L., Cooper, M. N., Palmer, L. J., Fedson, A. C., & Mukherjee, S. (2013). Excessive daytime sleepiness increases the risk of motor vehicle crash in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 9(10), 1013-1021.
- Warner-Schmidt, J. L., & Duman, R. S. (2006). Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16(3), 239-249.
- Wills, T. J., Cacucci, F., Burgess, N., & O'Keefe, J. (2010). Development of the hippocampal cognitive map in preweanling rats. *Science*, 328(5985), 1573-1576.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., Ancoli-Israel, S., & Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*, 306(6), 613-619.
- Zager, A., Andersen, M. L., Ruiz, F. S., Antunes, I. B., & Tufik, S. (2007). Effects of acute and chronic sleep loss on immune modulation of rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293(1), R504-509.
- Zhong, J. Y., Magnusson, K. R., Swarts, M. E., Clendinen, C. A., Reynolds, N. C., & Moffat, S. D. (2017). The application of a rodent-based Morris water maze (MWM) protocol to an investigation of age-related differences in human spatial learning. *Behav Neurosci*, 131(6), 470-482.

7. Anhang

7.1 Studienaufklärung/Einwilligungserklärung

Informationsblatt zu „Schlafbezogenes räumliches Gedächtnis bei Patienten mit Insomnie, Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom und gesunden Kontrollen“

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,
wir planen die Durchführung einer Studie zum schlafbezogenen räumlichen Gedächtnis bei Patienten mit Insomnie, obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom und gesunden Kontrollpersonen. Dazu möchten wir Sie im Folgenden über den wissenschaftlichen Hintergrund und den geplanten Ablauf informieren. SOLLTEN SIE EINE TEILNAHME ABLEHNEN ODER IHRE EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG WÄHREND DER UNTERSUCHUNG ZURÜCKZIEHEN, WERDEN SICH FÜR SIE KEINE NACHTEILE ERGEBEN.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Bedeutung des Schlafes für die Gedächtnisbildung ist vielfach belegt. Bei einer verminderten Schlafdauer oder Beeinträchtigung der Schlafqualität kommt es im Vergleich zum Abruf nach ungestörtem Schlaf zu einer geringeren Abrufleistung bestimmter Gedächtnisinhalte am nächsten Morgen. Dabei scheinen verschiedene Arten der Informationsspeicherung in unserem Gehirn von unterschiedlichen Schlafanteilen abzuhängen. Während beispielsweise das Erlernen von Bewegungsabläufen eher vom REM-Schlaf abhängt, steht das Lernen von Fakten oder Vokabeln eher mit dem Tiefschlaf in Verbindung. Bei schlafbezogenen Erkrankungen kann es zu verschiedenen Formen der Beeinträchtigung des Nachtschlafs kommen. Bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom ist eher der REM-Schlaf betroffen, wohingegen bei Patienten mit Insomnie eher der Tiefschlaf reduziert ist.

Einschlusskriterien und Ziel der Studie

Ziel der von uns geplanten Studie ist es, den Einfluss bestimmter Schlafanteile auf die Bildung von Gedächtnisinhalten besser zu verstehen. Außerdem wollen wir das Ausmaß der Beeinträchtigung bei gestörtem Schlaf näher beleuchten. Dazu

untersuchen wir verschiedene Formen des Lernens bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom, Patienten mit Insomnie und gesunden Kontrollpersonen.

In die Studie eingeschlossen werden interessierte Probanden beiderlei Geschlechts zwischen 35 und 70 Jahren. Untersucht werden sollen Patienten mit Verdacht auf Insomnie, Patienten mit Verdacht auf obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom und gesunde Kontrollpersonen.

Studiendesign und Ablauf

Die Untersuchung findet während Ihres stationären Aufenthaltes bei uns im Schlaflabor im Zentrum für Schlafmedizin am Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZIP gGmbH) statt. DIE UNTERSUCHUNG HAT KEINEN EINFLUSS AUF IHRE KLINISCHE BEHANDLUNG UND VERLÄNGERT IHREN AUFENTHALT BEI UNS NICHT!

Am Nachmittag vor der ersten Nacht (Eingewöhnungsnacht) im Schlaflabor werden Sie mündlich aufgeklärt und eventuelle Fragen Ihrerseits werden beantwortet. Sie erhalten einen Fragebogen, mit dem mögliche Ausschlusskriterien und einige Kontrollvariablen erhoben werden. Nachdem Sie am Abend für die nächtliche Schlafableitung vorbereitet wurden, werden die Lerndurchgänge für die Gedächtnistests ab 21:00 Uhr durchgeführt. Diese umfassen verschiedene Lernaufgaben, deren Durchführung etwa 60 Minuten dauern wird. Dazu sollen Sie Ihnen vorgelesene Wörter oder Zahlen wiederholen, eine Figur über einen Spiegel nachzeichnen und am Computer auf einer virtuellen Insel eine Schatztruhe finden. Im Anschluss daran wird die Schlaflaborroutine weitergeführt. Da der normale Ablauf im Schlaflabor vorsieht, dass Sie um 06:00 Uhr geweckt werden, wäre es gut, wenn Sie sich gegen 22:30 Uhr schlafen legen könnten, um eine ausreichende Bettzeit zu gewähren. Der Abruf der gelernten Inhalte erfolgt nach der ersten Nacht um 06:45 Uhr, also etwa 45 Minuten nachdem Sie geweckt wurden, und wird etwa 45 Minuten dauern.

Mögliche Risiken

Für diese Studie sind keine zusätzlichen invasiven Untersuchungen notwendig. Bei der polysomnographischen Untersuchung kommt es in seltenen Fällen zu einer allergischen Reaktion, in Form von Rötungen der Haut und/oder leichtem Ausschlag durch die verwendeten Biokleber zur Befestigung der Elektroden. Sollte bei Ihnen eine Pflasterallergie vorliegen, werden wir speziell für Allergiker geeignete Pflaster

verwenden. Bei den Teilnehmern der Patientengruppe verwenden wir für die Studie ausschließlich Daten der Polysomnographie, die bei der Insomnie- und Schlafapnoe-Diagnostik ohnehin im Schlaflabor im Rahmen der Eingewöhnungsnacht erhoben werden. Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass Wegeunfälle weder für Patienten noch für Versuchspersonen versichert sind.

Nutzen der Studie

Ein persönlicher Nutzen für Sie ergibt sich aus der Studienteilnahme nicht. Sie leisten jedoch mit Ihrer Studienteilnahme einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der Funktion des Schlafes bei der Gedächtnisbildung. Dies wird dazu dienen, die Funktion des Schlafes besser zu verstehen. Der Einblick in schlafbezogene Gedächtnisprozesse kann eine Grundlage für ein besseres Verständnis der Symptome verschiedener Schlafstörungen und langfristig neuer Therapieansätze bilden.

Einwilligungserklärung

Ich erkläre mein Einverständnis zur Teilnahme an der im *Informationsblatt „Schlafbezogenes räumliches Gedächtnis bei Patienten mit Insomnie, Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom und gesunden Kontrollen“* beschriebenen Untersuchung. Ich habe das Informationsblatt gelesen und bin über Sinn, Risiken und Ablauf der Untersuchung ausreichend aufgeklärt worden. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Bei weiteren Fragen, die im Verlauf der Untersuchung auftreten, kann ich mich jederzeit an die unterzeichnenden Ärzte wenden.

Datenschutz

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung meine Daten (einschließlich Diagnose, Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße) aufgezeichnet und zur Auswertung der Ergebnisse pseudonymisiert (d.h. codiert mit Buchstaben und Zahlen ohne Namensnennung) verwendet werden. Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten werden gemäß den Datenschutzrichtlinien strikt vertraulich behandelt. Die Studiendaten werden nur pseudonymisiert auf PCs der Klinik gespeichert bzw. bearbeitet. Verantwortlicher Leiter der Studie an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie ist Herr Dr. Baier. Nur er und Frau Weinhold haben die Möglichkeit, sofern erforderlich, die gespeicherten Daten einer Person zuzuordnen.

Einer wissenschaftlichen Auswertung der gespeicherten Daten sowie einer anonymisierten Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu. Bei Widerruf meines Einverständnisses zu dieser Studie werden alle im Rahmen der Studie bereits gewonnenen Daten vernichtet. Sollte zum Zeitpunkt meines Widerrufs die Studie jedoch bereits abgeschlossen und zur Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift eingereicht bzw. veröffentlicht sein, können meine in der Veröffentlichung verwendeten Daten nicht mehr vernichtet werden, in möglichen weiteren Publikationen werden sie aber nicht mehr verwendet.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass die Abgabe dieser Einverständniserklärung vollkommen freiwillig erfolgt und dass mir keinerlei Nachteile entstehen, wenn ich an der Studie nicht teilnehmen möchte. Mir wurde auch erläutert, dass es mir ebenfalls freisteht, mein Einverständnis zur Studienteilnahme zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen und die Studie vorzeitig zu beenden. Auch hieraus entstehen mir keine persönlichen Nachteile.

Mir wurden Kopien der Patienten- und Probandeninformation und der Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Kiel, den

Probandin/Proband.....

Aufklärende/r Arzt/Ärztin.....

7.2 Studienablauf

| Uhrzeit | | Soll-Zeit | Ist-Zeit |
|----------------|---|------------------|-----------------|
| 20.00 | Patient wird verkabelt an die Polysomnographie | | |
| 20.30 | Ausfüllen der Einverständniserklärung, Anamnesebogen, Fragebögen (ESS, PSQI, BDI) | | |
| 21.00 | 1. Zahlennachsprechen vorwärts/rückwärts (Version 1) | 21.00 - 21.10 | |
| | 2. Virtual Water Maze | 21.10 - 21.30 | |
| | 3. Wortliste (VLMT) | 21.30 - 21.40 | |
| | 4. Spiegelzeichnen (3 Versionen) | 21.40 - 21.45 | |
| 22.00 | Patient wird gebeten, um 22.30 Uhr zu Bett zu gehen | | |
| Nacht | | | |
| 6.00 | Patient wird geweckt und abgekabelt | | |
| 6.45 | 1. Zahlennachsprechen vorwärts/rückwärts (Version 2) | 6.45 - 6.55 | |
| | 2. Virtual Water Maze | 6.55 - 7.00 | |
| | 3. Wiedererkennensliste | 7.05 - 7.10 | |
| | 4. Spiegelzeichnen (3 Versionen) | 7.10 - 7.15 | |
| | PC-Erfahrungsbogen | 7.15 - 7.20 | |
| 7.30 | ggf. Kopieren, Abheften, PC zurückbringen | | |

7.3 Anamnesebogen

- Wie alt sind Sie? _____ Jahre
- Welches Geschlecht haben Sie? männlich weiblich
- Wie ist Ihr Familienstand? ledig verheiratet
geschieden/getrennt lebend verwitwet
- Welche Staatsbürgerschaft haben Sie? Deutsch andere
- Wieviel wiegen Sie/groß sind Sie? kg m

- Seit wann bestehen die Symptome des Apnoe-Syndroms?

.....Monate Jahre

- Sind Sie Links- oder Rechtshänder? links rechts
- Rauchen Sie? Ja Nein
- Konsumieren Sie Drogen? Ja Nein
- Nehmen Sie Medikamente ein? Ja Nein

Wenn ja, welche?.....

- Liegen Vorerkrankungen oder Verletzungen des Zentralnervensystems (Schlaganfall, Hirnblutung, Hirnhautentzündung etc.) vor?

Ja Nein

Wenn ja, welche?.....

- Haben Sie schon einmal einen Neurologen aufgesucht?

Ja Nein

Wann Sie „Ja“ angekreuzt haben, weshalb?

.....

- Hatten Sie schon mal eine starke Gehirnerschütterung?

Ja

Nein

Wann Sie „Ja“ angekreuzt haben, machen Sie bitte genauere Angaben?

.....

- Befinden Sie sich derzeit in psychologischer/psychotherapeutischer Behandlung?

Ja

Nein

Wann Sie „Ja“ angekreuzt haben, weshalb?

.....

- Haben oder hatten Sie schon mal eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen?

| | | |
|-----------------|-----|------------|
| Depression | ___ | Wann?..... |
| Angststörung | ___ | Wann?..... |
| Essstörung | ___ | Wann?..... |
| Psychose | ___ | Wann?..... |
| Suchterkrankung | ___ | Wann?..... |
| Nein, keine | ___ | Wann?..... |

7.4 PC-Erfahrungsfragebogen

Schätzen Sie bitte anhand der folgenden Aussagen Ihre Erfahrungen im Umgang mit räumlichen Anforderungen am PC und in der realen Welt ein! Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Kreuzen Sie bitte immer das an, was am ehesten auf Sie zutrifft.

•Wie oft arbeiten Sie am Computer?

täglich wöchentlich monatlich selten gar nicht

• Wie oft spielen Sie dreidimensionale Computerspiele?

täglich wöchentlich monatlich selten gar nicht

• Wenn ja, welche Spiele?.....

• Haben Sie vorher schon Computeraufgaben dieser Art gelöst?

ja nein

• Wie schwierig fanden Sie die Computeraufgaben?

eher leicht eher schwer

• Wie schätzen Sie Ihre Fähigkeit ein, sich in neuen, also fremden Umgebungen zurechtzufinden?

eher gut eher schlecht

• Wie schätzen Sie Ihre Fähigkeit ein, sich anhand von Landkarten (Stadtplan, Autoatlas etc.) zu orientieren?

eher gut eher schlecht

7.5 Virtual Water Maze (VWM)

Aufgabenstellung: Training des Virtual Water Maze

„In diesem Durchgang sollen Sie den Umgang mit dem Joystick erlernen. Sie befinden sich auf einer Wiese, auf der Wiese ist eine Kiste zu sehen. Versuchen Sie diese Kiste anzulaufen! Wenn Sie in die Nähe der Kiste kommen, bleiben Sie stehen und können sich nur noch nach Links bzw. Rechts drehen. Nun können Sie es gleich noch einmal versuchen. Insgesamt können Sie drei Probedurchgänge absolvieren. Es erfolgt keine Bewertung. Versuchen Sie es einfach mal!“

Aufgabenstellung: Lerndurchgänge des Virtual Water Maze

„Stellen Sie sich vor, Sie wären auf einer einsamen Insel gestrandet. Irgendwo auf dieser Insel ist eine Schatzkiste versteckt. Ihre Aufgabe ist es, diese Kiste zu finden. Im ersten Durchgang müssen Sie deshalb zunächst die Insel erkunden. Nachdem Sie die Kiste gefunden haben, sollten Sie sich auf der Insel genau umschauchen. Versuchen Sie sich die Position der Kiste zu merken, denn Sie sollen die Kiste mehrmals wiederfinden. Versuchen Sie in den folgenden Durchgängen sie so schnell wie möglich zu erreichen. Die Kiste wird sich stets am gleichen Ort befinden. Schauen Sie sich also gut um! Haben Sie noch Fragen? Falls ja, stellen Sie diese bitte jetzt!“

Aufgabenstellung: morgendlicher Abruf des Virtual Water Maze

“Sie sind auf die Insel zurückgekehrt. Suchen Sie wieder nach der Schatzkiste. Versuchen Sie in den folgenden Durchgängen Sie so schnell wie möglich zu erreichen.“

7.6 Wortliste aus dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Lernphase am Abend

„Ich werde Ihnen jetzt wiederholt eine Reihe von Wörtern vorlesen. Sie sollen sich die Wörter möglichst gut einprägen und nach jedem Vorlesen der gesamten Liste so viele Wörter wie möglich aus dem Gedächtnis wiedergeben. Nach jedem Durchgang sollen Sie alle gewussten Wörter wiedergeben. Die Reihenfolge der Nennung kann frei gewählt werden. Versuchen Sie, sich jetzt also so viele Wörter wie möglich zu merken.“

| Wortliste | Durchgang 1 | Durchgang 2 | Durchgang 3 | Durchgang 4 | Durchgang 5 |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Trommel | | | | | |
| Vorhang | | | | | |
| Glocke | | | | | |
| Kaffee | | | | | |
| Schule | | | | | |
| Eltern | | | | | |
| Mond | | | | | |
| Garten | | | | | |
| Hut | | | | | |
| Bauer | | | | | |
| Nase | | | | | |
| Truthahn | | | | | |
| Farbe | | | | | |
| Haus | | | | | |
| Fluss | | | | | |

Wiedererkennensliste am Morgen

„Nachdem geprüft wurde, welche Wörter Sie aus der Liste noch wissen, wird jetzt untersucht, ob Sie die Wörter dieser Liste wiedererkennen, wenn ich sie Ihnen vorlese. Ich nenne Ihnen jetzt eine Reihe von Wörtern, wobei die Wörter der Liste aber auch völlig neue Wörter vorkommen. Sie sollen bei jedem Wort angeben, ob es zur Liste gehört oder nicht. Antworten Sie bitte mit „ja“, wenn es sich um ein Wort der vorherigen Liste handelt und mit „nein“, wenn nicht.“

| Wörter | Ja | Nein | Wörter | Ja | Nein |
|-----------|----|------|----------|----|------|
| Vorhang | | | Locke | | |
| Sonne | | | Jäger | | |
| Boot | | | Fluss | | |
| Vase | | | Gewehr | | |
| Farbe | | | Stille | | |
| Glocke | | | See | | |
| Ofen | | | Haus | | |
| Lehrer | | | Handtuch | | |
| Kuh | | | Mut | | |
| Hut | | | Mauer | | |
| Schuh | | | Truthahn | | |
| Schule | | | Vogel | | |
| Fenster | | | Bein | | |
| Förster | | | Brille | | |
| Mond | | | Schaf | | |
| Tisch | | | Garten | | |
| Fisch | | | Warten | | |
| Kuchen | | | Eltern | | |
| Lamm | | | Pauke | | |
| Nase | | | Berg | | |
| Garbe | | | Trommel | | |
| Bleistift | | | Kinder | | |
| Maus | | | Bauer | | |
| Wolke | | | Arm | | |
| Kaffee | | | Kirsche | | |
| | | | Σ | | |

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. Christian Baier und Prof. Dr. med. Robert Göder für die Überlassung dieses Themas bedanken. Ich danke Ihnen und Frau Dipl.-Psych. Sara Lena Weinhold für die gute Betreuung und zahlreichen Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Kamila Jauch-Chara für die Möglichkeit, diese Studie an Ihrer Klinik durchführen zu können.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Schlaflabors des Zentrums für Integrative Psychiatrie, unter vielen anderen Frau Dr. Heidi Böttcher, deren Patienten ich für diese Studie untersuchen durfte. Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen Studienteilnehmern für Ihre engagierte Teilnahme an dieser Studie.

Ein großer Dank gilt insbesondere meiner Familie und meinen Freunden für die nicht enden wollende Motivation und ihre großartige Unterstützung. Ausgesprochener Dank gilt meiner Schwester Marie Kaselow für das unermüdliche Korrekturlesen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname Kaselow, Lars
Geburtsdatum 06.10.1986
Geburtsort Greifswald

Dissertation

2011 bis 2019 Prospektive klinische Studie: „Schlafbezogenes Gedächtnis bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom und gesunden Kontrollen“, betreut durch PD Dr. Christian Baier, Zentrum für Integrative Psychiatrie, Kiel

Facharztausbildung

seit 09/2014 Assistenzarzt für Innere Medizin, Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster
10/2018 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

Approbation

11/2013 2. Staatsexamen Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Studium

10/2007 - 12/2013 Studium der Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/2011 - 07/2012 Studentische Hilfskraft im Schlaflabor des ZiP, Kiel
06/2010 - 07/2011 Studentische Hilfskraft in der Ambulanz des ZiP, Kiel

Praktisches Jahr

04/2013 - 07/2013 Chirurgie, Helios Klinikum Schleswig
12/2012 - 04/2013 Anästhesie, Notfall- und Intensivmedizin & Schmerztherapie UKSH Kiel
08/2012 - 12/2012 Innere Medizin, Klinikum Itzehoe

Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

S. L. Weinhold, L. Kaselow, I. Matthäi, R. Göder, P. C. Baier (Kiel), R. Schönfeld (Halle, Saale, Lutherstadt Wittenberg)

Schlafbezogenes räumliches Gedächtnis bei Patienten mit Insomnie und Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom.

20. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM), 6. - 8. Dezember 2012 Berlin, Poster.

P.C. Baier, S. L. Weinhold, L. Kaselow, I. Matthäi, R. Göder

Sleep- and hippocampus-dependent memory consolidation in patients with obstructive sleep apnea.

22nd Congress of the European Sleep Research Society (ESRS). 16. - 20. September 2014, Tallin, Estland. Journal of sleep research, Volume 23. Abstract Nr. 199.