

Aus dem Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und
Toxikologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Markus Schwaninger

Wirkung rhythmisch akustischer Stimulation im Tiefschlaf
auf langsame Oszillationen, Schlafspindeln und deklaratives
Gedächtnis

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Friederike Werner
aus Wismar

Lübeck 2020

1. Berichterstatterin:	Prof. Dr. rer. medic. Lisa Marshall
2. Berichterstatterin:	Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Krämer
Tag der mündlichen Prüfung	10.02.2021
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	10.02.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1 Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Gedächtnis	1
1.1.1 Gedächtnissysteme.....	1
1.1.2 Grundlagen der Gedächtnisbildung.....	2
1.1.3 Einfluss von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung	4
1.1.4 Wissenschaftliche Kontrollparameter des Gedächtnisabrufs	5
1.2 Schlaf und hirnelektrische Aktivität	5
1.2.1 Elektroenzephalogramm und Polysomnografie	5
1.2.2 Besondere neuronale Erregungsmuster im NREM-Schlaf: Langsame Oszillationen, K-Komplexe und Schlafspindeln	7
1.3 Einfluss exogener Stimulation im Schlaf auf das Gedächtnis	11
1.3.1 Steigerung der langsamen Oszillationen durch Stimulation	11
1.3.2 Akustische „closed-loop“ Stimulation	11
1.4 Fragestellung: Akustische „open-loop“ Stimulation	13
1.5 Fragestellung: Einflussfaktoren auf die Effektivität exogener Stimulation.....	13
1.6 Hypothesen.....	14
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Versuchspersonen.....	16
2.2 Versuchsdesign und Versuchsablauf	17
2.3 Versuchsaufgaben	19
2.3.1 Paar-assoziertes Lernen (PAL).....	19
2.3.2 Kognitive Parameter.....	20
2.4 Kontrollparameter	21
2.4.1 Vigilanztest.....	21
2.4.2 Psychometrische Tests.....	21
2.5 Akustische Stimulation.....	23
2.5.1 Stimulus.....	23
2.5.2 Stimulationsablauf.....	24
2.6 Polysomnografische Ableitung und EEG	25
2.7 EEG-Analyse	26
2.8 Schlafstadienauswertung.....	27
2.9 Statistische Auswertung.....	27
3 Ergebnisse	28
3.1 EEG-Auswertung: Auswirkung der akustischen Stimulation auf endogene Hirnrhythmen	28
3.2 Schlafstadienauswertung.....	31
3.3 Versuchsaufgaben	32
3.3.1 Paar-assoziertes Lernen	32
3.3.2 Kognitive Parameter.....	33
3.3.3 Vigilanz Kontrolltest.....	33
3.3.4 Psychometrische Kontrolltests.....	34
3.4 Korrelationen	35
3.4.1 Korrelationen zwischen EEG-Leistung und Effizienz der Stimulation	35
3.4.2 Korrelationen zwischen EEG-Leistung und kognitiven Kontrollparametern	37
3.4.3 Zusammenhänge innerhalb der kognitiven Tests	40

4	Diskussion	41
4.1	Hypothesendiskussion	41
4.1.1	Steigerung der langsamen Oszillationen und Reduktion der Spindeln ohne Auswirkung auf die Gedächtniskonsolidierung	41
4.1.2	Die Oszillationen des NREM-Schlafs weisen unterschiedliche Korrelationen zu Kognition auf.....	42
4.2	Vergleich: „open-loop“ versus „closed-loop“ Versuch	45
4.2.1	Reduzierte Spindelleistung	45
4.2.2	Grenzen und Chancen der Stimulation	47
4.2.3	Fazit	49
4.3	Methodenkritik	50
4.4	Ausblick	52
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis	56
7	Anhang	70
7.1	Ergänzungen zur Einleitung	70
7.1.1	Modell der aktiven Systemkonsolidierung	70
7.1.2	Sharp wave ripple (SWR).....	70
7.1.3	Interaktion der oszillierenden Hirnrhythmen.....	71
7.2	Ergänzungen zu Methoden und Material	72
7.2.1	Ausschlusskriterien.....	72
7.2.2	Ethikkommission.....	72
7.2.3	Akustische Stimulation.....	72
7.2.4	Überblick über die Probanden.....	73
7.2.5	Ausbalanciertes Probandenschema	74
7.2.6	Fragebögen	75
7.3	Ergänzungen zu den Ergebnissen	81
8	Danksagung	83
9	Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse
DC	D irect C urrent
DST	D igit s pan t est
EEG	E lektro e nzephalogramm
EMG	E lektro m yogramm
EOG	E lektro o kulogramm
L	Formallexikalisch
LC	L ocus C oeruleus
MA	M ovement a rousal
MQ	M emory q uotient
N1/ N2/ N3	Schlafstadium N1/ N2/ N3
PANAS	P ositive a nd n egative a ffectness s chedule
PAL	P aired- a ssociate l earning
PVT	P sychomotorischer V igilanz T est
REM	R apid e ye m ovement
RWT	R egensburger W ortflüssigkeit T est
S	S emantisch
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SF-A	S chlaffragebogen A
SO	S low o scillation
SSS	S tanford s leepness s cale
SWA	S low w ave a ctivity
SWR	S harp w ave r ipples
SWS	S low w ave s leep

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der Schlafstadien.....	6
Tabelle 2	Schlafparameter.....	31
Tabelle 3	PAL.....	32
Tabelle 4	PVT.....	33
Tabelle 5	Positive and negative affect schedule.....	34
Tabelle 6	Korrelation zwischen der langsamen Spindelleistung und der Retention in der Stimulationsbedingung.....	36
Tabelle 7	Korrelation zwischen der normalisierten Deltaleistung und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest in den Bedingungen Stimulation und Scheinstimulation.....	38
Tabelle 8	Korrelation zwischen der normalisierten Thetaleistung und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest (und Teilbereich formallexikalisch), in der Poststimulationsperiode in der Stimulationsbedingung.....	39
Tabelle 9	Auflistung aller Probanden.....	73
Tabelle 10	Ausbalanciertes Probandenschema.....	74
Tabelle 11	Normalisierte Leistung der EEG-Frequenzbänder in der gesamten Nacht.....	82
Tabelle 12	Schlaffragebogen A.....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Einteilung des Langzeitgedächtnisses und Zuteilung zu den jeweils assoziierten Hirnregionen.....	2
Abbildung 2	Prototypisches Hypnogramm, unterteilt in die Schlafstadien N1-3, REM und W (wach).....	7
Abbildung 3	„Closed-loop“ Stimulation.....	12
Abbildung 4	Schematische Darstellung der Stimulation.....	23
Abbildung 5	Übersicht über den Ablauf der Stimulation.....	24
Abbildung 6	Normalisierte Leistung der Frequenzbänder.....	29
Abbildung 7	Korrelation zwischen der normalisierten Leistung der langsamen Spindeln frontal und der Stimulationseffizienz.....	36
Abbildung 8	Korrelation zwischen der normalisierten Leistung der langsamen Oszillationen präfrontal und dem Digit Span Test in der Scheinstimulation.....	37
Abbildung 9	Korrelation zwischen der normalisierten Leistung der Deltaaktivität okzipital und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest in Scheinstimulation.....	38
Abbildung 10	Korrelation zwischen der normalisierten Leistung der Thetaaktivität parietal und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest - Teilbereich formallexikalisch - in der Poststimulationsperiode.....	39
Abbildung 11	Korrelation zwischen den Lernergebnissen des PAL abends und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest.....	40
Abbildung 12	Modell der aktiven Systemkonsolidierung während des Schlafs.....	70
Abbildung 13	Signalantwort des EEG auf die akustische Stimulation.....	81

1 Einleitung und Fragestellung

Die Bedeutung von Schlaf auf die Gedächtnisbildung hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen. Es entwickelten sich Forschungsansätze, welche die verschiedenen Schlafphasen und die unterschiedlichen oszillierenden Hirnrhythmen in Bezug auf die Gedächtniskonsolidierung untersuchten. Gleichzeitig entstand die Idee der exogenen und endogenen Stimulation im Schlaf, um Hirnrhythmen und folglich das Übernacht-Lernen zu verstärken (Marshall et al., 2004; Marshall et al., 2006). Die vorliegende Dissertation trägt einen Teil dazu bei und untersucht die Wirkung akustischer Stimulation im Tiefschlaf auf das deklarative Gedächtnis. Da sich im Vergleich mit vielen Studien nicht immer einheitliche Ergebnisse in Bezug zur Gedächtnisförderung durch Stimulation zeigten (Eggert et al., 2013; Sahlem et al., 2015; Westerberg et al., 2015; Koo et al., 2018; Ngo et al., 2015; Papalambros et al., 2017; Ong et al., 2018; Henin et al., 2019 und siehe Review Zhang und Gruber, 2019), wird in dieser Arbeit auch beleuchtet, inwiefern interindividuelle Eigenschaften die Wirkung exogener Stimulation beeinflussen könnten.

Zunächst werden in den folgenden Kapiteln die Grundlagen der Gedächtnisbildung erläutert. Dann wird eine Einführung in die Physiologie des Schlafs und die für den NREM-Schlaf relevanten Hirnrhythmen gegeben. Schließlich werden die Möglichkeiten der Stimulation mit unterschiedlichen Stimulationsprotokollen erwähnt und die Hypothesen formuliert.

1.1 Gedächtnis

Das Gedächtnis beschreibt die Fähigkeit, Sinneswahrnehmungen zu speichern und wieder abzurufen. Im Folgenden wird der Gedächtnisbegriff klassifiziert und die Grundlagen der Gedächtnisbildung erläutert.

1.1.1 Gedächtnissysteme

Das Gedächtnis wird nach Dauer der Informationsspeicherung in ein Ultrakurzzeit- bzw. sensorisches Gedächtnis, ein Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis und in ein Langzeitgedächtnis unterteilt (Baddeley, 1974, 2003). Diese Arbeit konzentriert sich auf die Bildung des Langzeitgedächtnisses. Inhaltlich werden zwei Gedächtnissysteme - deklaratives und non-deklaratives Gedächtnis - voneinander unterschieden (siehe Abbildung 1). Deklaratives Gedächtnis beinhaltet die Unterteilung nach Tulving (1972) in semantisches Wissen, wie zum Beispiel das Lernen und Erinnern von Vokabeln oder

Fakten und in episodisches Wissen, welches das Erinnern an vergangene Ereignisse ermöglicht und die Informationen räumlich und zeitlich koppelt (Squire et al., 1993).

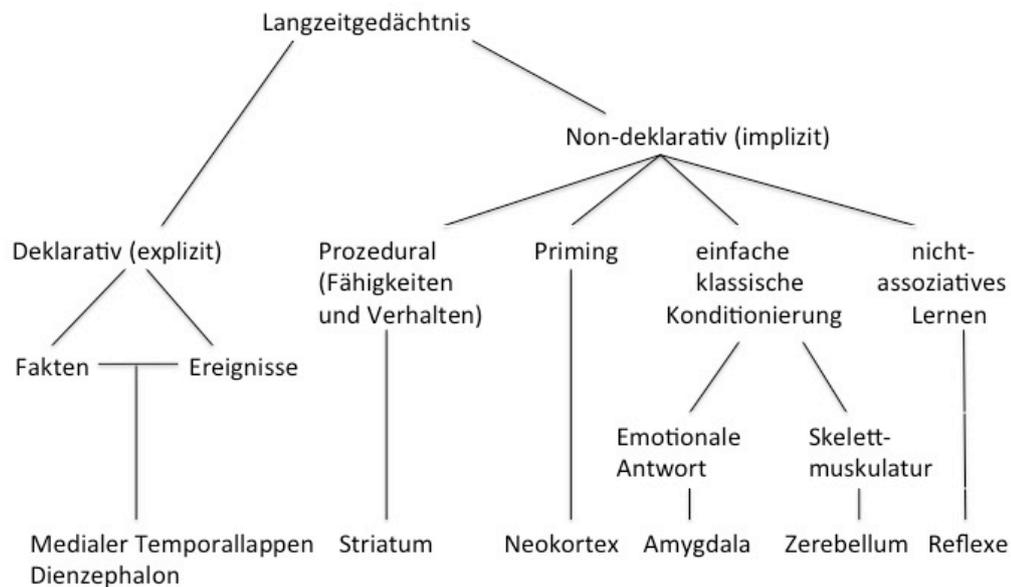


Abbildung 1 Einteilung des Langzeitgedächtnisses und Zuteilung zu den jeweils assoziierten Hirnregionen. Modifiziert nach Squire und Zola-Morgan, 1991.

Da sich vor allem das deklarative hippocampusabhängige Gedächtnis als sensitiv auf im Schlaf durchgeführte Interventionen erweist (Plihal und Born, 1997; Marshall et al., 2004; Ngo et al., 2013b), wird in dieser Arbeit im Speziellen das deklarative Gedächtnis untersucht.

1.1.2 Grundlagen der Gedächtnisbildung

Die Gedächtnisbildung setzt sich mindestens aus den Prozessen der Enkodierung, Konsolidierung und des Abrufs zusammen. Es kann auch zu Rekonsolidierungsprozessen kommen. Im Folgenden werden die Grundlagen zum Verständnis der Gedächtnisbildung erörtert.

Der Mechanismus, wie das Gedächtnis nicht ständig durch neu eintreffende Informationen überschrieben und nicht jede erlebte Episode abgespeichert wird, wird mit Hilfe des „two-stage memory models“ (basierend auf Marr, 1971, siehe auch Willshaw et al., 2015; McClelland et al., 1995) erklärt (siehe auch Review Diekelmann und Born, 2010). Dieses Modell beschreibt den Ablauf der Gedächtnisbildung mit zwei sich anreihenden Prozessen, die in mindestens zwei unterschiedlichen Regionen des Gehirns lokalisiert sind. Zunächst erfolgt die Enkodierung. Sinnesreize und Informationen werden im Wachzustand über die

Großhirnrinde aufgenommen und im Falle des expliziten¹ Lernens in den Hippokampus geleitet. Diese Gedächtnisspur ist anfangs labil und kann durch Interferenz² und Vergessen gestört werden. Insbesondere für das deklarative Gedächtnis wird davon ausgegangen, dass frische Gedächtnisinhalte sowohl in einem schnell lernenden temporären Speicher in hippokampalen Netzwerken sowie den umgebenen Strukturen im medialen Temporallappen als auch in einem langsam lernenden Langzeitspeicher in neokortikalen Netzwerken encodiert werden. Um die Gedächtnisinhalte langfristig im Kortex abzuspeichern und zu stabilisieren, folgt im nächsten Schritt die Konsolidierung. Mit der Entdeckung der sogenannten „*place cells*“ wurde in Tierversuchen mit Ratten herausgefunden, dass dieselben Erregungsmuster der Enkodierung auch im Schlaf wiederholt aktiv sind (O’Keefe und Dostrovsky, 1971; Pavlides und Winson, 1989; Wilson und McNaughton, 1994; Nadasdy et al., 1999; Ji und Wilson, 2007). Diese hippokampale Reaktivierung bewirkt ein Eingliedern der neuronalen Spuren in bereits bestehende Verbindungen des kortikalen Langzeitspeichers (Frankland und Bontempi, 2005). Beim Lernen kann aktiv beeinflusst werden, welche Informationen gefestigt werden, wie zum Beispiel Erlerntes mit Relevanz für die Zukunft oder sehr aufwändig Gelerntes (Wagner et al., 2001; Kuriyama et al., 2004; Drosopoulos et al., 2007; Fischer und Born, 2009).

Bei semantischen Inhalten kann mit der Zeit der Abruf ganz und gar unabhängig von der Hippokampusaktivität erfolgen (Zola-Morgan und Squire, 1990; McClelland et al., 1995; Frankland und Bontempi, 2005). Für das episodische Gedächtnis hingegen scheint der Hippokampus auch noch nach vielen Jahren für den Abruf wichtig zu sein (Nadel et al., 2000). Auf die gespeicherten Gedächtnisinhalte kann bewusst oder unbewusst zurückgegriffen werden. Die Zeitspanne zwischen Enkodierung und Abruf wird als Retentionsintervall bezeichnet und kann Tage bis Jahre dauern.

Konsolidierung auf zellulärer Ebene

Auf der zellulären Ebene stellen Änderungen in der synaptischen Plastizität, bei der Synapsen gestärkt oder geschwächt werden, einen Hauptmechanismus dar (Dudai, 2004; Frankland und Bontempi, 2005). Hierbei sind Prozesse der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression zu nennen (Bliss und Lømo, 1973; Bliss und Collingridge, 1993;

¹ **Explizites Lernen:** Explizites Lernen bezeichnet die bewusste Aufnahme von Informationen, welche später auch bewusst und aktiv wieder abgerufen werden können (www.gehirnlernen.de, Stand

² **Interferenz:** Zwei psychische Prozesse (hier Gedächtnisspuren) stören sich gegenseitig. Dabei hemmt bei der proaktiven Interferenz ein früherer Lernprozess einen späteren. Bei der retroaktiven Interferenz hemmt der ursprüngliche Lernprozess den neu erlernten Inhalt (Städler, 2003).

Malenka und Nicoll, 1999). Bei der Langzeitpotenzierung werden Synapsen durch ihre wiederholte Aktivierung gestärkt. Die neuronale Übertragung wird effizienter und die Präsynapse kann auch nach geringer Erregung postsynaptische Signale auslösen (Hebb, 1949). Bei der Langzeitdepression hingegen werden synaptische Verbindungen schwächer, wenn das eintreffende Signal keine postsynaptische Antwort erzielt (Lynch et al., 1977). Die synaptische Konsolidierung findet in den ersten Minuten und Stunden nach dem Lernen statt (Dudai, 2004; Frankland und Bontempi, 2005). Die Systemkonsolidierung (siehe Kapitel 1.1.3) findet gewöhnlich später statt.

1.1.3 Einfluss von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung

Gedächtnisbildung im Schlaf

Es wird angenommen, dass ein Großteil der Konsolidierung während des Schlafs in einem sogenannten offline Modus stattfindet (Born und Wilhelm, 2012). Vorgänge der Enkodierung und Konsolidierung könnten damit zum Beispiel nicht interferieren und es kann zu keinen halluzinativen Wahrnehmungen kommen (McClelland et al., 1995). Der Bewusstseinsverlust scheint ein optimales Milieu herzustellen, in dem die Großhirnrinde nicht die Umwelt sondern sich selber wahrnimmt (Sejnowski und Destexhe, 2000). Aber auch in ruhigen Wachphasen scheinen Reaktivierungen von Gedächtnisspuren abzulaufen (Diba und Buzsáki, 2007).

Aktive Systemkonsolidierung im Schlaf

Das Modell der aktiven Systemkonsolidierung (ausführlich im Review Born und Wilhelm, 2012) geht von dem aktiven Beitrag des Schlafes zur Konsolidierung aus. Unter der Voraussetzung, dass der Hippokampus nur einen geringen Informationsspeicher und der Neokortex einen Langzeitspeicher darstellen, erfolgt die Vermittlung der Informationen von Hippokampus zum Neokortex im Tiefschlaf. In diesem Stadium treten die im Kapitel 1.2.2 erwähnten Hirnrhythmen zeitnah gekoppelt auf. In seinem „two stage“-Modell hat Buzsáki (1989) die wesentliche Rolle der SWR (siehe Anhang 7.1.2) zur Informationsverteilung vom Hippokampus zum Neokortex dargelegt (siehe Abbildung 12).

Synaptisches „Downscaling“

Der Tiefschlaf hat auch in Bezug auf die Wach- und Enkodierungsphase eine wichtige Aufgabe. Durch die zahlreichen eintreffenden Informationen tagsüber werden die neuronalen Verbindungen stark beansprucht und verstärkt hochgeregelt (sogenanntes engl.:

upscaling). Durch das Herabregulieren der Synapsen (sogenanntes engl.: downscaling) im Schlaf werden schließlich neue Enkodierungskapazitäten für die nächste Wachphase geschaffen (van der Werf et al., 2009; Antonenko et al., 2013; Tononi und Cirelli, 2014).

1.1.4 Wissenschaftliche Kontrollparameter des Gedächtnisabrufs

Die Gedächtniskonsolidierung erfolgt auf der Basis vorhandenen Wissens, welches größtenteils auf der Existenz bestehender neuronaler Netzwerke und Aktivität beruht. Daher werden basale kognitive Parameter in Studien zur Gedächtniskonsolidierung parallel miterfasst. Zu diesen Parametern zählen die Wortflüssigkeit sowie das Arbeitsgedächtnis. Die Testung der Wortflüssigkeit wird zur Beurteilung des divergenten Denkens³ verwendet und dient folglich der Erfassung der Problemlösefähigkeit. Im Zusammenhang mit der Studie wird der Regensburger Wortflüssigkeitstest (siehe Kapitel 2.3.2) nach Aschenbrenner et al. (2000) als Prüfung des Langzeitgedächtnisses beziehungsweise dessen Abrufbarkeit genutzt. Mit Hilfe des Digit Span Tests (siehe Kapitel 2.3.2) kann die Gedächtnisspanne erfasst werden, also die Kapazität des Kurzzeitspeichers und des Arbeitsgedächtnisses. Dieser Test ist Bestandteil der „Wechsler Erwachsenen Intelligenz Skala“ (Wechsler, 1997).

1.2 Schlaf und hirnelektrische Aktivität

1.2.1 Elektroenzephalogramm und Polysomnografie

Im EEG des Menschen wird die elektrische Aktivität der oberflächennahen Hirnströme über die Kopfhaut erfasst. Gemessen werden die summierten, synchronisierten Potentialschwankungen der Neurone (Pyramidenzellen) der Großhirnrinde (Rechtschaffen und Kales, 1968). Schlaf wird über das Verhalten und elektrophysiologisch beim Menschen durch die Polysomnografie charakterisiert. Um die Polysomnografie zu erstellen, sind Ableitungen des Elektroenzephalogramms (EEG), Ableitungen für die Augen- (Elektrookulogramm (EOG)) und Muskelbewegungen (Elektromyogramm (EMG)) notwendig. Aus den charakteristischen Eigenschaften von EEG, EOG und EMG lassen sich stufenweise Schlafstadien einteilen. Die Klassifikation der Schlafstadien erfolgt in der Regel nach den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales (1968) oder Iber et al. (2007). Für die vorliegende Arbeit ist letztere relevant.

³ **Divergentes Denken:** Dies ist „ein von J.P. Guilford geprägter Begriff: Divergentes Denken bedeutet, offen, unsystematisch und spielerisch an Probleme heranzugehen und dabei Denkblockaden und kritische Einwände auszuschalten“ (Zitat: www. Spektrum.de, Lexikon der Psychologie, Stand 07.09.2019).

Schlafstadien

Der Schlaf wird in 30-sekündige Epochen unterteilt und jeder Epoche ein Stadium zugeordnet. Nach Iber et al. (2007) unterscheidet man die Stufen N1 bis N3 und REM (Rapid Eye Movement)-Schlaf. N1, N2 und N3 werden als NREM (Non Rapid Eye Movement)-Schlaf zusammengefasst. Als Kriterien gelten die in der Epoche dominierenden Frequenzbänder im EEG, beziehungsweise die anteilige Zusammensetzung mehrerer Frequenzbänder sowie besonderer Ereignisse. Tabelle 1 erklärt die Stadien mit ihren Kriterien und Merkmalen im EEG, EMG und EOG. Zur Veranschaulichung werden die Merkmale des ruhigen Wachzustands mit geschlossenen Augen vorab erwähnt. Zu ergänzen ist, dass die herkömmliche Klassifikation nach Rechtschaffen und Kales (1968) zusätzlich zwischen leichtem Tiefschlaf S3 (20–50% Deltaaktivität) und tiefem Tiefschlaf S4 (>50% Deltaaktivität) unterscheidet.

Tabelle 1 Einteilung der Schlafstadien nach Iber et al., 2007.

Schlafstadium	Elektroenzephalogramm (EEG)	Elektromyogramm (EMG)	Elektrookulogramm (EOG)
Wach, entspannt, geschlossene Augen	Alphaaktivität >50% (Alphawellen mit Frequenz 8–13 Hz)	Erhöhtes Niveau durch z. Bsp.: Kaubewegungen, schlucken	Vereinzelt Blinzelnbewegungen
N1	Alphaaktivität <50%, Grundfrequenz 4–7 Hz, Vertexwellen (scharf kontuierte Wellen <0,5 s Dauer in zentraler Region)	Niveau sinkt im Vergleich zu Stadium Wach	Langsame, rollende Augenbewegungen
N2	K-Komplexe und Spindeln (siehe Kapitel 1.2.2), Deltaaktivität <20% (Deltawellen mit Frequenz 1–4 Hz und hoher Amplitude von 75 μ V in frontaler Region)	Niveau sinkt im Vergleich zu Stadium N1	Keine Augenbewegungen
N3 (Tiefschlaf)	Deltaaktivität >20%, langsame Oszillationen (siehe Kapitel 1.2.2)	Niveau sinkt im Vergleich zu Stadium N2	Keine Augenbewegungen
Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf	Thetaaktivität (Thetawellen mit Frequenz von 4–8 Hz)	Sehr niedriges Niveau	Schnelle, irreguläre Augenbewegungen

Schlafarchitektur

In 4–6 Zyklen mit einer durchschnittlichen Dauer von 90 Minuten wechseln sich NREM- und REM-Schlafphasen innerhalb einer Nacht ab. In der ersten Nachthälfte dominiert der Tiefschlaf N3; in der zweiten Nachthälfte hingegen der stabile Schlaf N2. Die REM-Schlafphasen nehmen im Verlauf der Nacht in ihrer Dauer zu.

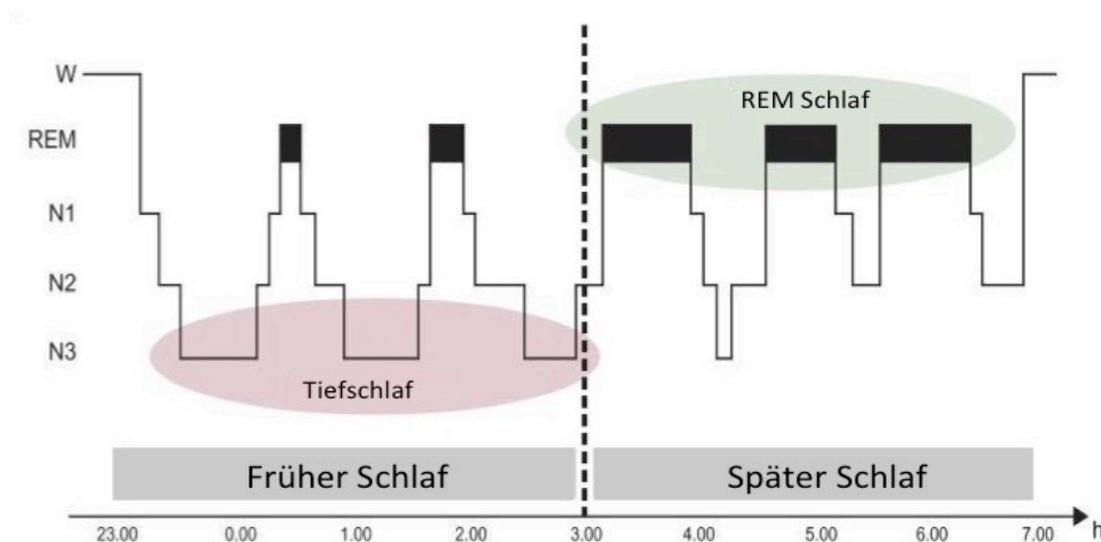


Abbildung 2 Prototypisches Hypnogramm, unterteilt in die Schlafstadien N1–3, REM-Schlaf und W (wach). Erste Nachthälfte mit mehr Tiefschlaf (rosa unterlegt) und zweite Nachthälfte mit mehr REM-Schlaf (grün unterlegt). Modifiziert nach Rasch und Born, 2013.

1.2.2 Besondere neuronale Erregungsmuster im NREM-Schlaf: Langsame Oszillationen, K-Komplexe und Schlafspindeln

Für die Schlaf- und Gedächtnisforschung und ebenso für die vorliegende Dissertation ist das Konzept des Zusammenspiels von langsamen Oszillationen und K-Komplexen sowie Spindeln und hippocampaler sharp wave ripple (SWR)⁴ während des NREM-Schlafs von herausragender Bedeutung. Während die kortikalen Oszillationen und Schlafspindeln gut beim Menschen über die Kopfhaut abgeleitet werden können, entstammen Befunde zur Assoziation mit SWR-Ereignissen vor allem aus Tierstudien sowie vorzugsweise aus Messungen an Epilepsie-Patienten mit intrakraniellen Elektroden.

⁴ Da die SWR in dieser Studie nicht untersucht werden, werden ergänzende Informationen im Anhang im Kapitel 7.1.2 vorgelegt.

Langsame Oszillationen

Langsame Oszillationen, im Folgenden auch SOs (engl.: slow oscillations) genannt, sind gemeinsam mit den Deltawellen die charakteristischen Wellen des Tiefschlafs und haben bei Menschen eine durchschnittliche Frequenz von 0,8 Hz (Spanne zwischen 0,5–1 Hz) und eine Amplitude über 75 μV (Steriade et al., 1993; Achermann und Borbély, 1997). Die hirnelektrische Aktivität in diesen Frequenzbändern (0,5–4 Hz) wird zusammengefasst als langsame Wellenaktivität, kurz SWA, (engl.: slow wave activity) (Timofeev et al., 2012). SOs reflektieren globale synchrone neuronale Aktivität und werden vor allem in intrakortikalen Netzwerken des Neokortex generiert (Steriade et al., 1993). Sie können auch durch den Thalamus getriggert werden (Crunelli und Hughes, 2010). Durch reziproke Verschaltung mit dem Thalamus werden die Oszillationen auf diesen übertragen, wodurch eine Synchronisation der kortikalen und thalamischen Entladungen erreicht wird. Die langsamen Oszillationen wechseln von einer Membranhyperpolarisierung⁵ und somit neuronalen sehr geringen Erregbarkeit, im EEG einer negativen Halbwelle entsprechend (sogenannter Downstate), in den Zustand synchroner Depolarisierung mit Wachzuständen ähnlicher neuronaler Aktivität, einer positiven Halbwelle entsprechend (sogenannter Upstate) (Steriade, 2006; Destexhe et al., 2007; Luczak et al., 2007). SOs beziehungsweise SWA erscheinen vor allem in der ersten Nachthälfte und sind umso größer und intensiver, je länger ein Organismus zuvor wach war (Tobler und Borbély, 1986). Der Deltarhythmus als Grundaktivität des Tiefschlafs beruht auf neuronaler Aktivität mit einer Frequenz von 1–4 Hz und wird in kortikalen sowie thalamischen Netzwerken generiert; exakte zelluläre Mechanismen dazu sind bislang ungeklärt (Steriade, 2003; Timofeev et al., 2012). Frontal werden die größten Amplituden der SOs gemessen. Während die SOs wie eine Welle von anterior nach posterior über den Cortex wandern (Massimini et al., 2004), gruppieren sie weitere spezifische Rhythmen des NREM-Schlafs über efferente Verbindungen von Kortex zu Thalamus und Hippokampus. Schlafspindeln und Deltawellen fallen bevorzugt in die Phase des Upstates einer langsamen Oszillation (Mölle et al., 2002). Außerdem werden die SWR und Spindeln durch die SO-Aktivität gruppiert (Staresina et al., 2015). Genau diese Beobachtungen führen zu der Theorie, dass SOs maßgeblich an der Bildung des hippocampusabhängigen Gedächtnisses beteiligt sind (siehe Anhang 7.1.3).

⁵ Die Hyperpolarisierung wird durch eine Aktivierung eines Kalzium-abhängigen Kaliumkanals und durch Inaktivierung eines Natriumkanals hervorgerufen. Die Depolarisierung des Membranpotentials erfolgt durch mehrere eintreffende EPSPs und wird durch die Aktivierung von Kalziumkanälen vom T-Typ sowie Natriumkanälen erreicht (aus Diekelmann und Born, 2010; Bazhenov et al., 2002; Timofeev und Bazhenov, 2005; Destexhe et al., 2007).

Unterstützend dazu bewiesen Mölle et al. (2004), dass die langsamen Oszillationen nach intensivem deklarativen Lernen synchronisierter sind. Außerdem ist die SWA bei Menschen und Ratten in genau den Bereichen erhöht, die für intensives Lernen zuvor beansprucht wurden (Huber et al., 2004, 2006; Vyazovskiy und Tobler, 2008; Hanlon et al., 2009; Hung et al., 2013). 2006 zeigten Marshall et al., dass deklarative hippocampusabhängige Lernaufgaben von erhöhtem SO-Anteil signifikant profitierten (siehe auch Zhang und Gruber, 2019). Ergänzend zu dieser Theorie leidet die Gedächtnisleistung bei Unterdrückung der SWA (Aeschbach, 2008; Landsness et al., 2009). Die SWA wird auch für die Vermittlung des sogenannten Downscalings der am Tag durch Enkodierung potenzierten Synapsen verantwortlich gemacht (Tononi und Cirelli, 2003, 2006). Die geringe neuronale Erregbarkeit während der wiederholten hyperpolarisierten Zustände im Tiefschlaf ist zu schwach für die präsynaptische Übertragung, um alle neu entstandenen Synapsen aufrecht zu erhalten, wodurch die Langzeitdepression der Synapsen induziert wird (Kemp und Bashir, 2001; Lubenov und Siapas, 2008; Tononi und Cirelli, 2014). Die SWA beziehungsweise SOs stellen auch den Marker für den Schlafdruck dar und werden homöostatisch⁶ reguliert (Achermann und Bersagliere, 2010).

K-Komplexe

Der K-Komplex gilt als besonderes elektrophysiologisches Ereignis des Schlafzustands (ausführliches Review von Colrain, 2005). K-Komplexe treten ab Stadium N2 auf und entstehen entweder spontan durch nicht definierte endogene Reize oder als Antwort auf exogene Stimuli (Loomis et al., 1938; Niiyama et al., 1996). Kontrovers diskutiert bleibt, ob K-Komplexe aufkommende Arousals⁷ abschwächen oder Ausdruck eines Arousals selbst sind (Walter, 1953; Roth et al., 1956; Halász, 1993), sodass ihre Relevanz nicht eindeutig geklärt ist. Sie gleichen in ihrem Charakter einer einzelnen langsamen Oszillation, da dieselben kortikalen intrazellulären Potentialänderungen von Hyperpolarisierung zu Depolarisierung beobachtet werden (Amzica und Steriade, 1997a, 1998). Häufig folgt daraufhin eine Spindel oder Deltaaktivität. K-Komplexe werden auch als Vorläufer der SOs eingestuft (De Gennaro et al., 2000; Cash et al., 2009). Die Dichte

⁶ Adenosin gilt zum Beispiel als Marker der Schlafbedürftigkeit und scheint eine Rolle in der homöostatischen Schlaf-, Metabolismus- und Energieregulierung zu spielen (Porkka-Heiskanen und Kalinchuck, 2011)

⁷ **Arousal:** Gemeint wird eine Aktivierung des Kortex durch eintreffende sensorische Impulse. Daraus resultiert eine erhöhte Aufmerksamkeit oder Wachheit und schnelle Reaktionsfähigkeit (Stangl, 2019).

der K-Komplexe dominiert in den fronto-zentralen Hirnregionen und ist während des Tiefschlafs N3 am höchsten (Manzar et al., 2016). Daher vermuten die Autoren dieselbe neuroanatomische Herkunft der SO und K-Komplexe und unterstützen somit die Annahme der schlaffördernden Funktion. Besonders akustische Stimuli können effizient K-Komplexe evozieren (Bastien und Campbell, 1992) (siehe Kapitel 1.3.2).

Schlafspindeln

Schlafspindeln treten phasenweise für 0,5 bis 3 Sekunden als Erregungssalven mit schnellen Frequenzen von 9 bis 15 Hz auf. Es lassen sich zwei Spindelarten - schnelle (ca. 12–15 Hz) und langsame (ca. 9–12 Hz) Spindeln - differenzieren (Kandel und Buzsáki, 1997; Mölle et al., 2011). Grundsätzlich lassen sich die schnellen Spindeln vorwiegend in den zentro-parietalen Regionen des Kortex nachweisen. Sie entstehen im Thalamus und können simultan über den Neokortex verbreitet auftreten. Man geht davon aus, dass die schnellen Spindeln durch kortiko-thalamischen Input von den SOs angeregt und gruppiert werden (Timofeev et al., 2001). Spindeln werden auch im Hippokampus detektiert, weil thalamische Neurone vermutlich direkt in den Hippokampus projizieren (Staresina et al., 2015). Anders als die SWA nimmt die Spindelaktivität im Laufe der Nacht zu. Die Eigenschaften der langsamen Spindeln wurden erst in jüngerer Zeit untersucht. Sicher ist, dass die topographische Zuordnung bevorzugt auf die frontalen Hirnregionen fällt und langsame Spindeln vor allem im SWS auftreten. Auf die SOs bezogen, scheinen sich diese Erregungssalven vor allem im Übergang vom „Up-“ zum „Downstate“ zu häufen (Mölle et al., 2011). Anhand von Detektion kortikaler hochfrequenter Aktivität wird eine Abhängigkeit thalamo-kortikaler Verbindungen für die langsame Spindelgenerierung vermutet (Hashemi et al., 2019). Funktionell scheinen Spindeln eine Rolle in der Gedächtniskonsolidierung und Plastizität des Gehirns zu spielen. Nach intensivem Lernen deklarativer sowie prozeduraler Testaufgaben ist die Spindelaktivität erhöht (Gais et al., 2002; Schabus et al., 2004; Eschenko et al., 2006; Fogel und Smith, 2006; Mölle et al., 2009) und korreliert mit der Lernleistung (Clemens et al., 2005, 2006; Fogel et al., 2007). Darüber hinaus haben Fogel und Smith (2011) gezeigt, dass die Spindeldichte auch mit erhöhter Intelligenz einhergeht. Wiederholte Spindel-assoziierte Impulsspitzen können die Langzeitpotenzierung auslösen (Rosanova und Ulrich, 2005). Die Metaanalyse von Ujma et al., 2018 befasste sich mit 22 Studien zur Assoziation zwischen Spindeln und Intelligenz und fand heraus, dass konsistente Ergebnisse lediglich eine moderate positive Beziehung zwischen der langsamen und schnellen Spindelamplitude mit Intelligenz zulassen.

1.3 Einfluss exogener Stimulation im Schlaf auf das Gedächtnis

1.3.1 Steigerung der langsamen Oszillationen durch Stimulation

Mit elektrischer oder magnetischer Stimulation können phasenabhängig langsame Oszillationen ausgelöst und verstärkt werden. Ein bedeutendes Beispiel dafür lieferten Marshall et al. (2006). Mit Hilfe von 0,75 Hz oszillierender anodaler Gleichstromstimulation während des frühen NREM-Schlafs wurden der SWS-Anteil und die endogenen SOs erhöht sowie die deklarative Gedächtnisleistung verbessert (Marshall et al., 2006). Massimini et al. (2007) verwendeten transkranielle Magnetstimulation im NREM-Schlaf und triggerten so die SWA. Elektrische Stimulation verursacht jedoch Artefakte, die das EEG schwer interpretierbar machen und die Wirkung baut sich erst über die Zeit auf. Im Gegensatz zu schlafanregenden Medikamenten werden aber weniger Nebenwirkungen bei den exogenen Stimulationen angenommen. Als weitere Technik etabliert sich die sensorische Stimulation. Elektrophysiologisch ist eine Wirkung bereits nach einer Stimulation erkennbar. Besonders akustische Reize erweisen sich dabei als sehr potent und nebenwirkungsarm (Tononi et al., 2010). Mehrere Untersuchungen beschreiben, dass intermittierende Töne im Schlaf SOs hervorrufen können und die SWA innerhalb der Stimulationsperioden erhöhen. Dabei sei es nicht möglich, die induzierten Wellen in ihrer Morphologie von den endogenen zu unterscheiden (Riedner et al., 2012).

1.3.2 Akustische „closed-loop“ Stimulation

Die Grundlage für die Wirkung der akustischen Stimulation bildet das evozierte Potential. Ein akustischer Reiz während des stabilen NREM-Schlafs kann eine Potentialänderung im EEG hervorrufen, beziehungsweise einen K-Komplex evozieren, was eine Welle (Negativierung bei 350 ms, 550 ms und eine Positivierung bei 900 ms) zur Folge hat (Bastien und Campbell, 1994). Diese Wellenform entspricht einer einzelnen langsamen Oszillation (Amzica und Steriade, 1997b). Daraus resultiert die Theorie, dass durch einen akustischen Reiz im NREM-Schlaf weit über den Kortex verteilte Neuronenverbände simultan depolarisiert werden können. Vorausgesetzt, der Proband erwacht dabei nicht. Diese Aktivierung erreicht eine schnelle und effiziente Synchronisation des kortikalen Netzwerks. Aufgrund der thalamokortikalen Eigenschaften während des SWS folgt auf die Depolarisierung eine Hyperpolarisierung. Zusammengefasst entsteht also durch den applizierten Reiz eine langsame Welle, die eine größere Amplitude haben kann sowie mehrere Hirnregionen miteinbezieht und im Endeffekt die Aktivität im Frequenzband der SWA erhöht (Tononi et al., 2010; Ngo et al., 2013a und b, 2015). Zu beachten ist hierbei

noch, dass die neuronale Aktivität nach einem Reiz zunächst refraktär scheint, sodass die Auslösung einer neuronalen Antwort auf den zweiten Reiz hin einer bestimmten (Refraktär-)zeit zwischen den zwei aufeinander folgenden Geräuschen bedarf (Bastien und Campbell, 1994). Unter Einhaltung dieser Regel demonstrierte Ngo et al. (2013a) unter kontinuierlich rhythmisch präsentierten Klickstimulationen in der ersten Nachthälfte einen Anstieg der SOs und der SWA.

„Closed-loop“ Stimulation

In der Studie von Ngo et al. (2013b) konnte durch phasenabhängige akustische Stimulation während des Tiefschlafs die deklarative Gedächtnisleistung an menschlichen Probanden verbessert werden. Der Ablauf der Stimulation erfolgte nach einem „closed-loop“ (engl., geschlossener Kreislauf) Schema (siehe auch Bellesi et al., 2014). Zunächst wurde online das Schlafstadium N3 eingestuft und die Downstates der charakteristischen langsamen Oszillationen detektiert. Der erste Klick wurde (nach definierter Zeit) in die positive Halbwellen (Upstate) einer SO hinein appliziert und bewirkte einen Phasenreset mit Auslösung einer neuen synchronisierten langsamen Oszillation. Um 1075 ms später folgte ein zweiter Klick, das heißt, in den Upstate der evozierten SO. Erst 2,5 Sekunden nach dem zweiten Klick begann die Detektion der nächsten endogenen SO. Es zeigte sich, dass diese phasensynchrone Stimulation Gruppen von SOs hervorrief. Des Weiteren wurde eine Steigerung der schnellen Spindelaktivität während der Upstates der SOs beobachtet (Ngo et al., 2013b). 2015 zeigten Ngo et al. in einer modifizierten Studie erneut, dass eine phasenabhängige akustische Stimulation positive Wirkung auf die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte haben kann. Die Applikation der Klicks erfolgte hierbei in jede online detektierte positive Halbwellen der langsamen Oszillationen, um die Grenzen dieser fortlaufenden Stimulation auszutesten (Ngo et al., 2015).

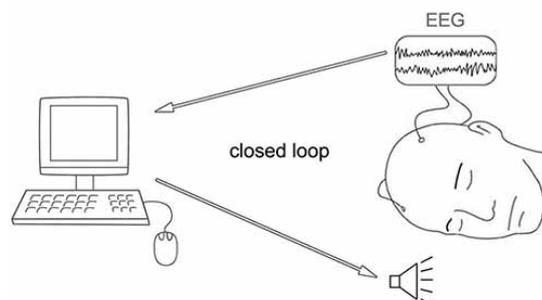


Abbildung 3 Prinzip der „closed-loop“ Stimulation: Online Detektion des EEGs (insbesondere langsame Oszillationen, Spindeln, Arousals) und anschließend Applikation des Reizes passend in die gewünschte Phase. Modifiziert nach Bellesi et al., 2014.

1.4 Fragestellung: Akustische „open-loop“ Stimulation

Basierend auf den Erkenntnissen aus den Studien von Ngo et al. (2013b, 2015) soll in der vorliegenden Arbeit ein modifiziertes vereinfachendes Modell der akustischen Stimulation im Tiefschlaf während der ersten Nachthälfte am gesunden Menschen verwendet werden. Analog zu den Vorstudien wird dabei die Auswirkung auf die Konsolidierung der deklarativen Gedächtnisinhalte beurteilt. Während oben genannte Studien eine online Detektion der langsamen Oszillationen voraussetzten und die akustische Stimulation phasenabhängig in den Upstate einer SO eintraf („closed-loop“ Stimulation), wird nun mit Hilfe eines veränderten Algorithmus eine phasenunabhängige Stimulation („open-loop“ Stimulation“) vorgenommen. Die akustische Stimulation erfolgt kontinuierlich in Gruppen von drei aufeinander folgenden Klicks. Ohne die Bestimmung der laufenden Phase der SOs sollen durch multiple Stimulationen wiederholt Phasenresets erreicht sowie SOs ausgelöst und unterstützt werden. Der erste Klick bewirkt hierbei die Zurücksetzung der Phase und evoziert einen K-Komplex, sodass Klick zwei und drei in die Upstates der folgenden SOs fallen. Es wird somit eine quasi phasensynchrone beziehungsweise „pseudo-closed-loop“ Situation hergestellt (Ablauf der Stimulation siehe Kapitel 2.5).

1.5 Fragestellung: Einflussfaktoren auf die Effektivität exogener Stimulation

Die zuvor erwähnten Erfolge der exogenen Stimulation in Bezug auf die Gedächtnissteigerung können rückblickend über die vergangenen Jahre nicht in jeder Studie gefunden werden. Die wiederholte Applikation akustischer Stimulation erzielte nicht konsequent eine Steigerung der Gedächtnisleistung (Ong et al., 2016, 2018).

Berryhill fasste die Datenlage von Applikation schwach elektrischer Stimulation zusammen und fanden auch keine durchweg konsistenten Ergebnisse. Eine Ursache für diese unterschiedlichen Resultate scheint in der interindividuellen Variabilität gegenüber schwach elektrischer Stimulation zu liegen (Berryhill, 2014).

Koo et al. konnten zeigen, dass die Effizienz der Stimulation auf die Gedächtniskonsolidierung bei Probanden mit einem höheren „Memory-Quotienten“(MQ) größer war (Koo et al., 2018). Außerdem war die Spindelantwort bei Probanden mit hohem

⁸ **Memory Quotient:** Maß für die individuelle Gedächtniskapazität, ermittelt durch Standard Testreihen (siehe Lern- und Gedächtnistest aus Bäumler, 1974) (Koo et al., 2018).

oder niedrigem MQ unterschiedlich. Insbesondere war die langsame Spindelaktivität bei hohem MQ verstärkt.

Basierend auf der starken Abhängigkeit der schwach elektrischen Stimulation von interindividuellen Eigenschaften soll in dieser Studie auch der Einfluss interindividueller kognitiver Unterschiede auf die Effizienz der Stimulation und der EEG-Leistung der rhythmischen Hirnaktivität untersucht werden.

1.6 Hypothesen

Hypothese I: Rhythmische akustische Stimulation wird die endogenen langsamen Oszillationen (I.I) und Schlafspindeln (I.II) verstärken und somit die deklarative Gedächtnisleistung (I.III) verbessern.

(I.I) Akustische Stimulation kann phasenunabhängig langsame Oszillationen hervorrufen und steigern.

(I.II) Außerdem werden durch diese Potentialveränderungen vermehrt Spindeln stimuliert und angeregt. Anhand der EEG-Ableitung und Spektralanalyse soll dies überprüft werden.

(I.III) Da angenommen wird, dass SOs und schnelle Spindeln für die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses eine entscheidende Rolle spielen, wird eine verbesserte Gedächtnisleistung erwartet. Mit Hilfe des Paar-assoziierten Lernens (PAL Test) von Wörtern wird dies getestet (siehe Kapitel 2.3.1). Verglichen werden die Lernergebnisse jeweils zwischen einer Stimulations- und Scheinstimulationsnacht (siehe Kapitel 2.5.1). Da die kognitive Aktivität auch von der Aufmerksamkeit, dem allgemeinen Befinden und emotionalen Faktoren abhängt, werden begleitend psychometrische Kontrolltests durchgeführt. Mittels dieser Tests kann auch bestimmt werden, inwiefern die akustische Stimulation zum Beispiel die Vigilanz und die Schlafqualität beeinflusst. Das Protokoll wird weitestgehend von der Vorstudie Ngo et al. (2013b) adaptiert, um die Ergebnisse vergleichen zu können.

Hypothese II: Die EEG-Leistung der für den NREM-Schlaf charakteristischen Hirnrhythmen korreliert mit der Effizienz der Stimulation.

Wie in der Einleitung (Kapitel 1.2.2) beschrieben, zählen dazu die langsamen Oszillationen, schnellen und langsamen Spindeln. Aus den Lernergebnissen des PAL Tests in den unterschiedlichen Studienbedingungen (Stimulation und Scheinstimulation) wird der Parameter „Stimulationseffizienz“ ermittelt (siehe Absatz 3.4.1), um die Effektivität der Stimulation zu beurteilen. Dieser Wert sowie die Lernergebnisse werden mit den normalisierten Leistungen der Frequenzbänder des NREM-Schlafs korreliert, um stimulationsvermittelte Assoziationen zwischen den NREM-Oszillationen und der Gedächtniskonsolidierung zu detektieren.

Hypothese III: Die Ausprägung der spontanen EEG-Leistung der für den NREM-Schlaf charakteristischen Hirnrhythmen ist mit interindividuellen kognitiven Parametern assoziiert.

Anhand standardisierter Kontrollaufgaben für kognitive Fähigkeiten (RWT, DST) wird untersucht, ob eine Korrelation mit den charakteristischen Hirnoszillationen besteht. Dafür werden die Gedächtnisparameter exploratorisch mit den einzelnen Frequenzbändern des NREM-Schlafs (SO, Delta, langsame und schnelle Spindeln) und exemplarisch für den REM-Schlaf (Theta) in der gesamten Scheinstimulationsnacht korreliert, zusätzlich auch in der Stimulationsnacht und in der Poststimulationsperiode, um mögliche Stimulationseffekte sichtbar zu machen.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

An der Studie haben 27⁹ freiwillige Probanden im Alter von 18–28 Jahren teilgenommen. Sie wurden durch ein Schreiben über den Email-Verteiler der Universität zu Lübeck rekrutiert. Sechs dieser Probanden haben die Studie nicht beendet, entweder aufgrund von unzureichender Schlafdauer, fehlerhafter akustischer Stimulation oder Abbruch durch eine Probandin (Ausschlusskriterien siehe Anhang Kapitel 7.2.1). In die Auswertung wurden somit 21 Personen, darunter 11 Männer und 10 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $22,4 \pm 2,7$ Jahren, einbezogen.

Vorab mussten folgende Kriterien erfüllt werden: Die Versuchspersonen im Alter von 18–30 Jahren sollten gesund sein, insbesondere keine neurologischen Vorerkrankungen aufweisen, durften keine Medikamente (außer orale Kontrazeptiva) einnehmen, sollten Deutsch als Muttersprache haben und Nichtraucher sein. In den letzten vier Wochen durfte nicht im Schichtdienst gearbeitet werden und im Zeitraum der Studie sollten zudem keine Stresssituationen wie Prüfungen oder Sportwettkämpfe stattfinden. Mithilfe eines Fragebogens wurden all diese Fragen zum Gesundheitsstatus und zu Schlafgewohnheiten beantwortet. Für die weiblichen Probandinnen wurde die Einnahme oraler Kontrazeptiva vorausgesetzt.

Alle Versuchspersonen wurden außerdem angewiesen, im Zeitraum der Studie einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus mit 8 Stunden Schlafdauer einzuhalten, 24 Stunden vor dem Versuch keinen Alkohol zu trinken und am Tag des Versuchs gegen 7 Uhr aufzustehen, ab 14 Uhr keine koffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen sowie keinen Mittagsschlaf zu halten. Jeder Proband erteilte nach schriftlich und mündlich erfolgter Aufklärung eine schriftliche Einwilligung und erhielt nach Ablauf der Versuchsnächte eine Aufwandsentschädigung von 125 Euro. Die Studie wurde von der Ethikkommission (siehe Anhang Kapitel 7.2.2) der Universität zu Lübeck genehmigt.

⁹ An der Studie haben acht weitere Probanden teilgenommen. Nach dem ersten Durchlauf mit diesen acht Probanden wurde das Studiendesign in einem Punkt strukturell verändert. Im PAL Test stellte sich die Kombination der Wörterlisten (1,2,3 und 4,5,6) als unbalanciert heraus, sodass die Reihenfolge geändert wurde (2,4,5 und 1,3,6) (Exakte Auflistung der Probanden siehe Tabelle 9 im Anhang Kapitel 7.2.4).

2.2 Versuchsdesign und Versuchsablauf

Versuchsdesign

Die Studie umfasste drei Nächte im Schlaflabor des Instituts für Neuroendokrinologie. Die erste Nacht diente der Eingewöhnung an die Schlafumgebung und dem Ermitteln der individuellen P900 (siehe Anhang Kapitel 7.2.3). In den folgenden zwei Studiennächten wurden die Versuche durchgeführt. Dabei wurde der Proband in der einen Nacht mit akustischen Reizen während des Tiefschlafs stimuliert, wohingegen in der anderen Nacht, der Scheinstimulationsnacht, keine Stimulation eingesetzt wurde. Die Versuche fanden jeweils im Abstand von einer Woche statt, sodass am selben Wochentag die gleichen äußeren Bedingungen vorlagen. Die Probanden wurden nach der Reihenfolge der Kontaktaufnahme in ein ausbalanciertes Schema geordnet (siehe Anhang Kapitel 7.2.5). Von den durchgeführten Tests gab es parallele Versionen, sodass zwischen den Nächten kein Lerneffekt entstehen konnte. Die intraindividuelle Studie (within subject design) wurde einfachblind durchgeführt. Eine Doppelverblindung hätte einen weiteren Versuchsleiter und damit mehr Personalaufwand erfordert, was jedoch keinen weiteren Nutzen erbracht hätte. Zudem war nicht auszuschließen, dass die Probanden den akustischen Reiz während der Stimulation wahrnehmen und so die Versuchsbedingung registrieren könnten.

Versuchsablauf

Der Ablauf erfolgte in jeder Versuchsnacht, das heißt Stimulations- und Scheinstimulationsnacht, nach einem festen Zeitplan.

Nach dem Erscheinen der Testperson wurden Elektroden für das EEG platziert und die Kopfhörer eingesetzt und befestigt. Zuerst wurde der PVT (Psychomotorische Vigilanz Test, nach Dinges und Powell, 1985) und anschließend der Lernversuch PAL (Paired-associate learning) (siehe 2.3.1) durchgeführt. Nach der Lernphase folgte die Abfrage mit zusätzlicher Erteilung eines Feedbacks. Vor dem Schlafen wurde der Proband aufgefordert, den SSS- (Stanford sleepness scale, nach Hoddes et al., 1973) und PANAS- (Positive and negative affect schedule, nach Watson et al., 1988) Fragebogen auszufüllen. Die Impedanzen der Elektroden wurden erneut überprüft und gegebenenfalls korrigiert, die EEG-Ableitung kontrolliert und die Kopfhörer mittels einer einfachen Klickfolge getestet. Um 23 Uhr wurde das Licht ausgeschaltet. Sobald sich der Proband zwei Minuten im Tiefschlaf N3 befand, begann der Versuchsleiter mit der akustischen Stimulation. Dafür

wurde für jeden Probanden die zuvor errechnete individuelle Zeit der P900 eingestellt. Stimuliert wurde über einen Zeitraum von 210 min, entsprechend der ersten Nachthälfte. Wechselte der Proband in das REM-Schlafstadium oder erschien ein Arousal, wurde die Stimulation unterbrochen. Der Ablauf der Kontrollnacht unterschied sich darin, dass keine Stimulation erfolgte. Um circa 6 Uhr, nach sieben Stunden Schlaf, wurde der Proband, sofern er sich nicht im REM oder N3 befand, geweckt und die Aufzeichnung gestoppt. Nach dem Entfernen der Elektroden konnten die Versuchspersonen duschen. Ab 6.30 Uhr wurden die Befindlichkeitsfragebögen PANAS und SSS erneut ausgefüllt. Vor der wiederholten Abfrage des PAL fand der PVT statt. Die Abfrage der Wortpaare erfolgte am Morgen ohne Feedback. Anschließend wurden der RWT (Regensburger Wortflüssigkeitstest, nach Aschenbrenner et al., 2000) und DST (Digit Span Test, nach Wechsler, 1997) durchgeführt und der Schlaffragebogen SF-A (nach Görtelmeyer, 2011) beantwortet. Zuletzt sollte der Versuchsteilnehmer einschätzen, welche Versuchsbedingung in dieser Nacht stattgefunden hat und ob ihn ein mögliches Geräusch gestört habe.

Zeitliche Übersicht:

20.30 Uhr	Elektrodenapplikation
21.30 Uhr	Vigilanztest
21.40 Uhr	Versuchsaufgabe: Lernen und Abfrage mit Feedback
22.45 Uhr	Befindlichkeitstest und Schläfrigkeitseinschätzung
22.55 Uhr	Prüfen der Elektrodenposition und Kopfhörertest
23.00 Uhr	Licht aus und Aufzeichnungsbeginn
Bis 2.30 Uhr	Stimulationsbeginn nach zwei Minuten N3
6.00 Uhr	Probanden wecken und Aufzeichnungsstopp
6.30 Uhr	Befindlichkeitstest und Schläfrigkeitseinschätzung
6.35 Uhr	Vigilanztest
6.40 Uhr	Versuchsaufgabe: Abfrage ohne Feedback
7.00 Uhr	Kognitive Parameter: RWT; DST
7.15 Uhr	Schlaffragebogen-A
7.30 Uhr	Ende der Versuchsnacht

2.3 Versuchsaufgaben

2.3.1 Paar-assoziertes Lernen (PAL)

Zur Ermittlung der deklarativen Gedächtnisleistung wurde der PAL Test verwendet. Dieser hat sich in vorangegangenen Studien als sensitiv erwiesen (Marshall et al., 2004, 2006; Plihal und Born, 1997, 1999) und wurde auch in der Vorgängerstudie (Ngo et al., 2013b, 2015) eingesetzt. Der PAL bestand aus 6 Listen à 40 Wortpaaren, von denen jeweils drei Listen in einer Versuchsnacht angewendet wurden. Die Listen wurden über die verschiedenen Bedingungen balanciert verteilt. Ein Wortpaar enthielt je ein Signalwort wie zum Beispiel „Orchester“ und ein semantisch verwandtes Zielwort zum Beispiel „Konzert“. Mit Hilfe der Software E-Prime 2.0 (E-Studio, Version 2.0.8.22, Psychology Software Tools) erschienen die Wortpaare nacheinander auf dem Computerbildschirm für je vier Sekunden mit einem Interstimulusintervall von einer Sekunde. Die Aufgabe des Probanden war es, sich so viele Paare wie möglich zu merken. Der Versuchsleiter forderte den Probanden vor beiden Versuchseinheiten dazu auf, sich anzustrengen und dieselbe Lernstrategie zu verwenden, zum Beispiel das Paar zu visualisieren oder eine kurze Geschichte zu assoziieren. Dadurch sollte die Voraussetzung für zwei identisch ablaufende Versuchsbedingungen geschaffen werden und ein Lerneffekt vermieden werden. Nach dem Lernen am Abend schloss sich die direkte Abfrage an. Die drei Listen wurden in derselben Reihenfolge abgefragt, die Wortpaare untereinander aber gemischt. Auf dem Bildschirm erschien links das Signalwort und ohne Einhaltung einer zeitlichen Begrenzung sollte das fehlende Zielwort auf der rechten Seite genannt werden. Wusste der Proband es nicht sicher, durften Wörter auch geraten werden. Akzeptiert wurde nur die korrekte Antwort, sowie die Singular- und Pluralform des Nomens und das Verb der dazugehörigen Substantive (zum Beispiel Nomen: „Anerkennung“, richtig gewertete Verbform: „anerkennen“). Nach Nennung einer Antwort wurde durch den Versuchsleiter die richtige Lösung eingeblendet. Am nächsten Morgen erfolgte die zweite Lernkontrolle. Dieses Mal folgte kein Feedback. Die Summe der richtig wiedergegebenen Worte wurde am Abend und am Morgen gebildet und die Differenz daraus in den zwei Bedingungen miteinander verglichen.

2.3.2 Kognitive Parameter

Wortflüssigkeit - Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Dem RWT (nach Aschenbrenner et al., 2000) wurden zwei Aufgabenteile entnommen, die jeweils am Morgen nach der PAL-Abfrage bearbeitet wurden. Es wurden zwei Versionen ausbalanciert über die zwei Versuchsnächte benutzt. In der Kategorie formallexikalische Flüssigkeit musste der Proband zunächst innerhalb von zwei Minuten alle Vokabeln, die ihm mit dem Anfangsbuchstaben P oder M einfielen, aufschreiben. Anschließend sollten dann erneut in zwei Minuten möglichst viele Begriffe aus der Kategorie Hobbys oder Berufe notiert werden, um die semantisch-kategoriale Flüssigkeit zu messen. Sämtliche Wörter mussten der deutschen Sprache entstammen und durften nicht denselben Wortstamm haben. Zudem waren Eigen- sowie Städte-/Ländernamen verboten. Für jedes richtige Wort gab es einen Punkt.

Arbeitsgedächtnis - Digit Span Test (DST)

Der DST (nach Wechsler, 1997) schloss sich dem RWT an und enthielt zwei unterschiedliche Versionen für die beiden Versuchsnächte. Bei diesem Test wurden Zahlenreihen vorgelesen, die der Proband im ersten Durchlauf vorwärts und im zweiten rückwärts nachsprechen sollte. Die Ziffern ertönten einmalig mit gleicher Betonung und Länge im 1-Sekunden Abstand. Nach jeder richtig nachgesprochenen Abfolge wurden die Anzahl der Zahlen um eine Ziffer erweitert. Begonnen wurde mit drei Ziffern vorwärts (bzw. 2 Ziffern rückwärts) und konnte bis maximal 12 (bzw. 11) gesteigert werden. Wurde eine Reihe fehlerhaft wiederholt, folgte eine Alternativreihe derselben Länge mit anderen Zahlen. War auch diese unzutreffend, wurde der Test beendet. Für eine richtige Wiedergabe im ersten Versuch gab es zwei Punkte, im zweiten Versuch nach der Alternativreihe einen Punkt. So konnten vorwärts sowie rückwärts bei 10 Stufen je höchstens 20 Punkte erreicht werden.

2.4 Kontrollparameter

2.4.1 Vigilanztest

Der psychomotorische Vigilanz Test (PVT) nach ursprünglich Dinges und Powell (1985) dient der objektiven Erfassung der Aufmerksamkeit und kann müdigkeitsbedingte Veränderungen, zum Beispiel durch Schlafmangel oder verlängerte Wachheit, in der Reaktionszeit detektieren. Dieser 6-minütige Test¹⁰ fand vor der Phase des Lernens der Versuchsaufgaben am Abend und vor der Abfrage am Morgen statt. So konnte der psychomotorische Zustand gemessen und direkt mit der kognitiven Lernleistung korreliert werden. Die Aufgabe des Tests bestand darin, so schnell wie möglich eine Taste zu drücken, sobald auf dem Computerbildschirm ein bestimmter Reiz erschien: In diesem Fall eine Stoppuhr, die in zufälligen Zeitabständen (zw. 2–10 s) startete. Alle Reaktionszeiten in Millisekunden wurden mittels Median zusammengefasst, um durch Ausreißer nicht den Mittelwert zu verfälschen.

2.4.2 Psychometrische Tests

Positive and negative affect schedule (PANAS)

Zur Bestimmung des Affekts und der aktuellen Befindlichkeit wird der PANAS angewendet (Watson et al., 1988). Dieser Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Affekts enthält 20 stimmungsbeschreibende Adjektive, die auf einer Skala von eins (*gar nicht*) bis fünf (*äußerst*) zu bewerten sind. Zehn dieser Adjektive beschreiben eher positive (zum Beispiel *aktiv, freudig, erregt, stark, begeistert*) und weitere zehn eher negative (zum Beispiel *bekümmert, verärgert, schuldig, feindselig*) Gefühlszustände (siehe Anhang 7.2.6). Die Fragestellung in der hier angewandten PANAS Version lautet: „Wie fühlen Sie sich im Moment?“ (Krohne et al., 1996). Positiver sowie negativer Affekt wurden in der Auswertung separat betrachtet und die Mittelwerte aus den vergebenen Punktwerten errechnet und verglichen.

¹⁰ Das Programm wurde freundlicherweise von Dr. Hong-Viet Ngo bereitgestellt (Institute for Medical Psychology and Behavioural Neurobiology, Universität Tübingen).

Stanford sleepness scale (SSS)

Mit Hilfe der SSS (Hoddes et al., 1973) kann die momentane Müdigkeit bzw. Wachheit erfasst werden (siehe Anhang 7.2.6). Die Testperson soll introspektiv den Grad der Schläfrigkeit auf einer Skala von eins bis acht angeben. Dabei bedeutet eins: „Fühle mich aktiv und vital; vollkommen wach“, zwei: „Bin voll da, jedoch nicht auf dem Höhepunkt; kann mich konzentrieren“, bis hin zu sieben: „Fast träumend; schlafe bald ein; kein Bemühen mehr, wach zu bleiben“. Acht: „Ich schlafe“ kann man nicht wählen. Diese Skala wurde direkt vor dem Einschlafen und nach dem Aufwachen angekreuzt.

Schlaffragebogen (SF-A)

Der Schlaffragebogen (Görtelmeyer, 2011) dient der Erfassung unterschiedlicher Aspekte des Schlafs der vergangenen Nacht (siehe Anhang 7.2.6). Dazu gehören Schlafqualität, Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf, psychische Ausgeglichenheit vor dem Schlafenlegen, psychisches Erschöpftsein vor dem Schlafenlegen, psychosomatische Symptome in der Schlafphase. In diesem Experiment wurde das Augenmerk auf die ersten drei Faktoren gelegt und betrachtet, inwiefern sich die Schlafqualität auf die Gedächtnisleistung auswirkt und ob die Stimulation einen Einfluss auf die Schlafqualität hat.

2.5 Akustische Stimulation

2.5.1 Stimulus

Als akustischer Stimulus wurde ein 50ms langes 1/f-Rauschen genutzt, das binaural über angepasste In-Ear-Kopfhörer (Philips SHE 8500) in Gruppen von drei Stimuli appliziert wurde. Für das Interstimulusintervall zwischen dem ersten und zweiten Klick wurde die probandenspezifische Zeit der P900 (maximaler positiver Ausschlag im EEG nach Stimulus, hier Upstate genannt) gewählt. Das Maximum aus den Werten zwischen 700 und 1100 ms galt als durchschnittliche P900 Latenz für jedes Individuum. Der dritte Ton folgte mit einem zeitlichen Abstand von 1075 ms. Zwischen den 3er Gruppen betrug das zeitliche Intervall 7 ± 2 s. Generiert wurde der Klick durch CED Power1401 mkII via Spike2 Version 7.11 (Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, England).

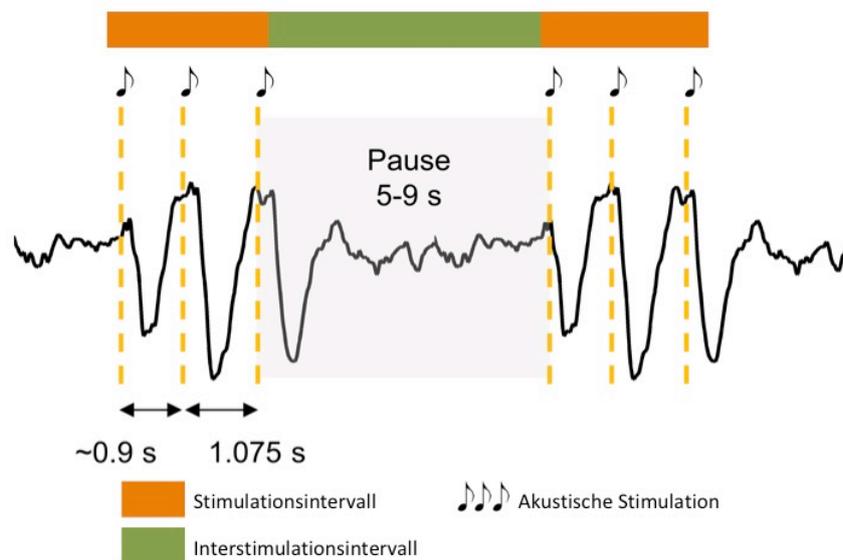


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Stimulation. Das Stimulationsintervall (orange) beginnt mit einem unwillkürlich gesetzten Klick (Note), der zweite Klick folgt mit der probandenspezifischen P900 Latenz in den Upstate der evozierten SO (die schwarze Linie stellt eine schematische SO mit Up- und Downstates dar) und der dritte Klick kommt immer nach 1075 ms. Das Interstimulusintervall (grün) ist variabel zwischen 5 und 9 Sekunden, bis ein neues Stimulationsintervall beginnt. Modifiziert nach Weigenand et al., 2016.

In der Scheinstimulationsnacht wurden die Kopfhörer auch angebracht, die Stimulation entfiel jedoch. Für jeden Klick gab es eine Trigger-Markierung im aufgezeichneten EEG-Signal. Die Marker für die Scheinstimulation wurden offline gesetzt und dabei genau in der Anzahl der Trigger, der Aufteilung der Interstimulusintervalle, der Anzahl der Stimulationsepochen und Start- und Endzeit abgeglichen.

2.5.2 Stimulationsablauf

Die Stimulation begann in der Versuchsnacht nach zwei Minuten sicher online gescorten N3 und wurde dann über 2 Tiefschlafphasen und/ oder die erste Nachthälfte, das heißt 210 Minuten nach Stimulationsbeginn, fortgeführt. Es sollten mindestens 250 Stimulationsgruppen abgegeben werden zur Vergleichbarkeit mit der Studie von Ngo et al.. Mehrere Kriterien führten zum Abbruch der Stimulation: Wenn die Versuchsperson aufwachte oder von N2/N3 in N1/ REM-Schlaf wechselte, wenn das EMG-Niveau in N2 auf >2 Sekunden anstieg oder wenn in N3 sicher Arousal gescort werden konnte. Wieder aufgenommen wurde die Stimulation nach einem Arousal in N2 nach zwei Epochen N2 und in N3 sofort, sofern keine weiteren Zeichen eines Arousals erkennbar waren.

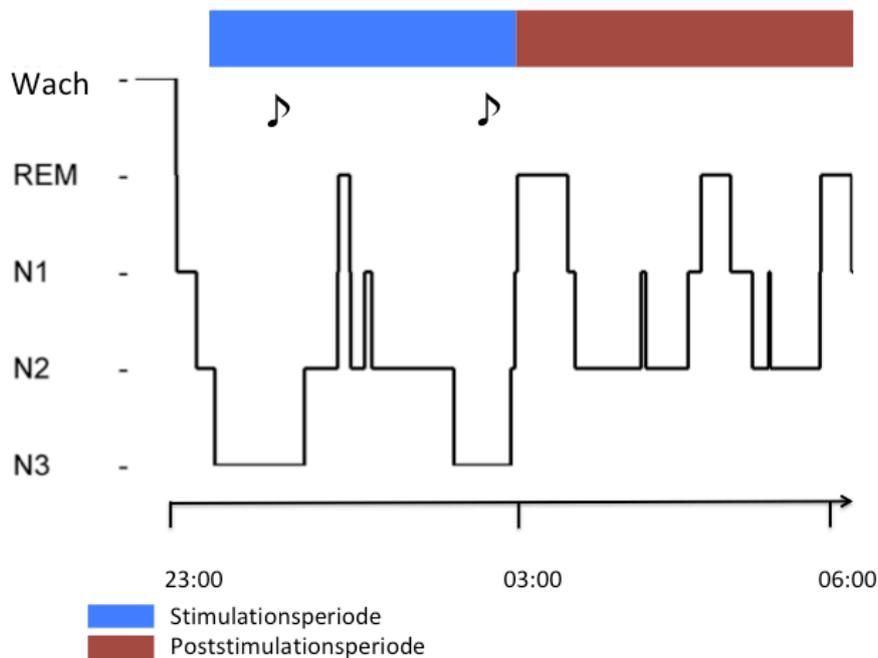


Abbildung 5 Übersicht über den Ablauf der Stimulation während der gesamten Nacht. Die Note soll die Stimulationsepisoden während des Tiefschlafs in der Stimulationsperiode (blau) symbolisieren. In der Poststimulationsperiode (rot) erfolgt keine Stimulation. Modifiziert nach Weigenand et al., 2016.

2.6 Polysomnografische Ableitung und EEG

Die Aufzeichnung des Schlafs sowie der Signale der Stimulation erfolgte über ein Polysomnogramm aus Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) gemäß Rechtschaffen und Kales (1968). Für das EEG wurden 21 unipolare Ag/AgCl Elektroden (Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz, O2) nach dem internationalen 10-20 System und zwei gekoppelten Referenzelektroden an den Mastoiden angebracht. Eine Groundelektrode wurde in der Mitte der Stirn positioniert. Das EOG benötigte je zwei bipolare Elektroden für horizontale (HEOG) sowie vertikale (VEOG) Augenbewegungen. HEOG1 und HEOG2 wurden an rechter und linker Schläfe angebracht und VEOG1 und VEOG2 ober- und unterhalb eines Auges. Das EMG wurde mit zwei Elektroden zur bipolaren Messung am Kinn befestigt. Für die 21 Kopfelektroden wurden Ringelektroden verwendet, die mit einer Haube auf dem Kopf fixiert wurden. Für die 9 Gesichtselektroden wurden Napfelektroden genutzt. Um den Widerstand der Haut zu verringern und so eine Impedanz von unter 5 k Ω zu erreichen, wurde die Haut nach einem standardisierten Verfahren vorbereitet. Zunächst erfolgte eine Reinigung der Haut mit Alkohol (Cutasept® F von Bode Chemie GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland), dann wurde die Haut mit einer abrasiven leitfähigen Paste (Omni Prep®, OMNI, Aurora, USA) aufgeraut und die Gesichtselektroden schließlich mit Genuine Grass EC2® Elektrodenpaste (von GRASS Technologies Product Group, Astro-Med GmbH, Rodgau, Deutschland) befestigt. Die abrasive Paste diente den Ringelektroden in der Kopfhaut nach alkoholischer Desinfektion auch der Leitfähigkeit. Zuletzt wurden sämtliche Elektroden mittels Klebestreifen (Durapore™-Pflasterstreifen von 3M™ Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) fixiert.

In der Adaptationsnacht wurde eine reduzierte Anzahl von Kopfelektroden verwendet (Fp1, Fz, Fp2, F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4).

Aufgezeichnet wurde das EEG mit dem BrainAmp DC Verstärker (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland), gemessen mit einer Abtastrate von 500 Hz und mit einem Tiefpass bei 120 Hz während der Aufnahme gefiltert und gemeinsam mit den Markern für die Stimulationstrigger auf einem PC gespeichert. Für die weitere Analyse der EEG-Daten wurde die Abtastrate auf 100 Hz geändert.

2.7 EEG-Analyse

Die Analyse der Spektralleistung erfolgte zunächst mittels Brain Vision Analyzer 2 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Dafür wurden 30 Sekunden dauernde Epochen aus dem N2 der Prästimulationsperiode, dem NREM der Stimulations- sowie Poststimulationsperiode ausgewählt.

Epochen, die Artefakte aufwiesen, wurden entfernt. Die Markierung der Artefakte erfolgte im Vorgang des Scorings. Dazu zählten automatische DC Offsets¹¹, plötzliche Signalsprünge, erhöhter Muskeltonus (im EMG) und Abweichungen, zum Beispiel durch Schwitzen. Danach detektierte ein automatischer Algorithmus Artefakte, wenn aufeinander folgende Einheiten einen Unterschied größer $100 \mu\text{V}$ aufwiesen oder die Standardabweichung einer Epoche $150 \mu\text{V}$ überstieg.

Die Frequenzen wurden schließlich für jedes Spektrum bei jeder Versuchsbedingung und jedem Elektrodenkanal errechnet und jeweils ein gleitender Mittelwert zugeordnet. Als Frequenzbereich wurden Werte zwischen 0,3 bis 30 Hz gewählt. Aufgrund starker Driftkomponenten und variierenden DC-Verschiebungen bei Frequenzen unterhalb von 0,3 Hz wurde dieser Bereich für die Normalisierung vernachlässigt. Errechnet wurden die Mittelwerte der Spektralleistung für folgende Banden: langsame Oszillation 0,5–1 Hz, Delta 1–4 Hz, SWA 0,5–4 Hz, Theta 4–8 Hz, langsame Spindel 9–12 Hz, schnelle Spindel 12–15 Hz. Es erfolgte für die Stimulations- und Scheinstimulationsnacht eine Poweranalyse für die gesamte Nacht und die Poststimulationsphase.

¹¹ **DC Offset:** Ein Gleichspannungsoffset entsteht durch unterschiedliche Eingangsspannungen, erkennbar an Abweichungen des Signals im Vergleich zur Spannungslinie bei null Volt, diese müssen kompensiert werden. Dies äußert sich im laufenden EEG als Signalkorrektur und kann nicht ausgewertet werden.

2.8 Schlafstadienauswertung

Zur Auswertung der Schlafstadien wurden die Kriterien des American Academy of Sleep Medicine Manuals (Iber et al., 2007) herangezogen. Während der Versuchsnacht wurde zunächst online am laufenden EEG detektiert, in welchem Stadium sich der Proband befand, um die Stimulation zum richtigen Zeitpunkt zu beginnen. Dafür musste jeweils ein Hochpassfilter für das EMG (Cutoff 10 Hz) und für das EOG (Cutoff 0,1 Hz) angewendet werden. Bei der offline Auswertung wurde das EEG durch den „Brain Vision Analyzer 2“ (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) zusammengefasst, sodass die Kanäle C3, C4, Cz, Fz, VEOG, HEOG, EMG in dem Scoring-Programm SchlafAus Version 1.5.0.1 (S. Gais und M. Werner, Institut für Neuroendokrinologie an der Universität Lübeck, Lübeck, Deutschland) analysiert werden konnten. Die gesamte Schlafdauer wurde in 30-sekündige Epochen eingeteilt und jeder Epoche ein Stadium (Wach, N1, N2, N3, REM, Movement time, gegebenenfalls plus Arousal) zugewiesen.

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit Hilfe von SPSS (IBM SPSS Version 18, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Dazu zählten die Gedächtnisaufgaben, die kognitiven Parameter sowie die psychometrischen Tests. Die intraindividuelle (within-subject) Auswertung basierte auf der ANOVA und beinhaltete immer den Faktor Bedingung (Stimulation, Scheinstimulation) und bei vor und nach dem Schlaf akquirierten Daten auch den Faktor Zeit (abends, morgens). Signifikanzen werden mit Hilfe der Greenhouse-Geisser Methode und des Paar Tests ermittelt. Korrelationen werden anhand der Pearson Korrelation errechnet. Es wurde keine Korrektur für multiple Vergleiche angewandt.

Die Daten wurden, wenn nicht anders angezeigt, als Mittelwert \pm SEM dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Als Grundlage der Auswertung der sechs gemittelten Frequenzbänder diente die „analysis of variance“ (ANOVA) mit den Faktoren Bedingung (Stimulation, Scheinstimulation) und Lokalisation (Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, Oz, O2). Wenn nicht anders berichtet, erfolgten die Korrelationsanalysen mit den Mittelwerten der EEG-Leistungen für fünf topographische Regionen: präfrontal (Fp1, Fpz, Fp2), frontal (F3, Fz, F4), zentral (C3, Cz, C4), parietal (P3, Pz, P4) und okzipital (O1, Oz, O2).

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Auswirkung der akustischen Stimulation wurden in der gemeinsamen Publikation (Weigenand, Werner et al., 2016) veröffentlicht und bilden den Rahmen für die Grundlage der eigenen Ergebnisse in den hier untersuchten Punkten. Die Ergebnisse, Abbildungen und Auswertungen zu Hypothese I werden in dieser Arbeit zusammengefasst und ausführlich in der Veröffentlichung dargestellt.

Es gilt ein Versuchskollektiv von $n = 21$ für alle Berechnungen. Zwölf der 21 Probanden gaben an, die Stimulation bemerkt zu haben. Davon hätten vier diese als störend empfunden. Acht Personen reagierten sehr empfindlich auf die Geräusche, sodass hier zu Beginn der Stimulationsepoche viele Arousals auftraten und eine zusammenhängende Stimulation vor allem erst in der späteren Phase der Stimulationsperiode vorgenommen werden konnte. Insgesamt wurden während der Stimulationsperiode durchschnittlich 295 ± 119 (Scheinstimulation: 287 ± 105) Klicksequenzen appliziert, verteilt auf durchschnittlich 49 ± 17 min (Scheinstimulation 47 ± 14 min). Die mittlere P900 Latenz betrug 942 ± 111 ms.

3.1 EEG-Auswertung: Auswirkung der akustischen Stimulation auf endogene Hirnrhythmen

Die phasenunabhängige akustische Stimulation kann erfolgreich langsame Oszillationen hervorrufen. Vor allem der erste Klick ($t = 0$ ms) evoziert eine SO und löst damit einen Phasenreset aus, sodass bei $t = 1000$ ms ein depolarisierter Upstate entsteht. Auch durch die zweiten ($t = 940$ ms) und dritten Stimulationen ($t = t + 1075$ ms) entstehen weitere SOs. Die Wahrscheinlichkeit eine 3er Salve von SOs zu evozieren ist signifikant höher im Vergleich zur Scheinstimulation (siehe Anhang 7.3, Abbildung 13 A). Der erste Klick der 3er Sequenz ruft auch eine starke Spindelantwort hervor, denn bei $t = 1$ s ist die schnelle Spindelleistung signifikant höher als bei der Scheinstimulation. Nach den Folgeklicks fällt bei $t = 2$ und $t = 3$ s die Spindelantwort dann geringer aus. Insgesamt sinkt die schnelle Spindelleistung sogar unter das Niveau der Scheinstimulation. Für die langsamen Spindeln wird 0,3 s nach jedem Klick ein deutliches Ansteigen der Leistung gemessen. Aber auch für die langsamen Spindeln gilt ein insgesamt niedrigeres Grundniveau im Vergleich zur Kontrollbedingung (siehe Anhang 7.3, Abbildung 13 B und C). Bei detaillierter Analyse der Spindelleistung findet die Reduktion in den Pausen zwischen den 3er Klicksequenzen statt (Abbildungen zu diesem Absatz in Weigenand, Werner et al., 2016).

Spektralanalyse

Durch die akustische Stimulation wird in der gesamten Nacht eine signifikant höhere SO- und Deltaleistung sowie SWA erreicht. Für die langsamen Oszillationen ergibt sich in der ANOVA für den Haupteffekt Bedingung eine signifikant höhere Leistung ($F(1,20) = 7,540$; $p = 0,012$). Im Bereich der Deltaaktivität und der SWA errechnet sich für den Haupteffekt Bedingung eine signifikant höhere Leistung (Delta: $F(1,20) = 4,461$; $p = 0,047$; SWA: $F(1,20) = 7,556$; $p = 0,012$) (siehe in Abbildung 6).

Für langsame und schnelle Spindeln zeigt sich für die gesamte Nacht nach erfolgter Stimulation eine signifikant niedrigere Leistung (langsame Spindeln: $F(1,20) = 21,259$; $p = 0,000$; schnelle Spindeln: $F(1,20) = 25,683$; $p = 0,000$) (siehe Abbildung 6).

Für Theta ergibt sich für den Haupteffekt Bedingung keine veränderte Leistung ($F(1,20) = 0,156$; $p = 0,697$) (siehe Abbildung 6).

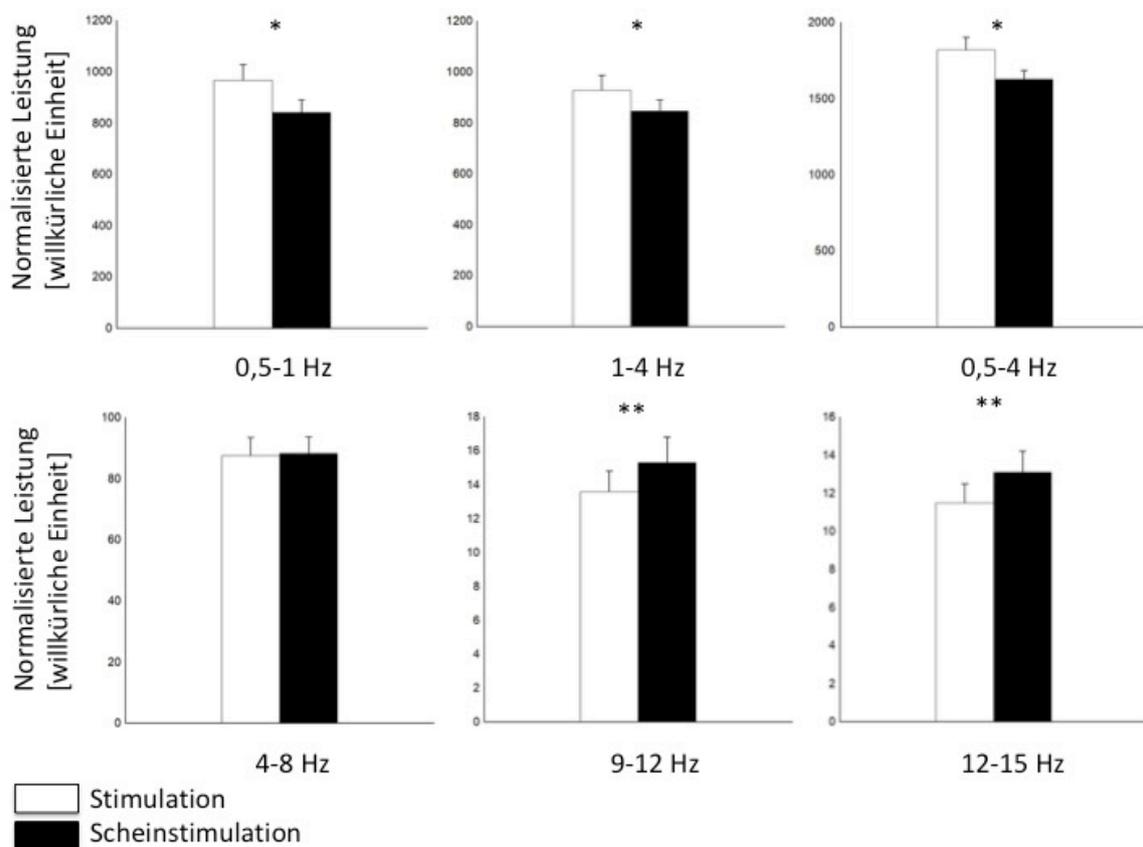


Abbildung 6 Normalisierte Leistung der Frequenzbänder SO (0,5–1 Hz), Delta (1–4 Hz), SWA (0,5–4 Hz), Theta (4–8 Hz), langsame Spindeln (9–12 Hz) und schnelle Spindeln (12–15 Hz) über alle Probanden exemplarisch für die Elektrodenposition Cz für die Bedingung Stimulation (weißer Balken) und Scheinstimulation (schwarzer Balken). * signalisiert $p < 0,05$ und ** signalisiert $p < 0,01$. Die Zahlenwerte sind der Tabelle 11 im Anhang Kapitel 7.3 zu entnehmen.

In der Poststimulationsperiode, ungefähr der zweiten Nachthälfte entsprechend, werden in der EEG-Leistung der verschiedenen Frequenzbänder keine signifikanten Unterschiede gemessen. Es liegen nach erfolgter Stimulation in der zweiten Nachthälfte zwar tendenziell mehr langsame Oszillationen, mehr Deltaaktivität und mehr SWA vor, das Signifikanzniveau wird aber nicht erreicht (SO: $F(1,20) = 3,269$; $p = 0,086$; Delta: $F(1,20) = 3,987$; $p = 0,060$; SWA: $F(1,20) = 3,829$; $p = 0,064$).

In der Poststimulationsphase zeigt sich eine tendenziell reduzierte langsame Spindelleistung ohne Erreichen des Signifikanzniveaus ($F(1,20) = 4,157$; $p = 0,055$). Bei den schnellen Spindeln und im Thetaband sind in der Poststimulationsphase keine signifikanten Unterschiede zu erheben.

Die Topographie als Hauptfaktor ist für alle Frequenzbänder in beiden gemessenen Perioden signifikant (alle $p < 0,001$).

3.2 Schlafstadienauswertung

Die Schlafstadien werden prozentual an der Gesamtschlafdauer angegeben und mittels des Faktors Bedingung in der ANOVA verglichen. Die Analyse wird zum einen von der gesamten Nacht und zum anderen aufgeteilt in Stimulations- und Poststimulationsperiode durchgeführt (siehe Tabelle 2). Für die gesamte Schlafdauer zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Anteils des N3 während der Stimulationsbedingung ($p = 0,04$). Weitere Stadien sowie die Gesamtschlafdauer unterscheiden sich nicht hinreichend ($p > 0,24$). Während der Stimulationsperiode sind keine signifikanten Unterschiede in den Parametern zu beobachten ($p > 0,15$). In der Poststimulationsperiode fällt ein Trend auf, dass der N3 in der Stimulationsbedingung erhöht ist ($p = 0,10$).

Tabelle 2 Schlafparameter, Übersicht über die Gesamtschlafdauer (GSD), Schlafstadien (N1–3, REM-Schlaf und Wach) und Movement Arousals (MA) während der gesamten Nacht, der Stimulationsperiode und der Poststimulationsperiode für die Stimulations- und Scheinstimulationsbedingung. Angaben in MW \pm SEM. p-Wert errechnet mit Wilcoxon's Signed-Rank Test.

	Akustische Stimulation	Schein- stimulation	p- Wert
Gesamte Nacht			
GSD (min)	398,8 \pm 8,9	401,0 \pm 6,3	0,67
Wach (%)	2,2 \pm 0,7	1,9 \pm 0,5	0,74
N1 (%)	7,6 \pm 0,9	8,2 \pm 0,9	0,41
N2 (%)	46,8 \pm 1,5	48,3 \pm 1,3	0,24
N3 (%)	25,9 \pm 1,8	23,5 \pm 1,5	0,04
REM (%)	17,5 \pm 0,9	18,0 \pm 1,0	0,88
MA (%)	7,4 \pm 0,5	7,4 \pm 0,6	0,85
Stimulationsperiode			
Wach (%)	1,7 \pm 0,8	1,3 \pm 0,6	0,45
N1 (%)	4,4 \pm 0,8	4,5 \pm 0,7	0,45
N2 (%)	39,7 \pm 2,5	41,9 \pm 2,0	0,15
N3 (%)	46,5 \pm 3,2	45,1 \pm 2,6	0,74
REM (%)	7,6 \pm 1,3	7,2 \pm 1,2	0,71
MA (%)	7,2 \pm 0,7	7,0 \pm 0,7	0,99
Poststimulationsperiode			
Wach (%)	2,5 \pm 1,1	1,7 \pm 0,4	0,27
N1 (%)	7,8 \pm 1,1	8,4 \pm 1,0	0,64
N2 (%)	49,6 \pm 1,8	52,3 \pm 1,5	0,24
N3 (%)	15,0 \pm 2,1	11,4 \pm 1,5	0,10
REM (%)	25,1 \pm 1,4	26,3 \pm 1,6	0,39
MA (%)	7,5 \pm 0,6	7,9 \pm 0,7	0,71

3.3 Versuchsaufgaben

3.3.1 Paar-assoziertes Lernen

Die akustische Stimulation kann während des Tiefschlafs keine Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung im Vergleich zur Kontrollbedingung (Scheinstimulation) hervorrufen.

Die ANOVA mit den Faktoren Bedingung und Zeit ergibt beim PAL keinen Haupteffekt in der Bedingung ($F(1,20) = 0,123$; $p = 0,729$), aber einen Haupteffekt in der Zeit ($F(1,20) = 295,029$; $p < 0,000$). Dies lässt sich durch das Feedback am Abend erklären, denn die Probanden lernten nach der ersten Abfrage ein zweites Mal die richtigen Begriffe und konnten so am nächsten Morgen mehr richtige Wortpaare reproduzieren. Es wird keine signifikante Interaktion ermittelt (Bedingung*Zeit: $F(1,20) = 0,022$; $p = 0,885$). Die konkreten Werte für die Lernergebnisse am Abend (engl.: ‚immediate recall‘) und am Morgen (engl.: ‚delayed recall‘) mit den dazugehörigen errechneten Differenzen (delayed recall - immediate recall) sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Aus den Differenzen der über Nacht gelernten Wörter ergibt sich die sogenannte Retention: In der Stimulationsnacht werden $0,3 \pm 1,9$ Wortpaare mehr gelernt als in der Scheinstimulationsnacht, dies zeigt im Paar-Test keine Signifikanz ($p = 0,885$).

Tabelle 3 PAL, Korrekt wiedergegebene Wortpaare, Angabe in MW \pm SEM.

	Abendabfrage [Wortpaare]	Morgenabfrage [Wortpaare]	Differenz [Wortpaare]
Akustische Stimulation	61,3 \pm 4,5	87,3 \pm 3,9	26,1 \pm 1,8
Scheinstimulation	62,3 \pm 4,2	88,1 \pm 4,1	25,8 \pm 1,8

Wenn man die Testaufgabe PAL separat für beide Geschlechter (männlich $n = 11$ und weiblich $n = 10$) auswertet, sind weder für Männer noch für Frauen Veränderungen durch die Versuchsbedingungen festzustellen. Männer verbessern sich nach der Stimulation um $27,6 \pm 3,3$ (Scheinstimulation $29,2 \pm 2,6$) Punkte und zeigen keine signifikante Änderung für die Faktoren Bedingung und Interaktion ($p > 0,59$). Frauen verbessern sich um $24,4 \pm 1,1$ (Scheinstimulation $22 \pm 1,9$) Punkte und unterscheiden sich auch nicht signifikant in Bedingung und Interaktion ($p > 0,25$).

3.3.2 Kognitive Parameter

Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) und Digit Span Test (DST)

In den kognitiven Kontrolltests ergeben sich mit Hilfe des Paar-Tests keine signifikanten Unterschiede für den Hauptfaktor Bedingung.

Im RWT werden jeweils am Morgen nach der Stimulationsnacht $37,3 \pm 1,9$ und nach der Scheinstimulationsnacht $36,2 \pm 1,9$ Punkte erreicht ($p = 0,449$).

In den Teilbereichen des RWT formallexikalisch (L) und semantisch (S) werden in der Stimulationsnacht $17,6 \pm 1$ (L) und $19,7 \pm 1$ (S) und in der Scheinstimulationsnacht $16,0 \pm 1,2$ (L) und $20,2 \pm 1$ (S) Punkte erzielt, $p = 0,090$ (L) und $p = 0,564$ (S).

Im DST unterscheiden sich die erreichten Punkte in der Stimulationsbedingung ($20,9 \pm 0,9$) und in der Scheinstimulationsbedingung ($21,5 \pm 1,1$) nicht signifikant ($p = 0,567$) voneinander.

3.3.3 Vigilanz Kontrolltest

Psychometrischer Vigilanztest

In der Vigilanzprüfung gibt es keine signifikanten Haupteffekte (Bedingung: $F(1,20) = 0,148$; $p = 0,704$, Zeit: $F(1,20) = 0,02$; $p = 0,889$), jedoch Interaktionen (Bedingung*Zeit: $F(1,20) = 4,412$; $p = 0,049$). Die signifikante Interaktion kommt vermutlich durch eine zufällige unterschiedliche Baseline der Daten am Abend zu Stande (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 PVT, Reaktionszeiten in ms, Angabe in Median \pm SEM.

	Abendtestung [ms]	Morgentestung [ms]
Akustische Stimulation	$309 \pm 5,9$	$305 \pm 4,6$
Scheinstimulation	$304,3 \pm 5,4$	$307,6 \pm 4,7$

3.3.4 Psychometrische Kontrolltests

Positive and negative affect schedule

Die ANOVA für die Ergebnisse aus dem PANAS (siehe Tabelle 5) zeigt keine signifikanten Haupteffekte („Positiv“: Bedingung: $F(1,20) = 2,314$; $p = 0,144$, Zeit: $F(1,20) = 1,409$; $p = 0,249$; „Negativ“: Bedingung: $F(1,20) = 0$; $p = 1$; Zeit: $F(1,20) = 0,398$; $p = 0,535$) sowie keine signifikante Interaktionen („Positiv“: Bedingung*Zeit: $F(1,20) = 2,662$; $p = 0,118$, „Negativ“: Bedingung*Zeit: $F(1,20) = 0,297$; $p = 0,592$).

Tabelle 5 Positive and negative affect schedule, Summe der gewählten Skalenwerte der positiven und negativen Adjektive, Angabe in MW \pm SEM.

		Abendabfrage [Punktzahl]	Morgenabfrage [Punktzahl]
Positiv	Akustische Stimulation	21,3 \pm 1,2	21,4 \pm 1,4
	Scheinstimulation	21,1 \pm 0,8	23,6 \pm 1,3
Negativ	Akustische Stimulation	11,8 \pm 0,7	11,4 \pm 0,5
	Scheinstimulation	11,7 \pm 0,6	11,5 \pm 0,6

Stanford sleepness scale

Die Schläfrigkeit wurde während der Stimulation abends mit $4,3 \pm 0,3$ Punkten angegeben und morgens mit $3,5 \pm 0,2$. In der Kontrollnacht betrug die Werte am Abend $4,2 \pm 0,2$ und am Morgen $3,3 \pm 0,2$. Daraus ergibt sich in der ANOVA ein signifikanter Hauptfaktor Zeit ($F(1,20) = 8,537$; $p = 0,008$), da die Probanden am Morgen wacher und konzentrierter als am Abend zuvor waren. Es errechnet sich weder eine Signifikanz für den Faktor Bedingung ($F(1,20) = 0,959$; $p = 0,339$) noch in der Interaktion ($F(1,20) = 0,109$; $p = 0,745$).

Schlaffragebogen-A

Auch im SF-A können keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Bedingungen in der „Schlafqualität“ ($p = 0,790$), im „Gefühl des Erholtseins“ ($p = 0,911$) und in der Kategorie „psychische Ausgeglichenheit am Abend“ ($p = 0,612$) anhand des Paar-Tests festgestellt werden. Somit lässt sich schließen, dass die Stimulation weder einen Einfluss auf die Qualität des Schlafs noch auf das subjektive Befinden ausübt. Die Punktzahlen des Tests sind dem Anhang Kapitel 7.3 in Tabelle 12 zu entnehmen.

Für die Auswertung der kognitiven Kontrolltests, des PVT und der psychometrischen Fragebögen wurden keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich der Geschlechter ermittelt (alle $p > 0,05$).

3.4 Korrelationen

In den folgenden Tabellen und Diagrammen (in Kapitel 3.4.1 und 3.4.2) werden die Topographien wie folgt zusammengefasst: präfrontal (Fp1, Fpz, Fp2), frontal (F1, Fz, F2), zentral (C1, Cz, C2), parietal (P3, Pz, P4) und okzipital (O1, Oz, O2). Die Korrelationen wurden nach Pearson errechnet, r entspricht dem Korrelationskoeffizienten und der p -Wert dem Signifikanzniveau $< 0,05$. Die schwarze Linie verdeutlicht die Richtung und Stärke der linearen Korrelation. Zunächst gelten die Berechnungen über die gesamte Nacht.

3.4.1 Korrelationen zwischen EEG-Leistung und Effizienz der Stimulation

Zur Bestimmung der Stimulationseffizienz wird die Retention der Scheinstimulationsbedingung (Retention: Differenz der Wortpaare im PAL am Morgen und Abend) von der Retention der Stimulationsbedingung subtrahiert. Hieraus ergibt sich ein Maß, die sogenannte Stimulationseffizienz, um die Anzahl der durch die Stimulation mehr erlernten Wörter anzugeben.

Für die EEG-Leistung im Frequenzbereich der langsamen Spindeln ergibt sich eine signifikante negative Korrelation in den präfrontalen ($r = -0,493$, $p = 0,023$) sowie frontalen ($r = -0,496$, $p = 0,022$) Regionen mit der Stimulationseffizienz (siehe Abbildung 7). Für die weiteren Oszillationen ergeben sich keine signifikanten Korrelationen mit der Stimulationseffizienz ($p > 0,066$).

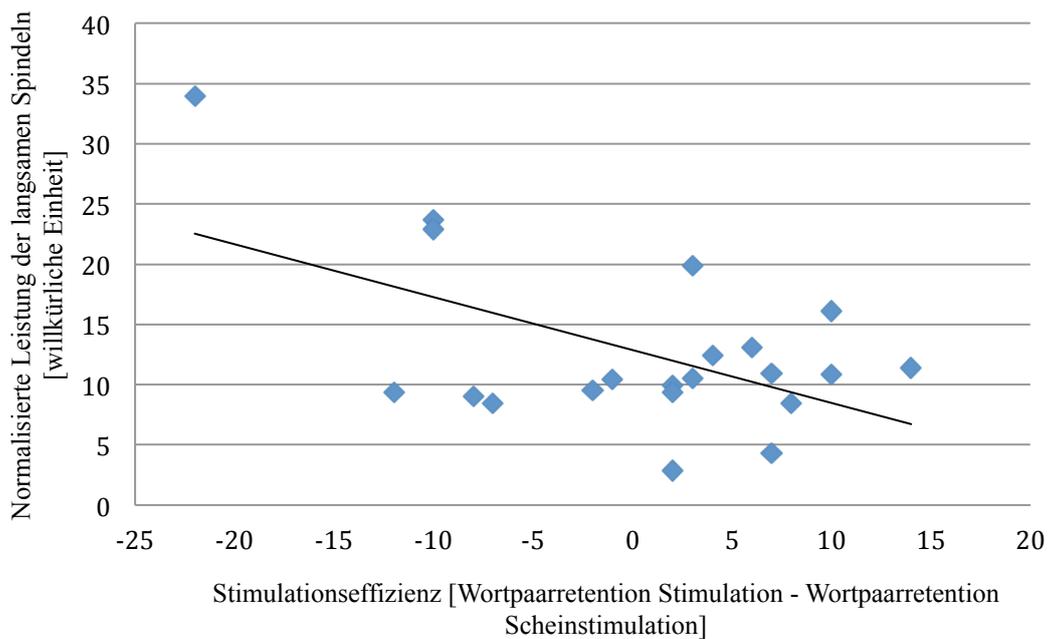


Abbildung 7 Korrelation zwischen der normalisierten Leistung der langsamen Spindeln frontal und der Stimulationseffizienz ($r = -0,496$, $p = 0,022$).

Die nähere Betrachtung zeigt, dass die negative Korrelation auch für die Wortpaarretention in der Stimulationsbedingung gilt (siehe Tabelle 6). In der Scheinstimulation hingegen stellen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den langsamen Spindeln und der Wortpaarretention dar.

Tabelle 6 Korrelation zwischen der langsamen Spindelleistung und der Retention in der Stimulationsbedingung. Bei Korrelationen mit $p > 0,05$ wird der Korrelationswert r nicht angegeben.

	r	p-Wert
Präfrontal	-0,444	0,044
Frontal	-0,439	0,047
Zentral		>0,05
Parietal	-0,438	0,047
Okzipital		>0,05

3.4.2 Korrelationen zwischen EEG-Leistung und kognitiven Kontrollparametern

Berechnet werden im Folgenden die Korrelationen der einzelnen Hirnrhythmen des NREM-Schlafs und Theta während der gesamten Nacht mit den kognitiven Kontrollparametern DST und RWT. Es fällt auf, dass die langsamen Oszillationen im Spontan-EEG (entspricht der Scheinstimulationsbedingung) präfrontal mit der Leistung im DST signifikant positiv korrelieren ($r = 0,520$; $p = 0,016$) (siehe Abbildung 8). Die Korrelationen mit den anderen Topographien sind nicht signifikant ($p > 0,074$). In der Stimulationsbedingung ist dieser Zusammenhang nicht nachweisbar ($p > 0,069$). Für die langsamen oder schnellen Spindeln, Delta- oder Thetaaktivität gibt es keine signifikanten Korrelationen mit dem DST ($p > 0,1$).

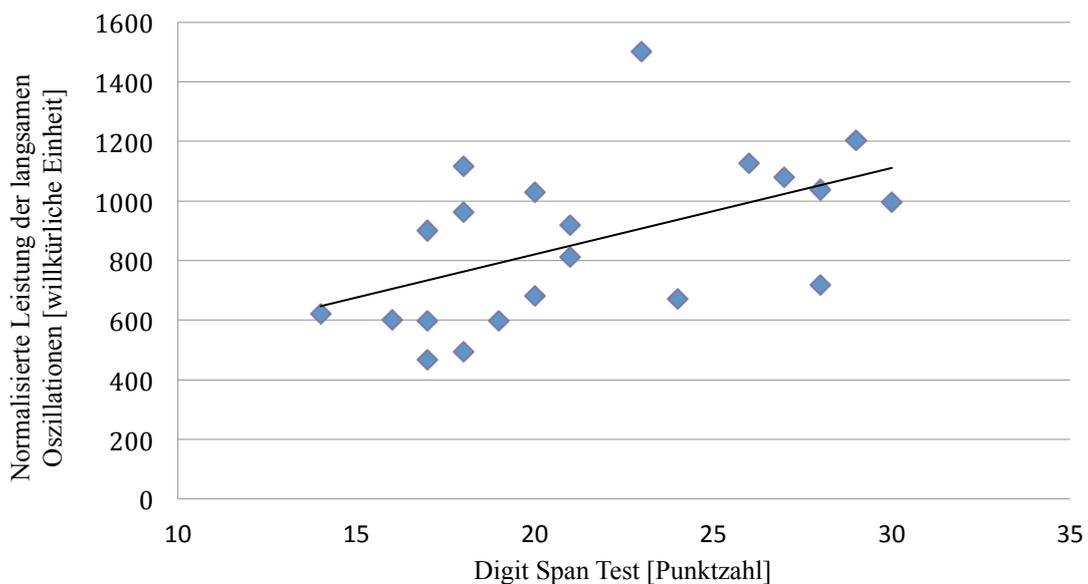


Abbildung 8 Korrelation zwischen der normalisierten Leistung der langsamen Oszillationen präfrontal und dem Digit Span Test in der Scheinstimulationsbedingung ($r = 0,520$; $p = 0,016$).

Für den RWT zeigt sich, dass die Deltaaktivität im Spontan-EEG signifikant negativ mit der Leistung im RWT korreliert. Das trifft allerdings nur auf die okzipitalen Lokalisationen zu (siehe Tabelle 7 und Abbildung 9). Da der RWT mehrere kognitive Fähigkeiten abfragt, wird er in der Analyse auch in die hier verwendeten Teilbereiche formallexikalisch (L) und semantisch (S) untergliedert. Eine besonders starke Korrelation mit hohem Signifikanzniveau liegt für den semantischen Teilbereich in okzipitaler Hirnregion vor ($r = -0,602$, $p = 0,004$). Stellt man die Versuchsbedingungen gegenüber (siehe Tabelle 7), ergeben sich in der Stimulationsbedingung über den Kortex ausgedehnte negative Korrelationen. Die anderen Frequenzbänder weisen keine signifikanten Korrelationen mit dem RWT auf ($p > 0,1$).

Tabelle 7 Korrelation zwischen der normalisierten Deltaleistung und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest in den Bedingungen Stimulation und Scheinstimulation. Ergänzend stehen die signifikanten Korrelationen für: L= formallexikalische und S= semantische Testteilaufgaben. Bei Korrelationen mit $p > 0,05$ wird der Korrelationswert r nicht angegeben.

	Akustische Stimulation		Scheinstimulation	
	r	p-Wert	r	p-Wert
Präfrontal		>0,05		>0,05
Frontal	-0,506 (L: -0,435; S: -0,474)	0,019 (L: 0,049; S: 0,030)		>0,05
Zentral	-0,455	0,038		>0,05
Parietal	-0,475 (S: -0,458)	0,030 (S: 0,037)		>0,05
Okzipital		>0,05	-0,609 (L: -0,480; S: -0,602)	0,003 (L: 0,028; S: 0,004)

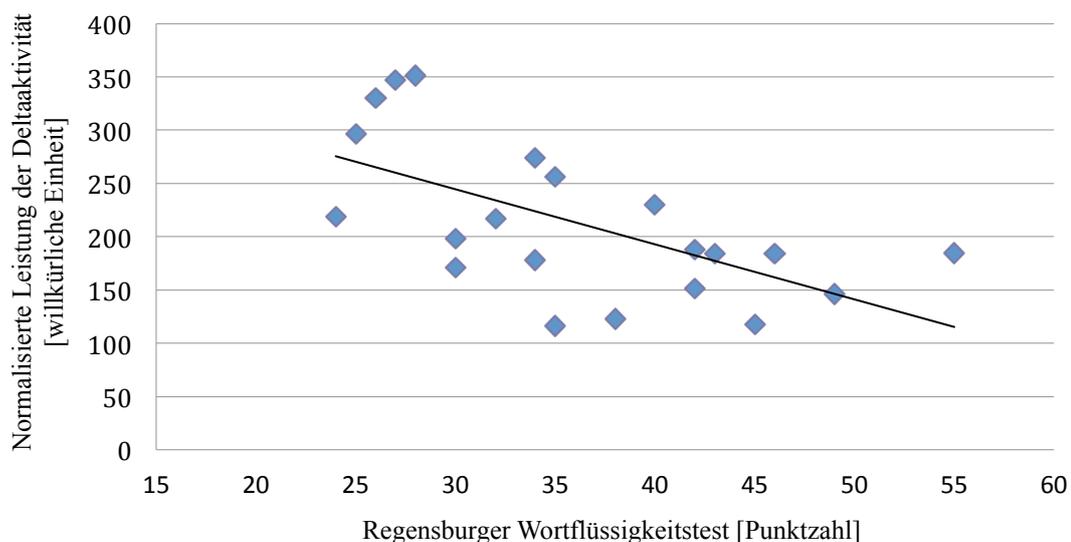


Abbildung 9 Korrelation zwischen der normalisierten Leistung der Deltaaktivität okzipital und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest, in der Scheinstimulationsbedingung ($r = -0,609$, $p = 0,003$).

Abschließend wird nur die Poststimulationsperiode (definiert siehe Abbildung 5) analysiert. Als einzige Veränderung im Vergleich zur gesamten Nacht errechnet sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Thetaaktivität und dem RTW nach erfolgter Stimulation (siehe Tabelle 8). Insbesondere für den Teilbereich formallexikalisch sind vor allem präfrontal und parietal positive Korrelationen zu erkennen (siehe Abbildung 10).

Tabelle 8 Korrelation zwischen der normalisierten Thetaleistung und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest, ergänzend für L= formallexikalischer Aufgabenteil, in der Poststimulationsperiode in der Stimulationsbedingung. Bei Korrelationen mit $p > 0,05$ wird der Korrelationswert r nicht angegeben.

	r	p-Wert
Präfrontal	0,474 (L: 0,555)	0,030 (L: 0,009)
Frontal	0,436 (L: 0,511)	0,048 (L: 0,018)
Zentral	0,474 (L: 0,504)	0,030 (L: 0,020)
Parietal	0,550 (L: 0,597)	0,010 (L: 0,004)
Okzipital	(L: 0,507)	(L: 0,019)

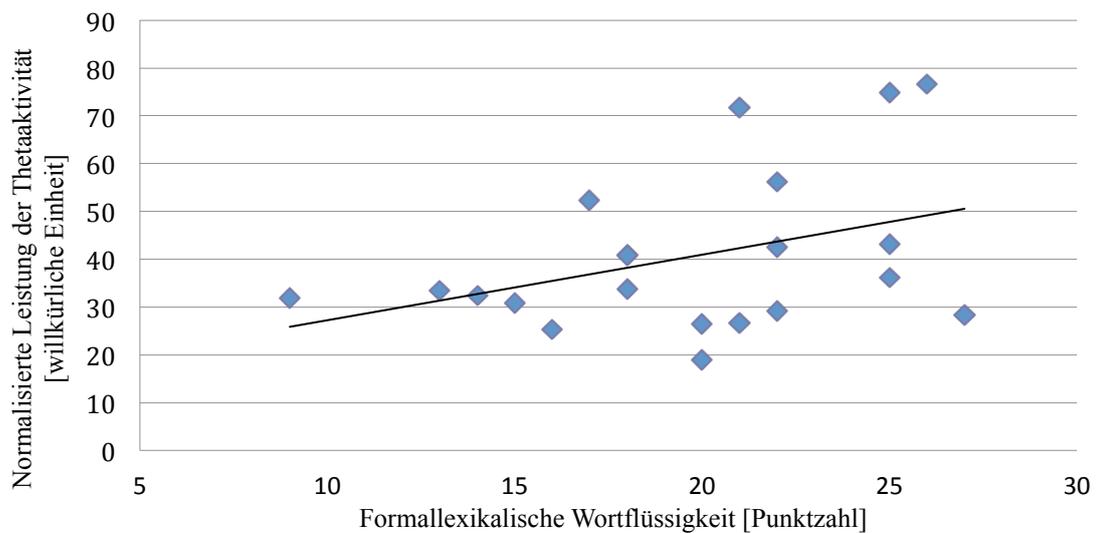


Abbildung 10 Korrelation zwischen der normalisierten Leistung der Thetaaktivität parietal und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest - Teilbereich formallexikalisch - in der Poststimulationsperiode in der Stimulationsbedingung ($r = 0,597$, $p = 0,004$).

3.4.3 Zusammenhänge innerhalb der kognitiven Tests

Es lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Lernleistung und den kognitiven Kontrolltests erkennen (exemplarisch in Abbildung 11). Werden im RWT oder DST hohe Punktwerte erzielt, werden auch beim Lernen („immediate recall“) am Abend und beim Abruf („delayed recall“) am Morgen bessere Lernergebnisse im PAL erreicht.

Für die Korrelation zwischen den Werten von PAL abends und RWT ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,442$ mit einer Signifikanz von $p = 0,003$ (siehe Abbildung 11). Ähnlich verhält es sich mit den Werten von PAL morgens und RWT ($r = 0,450$, $p = 0,003$). Auch beim DST besteht ein signifikanter Zusammenhang. PAL abends und DST korrelieren positiv mit dem Koeffizienten $r = 0,491$ ($p = 0,001$) und PAL morgens und DST mit den Werten $r = 0,351$ ($p = 0,023$).

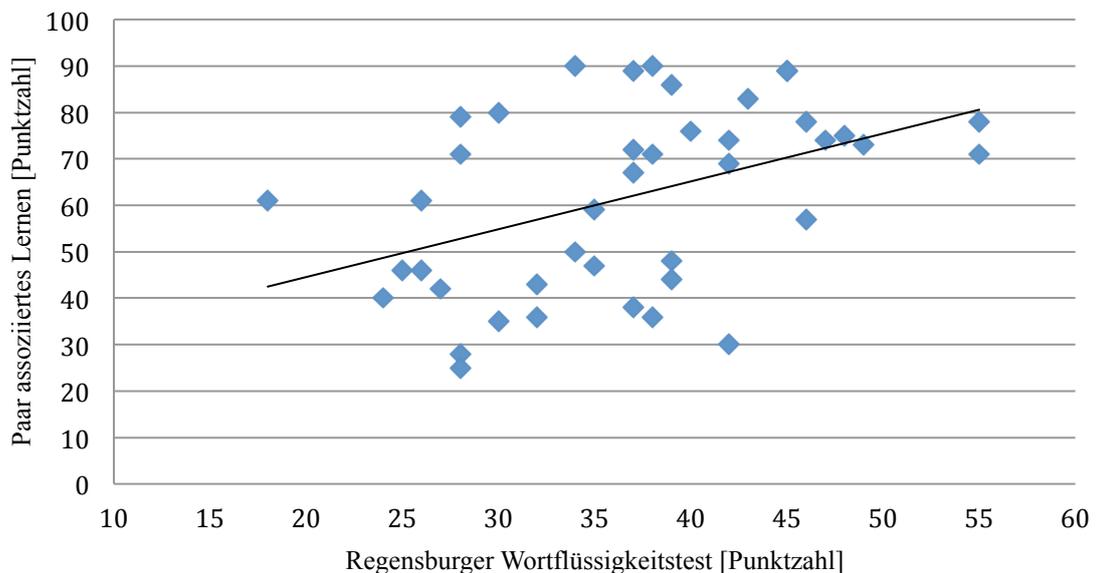


Abbildung 11 Korrelation zwischen den Lernergebnissen des PAL abends und dem Regensburger Wortflüssigkeitstest ($r = 0,442$, $p = 0,003$).

4 Diskussion

4.1 Hypothesendiskussion

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss von rhythmisch akustischer Stimulation im Tiefschlaf auf die NREM-Hirnoszillationen und die deklarative Gedächtnisbildung.

4.1.1 Steigerung der langsamen Oszillationen und Reduktion der Spindeln ohne Auswirkung auf die Gedächtniskonsolidierung

Hypothese I.I

Durch die phasenunabhängige akustische Stimulation im Tiefschlaf in der ersten Nachthälfte wird die Leistung der langsamen Oszillationen und der Deltaaktivität in der gesamten Nacht im Vergleich zur Pseudostimulationsnacht signifikant gesteigert. Damit einhergehend wird auch der Anteil des Tiefschlafs N3 in der gesamten Nacht durch die Stimulation signifikant erhöht. Durch den ersten Klick wird ein Phasenreset und eine ausgeprägte Signalantwort im EEG entsprechend einer positiven Halbwelle hervorgerufen und anschließend eine Serie von langsamen Oszillationen ausgelöst. Isoliert in der Poststimulationsperiode zeigt sich kein Unterschied in der Spektralanalyse der Hirnrhythmen in beiden Bedingungen. Es bestätigt sich also die Hypothese, dass akustische Stimulation im „open-loop“ Protokoll, vergleichbar mit Ngo et al. (2013b) im „closed-loop“ Protokoll, erfolgreich langsame Oszillationen hervorrufen kann.

Hypothese I.II

Entgegen der Erwartung wird die schnelle und langsame Spindelleistung durch die akustischen Stimuli in der gesamten Nacht signifikant im Vergleich zur Kontrolle reduziert. Im Einzelnen zeigt sich, dass jeder Klick die schnellen und langsamen Spindeln im Upstate der depolarisierten Halbwelle in ihrer Aktivität erhöht. Nur für den ersten Klick wird jedoch das Niveau oberhalb der Kontrollbedingung erreicht. Vor allem bei den schnellen Spindeln bleibt das Niveau nach den zweiten und dritten Klicks unterhalb des Scheinstimulationsniveaus. Die Gesamtleistung nimmt für die schnellen und langsamen Spindeln in der ganzen Nacht ab. Die Reduktion der Spindelaktivität erfolgt insbesondere in den Sekunden zwischen den Stimulationssequenzen. In der Poststimulationsperiode ist dieser Effekt nicht nachweisbar. Diese Hypothese bestätigt sich folglich nicht und entspricht auch nicht den Ergebnissen aus der Vorstudie (Ngo et al., 2013b).

Darüber hinaus lassen sich keine Veränderungen im Frequenzband Theta beobachten.

Hypothese I.III

Die Verhaltensdaten zeigen keine Unterschiede zwischen den beiden Versuchsbedingungen. Vor allem in dem Lerntest (PAL) wird durch die akustische Stimulation im Gegensatz zur Scheinstimulation keine verbesserte Gedächtnisleistung erbracht.

Auf die kognitiven und psychometrischen Tests hat die akustische Stimulation keinen Einfluss. Sämtliche Kontrollparameter unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Anders herum bedeutet dieses Ergebnis, dass in beiden Versuchs Nächten vergleichbare Voraussetzungen in Bezug auf kognitives Wissen, Stimmung und Vigilanz vorliegen. Die akustische Stimulation hat darüber hinaus keine Auswirkung auf die Schlafqualität.

Zusammenfassend ist das hier verwendete „open-loop“ Stimulationsprotokoll nicht geeignet, um die Übernachtkonsolidierung deklarativen Gedächtnisses zu fördern.

4.1.2 Die Oszillationen des NREM-Schlafs weisen unterschiedliche Korrelationen zu Kognition auf

Hypothese II

Es wird der Parameter „Stimulationseffizienz“ gebildet, um die Effektivität der Stimulation wiederzugeben. Die Subtraktion der erreichten Wortpaarretention der Scheinstimulation von der Stimulation gibt an, wie viele Wörter mittels Stimulation mehr gelernt werden. Um Zusammenhänge zwischen den Oszillationen des NREM-Schlafs unter Stimulation zu ermitteln, werden exploratorisch alle Frequenzbänder mit der Stimulationseffizienz korreliert. Hierfür werden die Spektraldaten der gesamten Nacht verwendet.

Als einzig signifikanter Zusammenhang wird eine negative Korrelation mit den langsamen Spindeln festgestellt. Je höher die langsame Spindelleistung ist, desto niedriger ist die Stimulationseffizienz. Oder umgekehrt gilt, je weniger langsame Spindeln vorliegen, desto mehr Wörter wurden durch Stimulation gelernt. Das gilt nur für die präfrontalen und frontalen Lokalisationen, in denen die langsamen Spindeln überwiegend vorkommen. Im Spontan-EEG ohne Stimulation korreliert die Wortpaarretention nicht mit den langsamen Spindeln. Die negative Korrelation mit der Stimulationseffizienz ist folglich auf einen Stimulationseffekt zurückzuführen. Es ist auffällig, dass die Aktivität der schnellen im Gegensatz zu den langsamen Spindeln keine signifikanten Korrelationen mit der Stimulationseffizienz oder der Wortpaarretention in beiden Versuchsbedingungen

aufweisen. Diese beobachteten Assoziationen unterstreichen die wachsende Annahme der unterschiedlichen Funktionen von schnellen und langsamen Spindeln.

Hypothese III

Inwiefern die kognitiven Tests, welche das Arbeitsgedächtnis (DST) und die flüssige verbale Intelligenz (RWT) abfragen, helfen können, die Bedeutung der Hirnrhythmen zu verstehen, wird zuletzt beleuchtet. Die Scheinstimulationsnacht liefert die Spontan-EEG-Daten für die Leistungen der NREM-Schlaf Oszillationen, welche mit den Ergebnissen des DST und RWT korreliert werden. Für das Arbeitsgedächtnis ergibt sich eine signifikante positive Korrelation mit den langsamen Oszillationen in den präfrontalen und frontalen Hirnregionen, also dort, wo sie am stärksten vorkommen. Eine hohe Ausprägung der SOs im Nachtschlaf deutet dementsprechend auf eine hohe Leistung des Arbeitsgedächtnisses am Folgetag hin. Dieses Ergebnis untermauert das allgemeine Verständnis über die Wirkung der SOs. Je ausgeprägter die SOs in der Nacht sind, desto mehr Synapsen können herabreguliert werden (siehe auch Van der Werf, 2009). Anschließend kann am Morgen bei der Durchführung des DST effizienter auf das Arbeitsgedächtnis zurückgegriffen werden. Das Arbeitsgedächtnis charakterisiert nicht das Lernen an sich, ist aber für erfolgreiches Lernen erforderlich.

In der Stimulationsnacht ist dieser Zusammenhang allerdings nicht vorhanden. Es stellt sich daher die Frage, ob die Stimulation einen endogenen Prozess stört. Die kontinuierlich exogen evozierten Potentiale heben möglicherweise die positive Korrelation zwischen dem Arbeitsgedächtnis und den endogenen SOs auf. In weiteren Studien müsste nun überprüft werden, ob auch wahllos applizierte Klicks im Tiefschlaf über die evozierten Potentiale das Verhalten der endogenen SOs stören oder ob nur die dauerhaft akustisch angeregten SOs die endogenen Prozesse und somit die Voraussetzung für die kognitiven Leistungen beeinflussen.

Für die flüssige verbale Intelligenz, insbesondere im semantischen Aufgabenteil, stellt sich eine signifikante negative Korrelation mit den Deltaoszillationen dar, vor allem in parietaler und posteriorer Lokalisation. Dieser Zusammenhang ist sowohl in der Scheinstimulationsbedingung (hier nur okzipital) als auch in der Stimulationsbedingung (hier frontal, zentral und parietal) vorhanden. Grundsätzlich wird der Deltaaktivität eine Dominanz in den Assoziationskortex sowie temporalen und posterioren Hirnregionen und im kreativen Denken zugesprochen (Mölle et al., 1996). Deltaoszillationen sind zudem von

thalamokortikalen Netzwerken abhängig, welche wiederum bei Störungen auf kognitive Dysfunktionen hinweisen (Llinás et al., 1990). Die beobachtete negative Abhängigkeit kann bedeuten: je ausgeprägter die Deltaaktivität ist, desto weniger ist am Folgetag Zugriff auf problemorientiertes Denken möglich. Auch in Bezug auf Deltaoszillationen scheint die endogene Aktivität durch die akustische Stimulation beeinflusst, wenn die veränderte Verteilung der negativen Korrelationen über den Kortex betrachtet wird. Die Deltaaktivität spiegelt also vermutlich auch eine interindividuelle Eigenschaft wider.

Zusammenfassend kristallisiert sich aus den erhobenen Korrelationen heraus, dass die langsamen Oszillationen und Deltawellen eine unterschiedliche Funktion in Bezug zu kognitiven Verarbeitungsprozessen haben und durch exogene Stimulation möglicherweise in endogenen Prozessen beeinträchtigt werden. Die langsamen Oszillationen könnten einen sogenannten Biomarker¹² für die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses darstellen. Und auch die Deltaaktivität kann einen Zusammenhang mit interindividuellen Eigenschaften reflektieren.

Mit Hilfe der explorativen Analyse wurde auch die Poststimulationsphase separat betrachtet. Als einziges herausragendes Ergebnis bei der Korrelation der psychometrischen Tests mit den EEG-Daten liegt eine signifikante positive Korrelation zwischen der Thetaaktivität und der flüssigen verbalen Intelligenz, im formallexikalischen Aufgabenteil, in der Stimulationsbedingung vor. In der Scheinstimulationsbedingung gibt es diesen Zusammenhang nicht. Möglicherweise hat die akustische Stimulation im Schlaf einen positiven Effekt auf die Thetaaktivität und die damit verbundene Abrufbarkeit aus dem Gedächtnis. Die Thetaaktivität kommt überwiegend in der zweiten Nachthälfte vor und reflektiert den REM-Schlaf (Cantero et al., 2003), sodass der Effekt vermutlich nur deshalb in dieser separaten Analyse gemessen werden kann. Die anderen Frequenzbänder, welche in der ersten Nachthälfte dominieren, zeigen in der Poststimulationsperiode keine signifikanten Beziehungen. Die Betrachtung und Beeinflussung der Thetaaktivität und der zweiten Nachthälfte in Hinblick auf die Gedächtnisbildung (siehe zum Bsp. Hutchison und Rathore, 2015) ist nicht Fokus der vorliegenden Dissertation, sollte aber in weiteren Studien erörtert werden.

In Abschnitt 4.2 erfolgt eine übergeordnete Diskussion der Befunde.

¹² **Biomarker** sind objektiv messbare charakteristische biologische Merkmale, die als Referenz für Prozesse und Krankheitszustände im Körper gelten (aus: Stratification biomarkers in personalised medicine, Bericht European Commission, DG Research – Brussels, 10-11 June, 2010).

4.2 Vergleich: „open-loop“ versus „closed-loop“ Versuch

4.2.1 Reduzierte Spindelleistung

Durch die „open-loop“ Stimulation werden zwar mehr langsame Oszillationen hervorgerufen, jedoch wird gegensätzlich zu den Ergebnissen der „closed-loop“ Studie die Spindelleistung reduziert. Es stellt sich die Frage, ob die hier verwendete Stimulation die Spindelgenerierung beeinträchtigt und dadurch die Gedächtniskonsolidierung nicht positiv beeinflussen kann. Außerdem wird diskutiert, warum die Lernleistung nicht sogar schlechter ausgefallen ist.

Störung der Spindelgenerierung

Die Leistung der langsamen und schnellen Spindeln wird vor allem in den Intervallen zwischen den Klicksequenzen reduziert, sodass hinterfragt werden muss, ob die Klickstimulationen einen störenden Einfluss auf die Spindelentstehung und ihre Refraktärzeit haben. Für die Spindelentstehung müssen niedrigschwellige T-Typ Kalziumkanäle deaktiviert werden, in dem Neurone im Nucleus reticularis¹³ hyperpolarisiert werden¹⁴ (Astori et al., 2011; Lee et al., 2013). Während der Refraktärzeit wird die Deaktivierung der Kalziumkanäle verhindert¹⁵.

Akustische Stimulation hat insgesamt einen exzitatorischen, depolarisierenden Effekt auf thalamische Zellen (Yu et al., 2004). Der Vorteil der „closed-loop“ Stimulation ist anscheinend, dass der erste akustische Reiz immer in der Phase des Upstates, in dem bereits viele thalamische Kerne depolarisiert sind (Sheroziya und Timofeev, 2014), appliziert wird. So wird durch den zusätzlichen exzitatorischen sensorischen Input die Depolarisierung unterstützt. Fällt ein Klick unwillkürlich wie bei „open-loop“ in ein zum Teil hyperpolarisiertes Membranpotential, können möglicherweise die Repolarisierung der thalamischen Kerne oder die Deaktivierung der für die Spindelinitiierung erforderlichen Kalziumkanäle unterbunden werden.

¹³ **Nucleus reticularis:** unspezifisches Kerngebiet im Thalamus, das mittels GABA als Neurotransmitter inhibitorisch auf spezifische Kerngebiete im Thalamus wirkt; Afferenzen erhalten diese Neurone aus der Formatio reticularis und sind wesentlich an der Steuerung der Aufmerksamkeit und des Schlafens beteiligt (aus Trepel, 2008).

¹⁴ Eine zu starke Hyperpolarisierung verhindert jedoch eine Spindelgenerierung und lässt Delta-Oszillationen steigen (Nunez et al., 1992).

¹⁵ Die Refraktärzeit zwischen zwei aufeinander folgenden Spindeln kommt entweder dadurch zu Stande, dass in thalamokortikalen Zellen hyperpolarisationsaktivierte Kationkanäle hochgeregelt werden (Lüthi und McCormick, 1998) oder dadurch, dass thalamokortikale Zellen durch kortikalen Feedback depolarisiert werden (Bonjean et al., 2011).

Entgegengesetzte Einflüsse auf die Gedächtniskonsolidierung

Ein Tierversuch an Ratten konnte zeigen, dass der Kalziumeinstrom in den Dendriten der Neurone im Wesentlichen mit der Spindelaktivität synchronisiert ist (Seibt et al., 2017) und es wird davon ausgegangen, dass der Kalziumeinstrom in die Nervenzellen die Grundlage für die strukturelle Plastizität bildet. Unterstützend hierzu wurde gezeigt, dass die selektive Elektrostimulation von Spindeln an Ratten zu einer Verbesserung des motorischen Gedächtnisses führte (Lustenberger et al., 2016). Die in der vorliegenden Studie verringerte Spindelleistung müsste konsequenterweise zu einer schlechteren Gedächtnisleistung nach dem Schlaf führen. Die Lernergebnisse sind aber in beiden Versuchsnächten vergleichbar und unterscheiden sich nicht signifikant.

Die zeitliche Kopplung von Spindeln und langsamen Oszillationen (Mölle et al., 2009; Cox et al., 2012; Ngo et al., 2013b; Niknazar et al., 2015) sowie der exakte fein geregelte zeitliche Zusammenhang zwischen hippocampokortikalem Dialog ist ausschlaggebend für die Konsolidierung labiler Gedächtnisspuren (Maingret et al., 2016). Wenn die Rippel-assoziierten Spindeln unterdrückt werden, wird dadurch die Konsolidierung von räumlichen Lernaufgaben gestört (Novitskaya et al., 2016)¹⁶. Die Stimulationen rufen in vorliegender Studie eine vergleichbare schnelle Spindelleistung während des Upstates der positiven Halbwelle der SOs im Vergleich zur Scheinstimulation hervor. Die Reduktion der langsamen und schnellen Spindelleistung wird hauptsächlich zwischen den Stimulationsintervallen beobachtet. Damit werden die für die Konsolidierung erforderlichen Abläufe der Spindelaktivität von der phasenunabhängigen Stimulation vielleicht gar nicht erfasst und nicht negativ beeinflusst.

Eine weitere Überlegung ist, dass die gesteigerte SO Leistung den negativen Effekt der reduzierten Spindelleistung kompensieren kann. Letztendlich sollte aber auch in Betracht gezogen werden, dass die signifikanten EEG-Veränderungen nicht ausreichen, um überhaupt Verhaltenswechsel hervorzurufen.

¹⁶ Im Speziellen wurde in diesem Versuchsaufbau der Locus Caeruleus (LC) von Ratten im Post-Lern-Schlaf durch elektrische Impulse blockiert. Der LC steuert die Konsolidierung zusätzlich auf synaptischer Ebene (Novitskaya et al., 2016). **Locus Caeruleus:** Teil der Formatio reticularis im Rombenzephalon, beteiligt an der Steuerung der Aufmerksamkeit. Der Neurotransmitter Noradrenalin aus den Axonenden erleichtert die synaptische Plastizität (aus Pschyrembel online, 2020).

4.2.2 Grenzen und Chancen der Stimulation

Es besteht ein allgemeiner Konsens (siehe Wilckens et al., 2018), dass die Steigerung der slow wave activity mit einem positiven Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung einhergeht. Dabei haben sich vor allem die transkranielle elektrische und die akustische Stimulation während des Tiefschlafs etabliert. Ursächlich hierfür sind zwei dominierende Konzepte zur SWA: 1. die Theorie des synaptischen Herabregulierens über Nacht, 2. der Beitrag zur aktiven Systemkonsolidierung mittels Reaktivierung der frischen Gedächtnisspuren. Die Theorie des synaptischen Herabregulierens soll auch die verbesserte Lernleistung nach SWA erklären.

Uneinheitliche Ergebnisse im Studienvergleich

Der Vergleich der beiden Versuche „closed-loop“ versus „open-loop“ steht exemplarisch für eine Vielzahl weiterer Stimulationsstudien bis zum jetzigen Zeitpunkt, denn es lassen sich nicht immer die erwarteten Testergebnisse erheben.

In einem Review (Zhang und Gruber, 2019) werden viele bedeutende Stimulationsstudien gegenüber gestellt: Es wird stetig die erfolgreiche Steigerung der SWA durch elektrische, auditorische und pharmakologische Stimulation nachgewiesen, ebenso wie in vorliegender Studie. In der Mehrheit kann auch ein positiver Nutzen für die Gedächtniskonsolidierung hierüber erreicht werden, bei einem gewissen Anteil kann aber wiederum keine Verbesserung im Lernen erzielt werden.

Als ein weiteres prägnantes Beispiel gilt die Wiederholungsstudie von Henin et al., 2019. Der Testaufbau von Ngo (2013b) wurde mit einem größeren Probandenkollektiv und doppelt verblindet nachgeahmt. Obwohl in dieser Studie die SO- und Spindelleistungen mittels phasenabhängiger akustischer Stimulation gesteigert wurden, konnte keine Verbesserung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung erzielt werden. Als Gründe für das gegensätzliche Ergebnis werden zum Beispiel das Verhalten der Probanden (unterschiedliche Baseline im Lerntest) oder die endogenen EEG-Muster (durchschnittlich geringere Frequenz der SOs und dadurch nicht optimal abgestimmte Stimulationsabstände) genannt. Es wird auch infrage gestellt, ob die künstlich erzeugten Spindeln der Gedächtnisspurrepräsentation anhand gekoppelter SWR dienen können (Henin et al., 2019). Eine ähnliche Beobachtung zeigten Ong et al., 2018. Als mögliche Ursache der fehlenden Gedächtnissteigerung wird die fehlende hippocampale Aktivierung durch die Spindeln bezeichnet (Ong et al., 2018).

Individualität des Probanden: „spektraler Fingerabdruck“

Grundsätzlich wird den Schlafspindeln, vor allem den schnellen, eine positive Assoziation zu Intelligenz und Gedächtnisabrufbarkeit zugesprochen. Aus den Ergebnissen der Hypothese II und III können weder eine positive Assoziation von Spindelleistung und Gedächtnisleistung noch ein eindeutiger Biomarker des NREM-Schlafs für die Stimulationseffizienz erhoben werden. Jedoch lassen sich unterschiedliche Verhaltenseigenschaften der schnellen und langsamen Spindeln detektieren. Die unterschiedlichen gemessenen Korrelationen im Bereich der langsamen und schnellen Spindeln unterstützen die zunehmende Auffassung einer eigenständigen Bedeutung und die Notwendigkeit der feineren Analyse. Um Spindeln überhaupt richtig zu klassifizieren, müssen die individuellen Frequenzspektren und Topographien ermittelt werden, weil es hier zwischen den Individuen zu Überschneidungen bei Festlegung von Spindelgrenzen kommen kann (De Gennaro et al., 2005; Ujma et al., 2015). So kann eine grundsätzliche falsche Zuordnung vermieden werden (Cox et al., 2017). Eine Beeinflussung dieser Merkmale erscheint nicht möglich, was auf neuroanatomische Eigenschaften zurückgeführt wird. Vielmehr geht man von einem im Erbgut verankerten spektralen Fingerabdruck aus (De Gennaro et al., 2005, 2008). Auch die zeitliche Kopplung der Spindeln mit den SOs scheint individuell festgesetzt zu sein und kann nicht induziert werden (Cox et al., 2018). Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten muss in Folgestudien insbesondere auf die individuellen Spindelfrequenzgrenzen eingegangen und Stimulationstechniken hieraufhin angepasst werden.

Unterschied zwischen langsamen Oszillationen und Deltaaktivität

Auf den ersten Blick gleichen sich die EEG-Leistungen im Frequenzband der langsamen Oszillationen mit denen der Delta-Wellen. Im vorliegenden Versuch können beide Leistungsbereiche mittels akustischer Stimulation angehoben werden. Die erhobenen Korrelationen demonstrieren allerdings unterschiedliche Verhaltenseigenschaften in Bezug zu kognitiven Parametern. Prinzipiell werden Delta-Wellen den Assoziationskortex zugeordnet, während SOs in den frontalen Regionen dominieren.

Nach Kim et al. (2019) konnte kürzlich mittels optogenetischer phasenabhängiger Inhibierung von Deltaaktivität und langsamen Oszillationen bei Ratten ein unterschiedliches Verhalten in der Gedächtnisverarbeitung beobachtet werden. Die selektive Störung der langsamen Oszillationen führte zu einem schlechteren Lernergebnis,

wohingegen die Störung von Deltaaktivität eine Verbesserung hervorrief. Es wird also erstmals geschlussfolgert, dass der Schlüssel zum Verständnis der Gedächtnisbildung über das Gleichgewicht von SO (Verbreitung der reaktivierten Gedächtnisspuren) und Delta-Wellen (Herabregulieren der Synapsen zum Bereitstellen neuer Synapsen) gefunden wurde (Kim et al., 2019, Ngo und Born, 2019). Diese Erkenntnisse gilt es nun in Folgestudien auf ihre Konsistenz zu überprüfen und auf den Menschen anzuwenden.

Es kommt hinzu, dass die Frequenzbänder dieser langsamen Oszillationen sich zwischen Menschen und Nagetierspezies unterscheiden und die gängigen Messmethoden (EEG, lokale Feldpotentiale, Zellaktivität) unterschiedliche Signalanteile hervorheben (Marshall et al., 2019, Jiang et al., 2019).

Die Komplexität des gesamten Repertoires der nächtlichen Hirnrhythmen wird klar, da zum Beispiel auch Delta-Wellen im REM-Schlaf aufgezeichnet wurden, obwohl in diesem Stadium eine unsynchronisierte schnelle Aktivität vorherrscht (Langille, 2019).

4.2.3 Fazit

Zusammenfassend haben die evozierten Potentiale im „open-loop“ Versuchsablauf die Eigenschaften der endogenen Hirnoszillationen eher gestört als wie erhofft unterstützt, sodass dieser Versuchsaufbau nicht geeignet ist, um auf verlässliche Weise die Gedächtnisbildung zu fördern. Prinzipiell sollten die langsamen Oszillationen in ihren Upstates phasenabhängig stimuliert werden, da davon mutmaßlich die Wirkung der SOs profitiert und die Spindeln nicht negativ beeinflusst werden. Der Vergleich zwischen Stimulations- und Nicht-Stimulationsnacht hat die Frage aufgeworfen, ob die exogen evozierten Hirnrhythmen endogene Prozesse in Bezug zur Lernleistung stören.

Die gesammelten Erfahrungen der letzten Jahre präsentieren immer mehr Einflussfaktoren, die in Zukunft berücksichtigt werden müssen. Diese Arbeit veranschaulicht, dass das Fördern der SWA zwar erfolgreich zu praktizieren ist und dass jeweils die NREM-Schlaf Oszillationen SO und Delta sowie langsame und schnelle Spindeln eine unterschiedliche Bedeutung für die Gedächtniskonsolidierung haben. Aber sie deckt auch auf, dass es durch die vielen diskrepanten Studienergebnisse zum aktuellen Zeitpunkt immer noch nicht möglich ist, die Gedächtnisbildung auf einfache Weise zu steigern. Jedes Individuum bringt andere Voraussetzungen (EEG-Spektrum, Lernfähigkeit, Bildung, Motivation) mit und ist anders sensibel für Stimulationstechniken, sodass einheitliche Methoden noch nicht zu denselben Ergebnissen führen können.

4.3 Methodenkritik

Bei Reflektion der Ergebnisse und der nicht erfüllten Erwartungen, stellt sich die Frage, ob grundsätzliche Fehler während der Durchführung dieser Studie gemacht wurden.

Akustischer Stimulus

Es zeigten sich in den Versuchsnächten gehäuft Schwierigkeiten mit der Stimulation. Durch die Klicks wurden viele Arousals produziert und einige Probanden erwachten sogar. Die Klicks wurden am nächsten Morgen teilweise als störend bewertet. Die Stimulation musste zudem vor allem zu Anfang der Tiefschlafphasen gelegentlich unterbrochen werden. Es ist jedoch vorwiegend die erste Tiefschlafperiode mit einem hohen SWA-Anteil, die mit der Gedächtniskonsolidierung verbunden wird. Vielleicht gab es daher zu wenig akustische Signale, evozierte Potentiale und Phasenresets, um ausreichend SOs und Spindeln zu evozieren. Um Arousals zu verhindern, könnte man die Lautstärke der Klicks reduzieren. Dann würde jedoch das Risiko entstehen, dass die Intensität nicht genügt, um langsame Oszillationen hervorzurufen. Denn je intensiver ein Klick erklingt, desto intensiver ist auch die Signalantwort (Tononi und Cirelli, 2014). Anders als Ngo et al. (2013a) applizierten wir drei Klicks, mit dem Ziel jede der drei durch den ersten Klick entstandene SO zu unterstützen. Diese drei Stimuli führen möglicherweise häufiger zu Arousals als die 2-Klick Sequenzen von Ngo. Konsequenterweise wäre ein Vergleich mit einer 2-Klick „open-loop“ Stimulation in Erwägung zu ziehen.

Unbalancierter PAL

Der Versuchstest erwies sich in seinem Schwierigkeitsgrad als uneinheitlich. Die 6 Wortpaarlisten schienen nicht ausgeglichen in ihrem Niveau, sodass in den ersten Testdurchläufen eine der Listenkombinationen in ihrer Baseline (= die am Abend erinnerten Worte) signifikant einfacher für die Probanden zu lernen war als die andere. Die Listen wurden folglich nach einem ausbalancierten Schema umgestellt und die Studie erneut begonnen. Auch wenn sich die Baseline-Level der neuen Listenkonstellationen nicht mehr voneinander unterschieden, ist der PAL als Kritikpunkt durchaus zu nennen. Denn es ist ungewiss, inwiefern einzelne Probanden einzelne Wortlisten einfacher fanden als andere und so zu unterschiedlichen Ergebnissen unabhängig von Stimulation kamen. Um positive Stimulationsergebnisse zu erzielen, sollte sich der Proband anstrengen müssen und gefordert sein.

Probandenkollektiv

Das unterschiedliche Ansprechen von schwacher transkranieller elektrischer Stimulation auf kognitive Leistungen verleitete den Forscher Berryhill zur einer Vergleichsstudie. Es wurden insbesondere die interindividuellen Eigenschaften der Probanden analysiert und geschlussfolgert, dass die Probandenpopulation häufig einen bedeutenden Einflussfaktor auf die Ergebnisse darstellt. Häufig liegt eine zu geringe Anzahl der Teilnehmer vor oder die Tests sind nicht anspruchsvoll genug. Der Bildungsgrad und die Lernmotivation können einen unterschiedlichen Ausgang auf den Stimulationseffekt haben (Berryhill, 2014). Diese Ansätze lassen sich sicherlich auch auf die Wirkung akustischer Stimulation projizieren.

Bei den Probanden handelte es sich um junge gesunde Studenten aus den Bereichen Medizin und Naturwissenschaften. Diese Personen sind es gewohnt, auswendig zu lernen. Die Enkodierung, Übernachtkonsolidierung und der Abruf sind ohne Stimulation bereits sehr ausgeprägt. Daher ist der Stimulationseffekt für diese Probanden eventuell zu schwach, da die Testaufgaben nicht herausfordernd genug waren.

In den erhobenen Korrelationen zeigt sich, dass ein gesteigertes Wortpaarlernen auch mit besseren Leistungen in den kognitiven Kontrolltests einhergeht. Anhand solcher Tests könnte man bereits vorab gute von schlechten Lernern unterscheiden.

Beachtet werden muss auch, dass Lernen von emotionalen Faktoren und persönlichem Interesse abhängig ist. Obwohl vergleichbare Tagesabläufe für die Versuchseinheiten gefordert wurden und die Befindlichkeitstests sich nicht signifikant unterschieden, verbleibt unklar, inwiefern der vorangegangene Tag mehr Einfluss auf die Lernleistung der Probanden hatte als die Übernacht-Klickstimulation.

Das Geschlecht der Probanden scheint im Übrigen nicht entscheidend für den Ausgang des Versuchs zu sein. In den nach Geschlecht gefilterten Analysen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

EEG-Analyse und Statistik erweitern

Um sich mit anderen Studien besser vergleichen zu können und mehr die interindividuellen Eigenschaften zu berücksichtigen, sollten in Folgestudien auch die probandenspezifische Spindeldichte und -amplitude sowie das Frequenzspektrum gemessen werden. Die Stimulation muss auf diese Eigenschaften hin angepasst werden.

Zu kritisieren ist auch, dass die Korrelationsberechnungen keiner (Bonferroni-)Korrektur für multiple Wiederholungen unterzogen werden. Das Signifikanzniveau wäre demnach nicht immer erreicht worden. Aufgrund dessen werden auch nur Interpretationen geäußert, welche durch die aktuelle Literatur bekräftigt werden. Außerdem gilt, dass Korrelationen nur Zusammenhänge darstellen, aber keine Kausalitäten beweisen können.

4.4 Ausblick

Das schlafende Gehirn hat ein großes Repertoire an Hirnrhythmen und steht vermutlich in einem Gleichgewicht zwischen Lernen und Vergessen.

Da viele Studien den positiven Nutzen von akustischer Stimulation auf die Gedächtnisbildung gezeigt haben, sollte trotz uneinheitlicher Studienresultate in diesem Feld weiter geforscht werden, um einerseits die neurophysiologischen Grundlagen besser zu verstehen und um andererseits die therapeutische Anwendung für Patienten mit Schlaf- oder Gedächtnisdefiziten zu entwickeln. Der progrediente Wissenszuwachs sollte dazu genutzt werden, um die Herausforderungen der Individualität zu meistern, da individuelle Konzepte für das Gelingen essentiell zu werden scheinen.

Um die Techniken sinnvoll zu erweitern, müssen Faktoren (sogenannte Biomarker) identifiziert werden, die eine erfolgreiche Stimulation begünstigen. Entscheidend hierbei ist, für das Probandenkollektiv die kognitiven Gegebenheiten und das spektrale Muster zu bestimmen, die Stimulation anzupassen und dann zu untersuchen, ob die evozierten Potentiale wirklich die endogenen Hirnrhythmen unterstützen oder endogene Prozesse stören. Es gilt dahingehend auch zu analysieren, ob das globale Steigern der SOs auch den lokalen Spuren für die Reaktivierung hilft, das heißt, ob eine global induzierte Spindelaktivität dieselbe Funktion erfüllt wie die lokale Spindelaktivität.

Welche Menschen und welche Patientengruppen können wirklich von der Stimulation profitieren? Das Probandenkollektiv müsste erweitert und dann auch ein langfristiger Nutzen oder Nebenwirkungen nach regelmäßiger Anwendung geprüft werden.

Vor allem an Schizophrenie erkrankte Personen weisen zum Teil weniger Schlafspindeln und reduzierte SWA auf (Hiatt et al., 1985; Keshavan et al., 1998) und zeigen schlechtere Gedächtnisleistungen. Vermutet wird eine dem zugrundeliegende Dysfunktion in den thalamokortikalen und präfrontalen Netzwerken (Göder et al., 2006). Diese können wiederum negative Folgen auf die Bewältigung des Alltags haben. Daher wäre es sehr spannend zu testen, ob die phasenabhängige akustische Stimulation bei den Patienten den endogenen Rhythmus anregen und gegebenenfalls langfristige Erfolge in der Tiefschlafinduktion sowie Verbesserung des Langzeitgedächtnisses erzielen kann.

Es gibt schon Berichte über Versuche an alternden Menschen, welche nachweislich weniger SWS, Lernfähigkeit und Schlafqualität haben. Die Gruppe von Papalambros (2017) konnte mit phasenabhängiger Klick-Stimulation die Amplitude der langsamen Oszillationen, die Dichte der Spindeln und schließlich die Übernachtkonsolidierung bei älteren Menschen (60-84 Jahre) erhöhen.

Der gesamte Aufbau im Versuchslabor ist sehr komplex und aufwendige Verkabelung ist notwendig. Für die praktikable Anwendung müssten Lösungen kreiert werden, die eine Detektion der langsamen Oszillationen mit anschließender Applikation von Klicks ermöglicht, ohne dass ein Versuchsleiter die Stimulation steuert.

Ein weiterer Ansatz für die Weiterentwicklung der „closed-loop“ Stimulation ist zudem die phasenabhängige Stimulation von Spindeln und sharp wave ripple bei Menschen. Die Spindelanregung könnte elektrisch transkraniell erfolgen. Wenn durch die Spindelanregung allein schon eine Gedächtnissteigerung erreicht wird, könnte sich die SWR Stimulation erübrigen. Aber besonders die SWR scheinen laut den neusten Erkenntnissen besonders relevant für das wiederholte Reaktivieren (replay) der Gedächtnisspuren zu sein. Außerdem kommen sie auch in ruhiger Wachheit vor. Da Versuche an Nagern (Maingret et al., 2016) schon Erfolge zeigten, werden als nächstes Messungen an Menschen von Interesse sein. Hierbei kann man die Anwendung über den Schlaf hinaus auch auf die ruhigen Wachphasen nach einer Lernphase erweitern. Allerdings sind die Studien bei Menschen größtenteils auf nicht-invasive transkranielle Hirnstimulationen begrenzt. Daher werden aktuell neue Stimulationstechniken geschaffen, um vor allem die Zusammenhänge der neuronalen Reaktivierung zu reproduzieren. Die optogenetische Stimulation stellt sich derzeit als relativ neue und vielversprechende Möglichkeit heraus. Diese Methode ist aber derzeit auf die Anwendung auf Versuchstieren beschränkt (Santoro und Frankland, 2014; Josselyn et al., 2015).

Weitere Möglichkeiten der Stimulation

Neben akustischer Stimulation, die ja auch als störend empfunden werden kann, könnten auch Versuche mittels vestibulärer Stimulation erfolgen¹⁷. Offensichtlich fördert die Triggerung des Gleichgewichtsorgans das Einschlafen. Die Erfahrung zeigt zum einen, dass Babys gut in den Schlaf geschaukelt werden. Zum anderen kann Schaukeln in Hängematten das Einschlafen induzieren (Woodward et al., 1990). Dieses Phänomen wurde in einer Studie reproduziert, in der bilaterale elektrische Stimulation des Vestibularapparats die Einschlaflatenz verkürzte (Krystal et al., 2010). Es wurde schon gezeigt, dass vestibuläre oder verallgemeinert propriozeptive Stimulation die SWA erhöht. Dieser Effekt bedeutet wiederum, dass der Mechanismus vestibuläre und somatosensorische Projektionen in die *Formatio reticularis*, den Thalamus und Hypothalamus beinhaltet und daher vermehrte synchronisierte Aktivität in den thalamokortikalen Netzwerken hervorrufen könnte (Bayer et al., 2011). Es könnten sich Versuche anschließen, in denen durch die vestibuläre Stimulation gezielt eine Steigerung der SWA und vermehrte Synchronisierung von langsamen Oszillationen mit den thalamischen Spindeln provoziert werden. Auch hierbei ließen sich Auswirkungen auf die Konsolidierung messen. Es wäre auch interessant, ob dieses Modell unterschiedliche Ergebnisse in einem closed- oder open-loop Vorgang erreicht.

Es gibt auch Möglichkeiten über Verhaltensweisen am Tag (Meditation oder Körpererwärmung), um die SWA zu steigern (Wilckens et al., 2018). Größere Studien über die Gedächtniseffekte sind noch nicht hierzu erfolgt, erscheinen aber interessant, da sie keinen großen technischen Aufwand bedeuten.

¹⁷ Andere Sinnesmodalitäten wurden auch schon als Stimulationsreize getestet. Bei Ratten wurde bewiesen, dass olfaktorische Stimulation langsame Oszillationen induzieren kann (Fontanini et al., 2003; Fontanini und Bower, 2006). Ratten haben ein gut ausgebildetes Riechorgan und Gerüche haben ein hohes Warnpotential für diese Lebewesen. Auf den Menschen hat dieser sensorische Reiz jedoch keinen vergleichbaren Effekt (Tononi et al., 2010).

5 Zusammenfassung

Die neuronalen Erregungsmuster langsame Oszillationen (0,5–1 Hz), langsame (9–12 Hz) und schnelle (12–15 Hz) Schlafspindeln und hippocampale Oszillationen (80–100 Hz) tragen vermutlich zur Gedächtniskonsolidierung im Schlaf bei. Akustische Reize während des Tiefschlafs können die oszillierenden Hirnrhythmen verstärken. In einer Vorstudie wurden während der ersten Nachthälfte Klicks phasenabhängig in die depolarisierende Halbwelle der langsamen Oszillation appliziert (sogenanntes „closed-loop“ Modell) und durch Steigerung der langsamen Oszillationen die deklarative Gedächtnisleistung verbessert. In vorliegender Studie wird untersucht, ob rhythmische akustische Stimulation im Tiefschlaf auch phasenunabhängig langsame Oszillationen triggern und die Gedächtniskonsolidierung fördern kann (sogenanntes „open-loop“ Modell). Außerdem wird der Stimulationseffekt auf die langsamen und schnellen Spindeln untersucht. Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse aus vorangegangenen Studien werden auch interindividuelle Einflussfaktoren betrachtet und Korrelationen zwischen kognitiven Parametern und der EEG-Leistung erstellt. 21 gesunde Proband/-innen nahmen an der randomisierten, einfach-blinden, placebokontrollierten Studie teil. Jeweils vor und nach der Versuchsnacht fand das Lernen bzw. die Abfrage des Gedächtnistests statt. Zum Vergleich gab es psychometrische und kognitive Kontrolltests. Die akustische Stimulation erfolgte im N3 während der ersten Nachthälfte. Mittels Polysomnografie und 21-Kanal-EEG-Ableitung wurden die Daten für die Schlafstadienanalyse erhoben und das EEG ausgewertet. Das Hauptergebnis ist, dass sich die deklarative Gedächtnisleistung in diesem Versuchsaufbau nicht im Vergleich zur Kontrollnacht verbesserte. Die Spektralleistung der langsamen Oszillationen nahm während der Stimulationsperiode signifikant zu ($p < 0,05$), wohingegen sich die Leistung der schnellen und langsamen Spindeln während der Stimulationsperiode signifikant ($p < 0,05$) reduzierte. Die Gedächtniskonsolidierung scheint von einer exakten zeitlichen Kopplung von langsamen Oszillationen und Spindeln abhängig zu sein. Für die Zukunft sollte daher die phasenabhängige Stimulation weiter optimiert und auf Patientengruppen angewendet werden. Darüber hinaus sollten interindividuelle Eigenschaften berücksichtigt werden, um eine erfolgreiche Stimulation und somit Gedächtnissteigerung zu erreichen. Im weiteren Fokus der Forschung steht aufgrund der uneinheitlichen Studienergebnisse weiterhin die Grundlagenforschung. Denn trotz vieler Bemühungen ist die Funktion des Schlafs, die Bedeutung der Hirnrhythmen auf die Gedächtnisbildung noch nicht vollständig geklärt.

6 Literaturverzeichnis

- Achermann, P. und Borbély, A. A. (1997) Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience* 81(1): 213–222.
- Achermann, P. und Bersagliere, A. (2010) Sleep homeostasis and slow oscillations in the human sleep EEG. *Proc. Biosignal, Berlin, Ger.*
- Aeschbach, D., Cutler, A. J. und Ronda, J. M. (2008) A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. *J. Neurosci.* 28(11): 2766–2772.
- Amzica, F. und Steriade, M. (1997a) The K-complex: its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology.* 49(4): 952–959.
- Amzica, F. und Steriade, M. (1997b) Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience* 82(3): 671–686.
- Amzica, F. und Steriade, M. (1998) Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 107(2): 69–83.
- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J. und Mölle, M. (2013) Napping to renew learning capacity: Enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *Eur. J. Neurosci.* 37(7): 1142–1151.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. und Lange, K. (2000) Regensburger Wortflüssigkeitstest. Hogrefe-Verlag, Göttingen.
- Astori, S., Wimmer, R. D., Prosser, H. M., Corti, C., Corsi, M., Liaudet, N., Volterra, A., Franken, P., Adelman, J. P. und Lüthi, A. (2011) The CaV3.3 calcium channel is the major sleep spindle pacemaker in thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108: 13823–13828.
- Astori, S., Wimmer, R. D. und Lüthi, A. (2013) Manipulating sleep spindles—expanding views on sleep, memory, and disease. *Trends Neurosci.* 36: 738–748.
- Baddeley, A. D. und Hitch, G. (1974) Working memory. *Psychol. Learn. Motiv. - Adv. Res. Theory* 8: 47–89.
- Baddeley, A. (2003) Working memory: looking back and looking forward: Abstract : *Nat. Rev. Neurosci.* 4(10): 829–39.
- Bastien, C. und Campbell, K. (1992) The evoked K-complex: All-or-none phenomenon? *Sleep* 15(3): 236–245.
- Bastien, C. und Campbell, K. (1994) Effects of rate of tone-pip stimulation on the evoked K-Complex. *J. Sleep Res.* 3(2): 65–72.
- Bäumler, G. (1974) Lern- und Gedächtnistest LGT-3, Hogrefe-Verlag, Göttingen.

- Bayer, L., Constantinescu, I., Perrig, S., Vienne, J., Vidal, P. P., Mühlethaler, M. und Schwartz, S. (2011) Rocking synchronizes brain waves during a short nap. *Curr. Biol.* 21: 461–462.
- Bazhenov, M., Timofeev, I., Steriade, M. und Sejnowski, T. J. (2002) Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated states. *J. Neurosci.* 22(19): 8691–8704.
- Bellesi, M., Riedner, B. A., Garcia-Molina, G. N., Cirelli, C. und Tononi, G. (2014) Enhancement of sleep slow waves: Underlying mechanisms and practical consequences. *Front. Syst. Neurosci.* 8: 208.
- Berryhill, M. E. (2014) Hits and misses: leveraging tDCS to advance cognitive research. *Front. Psychol.* 5: 1–12.
- Bliss, T. und Lomo, T. (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232(2): 331–56.
- Bliss, T. V. P. und Collingridge, G. L. (1993) A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361: 31–39.
- Bonjean, M., Baker, T., Lemieux, M., Timofeev, I., Sejnowski, T. und Bazhenov, M. (2011) Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *J. Neurosci.* 31: 9124.
- Born, J. und Wilhelm, I. (2012) System consolidation of memory during sleep. *Psychol. Res.* 76: 192–203.
- Buzsáki, G. (1989) Two-stage model of memory trace formation: A role for ‘noisy’ brain states. *Neuroscience* 31(3): 551–570.
- Buzsáki, G. (2015) Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 25: 1073–1188.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Stickgold, R., Kahana, M. J., Madsen, J. R. und Kocsis, B. (2003) Sleep-Dependent θ Oscillations in the Human Hippocampus and Neocortex. *J. Neurosci.* 23(34): 10897–903.
- Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., Devinsky, O., Kuzniecky, R., Doyle, W., Madsen, J. R., Bromfield, E., Eross, L., Halász, P., Karmos, G., Csercsa, R., Wittner, L. und Ulbert, I. (2009) The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science* 324(5930): 1084–7.
- Clemens, Z., Fabó, D. und Halász, P. (2005) Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 132(2): 529–535.

- Clemens, Z., Fabó, D. und Halász, P. (2006) Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci. Lett.* 403(1–2): 52–56.
- Clemens, Z., Mölle, M., Eross, L., Barsi, P., Halász, P. und Born, J. (2007) Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain* 130(11): 2868–78.
- Colrain, I. M. (2005) The K-complex: A 7-decade history. *Sleep* 28(2): 255–273.
- Cox, R., Hofman, W. F. und Talamini, L. M. (2012) Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific. *Learn. Mem.* 19(7): 264–7.
- Cox, R., Schapiro, A. C., Manoach, D. S. und Stickgold, R. (2017) Individual differences in frequency and topography of slow and fast sleep spindles. *Front. Hum. Neurosci.* 11: 1–22.
- Cox, R., Mylonas, D. S., Manoach, D. S. und Stickgold, R. (2018) Large-scale structure and individual fingerprints of locally coupled sleep oscillations. *Sleep* 41: 1–15.
- Crunelli, V. und Hughes, S. W. (2010) The slow (1 Hz) rhythm of non-REM sleep: A dialogue between three cardinal oscillators. *Nat. Neurosci.* 13: 9–17.
- De Gennaro, L., Ferrara, M. und Bertini, M. (2000) The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: Is it the ‘forerunner’ of delta waves? *Neurosci. Lett.* 291(1): 41–3.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Vecchio, F., Curcio, G. und Bertini, M. (2005) An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *Neuroimage* 26(1): 114–22.
- De Gennaro, L., Marzano, C., Fratello, F., Moroni, F., Pellicciari, M. C., Ferlazzo, F., Costa S., Couvourdjian, A., Curcio, G., Sforza, E., Malafosse, A., Finelli, L. A., Pasqualetti, P., Ferrara, M., Bertini, M. und Rossini, P. A. (2008) The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: A twin study. *Ann. Neurol.* 64(4): 455–60.
- Destexhe, A., Hughes, S. W., Rudolph, M. und Crunelli, V. (2007) Are corticothalamic ‘up’ states fragments of wakefulness? *Trends Neurosci.* 30(7): 334–342.
- Diba, K. und Buzsáki, G. (2007) Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat. Neurosci.* 10(10): 1241–1242.
- Diekelmann, S. und Born, J. (2010) The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* 11: 114–126.
- Dinges, D. F. und Powell, J. W. (1985) Microcomputer analyses of performance on a sustained operations. *Behav. Res. Methods.* 17: 652–655.

- Dudai, Y. (2004) The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annu. Rev. Psychol.* 55: 51–86.
- Eggert, T., Dorn H., Sauter, C., Nitsche, M. A., Bajbouj, M. und Danker-Hopfe, H. (2013) No effects of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (tDCS) on sleep-dependent memory consolidation in healthy elderly subjects. *Brain Stimul.* 6(6): 938–45.
- Eschenko, O., Mölle, M., Born, J. und Sara, S. J. (2006) Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *J. Neurosci.* 26(50): 12914–12920.
- Fischer, S. und Born, J. (2009) Anticipated Reward Enhances Offline Learning During Sleep. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 35(6): 1586–93.
- Fogel, S. M. und Smith, C. T. (2006) Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J. Sleep Res.* 15(3):250–255.
- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A. und Smith, C. T. (2007) Sleep spindles and learning potential. *Behav. Neurosci.* 121: 1–10.
- Fogel, S. M. und Smith, C. T. (2011) The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* (35): 1154–1165.
- Fontanini, A., Spano, P. F. und Bower, J. M. (2003) Ketamine-xylazine-induced slow (<1.5 Hz) oscillations in the rat piriform (olfactory) cortex are functionally correlated with respiration. *J. Neurosci.* 23: 7993–8001.
- Fontanini, A. und Bower, J. M. (2006) Slow-waves in the olfactory system: an olfactory perspective on cortical rhythms. *Trends Neurosci.* 29: 429–437.
- Frankland, P. W. und Bontempi, B. (2005) The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 6: 119–130.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K. und Born, J. (2002) Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci.* 22(15): 6830–6834.
- Göder, R., Aldenhoff, J. B., Boigs, M., Braun, S., Koch, J. und Fritzer, G. (2006) Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 18(4): 529–35.
- Görtelmeyer, R. (2011) SF-A/R und SF-B/R - Schlafragebogen A und B - Revidierte Fassung. Psyndex Tests Info. Hogrefe-Verlag, Göttingen.
- Halász, P. (1993) Arousals without awakening-Dynamic aspect of sleep. *Physiol. Behav.* 54(4): 795–802.
- Hanlon, E. C., Faraguna, U., Vyazovskiy, V. V., Tononi, G. und Cirelli, C. (2009) Effects

- of skilled training on sleep slow wave activity and cortical gene expression in the rat. *Sleep* 32(6): 719–729.
- Hashemi, N. S., Dehnavi, F., Moghimi, S. und Ghorbani, M. (2019) Slow spindles are associated with cortical high frequency activity. *Neuroimage* 189:71–84.
- Hebb, D. O. (1949) *The Organization of Behavior: A Neurophysiological Theory*, Wiley, New York.
- Henin, S., Borges, H., Shankar, A., Sarac, C., Melloni, L., Friedman, D., Flinker, A., Parra, L. C., Buszaki, G., Devinsky O. und Liu, A. (2019). Closed-Loop Acoustic Stimulation Enhances Sleep Oscillations But Not Memory Performance. *eNeuro* 6(6): 0306–19.
- Hiatt, J. F., Floyd, T. C., Katz, P. H. und Feinberg, I. (1985) Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 42: 797–802.
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R. und Dement, W. C. (1973) Quantification of Sleepiness: A New Approach. *Psychophysiology* 10(4):431–6.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. und Tononi, G. (2004) Local sleep and learning. *Nature* 430:78–81.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., Riedner, B. R., Peterson, M. J. und Tononi, G. (2006) Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat. Neurosci.* 9(9):1169–76.
- Hung, C.-S., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Riedner, B., Ghilardi, F., Cirelli, C. und Tononi, G. (2013) Local Experience-Dependent Changes in the Wake EEG after Prolonged Wakefulness. *Sleep* 36(1):59–72.
- Hutchison, I. C. und Rathore, S. (2015) The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Front. Psychol.* 6:1439.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. und Quan, S. F. (2007) *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. 1st ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL.
- Jensen, O. und Colgin, L. L. (2007) Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn. Sci.* 11(7): 267–269.
- Ji, D. und Wilson, M. A. (2007) Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat. Neurosci.* 10(1): 100–107.
- Jiang, X., Gonzalez-Martinez, J. und Halgren, E. (2019) Coordination of Human Hippocampal Sharpwave Ripples during NREM Sleep with Cortical Theta Bursts,

- Spindles, Downstates, and Upstates. *J. Neurosci.* 39(44): 8744–8761.
- Josselyn, S. A., Köhler, S. und Frankland, P. W. (2015) Finding the engram. *Nat. Rev. Neurosci.* 16: 521–53.
- Kandel, A. und Buzsáki, G. (1997) Cellular-synaptic generation of sleep spindles, spike-and-wave discharges, and evoked thalamocortical responses in the neocortex of the rat. *J. Neurosci.* 17: 6783–6797.
- Kemp, N. und Bashir, Z. I. (2001) Long-term depression: A cascade of induction and expression mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 65(4): 339–365.
- Keshavan, M. S., Reynolds, C. F., Miewald, M. J, Montrose, D. M., Sweeney, J. A., Vasko, R. C. und Kupfer, D. J. (1998) Delta sleep deficits in schizophrenia: Evidence from automated analyses of sleep data. *Arch. Gen. Psychiatry* 55: 443–448.
- Kim, J., Gulati, T. und Ganguly, K. (2019) Competing Roles of Slow Oscillations and Delta Waves in Memory Consolidation versus Forgetting. *Cell* 179(2): 514–526.
- Koo, P. C., Mölle, M. und Marshall, L. (2018) Efficacy of slow oscillatory-transcranial direct current stimulation on EEG and memory – contribution of an inter-individual factor. *Eur. J. Neurosci.* 47: 812–823.
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C. W. und Tausch, A. (1996) Untersuchung mit einer deutschen Form der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). *Diagnostica* 42: 139–156.
- Krystal, A. D., Zammit, G. K., Wyatt, J. K., Quan, S. F., Edinger, J. D., White, D. P., et al. (2010) The effect of vestibular stimulation in a four-hour sleep phase advance model of transient insomnia. *J. Clin. Sleep Med.* 6: 315–321.
- Kuriyama, K., Stickgold, R. und Walker, M. P. (2004) Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learn. Mem.* 11: 705–713.
- Langille J. J. (2019) Human REM Sleep Delta Waves and the Blurring Distinction between NREM and REM Sleep. *J. Neurosci.* 39(27): 5244–5246.
- Landsness, E. C., Crupi, D., Hulse, B. K., Peterson, M. J., Huber, R., Ansari, H., Coen, M., Cirelli, C., Benca, R. M., Ghilardi, M. F. und Tononi, G. (2009) Sleep-dependent improvement in visuomotor learning: A causal role for slow waves. *Sleep* 32: 1273–84.
- Lee, J., Song, K., Lee, K., Hong, J., Lee, H. Chae, S., Cheong, E und Shin, H. S. (2013) Sleep spindles are generated in the absence of T-type calcium channel-mediated low-threshold burst firing of thalamocortical neurons.

- Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110: 20266–20271.
- Llinás, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E. und Mitra, P. P. (1999) Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96(26): 15222–7.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. und Hobart, G. A. (1938) Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. *J. Neurophysiol.* 1: 413–430.
- Lubenov, E. V. und Siapas, A. G. (2008) Decoupling through Synchrony in Neuronal Circuits with Propagation Delays. *Neuron* 58: 118–131.
- Luczak, A., Barthó, P., Marguet, S. L., Buzsáki, G. und Harris, K. D. (2007) Sequential structure of neocortical spontaneous activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104(1): 347–352.
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V. und Froehlich, F. (2016) Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Curr. Biol.* 26(16): 2127–2136.
- Lüthi, A. und McCormick, D. A. (1998) Periodicity of thalamic synchronized oscillations: The role of Ca²⁺-mediated upregulation of I(h). *Neuron* 20(3): 553–563.
- Lynch, G. S., Dunwiddie, T. und Gribkoff, V. (1977) Heterosynaptic depression: A postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature* 266: 737–739.
- Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutierre, M. und Zugaro, M. (2016) Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat. Neurosci.* (19): 959–964.
- Malenka, R. C. und Nicoll, R. A. (1999) Long-term potentiation - A decade of progress? *Science* 285(5435): 1870–4.
- Manzar, M. D., Rajput M. M., Zannat W., Pandi-Perumal S. R., BaHammam A. S. und Hussain M. E. (2016) Spontaneous K-complex density in slow-wave sleep. *PLoS One* 11(3).
- Marshall, L., Mölle, M., Hallschmid, M. und Born, J. (2004) Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J. Neurosci.* 24(44): 9985–9992.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M. und Born, J. (2006) Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444(7119): 610–613.

- Marshall, L., Cross, N., Binder, S., und Dang-Vu, T. T (2019) Brain Rhythms During Sleep and Memory Consolidation: Neurobiological Insights. *Physiology* 35(1): 4–15.
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S. und Tononi, G. (2004) The SSO as a Traveling Wave. *J. Neurosci.* 24: 6862–6870.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Esser, S. K., Riedner, B. A., Huber, R. und Murphy, M. (2007) Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104: 8496–8501.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L. und O'Reilly, R. C. (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.* 102(3): 419–457.
- Mölle, M., Marshall, L., Lutzenberger, W., Pietrowsky, R., Fehm, H. L. und Born, J. (1996) Enhanced dynamic complexity in the human EEG during creative thinking. *Neurosci. Lett.* 208:61–64.
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S. und Born, J. (2002) Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J. Neurosci.* 22(24):10941–10947.
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S. und Born, J. (2004) Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101(38): 13963–8.
- Mölle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S. J. und Born, J. (2009) The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur. J. Neurosci.* 29(5): 1071–1081.
- Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L. und Born, J. (2011) Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep* 34(10): 1411–1421.
- Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurkó, A., Csicsvari, J. und Buzsáki, G. (1999) Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J. Neurosci.* 19: 9497–9507.
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L. und Moscovitch, M. (2000) Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus* 10(4): 352–368.
- Ngo, H. V. V., Claussen, J. C., Born, J. und Mölle, M. (2013a) Induction of slow

- oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *J. Sleep Res.* 22: 22–31.
- Ngo, H. V. V., Martinetz, T., Born, J. und Mölle, M. (2013b) Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron* 78(3): 545–553.
- Ngo, H. V. V., Miedema, A., Faude, I., Martinetz, T., Mölle, M. und Born, J. (2015) Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation—A self-limiting process. *J. Neurosci.* 35: 6630–6638.
- Ngo, H. V. V. und Born, J. (2019) Sleep and the Balance between Memory and Forgetting. *Cell* 179(2): 289–291.
- Niiyama, Y., Satoh, N., Kutsuzawa, O. und Hishikawa, Y. (1996) Electrophysiological evidence suggesting that sensory stimuli of unknown origin induce spontaneous K-complexes. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 98: 394–400.
- Niknazar, M., Krishnan, G. P., Bazhenov, M. und Mednick, S. C. (2015) Coupling of thalamocortical sleep oscillations are important for memory consolidation in humans. *PLoS One* 10(12): e0144720.
- Novitskaya, Y., Sara, S. J., Logothetis, N. K. und Eschenko, O. (2016) Ripple-triggered stimulation of the locus coeruleus during post-learning sleep disrupts ripple/spindle coupling and impairs memory consolidation. *Learn. Mem.* 23: 238–248.
- Núñez, A., CurróDossi, R., Contreras, D. und Steriade, M. (1992) Intracellular evidence for incompatibility between spindle and delta oscillations in thalamocortical neurons of cat. *Neuroscience* 48(1): 75–85.
- O’Keefe, J. und Dostrovsky, J. (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34: 171–175.
- Ong, J. L., Lo, J. C., Chee, N. I., Santostasi, G., Paller, K. A., Zee, P. C. und Chee, M. W. (2016) Effects of phase-locked acoustic stimulation during a nap on EEG spectra and declarative memory consolidation. *Sleep Med.* 20: 88–97.
- Ong, J. L., Patanaik, A., Chee, N. I. Y. N., Lee, X. K., Poh, J. H. und Chee, M. W. L. (2018) Auditory stimulation of sleep slow oscillations modulates subsequent memory encoding through altered hippocampal function. *Sleep* 41(5): 1–11.
- Papalambros, N. A., Santostasi, G., Malkani R. G., Braun, R., Weintraub S., Paller, K. A. und Zee, P. C. (2017) Acoustic enhancement of sleep slow oscillations and concomitant memory improvement in older adults. *Front. Hum. Neurosci.* 11: 109.
- Pavlidis, C. und Winson, J. (1989) Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci.* 9: 2907–2918.

- Plihal, W. und Born, J. (1997) Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory *J. Cogn. Neurosci.* 9(4): 534–547.
- Plihal, W. und Born, J. (1999) Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36(5): 571–82.
- Porkka-Heiskanen, T. und Kalinchuk, A. V. (2011) Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Med. Rev.* 15(2): 123–35.
- Rasch, B. und Born, J. (2013) About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.* 93: 681–766.
- Rechtschaffen, A., und Kales, A. (Hrsg) (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.
- Riedner, B. A., Bellesi, M., Hulse, B. K., Santostasi, G., Ferrarelli, F. und Cirelli, C. (2012) Enhancing slow waves using acoustic stimuli. *Society for Neuroscience Meeting* 902:08.
- Rosanova, M. und Ulrich, D. (2005) Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J. Neurosci.* 25(41): 9398–9405.
- Roth, M., Shaw, J. und Green, J. (1956) The form, voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 8: 385–402.
- Sahlem, G. L., Badran, B. W., Halford, J. J., Williams, N. R., Korte, J. E., Leslie, K., Strachan, M., Breedlove, J. L., Runion, J., Bachman, D. L., Uhde, T. W., Borckhardt, J. J. und George, M. S. (2015) Oscillating square wave transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered during slow wave sleep does not improve declarative memory more than sham: A randomized sham controlled crossover study. *Brain Stimul.* 8(3): 528–34.
- Santoro, A. und Frankland, P. W. (2014) Chasing the Trace. *Neuron* 84:243–246.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klosch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B. und Zeitlhofer, J. (2004) Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep* 27: 1479–1485.
- Seibt, J., Richard, C. J., Sigl-Glöckner, J., Takahashi, N., Kaplan, D. I., Doron, G., de Limoges, D., Bocklisch, C und Larkum, M. E (2017) Cortical dendritic activity correlates with spindle-rich oscillations during sleep in rodents. *Nat. Commun.* 8: 684.
- Sejnowski, T. J. und Destexhe, A. (2000) Why do we sleep? *Brain Res.* 886(1–2): 208–223.

- Sheroziya, M. und Timofeev, I. (2014) Global intracellular slow-wave dynamics of the thalamocortical system. *J. Neurosci.* 34: 8875–8893.
- Siapas, A. G. und Wilson, M. A. (1998) Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 21(5): 1123–1128.
- Squire, L. R. und Zola-Morgan, S. (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science* 253(5026): 1380–1386.
- Squire, L. R. und McKee, R. D. (1993) Declarative and nondeclarative memory in opposition: When prior events influence amnesic patients more than normal subjects. *Mem. Cognit.* 21(4): 424–430.
- Staresina, B. P., Bergman, T. O., Bonnefond, M., Van der Meij, R., Jensen O., Deuker, L., Elger, C. E., Axmacher, N. und Fell, J. (2015) Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nat. Neurosci.* 18(11): 1679–1686.
- Steriade, M., McCormick, D. A. und Sejnowski, T. J. (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262(5134): 679–685.
- Steriade, M. (2003) The corticothalamic system in sleep. *Front. Biosci.* 8: d878–899.
- Steriade, M. (2006) Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137(4): 1087–1106.
- Timofeev, I., Bazhenov, M., Sejnowski, T. J. und Steriade, M. (2001) Contribution of intrinsic and synaptic factors in the desynchronization of thalamic oscillatory activity. *Thalamus Relat. Syst.* 1(01): 53–69.
- Timofeev, I. und Bazhenov, M. (2005) Mechanisms and biological role of thalamocortical oscillations. In: Columbus, F. (Hrsg.) *Trends in Chronobiology Research*, 1–47 (Nova Science Publishers, Inc.).
- Timofeev, I., Bazhenov, M., Seigneur, J. und Sejnowski, T. J. (2012) Neuronal synchronization and thalamocortical rhythms in sleep, wake and epilepsy. In: Noebels, J. L., Avoli, M., Rogawski, M. A. , Olsen, R. W. and Delgado-Escueta A. V. (Hrsg.) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4. Ausgabe, Maryland, Bethesda, National Center for Biotechnology Information (US).
- Tobler, I. und Borbély, A. A. (1986) Sleep EEG in the rat as a function of prior waking. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 64(1):74–76.
- Tononi, G. und Cirelli, C. (2003) Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Res. Bull.* 62(2): 49–62.
- Tononi, G. und Cirelli, C. (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med.*

- Rev.* 10(1):49–62.
- Tononi, G., Riedner, B. A., Hulse, B. K., Ferrarelli, F. und Sarasso, S. (2010) Enhancing sleep slow waves with natural stimuli. *Medicamundi* 54: 73–79.
- Tononi, G. und Cirelli, C. (2014) Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron* 81(1): 12–34.
- Trepel, M. (2008) Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 4. Auflage. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München und Jena.
- Tulving, E. (1972) Chapter 10: Episodic and semantic memory. In: Tulving, E. und Donaldson, W. (Hrsg), *Organisation of memory*, New York: Academic Press, S. 381–402.
- Ujma, P. P., Gombos, F., Genzel, L., Konrad, B. N., Simor, P., Steiger, A., Dresler, M. und Bódizs, R. (2015) A comparison of two sleep spindle detection methods based on all night averages: Individually adjusted vs. fixed frequencies. *Front. Hum. Neurosci.* 9: 52.
- Ujma, P. P. (2018) Sleep spindles and general cognitive ability – A meta-analysis. *Sleep Spindl. & Cortical Up States* 1–17.
- Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., Van Someren, E. J. W. (2009) Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat. Neurosci.* 12: 122–123.
- Vyazovskiy, V. V. und Tobler, I. (2008) Handedness leads to interhemispheric EEG asymmetry during sleep in the rat. *J. Neurophysiol.* 99: 969–975.
- Wagner, U., Gais, S. und Born, J. (2001) Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn. Mem.* 8(2): 112–119.
- Walter, W. G. (1953) *The Living Brain*. New York: Norton and Company.
- Watson, D., Clark, L. A. und Tellegen, A. (1988) Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales. *J. Pers. Soc. Psychol.* 54: 1063–1070.
- Wechsler, D. (1997) Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition and Wechsler Memory Scale–Third Edition technical manual. *TX, Psychol. Corp.*, San Antonio.
- Weigenand, A., Mölle, M., Werner, F., Martinetz, T. und Marshall, L. (2016) Timing matters: open-loop stimulation does not improve overnight consolidation of word pairs in humans. *Eur. J. Neurosci.* 44(6): 2357–2368.

- Westerberg, C. E., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Marshall, L., Zee, P. C. und Paller, K. A. (2015) Memory improvement via slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults. *Neurobiol. Aging* 36(9): 2577–2586.
- Wilckens, K. A., Ferrarelli, F., Walker, M. P. und Buysse, D. J. (2018) Slow-Wave Activity Enhancement to Improve Cognition. *Trends Neurosci.* 41: 470–482.
- Willshaw, D. J., Dayan, P. und Morris, R. G. (2015) Memory, modelling and Marr: A commentary on Marr (1971) ‘Simple memory: A theory of archicortex’. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 370(1666).
- Wilson, M. A. und McNaughton, B. L. (1994) Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265(5172): 676–679.
- Woodward, S., Tauber, E. S., Spielmann, A. J., und Thorpy, M. J. (1990) Effects of otolithic vestibular stimulation on sleep. *Sleep* 13: 533–537.
- Ylinen, A., Bragin, A., Nádasdy, Z., Jandó, G., Szabó, I., Sik, A. und Buszáki, G. (1995) Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 hz) in the intact hippocampus: Network and intracellular mechanisms. *J. Neurosci.* (1)1:30–46.
- Yu, Y. Q., Xiong, Y., Chan, Y. S. und He, J. (2004) In vivo intracellular responses of the medial geniculate neurones to acoustic stimuli in anaesthetized guinea pigs. *J. Physiol.* 560: 191–205.
- Zhang, Y. und Gruber, R. (2019) Can slow-wave sleep enhancement improve memory? A review of current approaches and cognitive outcomes. *Yale J. Biol. Med.* 92: 63–80.
- Zola-Morgan, S. M. und Squire, L. R. (1990) The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 250(4978): 288–290.

Internetquellen

www.gehirnlernen.de, Stichwort: ‚Explizites Lernen‘, Stand 07.09.2019

www.spektrum.de, Lexikon der Psychologie, Stichwort: ‚Divergentes Denken‘. Stand 07.09.2019

www.lexikon.stangl.eu/5891/arousal/, Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik, verwendete Literatur: Stangl, W. (2019). Stichwort: ‚*Arousal*‘. Stand 15.12.2019

www.lexikon.stangl.eu/54/interferenz/, Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik, verwendete Literatur: Stangl, W. (2019). Stichwort: ‚*Interferenz*‘. aus: Städtler, T. (2003) aus: Lexikon der Psychologie. Stuttgart: Alfred Kröner Verlag. Stand 13.12.2019

www.pschyrembel.de, Online Lexikon für Medizin, Stichwort: ‚Locus caeruleus‘, Stand 26.06.2020

https://ec.europa.eu/research/health/pdf/biomarkers-for-patient-stratification_en.pdf: Stratification biomarkers in personalised medicine, Bericht European Commission, DG Research – Brussels, 10-11 June, 2010, Stand 29.07.2020

7 Anhang

7.1 Ergänzungen zur Einleitung

7.1.1 Modell der aktiven Systemkonsolidierung

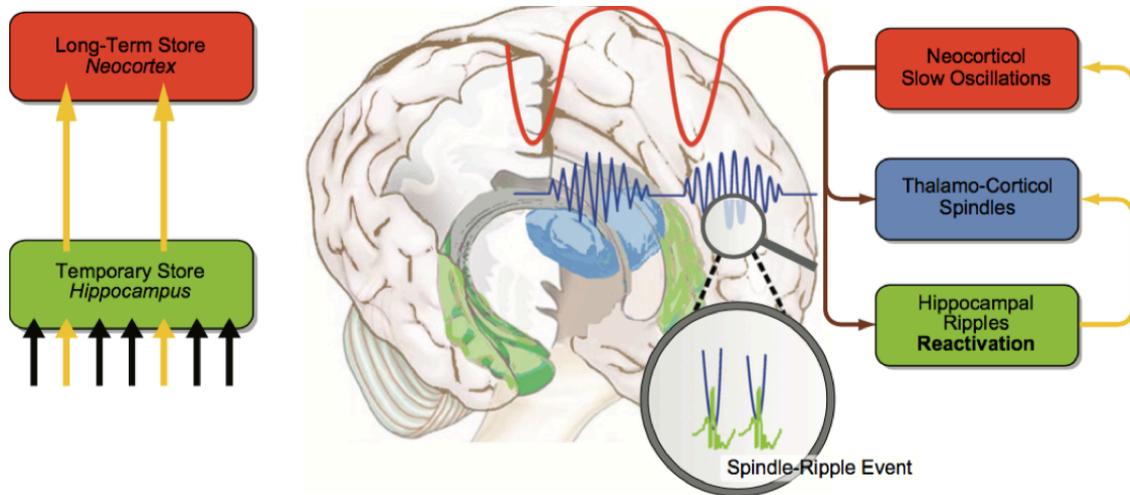


Abbildung 12 Modell der aktiven Systemkonsolidierung während des Schlafs. (Links) Während des Tiefschlafs werden encodierte Informationen aus dem vorübergehenden hippocampalen Speicher nach wiederholter Reaktivierung im Neokortex (Langzeitspeicher) gefestigt. (Mitte/Rechts) Die Konsolidierung beruht auf einem Dialog zwischen Neokortex und Hippokampus unter Kontrolle der SOs (rot). Im depolarisierenden Upstate werden sharp wave ripples (grün) und thalamo-kortikale Spindeln (blau) angeregt. Vergrößert stellt sich dar, dass ein SWR-Ereignis in eine Zacke der Spindel fällt. Aus Born und Wilhelm, 2012.

7.1.2 Sharp wave ripple (SWR)

Rippel sind 30–200 ms dauernde hochfrequente Oszillationen (bei Ratten 200 Hz, bei Menschen 80–100 Hz) und kommen in Ruhezuständen oder während des NREM-Schlafs in den Zellen der CA1 Region des Hippokampus vor (Ylinen et al., 1995; Clemens et al., 2007; Buzsáki, 2015). Die Rippelaktivität wird zumeist von einer hochamplitudigen sogenannter sharp wave (engl., Sägezahnwelle) überlagert, so dass dieses Ereignis als sharp wave ripple Komplex (SWR) bezeichnet wird. Diese hippocampale Aktivität wird vermutlich durch die Phasen der SOs und Spindeln angetrieben. Anhand intrakranieller Aufzeichnungen bei Menschen durch Staresina et al. (2015) wird am ehesten folgender Zusammenhang vermutet: Die Rippel ereignen sich während der Spindeln, da nach Spindelbeginn die Rippel folgen und dann hauptsächlich in der Spindelmitte auftreten (Staresina et al., 2015).

7.1.3 Interaktion der oszillierenden Hirnrhythmen

Die Oszillationen bestimmen die Reaktivierung und Verteilung der hippokampo-neokortikalen Gedächtnisspuren während des NREM-Schlafs. Unter Kontrolle eines niedrigen cholinergen¹⁸ Tonus übernehmen die SOs die führende Rolle. Eine SO breitet sich vom präfrontalen Kortex über den gesamten Neokortex bis zum medialen Temporallappen aus. Während der depolarisierenden, exzitatorischen Phase der SOs werden der Hippokampus und der Thalamus angeregt. Es folgt daraufhin eine Spindel sowie SWR, wobei die SWRs an die Phasen der schnellen Spindeln gekoppelt sind (Siapas und Wilson, 1998; Clemens et al., 2007). Die Spindeln scheinen möglicherweise die wichtigste Rolle zu spielen, da sie fast überall auftreten und in ihren Zacken die SWRs gruppieren (Staresina et al., 2015). Während der SWRs findet die Reaktivierung der encodierten Muster im Hippokampus und präfrontalen Kortex statt. Synaptische Verbindungen in den neokortikalen Neuronen formen und verstärken die Gedächtnisrepräsentation (Frankland und Bontempi, 2005; Diekelmann und Born, 2010). Durch Spindeln wird außerdem ein erhöhter Kalziumeinstrom in die neokortikalen Nervenzellen hervorgerufen, welcher für die lokale synaptische Plastizität wichtig ist (Rosanova und Ulrich, 2005; Astori et al., 2013). So wird letztendlich die Verteilung zum Langzeitspeicher des Neokortex gewährleistet (Ji und Wilson, 2007; Diekelmann und Born, 2010; Born und Wilhelm, 2012).

Staresina et al. (2015) konnte an menschlichen Epilepsie-Patienten mit Hilfe von direkten intrakraniellen EEG-Ableitungen und Cross-Frequency¹⁹ Analyse während natürlichen Schlafs die Kopplung zwischen SOs, Spindeln und SWRs nachweisen.

¹⁸ Acetylcholin ist der wichtigste Neurotransmitter zur Steuerung des thalamo-kortikalen-hippokampalen Systems. In der aktiven Wachphase und im REM-Schlaf ist der Spiegel hoch und ermöglicht den Informationsfluss von Neokortex zu Hippokampus (für Enkodierung und synaptische Plastizität). Im Tiefschlaf ist der Spiegel niedrig und fördert den Informationsfluss von Hippokampus zum Neokortex (für Konsolidierung) (Diekelmann und Born, 2010).

¹⁹ **Cross-Frequency:** Cross-Frequency Coupling bezeichnet verallgemeinert die Interaktion zwischen Oszillationen unterschiedlicher Frequenzen (Jensen und Colgin, 2007).

7.2 Ergänzungen zu Methoden und Material

7.2.1 Ausschlusskriterien

Probanden wurden von der Studie oder der Analyse ausgeschlossen bei:

- weniger als 40 Minuten Tiefschlaf (N3) in der ersten Nachthälfte während der Adaptionnacht (wegen Mindestanzahl zu gebender Stimuli) oder Nacht 1,
- häufigem Aufwachen bei Stimulation,
- einer Einschlafzeit > 1 Stunde,
- ausgedehnten Wachphasen während der Nacht,
- schlechtem biologisch bedingten EEG-Signal,
- Feststellung, dass bei Fragebögen zur Person Falschaussagen gemacht wurden,
- Feststellung, dass der Proband die Versuchsbedingungen (inkl. Terminvereinbarungen) nicht einhält bzw. einhalten kann.

7.2.2 Ethikkommission

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Studie wurde vor Beginn der Studiendurchführung von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen: 13-172, Schreiben vom 21.10.2013).

7.2.3 Akustische Stimulation

Ermittlung der P900

Während der Adaptionnacht wurde die individuelle Latenz (im Folgenden P900) des Versuchsteilnehmers bestimmt. Diese beschreibt den maximalen positiven Ausschlag (Upstate) des EEGs in Folge des Stimulus. Nach zwei Minuten stabilen N3 wurde derselbe Klick wie aus der Versuchsbedingung als einzelnes Geräusch abgespielt. Das Interstimulusintervall zwischen 60 applizierten Klicks betrug 5–9 Sekunden. Mithilfe des Brain Vision Analysers wurde das evozierte Potential über der Fz-Elektrode mit Baseline-Korrektur gemittelt. Das Maximum aus den Werten zwischen 700 und 1100 ms wurde als durchschnittliche Latenz für jedes Individuum berechnet.

7.2.4 Überblick über die Probanden

Tabelle 9 Auflistung aller Probanden, inklusive der 8 Probanden vor Umstellung des PAL, mit Hinweis, ob der Proband/die Probandin in die Studie ein- oder ausgeschlossen wurde.

Proband	<u>Einschluss oder Ausschluss</u>	Proband	<u>Einschluss oder Ausschluss</u>
1	Ausschluss/ PAL unbalanciert/ Abbruch durch ProbandIn, Probleme mit der Haut	19	Eingeschlossen
2	Ausschluss/ PAL unbalanciert/ Unzureichende Schlafdauer in Nacht 1	20	Ausschluss/ Unzureichende Schlafdauer in Adaptionnacht
3	Ausschluss/ PAL unbalanciert	21	Eingeschlossen
4	Eingeschlossen	22	Ausschluss/ Stimulation in Nacht 1 nicht möglich
5	Ausschluss/ PAL unbalanciert	23	Eingeschlossen
6	Ausschluss/ Unzureichende Schlafdauer in Adaptionnacht/ PAL unbalanciert	24	Eingeschlossen
7	Ausschluss/ PAL unbalanciert	25	Eingeschlossen
8	Ausschluss/ Abbruch durch ProbandIn/ PAL unbalanciert	26	Eingeschlossen
9	Eingeschlossen	27	Eingeschlossen
10	Eingeschlossen	28	Eingeschlossen
11	Ausschluss/ Pal unbalanciert	29	Eingeschlossen
12	Ausschluss/ Unzureichende Schlafdauer in Adaptionnacht	30	Eingeschlossen
13	Eingeschlossen	31	Eingeschlossen
14	Eingeschlossen	32	Ausschluss/ Häufiges Aufwachen in Adaptionnacht
15	Eingeschlossen	33	Ausschluss/ Unzureichende Schlafdauer in Nacht 1
16	Eingeschlossen	34	Eingeschlossen
17	Eingeschlossen	35	Eingeschlossen
18	Ausschluss/ Abbruch durch ProbandIn		

7.2.5 Ausbalanciertes Probandenschema

Tabelle 10 Ordnungsnummer und Verteilungsschema für jeden Probanden. Die 6 unterschiedlichen Wortpaarlisten im Paarassoziierten Lerntest (PAL) werden mit den Ziffern eins bis sechs beschriftet und jeweils drei der Listen in einer Versuchsnacht nach untenstehender Reihenfolge angewendet. Die zwei Versionen des DST werden mit eins und zwei beziffert. Im Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) sind die Versionen „Anfangsbuchstabe P und Kategorie Hobby“ (kurz: P-HOB) und „Anfangsbuchstabe M und Kategorie Berufe“ (kurz: M-BER) enthalten. Grün unterlegt sind die Stimulationsnächte und rot unterlegt sind die Scheinstimulationsnächte.

Ordnungsnummer	Proband	Geschlecht	PAL		DST		RWT	
			Nacht 1	Nacht 2	Nacht 1	Nacht 2	Nacht 1	Nacht 2
1	4, 21	w	136	245	1	2	P - HOB	M - BER
2	10	w	245	136	1	2	M - BER	P - HOB
3	19	m	136	245	1	2	M - BER	P - HOB
4	9	m	245	136	1	2	P - HOB	M - BER
5	17	w	631	542	2	1	P - HOB	M - BER
6	28	w	542	631	2	1	M - BER	P - HOB
7	13	m	631	542	2	1	M - BER	P - HOB
8	23	m	542	631	2	1	P - HOB	M - BER
9	15, 31	w	136	245	1	2	P - HOB	M - BER
10	29	w	245	136	1	2	M - BER	P - HOB
11	16	m	136	245	1	2	M - BER	P - HOB
12	24, 35	m	245	136	1	2	P - HOB	M - BER
13	30	w	631	542	2	1	P - HOB	M - BER
14	26	w	542	631	2	1	M - BER	P - HOB
15	25, 34	m	631	542	2	1	M - BER	P - HOB
16	14, 27	m	542	631	2	1	P - HOB	M - BER

7.2.6 Fragebögen

Allgemeiner Fragebogen



Institut für Neuroendokrinologie

Ratzeburger Allee 160, Haus 50.1, 23538 Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein



Allgemeiner Fragebogen: Studie „Rhythmische akustische Stimulation und Schlaf“

Zur Person

Probanden Nr.

Alter/Geburtsdatum: Beruf:

Sofern bekannt habe ich...	wahr	falsch
▪ keine Abnormalitäten im zentralnervösen System (Schlafstörungen, kognitive Störungen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ keine Epilepsie (Krampfleiden).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ niemals einen Krampfanfall gehabt (dazu zählt auch Fieberkrampf im Kindesalter).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ keine Familiengeschichte mit Epilepsie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ früher und jetzt keine Verletzung oder Erkrankung von Gehirn oder Schädel gehabt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ keine psychische oder Geisteskrankheit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ keine Störungen im Hormon- oder Stoffwechselsystem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ keine Störungen im Immunsystem und keine Blutkrankheit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ keine Erkrankung von Herz oder Kreislauf.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ keinen Herzschrittmacher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ keine Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich leide unter keiner anderen Krankheit, die hier nicht erwähnt ist. Falls doch, unter: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin nicht schwanger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme keine Medikamente ein. Bem.: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin Nichtraucher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin <input type="checkbox"/> Rechtshänder <input type="checkbox"/> Linkshänder		
Deutsch ist meine Muttersprache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich arbeite nicht im Schichtdienst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Innerhalb der letzten vier Wochen habe ich einen normalen Schlaf- / Wachrhythmus eingehalten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei Unregelmäßigkeiten, welche? Beginn/Ende der Schlafphase ca. _____ / _____ Uhr.		
Ich schlafe für gewöhnlich nachts durch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls nicht, wie oft wachen sie auf und stehen Sie dann auch auf?		

wahr falsch

Ich halte für gewöhnlich keinen Mittagsschlaf
 Falls doch, von wann bis wann? _____

Ich habe schon bei einer anderen Studie mitgemacht
 Falls ja, erläutern Sie soweit bekannt (Studie, Versuchsleiter, wo und wann)

1. _____
 2. _____

Lübeck, den, Unterschrift:

PANAS

PANAS

Datum: _____ Uhrzeit: _____ Morgen _____

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Empfindungen beschreiben. Lesen Sie jedes Wort und tragen dann in die Skala neben jedem Wort die **Intensität** ein. Sie haben die Möglichkeit zwischen fünf Abstufungen zu wählen.

Geben Sie bitte an, wie Sie sich **gerade jetzt** fühlen.

	Gar nicht	ein bisschen	einigermaßen	erheblich	äußerst
1. aktiv	1	2	3	4	5
2. bekümmert	1	2	3	4	5
3. interessiert	1	2	3	4	5
4. freudig erregt	1	2	3	4	5
5. verärgert	1	2	3	4	5
6. stark	1	2	3	4	5
7. schuldig	1	2	3	4	5
8. erschrocken	1	2	3	4	5
9. feindselig	1	2	3	4	5
10. angeregt	1	2	3	4	5
11. stolz	1	2	3	4	5
12. gereizt	1	2	3	4	5
13. begeistert	1	2	3	4	5
14. beschämt	1	2	3	4	5
15. wach	1	2	3	4	5
16. nervös	1	2	3	4	5
17. entschlossen	1	2	3	4	5
18. aufmerksam	1	2	3	4	5
19. durcheinander	1	2	3	4	5
20. ängstlich	1	2	3	4	5

Stanford-Schläfrigkeits-Skala

Probanden-Nr.:

Datum:

Morgen/Abend

Im folgenden soll der Grad der Schläfrigkeit (wie wach fühlen Sie sich?) erhoben werden:

Kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen an.

Schläfrigkeitsgrad	Punktwert
Ich fühle mich aktiv, lebhaft, aufmerksam oder sehr wach	1
Ich kann konzentriert arbeiten, habe aber kein Leistungshoch	2
Ich fühle mich wach, entspannt und aufnahmefähig aber nicht voll konzentriert	3
Ich fühle mich irgendwie träge	4
Ich fühle mich träge, verlangsamt, und könnte mich hinlegen	5
Ich fühle mich schläfrig, benebelt, kämpfe gegen die Müdigkeit und würde mich lieber hinlegen	6
Ich bin kurz vor dem Einschlafen und habe bereits traumähnliche Gedanken	7
Ich schlafe	8

PAL-Listen, DST

Die PAL-Wörterlisten und der DST erscheinen nicht im Anhang, da sie nicht für die Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden sollen. Diese Tests werden auch in Folgestudien weiterhin durchgeführt und sollen vorher nicht für mögliche Proband/-innen einsehbar sein, da so Studienergebnisse verfälscht würden.

Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)

Datum: _____ Ankunft: _____ Uhr
 Licht aus: _____ Uhr Eingeschlafen: _____ Uhr
 Licht an/Aufgewacht: _____ Uhr

Anleitung:

Die folgenden Fragen beziehen sich darauf, wie Sie in der letzten Nacht geschlafen haben. Kreuzen Sie bitte die Antworten an, die für Sie am ehesten zutreffen. Gehen Sie bei der Beantwortung der Fragen zügig voran und lassen Sie keine Frage aus. Bitte sofort nach dem Aufwachen morgens ausfüllen!

1.) Konnten Sie, nachdem Sie sich schlafen gelegt hatten, gleich einschlafen?

Ja.	
Nein, erst nach 10 min.	
Nein, erst nach 20 min.	
Nein, erst nach 40 min.	
Nein, erst nach 1 Stunde.	
Nein, erst nach mehr als 1 Stunde.	
Ich konnte überhaupt nicht schlafen.	

1.a) Falls Nein, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)

Persönliche / berufliche Probleme	
Geräusche im Zimmer oder von draußen	
Beschäftigung mit Tagesereignissen	
Ungewohnte Schlafumgebung	
Sonstige:	

2.) In der Einschlafphase hat man hin und wieder plötzlich deutliche Bildeindrücke. War dies gestern Abend bei Ihnen so?

Nein	Bin nicht sicher	Ja, sehr deutlich

3.) Hatten Sie während der Einschlafphase Muskelzuckungen in den Armen oder Beinen?

Nein	Leicht	Stark

4.) Sind Sie gestern nach dem Einschlafen nachts wieder aufgewacht?

Nein	1x	2x	3x	>3x

4.a) Falls Ja, welches waren die Gründe? (Mehrfachnennungen möglich)

Persönliche / berufliche Probleme	
Geräusche im Zimmer oder von draußen	
Ich musste zur Toilette	
Ich hatte schlecht geträumt	
Sonstige:	

4.b) Falls Ja, wie lange waren Sie ungefähr wach? (Schätzen Sie bitte.)

1. Aufwachen	Dauer (min):	
2. Aufwachen	Dauer (min):	
3. Aufwachen	Dauer (min):	
4. Aufwachen	Dauer (min):	

5.) Können Sie sich erinnern, ob Sie heute Nacht geträumt haben?

Nein, ich kann mich nicht erinnern geträumt zu haben	
Ja, ich habe geträumt, kann mich aber nicht mehr an den Trauminhalt erinnern.	
Ja, ich habe geträumt und kann mich an den Trauminhalt erinnern.	

5a.) Falls ja, welche Gefühle hatten Sie während des Träumens (Mehrfachnennungen möglich)

Angenehm	Neutral	Unangenehm

5b) Falls ja, was war (grob) der Inhalt der Träume

6.) Haben Sie in der letzten Nacht geschwitzt?

Nein	Leicht	Stark

7.) Haben Sie heute Morgen Kopfschmerzen?

Nein	Leicht	Stark

8.) War der gestrige Tag für Sie anstrengend?

Nein	Ein wenig	Sehr

Anleitung:

Auf dieser Seite finden Sie einige Wörter, mit denen Sie beschreiben können, wie Sie sich gestern Abend fühlten, wie Sie heute Nacht geschlafen haben und wie Sie sich heute Morgen fühlen. Kreuzen Sie hinter jedem Wort an, in welchem Ausmaß es für Sie zutrifft. Bitte antworten Sie zügig und lassen Sie keine Zeile aus!

9.) Wie haben Sie letzte Nacht geschlafen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) gleichmäßig					
b) tief					
c) gut					
d) entspannt					
e) ungestört					
f) ruhig					
g) ausgiebig					

10.) Wie fühlten Sie sich gestern vor dem Schlafengehen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) sorglos					
b) erschöpft					
c) schlafbedürftig					
d) überfordert					
e) ausgeglichen					
f) ruhig					
g) müde					
h) entspannt					

11.) Wie fühlen Sie sich heute Morgen?

	Sehr	Ziemlich	Mittel	Wenig	Nicht
a) Ausgeglichen					
b) Dösig					
c) Tatkräftig					
d) munter					
e) frisch					
f) ausgeschlafen					
g) entspannt					

7.3 Ergänzungen zu den Ergebnissen

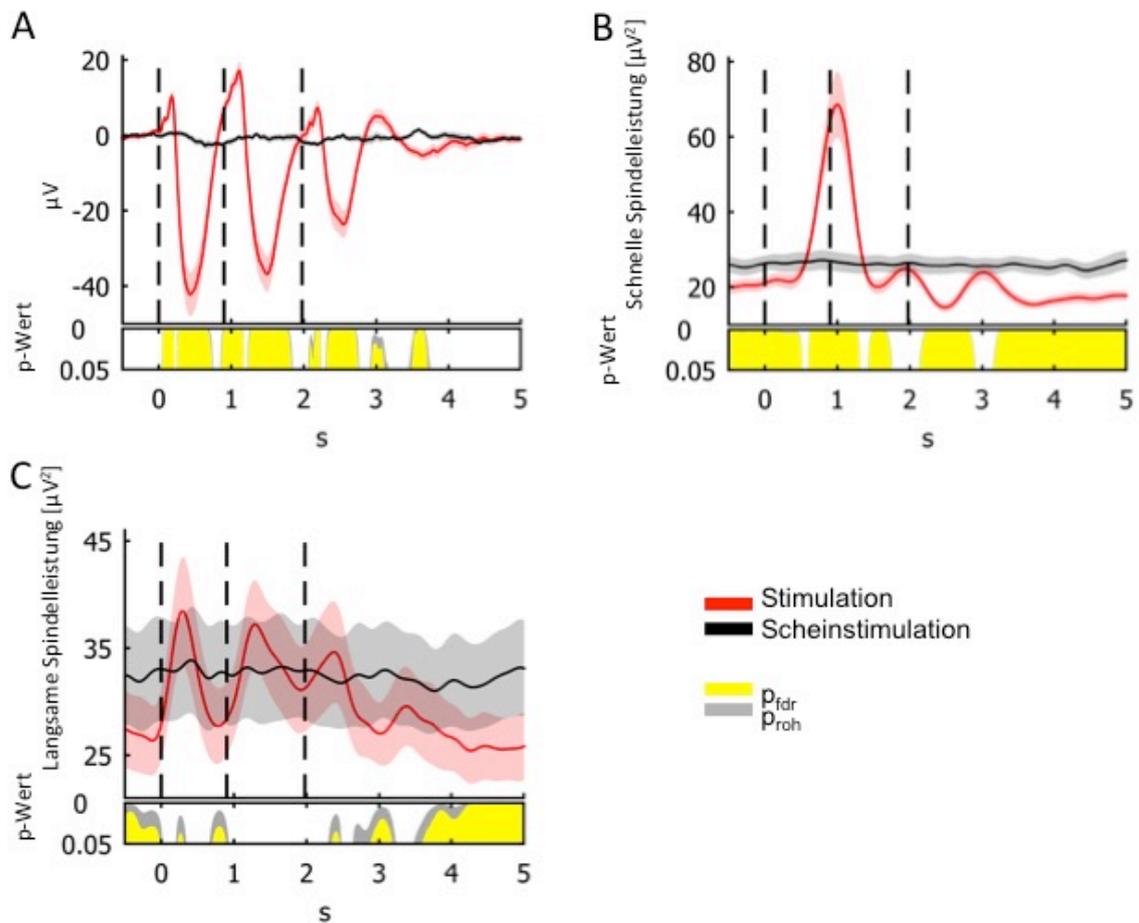


Abbildung 13 Signalantwort des EEG auf die akustische Stimulation, gemittelt für Cz, angegeben in $\text{MW} \pm \text{SEM}$ für Breitband-EEG-Signal (A), schnelle Spindelleistung (B), langsame Spindelleistung (C) für die Stimulationsbedingung (rot) und die Scheinstimulationsbedingung (schwarz). Gestrichelte vertikale Linien zeigen die Klicks. Erster Klick bei $t = 0$ s, zweiter Klick bei 940 ms als durchschnittliches Interstimulusintervall aller Probanden. Baseline ist unkorrigiert. P-Wert (gelb) korrigiert mit FDR und (grau) unkorrigiert (adaptiert aus Weigenand et al., 2016).

Tabelle 11 Normalisierte Leistung der EEG-Frequenzbänder langsame Oszillationen (0,5–1 Hz), Deltaaktivität (1–4 Hz), SWA (0,5–4 Hz), Thetaaktivität (4–8 Hz), langsame Spindeln (9–12 Hz), schnelle Spindeln (12–15 Hz) über der Elektrodenposition Cz, im Vergleich der Bedingungen, Stimulation und Scheinstimulation in der gesamten Nacht. Angegeben in MW \pm SEM, p-Wert errechnet mit paired sampled T-Test, Signifikanzniveau $p < 0,05$.

	Akustische Stimulation [willkürliche Einheit]	Scheinstimulation [willkürliche Einheit]	p-Wert
Langsame Oszillationen	967 \pm 62	841 \pm 49	0,020
Deltaaktivität	929 \pm 58	846 \pm 45	0,033
SWA	1819 \pm 83	1627 \pm 56	0,019
Thetaaktivität	88 \pm 6	88 \pm 5	>0,05
Schnelle Spindeln	11,5 \pm 1,0	13,1 \pm 1,1	0,000
Langsame Spindeln	13,6 \pm 1,2	15,2 \pm 1,5	0,002

Tabelle 12 Schlaffragebogen A. Auswertung der Teilbereiche, Punktzahl der gewählten Skalenwerte, Angaben in MW \pm SEM.

	Akustische Stimulation [Punktzahl]	Scheinstimulation [Punktzahl]
Schlafqualität	3,2 \pm 0,1	3,2 \pm 0,1
Gefühl des Erholtseins	3,2 \pm 0,1	3,2 \pm 0,2
Psychische Ausgeglichenheit vor dem Schlafen	3,7 \pm 0,1	3,7 \pm 0,1

8 Danksagung

Prof. Schwaninger danke ich für die Bereitstellung von Arbeitsplatz und Materialien und zur Möglichkeit der Promotion an Ihrem Institut.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. rer. medic. Lisa Marshall für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Anleitung und stets hilfreiche Unterstützung meiner Arbeit und Verfassen der Dissertationsschrift.

Einen weiteren Dank spreche ich meinem Betreuer Dipl.-Ing. Arne Weigenand aus vor allem für die Einarbeitung in das Thema, Planung und Durchführung der Studie und sowie für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Erhebung der EEG-Analysen.

Dr. Matthias Mölle und Dr. Dominik Aumann danke ich für die unkomplizierte Beantwortung meiner Fragen bezüglich der EEG-Analyse und statistischen Auswertung.

Frau Christiane Otten danke ich für die Besorgung der Materialien, für die Hilfestellung bei technischen Problemen und Verwaltungsangelegenheiten und Planung der Schlaflaborverteilung.

Danke an alle Proband/-innen für ihre Teilnahme.

Danke an meine Eltern, die mir das Studium und diese Dissertation durch ihre Unterstützung ermöglicht haben. Danke an meine gesamte Familie, meine Freunde und Moritz, dass ihr mir zur Seite steht und mich auf meinem Weg immer wieder ermutigt.

9 Lebenslauf



Persönliche Daten

Name: Friederike Werner
Geburtsdatum und -ort: 18.11.1990 in Wismar

Studium

10/09 - 06/16 Universität zu Lübeck
Studium der Humanmedizin
05/15 - 04/16 Praktisches Jahr in den Fächern Dermatologie (UKSH Lübeck), Innere Medizin (Sana Klinik Lübeck) und Chirurgie (CHU Martinique)

Beruflicher Werdegang

Seit 11/16 Assistenzärztin für Innere Medizin am Klinikum Itzehoe

Promotion

2013 - 2014 Durchführung der Versuchsnächte und Auswertung
2015 - 2018 Verfassen der Dissertation
vorübergehende Unterbrechungen aufgrund des Praktischen
Jahrs und Vorbereitungen auf die Examina
2018 - 2020 Datenüberarbeitung und Aktualisierung

Publikation

2016 Weigenand, A., Mölle, M., Werner, F., Martinetz, T. und Marshall, L. (2016) Timing matters: open-loop stimulation does not improve overnight consolidation of word pairs in humans. *Eur. J. Neurosci.* 44(6): 2357-2368.