

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie & Verhaltensneurobiologie

**Die Aktivität des Locus coeruleus im Hinblick auf das EEG
im Wachzustand und im Schlaf**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Bikker, Sophia**

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Gais

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

Tag der Disputation: 17.10.2024

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Einführung, Relevanz und Zielsetzung	1
1.2 Anatomie und Funktion des Locus coeruleus	2
1.2.1 Lokalisation des Locus coeruleus	2
1.2.2 Physiologie des Locus coeruleus	6
1.3 Schlaf und Locus coeruleus	11
1.3.1 Schlaf	11
1.3.2 Klassifikation der Schlafstadien	11
1.3.3 Zusammenhang zwischen Schlaf und Locus coeruleus	14
1.4 Korrelation des Locus coeruleus mit anderen Regionen des Gehirns	19
1.4.1 Hirnregionen unter dem Einfluss des LC	20
1.4.2 Efferenzen und Afferenzen des Locus coeruleus	21
1.4.3 Hypothesen der vorliegenden Arbeit	27
2 Material und Methoden	28
2.1 Studiendesign	28
2.2 Auswahl der Probanden und Einschlusskriterien	28
2.3 Versuchsdurchführung	29
2.3.1 Erster Versuchstag	30
2.3.2 Zweiter Versuchstag	34
2.4 Ethikgenehmigung	36
2.5 EEG-Datenerhebung und Analyse	36
2.5.1 EEG-Datenerhebung	36
2.5.2 EEG-Vorverarbeitung	36
2.5.3 EEG-Analyse	38
2.6 fMRI-Datenerhebung und -Analyse	47
2.6.1 fMRT-Datenerhebung	47
2.6.2 fMRI-Vorverarbeitung	48
2.6.3 fMRI-Datenanalyse	50
2.7 Statistische Analyse	54

3	Ergebnisse	56
3.1	Schlafstadieneinteilung.....	56
3.2	Untersuchung des gesamten Gehirns	57
3.3	LC-Aktivität in verschiedenen Schlafstadien.....	61
3.3.1	Verifizierung der anatomischen Position des LC	62
3.4	LC-Aktivität und Schlafspindeln.....	66
3.5	LC-Aktivität und langsame Oszillationen	68
4	Diskussion	71
4.1	LC-Aktivität im Wachzustand erhöht im Vergleich mit Schlaf	71
4.2	Der Kontrast zwischen LC und anderen Gehirnregionen	73
4.3	Die Schlüsselrolle des LC in der Gedächtniskonsolidierung.....	76
4.4	Taktgeber der langsamen Oszillationen	78
4.5	Stärken und Schwächen der Studie	80
4.6	Ausblick über die klinische Relevanz.....	85
5	Zusammenfassung	89
	Literaturverzeichnis	91
	Erklärung zum Eigenanteil	117
	Danksagung	118
	Appendix	119

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
ARAS	Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
BOLD	blood oxygenation level dependent (abhängig vom Blutsauerstoffgehalt)
CSF	cerebrospinal fluid (Liquor cerebrospinalis)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HEOG	horizontale Augenbewegungen
HF/LA	high frequency / low amplitude
LC	Locus coeruleus
LC-NA	Locus coeruleus-Noradrenalin-System
LF/HA	low frequency / high amplitude (Niedrigfrequenz/Hochamplitude)
HF/LA	high frequency / low amplitude (Hochfrequenz/Niedrigamplitude)
M	Mittelwert
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NA	Noradrenalin
NREM	Non Rapid Eye Movement
ppm	parts per million
REM	Rapid Eye Movement
SWS	Slow Wave Sleep
SPM	Statistical Parametric Mapping
VEOG	vertikale Augenbewegungen
VLPO	ventrolateraler präoptischer Kern

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	a: Makroskopische Präparate von LC und Substantia nigra (dunkel). b: Neuromelanin MRT von LC und Substantia nigra (hell).....	2
Abb. 2:	Schematische Visualisierung der noradrenergen Neuronengruppen im Rattengehirn.	4
Abb. 3:	LC und seine noradrenergen Projektionen	5
Abb. 4:	Schematische Darstellung von α 1-, α 2- und β -Adrenozeptoren	8
Abb. 5:	Schematische Darstellung LC und N. vagus	11
Abb. 6:	polysomnographische Indikatoren der Schlafstadien	13
Abb. 7:	NA-Oszillationen während Schlaf	15
Abb. 8:	LC-Aktivität in unterschiedlichen Schlafstadien	16
Abb. 9:	Vergleich NA-Level und Spindelstärke	17
Abb. 10:	Neuronale Netzwerke des LC mit nach Zielregionen gefärbte Axone .	19
Abb. 11:	Anordnung spezifischer Neurone im LC der Maus je nach Projektionsziel	22
Abb. 12:	Übersicht Afferenzen und Efferenzen des LC	23
Abb. 13:	Stroop Aufgabe: Bildschirmdarstellung, Demonstration Tastenaufgabe.....	32
Abb. 14:	Zeitangabe unter Darstellung eines farbigen Kreises	33
Abb. 15:	EEG-Rohdaten	36
Abb. 16:	EEG-Daten, inklusive der Korrektur des kardioballistischen Artefaktes und des Gradientenartefaktes, rote Punkte: Puls der Versuchsperson.....	38
Abb. 17:	Auszug aus der Polysomnographie (4 EEG-Kanäle, EKG, horizontales und vertikales EOG, EMG).....	39
Abb. 18:	Wach-Markierung von U-Sleep.....	41
Abb. 19:	N1-Markierung von U-Sleep.....	41
Abb. 20:	N2-Markierung von U-Sleep	42
Abb. 21:	N3-Markierung von U-Sleep	42
Abb. 22:	FSLEYES Darstellung: Superiorer zerebellärer Pedunkel tritt in den Hirnstamm ein	51
Abb. 23:	Zeit in Sekunden pro Schlafstadium	56
Abb. 24:	Genereller Vergleich der Aktivität im Wach- zum Schlafzustand.....	58
Abb. 25:	Genereller Vergleich der Aktivität im Schlaf- zum Wachzustand.....	58
Abb. 26:	Vergleich der Aktivität im leichten Schlaf (N1) zum tiefen Schlaf (N2 + N3).....	58
Abb. 27:	Vergleich der Aktivität im tiefen Schlaf (N2 + N3) zum Wachzustand und leichten Schlaf N1.....	59

Abb. 28:	Vergleich der Aktivität im Tiefschlaf (N3) mit den Schlafstadien N1 + N2 + Wachzustand	59
Abb. 29:	Vergleich der Aktivität in den Schlafstadien N1 + N2 + Wachzustand mit dem Tiefschlaf N3	59
Abb. 30:	LC-Aktivität in den verschiedenen Schlafstadien.....	61
Abb. 31:	Hirnstammaktivität in den verschiedenen Schlafstadien.....	63
Abb. 32:	Aktivität des Vierten Ventrikels in den verschiedenen Schlafstadien...	64
Abb. 33:	Aktivität der Substantia nigra in den verschiedenen Schlafstadien	65
Abb. 34:	Bildgebung des gesamten Gehirns zur Spindelmitte	66
Abb. 35:	Aktivität der unterschiedlichen Hirnareale während einer Spindel	67
Abb. 36:	Bildgebung des gesamten Gehirns in der Aufwärtsphase von langsamen Oszillationen	68
Abb. 37:	Aktivität der unterschiedlichen Hirnareale während einer langsamen Oszillation	69

1 Einleitung

1.1 Einführung, Relevanz und Zielsetzung

Der Locus coeruleus (LC) ist ein Kerngebiet im Hirnstamm (Fernandes et al., 2012), welches für die Produktion und Freisetzung des Neurotransmitters Noradrenalin (NA) verantwortlich ist (Trepel, 2022). Der LC spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation verschiedener kognitiver Funktionen, einschließlich Aufmerksamkeit, Wachheit und Gedächtnis (Foote et al., 1980; Sara & Bouret, 2012). Zusätzlich fungiert die LC-Aktivität als neurobiologische Steuerung des Schlaf-Wach-Zyklus (Aston-Jones & Bloom, 1981a). Während des Schlafes zeigt sich ebenso ein Zusammenhang zwischen variierender Aktivität des LC und verschiedenen Schlafelementen wie Spindeln und langsamen Oszillationen (Dang-Vu et al., 2008; Swift et al., 2018). Auf Grund seiner umfassenden Verbindungen zu anderen Gehirnregionen wird der LC als eine wichtige Schnittstelle angesehen, die komplexe neuronale Netzwerke moduliert und damit eine essenzielle Position in der Modulation von Informationsverarbeitung im Gehirn einnimmt (Aston-Jones et al., 1986). Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine Korrelation zwischen diversen neurodegenerativen Erkrankungen und abnormalen Aktivitätsmustern des LC bestehen könnten (Berridge & Waterhouse, 2003). Daher leistet die gegenwärtige Dissertation einen wichtigen Beitrag für die bestehende Forschungsliteratur, indem sie mittels Anwendung der Elektroenzephalographie (EEG) in Kombination mit simultaner funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) die bislang selten erforschte Funktion des LC für den menschlichen Schlafzyklus untersucht. Im Gegensatz zum Großteil der aktuellen Forschungsarbeiten soll in dieser Studie der Schlaf des Menschen im MR-Scanner visualisiert und somit Gehirnaktivitäten während unterschiedlicher Schlafstadien und -elemente aufgezeichnet werden. Zusätzlich wird durch die Anwendung von neuromelanin-sensitiver MRT in Kombination mit Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) fMRT die Darstellung der LC-Aktivität während der Schlafstadien, Spindeln und langsamen Oszillationen ermöglicht.

1.2 Anatomie und Funktion des Locus coeruleus

1.2.1 Lokalisation des Locus coeruleus

Der LC, auch bekannt als der "blaue Hirnkern", beherbergt eine hohe Dichte an noradrenergen Neuronen und ist im Hirnstamm lokalisiert. Sein Name entwickelte sich aus der Beobachtung, dass dieser Ort in Gewebeschnitten nach Fixierung und anschließender Kresylviolett-Färbung himmelblau bis schwarz pigmentiert erscheint, vornehmlich durch das in LC-Neuronen enthaltene Neuromelanin (Bogerts, 1981). In Abbildung 1a wird die mit Pfeil markierte Verdunklung von LC und Substantia nigra dargestellt.

Neuromelanin

Neuromelanin wird heutzutage für die Lokalisationsanalyse des LC eingesetzt, da es mittels MRT in-vivo abgebildet werden kann (Fernandes et al., 2012), weshalb die aufwendige Produktion von Gewebeschnitten zu Untersuchungszwecken nicht mehr notwendig ist. Vor vielen Jahren schon wurde diese Untersuchungsmethode auch im Kontext der Parkinson-Diagnostik erforscht (Sasaki et al., 2006), da sich im LC und in der Substantia nigra im Vergleich zum restlichen Gehirn größere Mengen Neuromelanin befinden (Bazelon et al., 1967). In Abbildung 1b wird ersichtlich, dass sowohl der LC als auch die Substantia nigra durch den verstärkten Kontrast mit Hilfe von Neuromelanin in der MRT-Bildgebung aufgehellt bzw. weißlich imponierend dargestellt werden können (Sasaki et al., 2006).

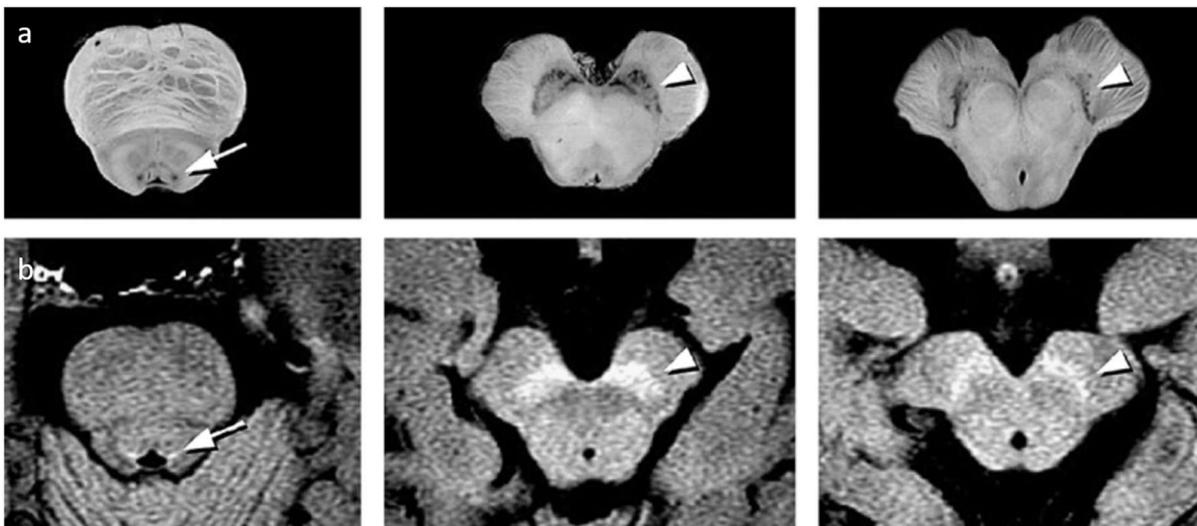


Abb. 1: a: Makroskopische Präparate von LC und Substantia nigra (dunkel). b: Neuromelanin MRT von LC und Substantia nigra (hell) (Sasaki et al., 2006)

Anatomie

Die anatomische Position des LC befindet sich subependymal im Tegmentum pontis. Er divergiert leicht nach kaudal und liegt als eine entlang der anteroposterioren Achse verlaufende, stielartige Kernstruktur vor (Fernandes et al., 2012). Jeder Mensch verfügt über zwei zueinander symmetrische LC, jeweils einen pro Gehirnhälfte (Bear et al., 2018b). Der LC des Menschen besteht in Abhängigkeit vom Alter aus ca. 30.000 bis 60.000 Neuronen (Chan-Palay & Asan, 1989b), welche sich vom unteren Ende der Colliculi inferiores des Mesencephalon bis zum Punkt des Übergangs vom Aqueductus cerebri in den vierten Ventrikel erstrecken (Poe et al., 2020). Auf der Höhe des Kerns des Nervus (N.) trochlearis weist die Verteilung der LC-Zellen vorwiegend die höchste Dichte auf, seine individuelle Größe variiert jedoch vor allem bei Personen unterschiedlichen Alters sehr (German et al., 1988). Bei älteren Erwachsenen nimmt die Zelldichte der LC-Neurone stetig ab, bei chronisch depressiv Erkrankten wird sogar vermutet, dass es zu einem Verlust von mehr als der Hälfte aller LC-Neurone im Laufe der Erkrankung kommt (Chan-Palay & Asan, 1989a).

Segmentierung

Die Segmentierung des LC in verschiedene Unterabschnitte wurde sowohl durch Fluoreszenz einsetzende als auch pharmakologische Studien initiiert. Anfänglich unterteilten Dahlström und Fuxe (1964) den LC auf Basis von Laborrattenstudien in zwei große Segmente mit jeweiligen Subsektionen, die sich auf die Projektionen und funktionellen Eigenschaften der Neuronen bezogen. Heutzutage ist die Aufteilung der noradrenergen Neuronengruppen sowohl anatomisch als auch physiologisch präziser definiert, meist basierend auf den jeweiligen exprimierten Neurotransmittern und Rezeptoren. Der LC ist Teil einer noradrenergen Neuronengruppe (A1-A7). Vornehmlich befindet er sich in der rostralen Area A6 im Hirnstamm. Es werden jedoch auch Abschnitte von A4 und A7 zum LC gezählt, wie in Abbildung 2 schematisch veranschaulicht (Dahlstroem & Fuxe, 1964; Manger & Eschenko, 2021). Diese Aufteilung ermöglicht eine differenziertere Betrachtung der unterschiedlichen Funktionen und Effekte der noradrenergen Neuronengruppen, einschließlich des LC.

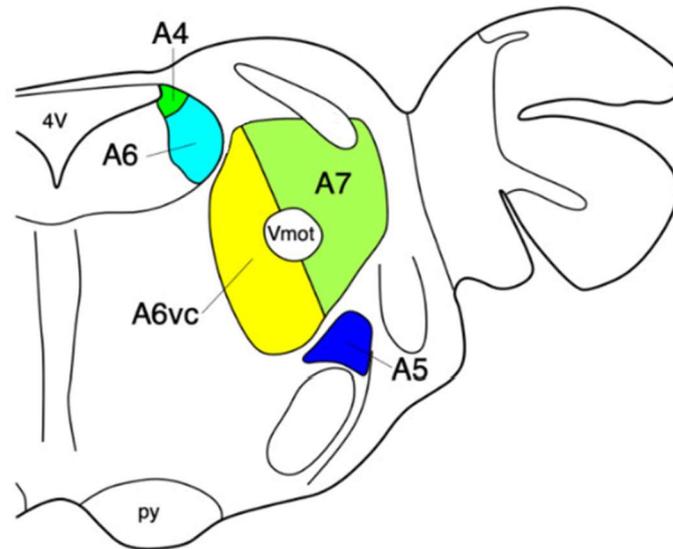


Abb. 2: Schematische Visualisierung der noradrenergen Neuronengruppen im Rattengehirn. 4V: vierter Ventrikel, A4: dorsomediale Teilung des LC, A5: fünfter bogenförmiger Kern, A6: LC, A6vc: ventrale Fortsetzung des LC, A7: Subcoeruleus, Vmot: motorischer Trigemuskern, py: Pyramidenbahn (Manger & Eschenko, 2021)

Konnektivität

Durch die im Jahre 1964 von Nils-Ake Hillarp und Bengt Falck (Dahlstroem & Fuxe) entwickelte Technik zum Nachweis katecholaminerger, bzw. noradrenerger Neurone im Hirnstamm, konnten erstmals die Verbindungen des LC zu fast allen Regionen des Gehirns sichtbar gemacht werden, einschließlich der gesamten Großhirnrinde, Thalamus, Hypothalamus, Riechkolben, Kleinhirn, Mittelhirn und Rückenmark (Berridge & Waterhouse, 2003). Zur Visualisierung dieser Verbindungen soll die schematische Darstellung des Gehirns in Abbildung 3 dienen. Die einzigen wenigen Abschnitte des zentralen Nervensystems, welche nicht mit noradrenergen Neuronen kommunizieren, sind das Striatum, der Globus pallidus, der Nucleus accumbens und die Substantia nigra. Diese Regionen agieren hauptsächlich über dopaminerge Neurone. Damit gibt es scheinbar eine Art Aufgabenaufteilung der unterschiedlichen katecholaminerger Neuronengruppen, abhängig davon, ob sie durch Dopamin oder NA ihre Wirkung erzielen (Swanson, 1976).

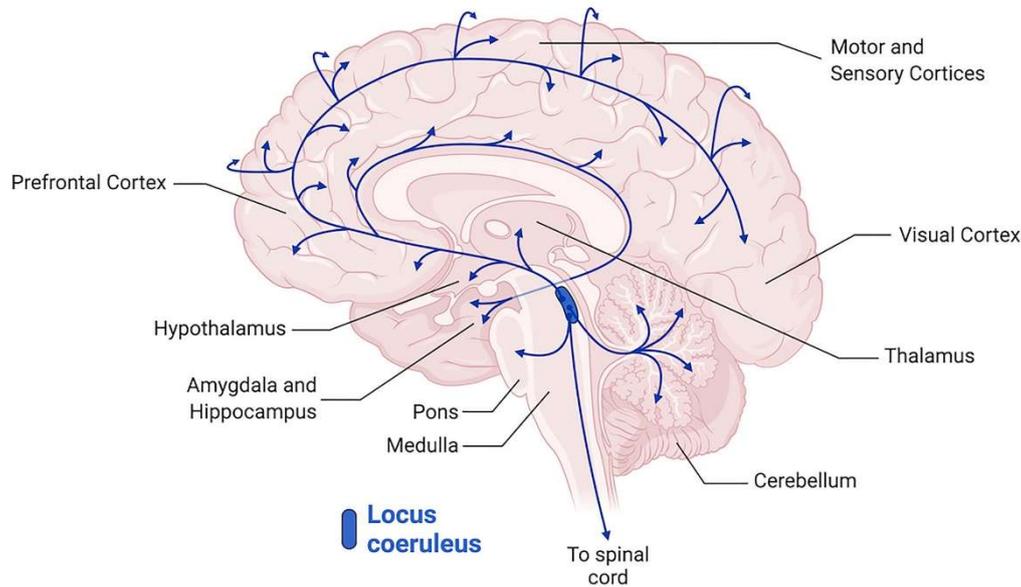


Abb. 3: LC und seine noradrenergen Projektionen (Tsukahara & Engle, 2021)

Früher brachte man das Locus coeruleus-Noradrenalin-System (LC-NA System) hauptsächlich nur mit der Erregung des Bewusstseins in Verbindung. Heutzutage weiß man jedoch, dass dem LC-NA System mehrere Aufgaben zugeschrieben werden können, da viele zusätzliche Verbindungen entdeckt worden sind, die zur Kontrolle über das Verhalten mitwirken (Bennaroch, 2009). Die noradrenergen Verbindungen des LC-NA Systems, welche eine weitreichende Verzweigung nicht nur im gesamten zentralen, sondern auch im peripheren autonomen Nervensystem aufweisen, üben einen großen Einfluss auf Verhalten, vegetative Funktionen und neuronale Prozesse aus (Foote et al., 1983). Eine wesentliche Kategorisierung dieser Informationsverteilung basiert auf afferenten und efferenten Signalen (Bear et al., 2018c)

Afferenzen & Efferenzen

Die Afferenzen zum LC stammen aus über 100 verschiedenen Hirnregionen, darunter aus dem Neokortex, Hippocampus, Amygdala und Hypothalamus. Diese Verbindungen liefern Informationen über emotionale Reize, kognitive Prozesse und den physiologischen Zustand des Organismus (Schwarz et al., 2015; Szabadi, 2013). Im Gegenzug sendet der LC dafür Efferenzen zu zahlreichen Hirnregionen, wie dem Neocortex, Thalamus, Amygdala, Rückenmark, Kleinhirn und vielen Weiteren. Diese Efferenzen üben eine modulatorische Wirkung auf die Freisetzung von NA und eine Vielzahl von

Funktionen aus, einschließlich der Aufmerksamkeit, Gedächtnisbildung, Schmerzverarbeitung und der Regulation von physiologischen Prozessen (Szabadi, 2013). Für weiterführende Informationen wird an dieser Stelle auf Kapitel 1.4.2 verwiesen, das detailliertere Ausführungen zu diesem Thema beinhaltet.

1.2.2 Physiologie des Locus coeruleus

Der LC und das aufsteigende Erregungssystem des Hirnstammes spielen eine zentrale Rolle in der neurobiologischen Steuerung des Schlaf-Wach-Zyklus und des Bewusstseinsstatus eines Individuums. Als alleinige Hauptquelle für NA in diesen Systemen fungiert der LC (Poe et al., 2020).

Bewusstseinsregulation

Zur Regulation des Bewusstseins tragen nach heutigem Stand der Wissenschaft Gehirnregionen, wie die Raphe-Kerne, die *Formatio reticularis* und der *Nucleus tegmentalis pedunculo-pontinus* bei. Die Raphe Kerne modulieren Wachheit und den emotionalen Zustand, während hingegen die *Formatio reticularis* und der *Nucleus tegmentalis pedunculo-pontinus* eine Nervenzellregion aus cholinergen sowie noradrenergen Neuronen bilden und vor allem den Schlafrhythmus prägen (Trepel, 2022; Trulson & Jacobs, 1979). Diese Raphe-Kerne haben mittels Acetylcholin (ACh) über den Thalamus indirekten, und mittels Serotonin und NA direkten Einfluss auf die Großhirnrinde und damit den Bewusstseinszustand sowie den Grad der Aufmerksamkeit (Berridge et al., 1993; Berridge & Waterhouse, 2003). Darüber hinaus gibt es außerdem weitere Gehirnregionen, wie z.B. den Hypothalamus und das basale Vorderhirn, welche bei der Bewusstseinsregulation mitwirken (Saper & Fuller, 2017).

Noradrenalin

Der LC ist trotz seiner vergleichsweise kleinen Größe der NA-Hauptproduktionsort für das gesamte Gehirn und verteilt dieses Katecholamin über weit verzweigte Axone sowohl nach Zentral in das Gehirn als auch nach Peripher in Richtung Rückenmark und Körper (Dahlstroem & Fuxe, 1964). In den noradrenergen Neuronen des LC wird Ty-

rosin, eine essenzielle Aminosäure, mithilfe des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms Tyrosinhydroxylase zu Dopamin umgewandelt. Anschließend wird Dopamin in Vesikeln verschlossen und in den Zellkörpern gespeichert. Sobald NA benötigt wird, beginnt in den Vesikeln die Umwandlung von Dopamin zu NA, durchgesetzt durch das Enzym Dopamin- β -Hydroxylase (DHB; Bennaroch, 2009). Die Freisetzung erhöht sich mit der Aktivität des LC und spielt sich hauptsächlich am synaptischen Spalt und den darauf folgenden Neuronen ab (Axelrod, 1971). Die Wirkung von NA wird durch Wiederaufnahme von spezifischen Noradrenalin-transportern (NAT) aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenendigung beendet. Daraufhin wird NA durch die Monoaminoxidase A (MAO) und die zytosolische Catechol-o-Methyltransferase abgebaut (Birmingham, 2011). Diese Prozesse ermöglichen eine präzise Steuerung der Verteilung und Wirkung von NA.

Adrenozeptoren

Die neurochemischen Effekte von NA im Gehirn werden durch Bindung an spezifische Rezeptoren vermittelt. Die im ZNS auf nachgeschalteten Neuronen und Gliazellen befindlichen Adrenozeptoren $\alpha 1$, $\alpha 2$ oder β gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Szabadi, 2013), und sind in Abbildung 4 zur visuellen Unterstützung schematisch dargestellt. Die $\alpha 1$ -Adrenorezeptoren initiieren durch NA eine erregende Stimulation, während die $\alpha 2$ -Adrenorezeptoren einen inhibitorischen Charakter besitzen. Letztere befinden sich nicht nur postsynaptisch, weshalb sie zusätzlich eine autoregulatorische Hemmung auf die LC-Neuronen ausüben können (Starke, 2001). Ein Netzwerk aus GABAergen LC-Neuronen, welche in Verbindung mit den noradrenergen LC-Neuronen stehen und sich in geringer Umgebung zum LC befinden, können ebenso für eine GABAerge Inhibition der LC-Neuronen sorgen (Breton-Provencher & Sur, 2019). Überdies befinden sich auch nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChRs) im LC, an welchen die Neurotransmitter ACh und Nikotin depolarisierend wirken und damit die Aktivität der Neuronen im LC erhöhen können (Egan & North, 1986).

NORADRENERGE NEURONE

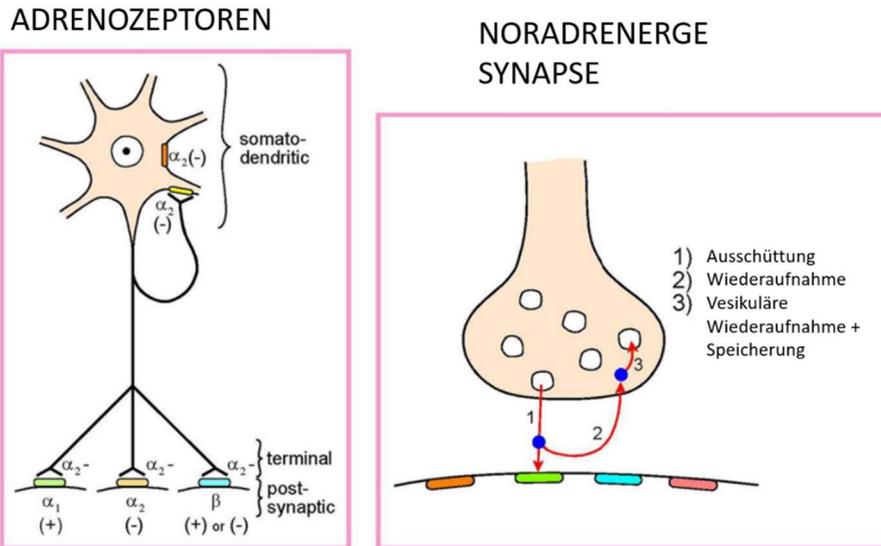


Abb. 4: Schematische Darstellung von α_1 -, α_2 - und β -Adrenozeptoren inklusive einer noradrenergen Synapse von noradrenergen Neuronen (Szabadi, 2013)

Autonome Funktionen

Der LC reguliert autonome Funktionen, vor allem durch erregende Projektionen auf präganglionäre sympathische und inhibitorische parasympathische Neurone in Hirnstamm und Rückenmark (B. E. Jones & Yang, 1985). Über diese Projektionen hat der LC mitsamt der zugehörigen noradrenergen Neuronengruppen einen wichtigen Einfluss auf die Regulation von Blutdruck und Herz-Kreislaufsystem (Lightman et al., 1984). In diesem Kreislauf wirkt NA neben seiner Funktion als Neurotransmitter in einer Synapse zwischen einem Axon und der nächsten Nervenzelle zusätzlich auch als Hormon blutdrucksteigernd (Speckmann et al., 2019). NA führt im Blutkreislauf sowohl diastolisch als auch systolisch über eine Steigerung des peripheren Widerstands der Gefäße zu einer Blutdruckerhöhung, und induziert gleichzeitig eine erniedrigte Herzfrequenz (Goldenberg & Pines, 1948).

Zentrale noradrenerge Neurone interagieren anhand von Synapsen nicht nur mit Elementen des ZNS, sondern weisen auch Verbindungen zu vaskulären Strukturen und Gliazellen auf (Paspalas & Papadopoulos, 1996). Über die kleinen Blutgefäße kann direkte und als auch indirekte NA-Ausschüttung die Mikrozirkulation von Blut im ZNS während des gesamten Schlaf-Wach-Zyklus steuern (O'Donnell et al., 2015; Raichle et al., 1975).

Neuromodulatorische Effekte von NA

NA hat durch die Fähigkeit der Aktivierung und Deaktivierung vieler Rezeptoren inklusive den darauffolgenden Signaltransduktionswegen einen breiten neuromodulatorischen Effekt. Eine Hauptwirkung von NA basiert auf der Manipulation der Basalaktivität seiner Zielneuronen. Die Basalaktivität kann gedämpft werden und gleichzeitig damit die Reaktionsfähigkeit auf neue synaptische Reize gesteigert werden. Darüber hinaus ermöglicht NA eine erhöhte synaptische Plastizität in verschiedensten Hirnregionen wie im Neocortex, Hippocampus, Amygdala und Kleinhirn (Benarroch, 2018).

LC-Aktivität

Der LC kontrolliert seine Auswirkungen nicht nur anhand einer Vielzahl anatomischer Verbindungen, sondern auch funktionell in Abhängigkeit von der Feuerrate. Bei Mäusen wurde die Techniken der Optogenetik angewandt, um die Kausalität der LC-Aktivität mit den anschließend auftretenden Verhaltensweisen aufzuzeigen. Dies ist ein neurowissenschaftliches Verfahren, um mit Hilfe von Licht genmanipulierte Zellen bzw. deren elektrische Aktivität zu verändern. Das wiederum ermöglicht es, neuronale Schaltkreise je nach augenblicklichem Aktivitätsstadium zu identifizieren, da die Zellen gezielt ein- oder ausgeschaltet werden können. Carter et al. (2010) zeigte in einer Studie an Mäusen, dass es einen frequenzabhängigen Zusammenhang gibt zwischen der phasischen und tonischen Aktivität des LC und dem zugehörigen Erregungszustand. Unterschiedliche Erregungszustände und Verhaltensweisen können durch phasische, aufgabenabhängige Aktivierung des LC nicht nur erleichtert abgerufen, sondern auch optimiert angepasst werden. Durch phasische Aktivität des LC kann bei aufgabenabhängigen Entscheidungen die zur Lösung passende Reaktion schneller ausgeübt werden, wohingegen tonische Aktivität des LC dafür sorgt, dass man sich besser von aktuellen Lösungsstrategien abwenden, ein Erkundungsverhalten entwickeln und nach neuem Alternativverhalten zum Absolvieren der Aufgabe suchen kann (M. E. Carter et al., 2010). Gleichzeitig bedeutet diese Erkenntnis aber auch für tonische Aktivität, dass ein vermindertes Konzentrationsverhalten entsteht und somit die Hirnleistung bei aufmerksamkeitsassoziierten Aufgaben sinkt (Aston-Jones & Cohen, 2005). In Stresssituationen bspw. ist der LC vor allem tonisch aktiv. Diese tonische Feuerrate kann unter Mitwirkung der Amygdala zur Entwicklung von ängstlichem Verhalten führen. Würde der LC unter Stress gehemmt bzw. die tonische Aktivität inhibiert werden, könnte bspw.

die Angstentwicklung effektiver beherrschbar und schneller davon abgewendet werden (McCall et al., 2015). Je nach Stimulation, und der daraus entstehenden tonisch oder phasischen Aktivität des LC entstehen somit unterschiedliche Verhaltensweisen und Konzentrationsniveaus (Schwarz & Luo, 2015).

LC und peripheres Nervensystem

Verhaltenszustände wie Stimmung, Motivation und Aufmerksamkeit werden nicht nur durch die Hirnstammssysteme, inklusive des LC-NA Systems, sondern auch durch das periphere Nervensystem mitbeeinflusst. Dies geschieht einleitend durch Hormone, welche im peripheren Nervensystem als Reaktion auf ein Verhalten ausgeschüttet werden. Die Hirnstammneurone zeigen ihrerseits eine kovariante Aktivität und fungieren so als Überträger von Informationen über den aktuellen Verhaltenszustand an das zentrale Nervensystem. Somit entsteht eine enge Beziehung zwischen Bewusstsein und Verhalten, welche teilweise durch das periphere Nervensystem vermittelt wird (Sara & Bouret, 2012). Zusätzlich transferiert der N. vagus direkt über den Nucleus tractus solitarii Informationen in die dendritische Region des LC im Hirnstamm, wie in Abbildung 5 schematisch veranschaulicht wird (van Bockstaele et al., 1993). Damit kann bspw. der N. vagus als direkter Stressmediator den LC aktivieren (van Bockstaele & Aston-Jones, 1995). Eine simple Theorie wäre auch, dass sowohl der LC als auch das periphere Nervensystem gleichzeitig durch einen afferenten Reiz aus der Fortleitung von Nerven des Hirnstammes aktiviert werden und ihn in ihre Zielregionen weiterprojizieren können (Nieuwenhuis et al., 2011).

Schließlich kann festgestellt werden, dass der LC auf Grund seiner noradrenergen Aktivität Wachsein und Aufmerksamkeit (Sara & Bouret, 2012) stimuliert, während er gleichzeitig schlaffördernde Gehirnareale hemmt (Saper et al., 2010). Im nachfolgenden Abschnitt wird eine ausführlichere Darstellung zu unterschiedlichen Schlafstadien präsentiert, sowie erste Erkenntnisse über den Zusammenhang der LC-Aktivität während des Schlafes gegeben.

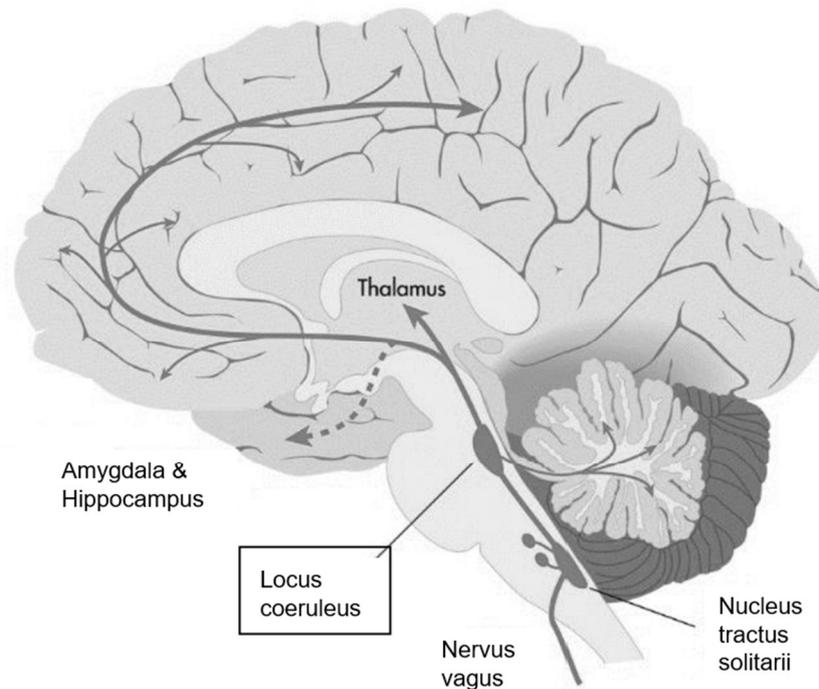


Abb. 5: Schematische Darstellung LC und N. vagus; modifiziert aus Higgins & George, 2020

1.3 Schlaf und Locus coeruleus

1.3.1 Schlaf

Schlaf ist ein physiologischer Zustand mit entscheidender Stellung in der Regeneration des Organismus und der Konsolidierung des Gedächtnisses (Bear et al., 2018a). Während des Schlafes werden unterschiedliche Stadien durchlaufen, die sich in ihrem neurophysiologischen Muster und den begleitenden Schlafelementen, wie bspw. Spindeln, unterscheiden. Das Vorkommen der jeweiligen Schlafstadien wird durch komplexe neuronale Netzwerke unterschiedlicher Hirnregionen reguliert (McCarley, 1994).

1.3.2 Klassifikation der Schlafstadien

Die Unterscheidung der Schlafstadien erfolgt hauptsächlich auf Grundlage von EEG-Aufzeichnungen, welche die elektrischen Potentiale des Gehirns bzw. der Neuronen aufzeichnen. Dafür werden, bspw. wie in dieser Studie, 32 Elektroden entweder einzeln oder mittels einer EEG-Kappe auf der Kopfhaut befestigt (Acharya et al., 2016).

Schlafstadien

Basierend auf den charakteristischen Mustern der über die Elektroden erfassten Daten, wird der Schlaf in verschiedene Kategorien eingeteilt, wie bspw. Rapid Eye Movement (REM)- und Non-REM (NREM)-Schlaf. Üblicherweise wird manuell alle 30 Sekunden ein Abschnitt der EEG-Aufzeichnungen bewertet und in drei unterschiedliche NREM-Schlafstadien N1-N3, einem zusätzlichen REM-Schlafstadium und dem Wachzustand eingeteilt (Iber, 2007; Rechtschaffen, A., Kales, A., 1968). Jedes Schlafstadium erfüllt spezifische Funktionen. Im NREM-Schlaf unterstützen die leichteren Schlafphasen N1 und N2 die Entspannung und Vorbereitung auf den tiefen Schlaf. Der tiefe NREM-Schlaf im Stadium N3 ist wichtig für die physische Erholung, Immunsystem und Gedächtnis. In N2 und N3 tritt gleichzeitig auch der Slow-Wave-Sleep (SWS) auf, übersetzt als Schlaf der langsamen Oszillationen (Iber, 2007). Der SWS steht in Verbindung mit spontan auftretenden Schwankungen der Gehirnaktivität, den langsamen Oszillationen, von welchen vermutet wird, dass sie an der Regulation des Schlafphysiologie beteiligt sind und die Informationsverarbeitung während des Schlafes unterstützen. Zellulär bewirkt der SWS eine Synchronisation neuronaler Aktivität durch diese langsame Oszillation mit einer Frequenz von unter 1 Hz, welche von M. Steriade (1994) begrifflich geprägt und definiert wurden. Diese Synchronisation findet in ausgedehnten neuronalen Netzwerken statt und stellt sich im EEG-Signal als niederfrequente Wellen mit einer hoher Amplitude dar (Dang-Vu et al., 2008). Der REM-Schlaf hingegen ist essenziell für die emotionale Verarbeitung (Bear et al., 2018a). Der alpha-Rhythmus ist dominant in ruhenden, wachen Versuchspersonen und liegt zwischen 8-13 Hz (Klimesch, 1999). Im Übergang von Wach zu N1 steigt die Theta-Aktivität, während hingegen Alpha- und Beta-Frequenzen abnehmen. Zusätzlich wandern die dominanten Alpha-Frequenzen von okzipital nach frontal (Tanaka et al., 1998). Schlafspindeln sind in N2 und in N3 zu finden, wohingegen im Schlafstadium N3 hauptsächlich Delta-Frequenzbänder von 0,5-2 Hz und langsame Oszillationen von < 1 Hz auftreten (Born & Birbaumer, 2020; Steriade, 1994). Weitere Kriterien der jeweiligen Schlafstadien können sich in Form von K-Komplexen (N2) oder Vertexzacken (N1) darstellen, wie man in Abbildung 6 erkennen kann (Born & Birbaumer, 2020). Das EEG stellt eine nicht-invasive, effektive Methode dar, um die Schlaftiefe und die unterschiedlichen Schlafstadien im zeitlichen Verlauf der Nacht zu erforschen (Bear et al., 2018a), weshalb sie während dieser Studie in die fMRT-Messung des zweiten Versuchstages integriert worden ist.

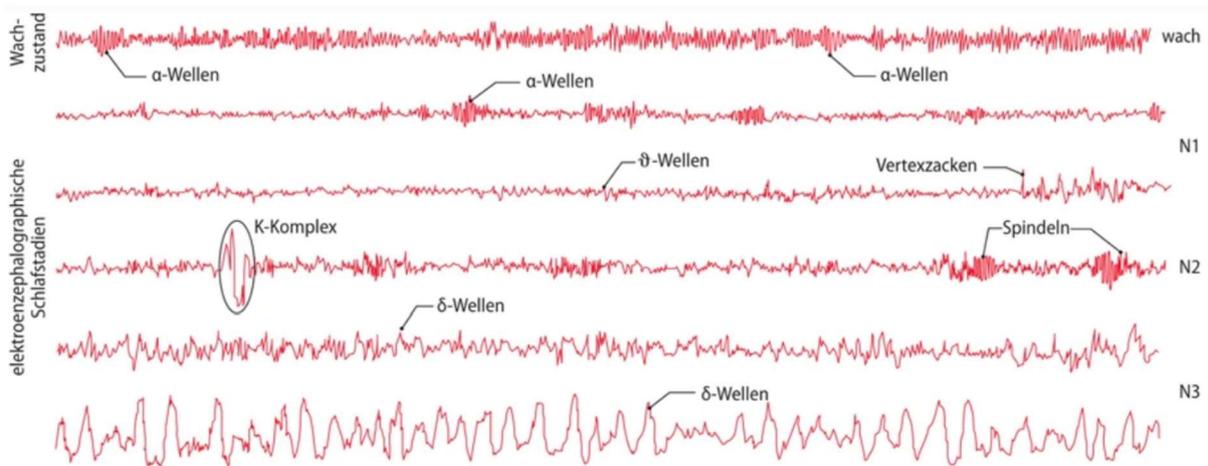


Abb. 6: polysomnographische Indikatoren der Schlafstadien, modifiziert dargestellt aus Born & Birbaumer, 2020

Zeitpunkt des Einschlafens

Die Verwendung der Kombination, bestehend aus der aktuellen Variante der Kategorisierung von Rechtschaffen und Kales zusammen mit den einzeln bewerteten Frequenzbändern des Schlafes, ermöglicht eine präzisere Bestimmung des Einschlafzeitpunktes. Nach der Einteilung von Rechtschaffen und Kales (1968) ist der Einschlafzeitpunkt bzw. das Ende des Wachzustandes dann erreicht, wenn nicht mehr ausreichend (<50%) alpha-Aktivität im EEG vorherrschend ist und das Schlafstadium N1 beginnt. Auch das Schlafstadium N2 kann noch als Teil des Einschlafprozesses gewertet werden (Merica & Gaillard, 1992).

Phänomen der „Ersten Nacht“

Das Phänomen der „Ersten Nacht“ beschreibt die Problematik, dass Individuen während der ersten Nacht in einer neuen Umgebung, wie bspw. im Schlaflabor oder im fMRT, oft eine veränderte Gehirnaktivität im Vergleich zu gewohnter Schlafumgebung aufweisen. Vor allem die Alpha-Frequenzen des N1 Stadiums kommen häufiger vor, und es tritt eine signifikante Zunahme der Übergänge zwischen den verschiedenen Schlafphasen auf. Ebenfalls von Relevanz ist die zeitliche Verzögerung, mit der die verschiedenen Schlafstadien auftreten, da bis auf das erste Stadium alle anderen Schlafphasen in der Nacht verspätet eintreten. Dies führt dazu, dass diese Nacht oft weniger erholsam und mit geringwertigerem Schlaf verbunden ist, was vermutlich evolutionäre Gründe hat (Agnew et al., 1966).

Im nun folgenden Abschnitt soll thematisiert werden, wie sich die unterschiedlichen Schlafstadien in Abhängigkeit von der Aktivität des LC verhalten.

1.3.3 Zusammenhang zwischen Schlaf und Locus coeruleus

Ein wichtiger neuronaler Organisator, der die verschiedenen Zustände während der Nacht beeinflusst, ist der LC. Es stellt sich bei der Untersuchung von Ratten heraus, dass der LC im Schlaf weniger aktiv als im Wachzustand ist, dafür aber relativ verstärkt tätig während des spindelfreien NREM-Schlafes (Aston-Jones & Bloom, 1981a; Swift et al., 2018). In diesem spindelfreien NREM-Schlaf zeigt sich eine ähnliche Aktivität an episodischen Entladungen, wie im entspannten Wachzustand (Eschenko & Sara, 2008). Die fehlende Nachweisbarkeit der LC-Aktivität im Verlauf des REM-Schlafes (Foote et al., 1980) und während des Beginns einer Spindel im NREM-Schlaf (Swift et al., 2018) lässt vermuten, dass das LC-NA-System den Wechsel zwischen REM- bzw. NREM-Schlaf mitregulieren kann. Eine weitere Studie an Parkinsonerkrankten deutet darauf hin, dass parallel zu einem fehlerhaften noradrenergen Erregungssystem gehäuft Störungen in der Mikroarchitektur des Schlafes auftreten (Doppler et al., 2021), was als zusätzliches Argument für die wichtige Funktion des LC-NA-Systems in der Schlafregulation berücksichtigt werden kann. Dennoch findet man in den Daten ableitender Mikroelektroden in der LC-Region das höchste Aktivitätsniveau im aktiven Wachzustand, vornehmlich in Form von einzelnen Spitzen oder phasischen Clustern von Spitzen (Takahashi et al., 2010).

Langsame Oszillationen

Konträr zu der Feststellung von Takahashi (2010), dass keine LC-Aktivität während des SWS feststellbar sein könne, postulierten Dang-Vu et al. (2008) in einer Studie am Menschen, dass der SWS des NREM-Schlafes keineswegs einen Ruhezustand für das Gehirn, und damit auch für den LC widerspiegelt. Im Verlauf dieses Schlafstadiums wird mit Hilfe von langsamen Oszillationen in bestimmten Hirnregionen wie Hirnstamm, Kleinhirn und Gyrus parahippocampus die Gehirnaktivität synchronisiert und damit neuronale Interaktionen erleichtert (Dang-Vu et al., 2008). Zu diesen langsamen Oszillationen ist der LC phasengleich aktiv (Eschenko et al., 2012).

Die regelmäßige Aktivitätsschübe des LC induzieren langsame NA-Oszillationen, wie in Abbildung 7 ersichtlich wird, was wiederum zu wiederholten Mikroerregungen führt

(Kjaerby et al., 2022). Diese könnten einen Wechsel zwischen verschiedenen Schlafphasen darstellen, wie tiefem, konsolidierendem und oberflächlichem Schlaf. Auch Eschenko et al. (2012) untersuchten im Mausmodell die Aktivität des LC in Verbindung mit den langsamen Oszillationen sehr detailliert. Laut ihren Ergebnissen bildet der LC vor allem dann Spitzenaktivität, wenn langsame Oszillationen gerade eine Aufwärtsphase beschreiben. Dies würde nahe legen, dass er LC bei der Entstehung der Aufwärtsphase der langsamen Oszillationen mitwirken kann (Eschenko et al., 2012). Während den Oszillationsspitzen wird einen Zustand erhöhter Wachsamkeit (Mikroerregung) erwartet, hingegen in den Tälern und bei niedrigen NA-Spiegeln eher eine Phase der Konsolidierung (Lecci et al., 2017). Die vom LC geprägte langsame NA-Oszillation modelliert die Mikrostruktur des Schlafes und die damit verbundenen Spindeln und beeinflusst die Konsolidierung des Gedächtnisses (Kjaerby et al., 2022). Dadurch wird deutlich, dass der LC ein wichtiger Taktgeber für kortikale Funktionen während des NREM-Schlafes ist (Dang-Vu et al., 2008).

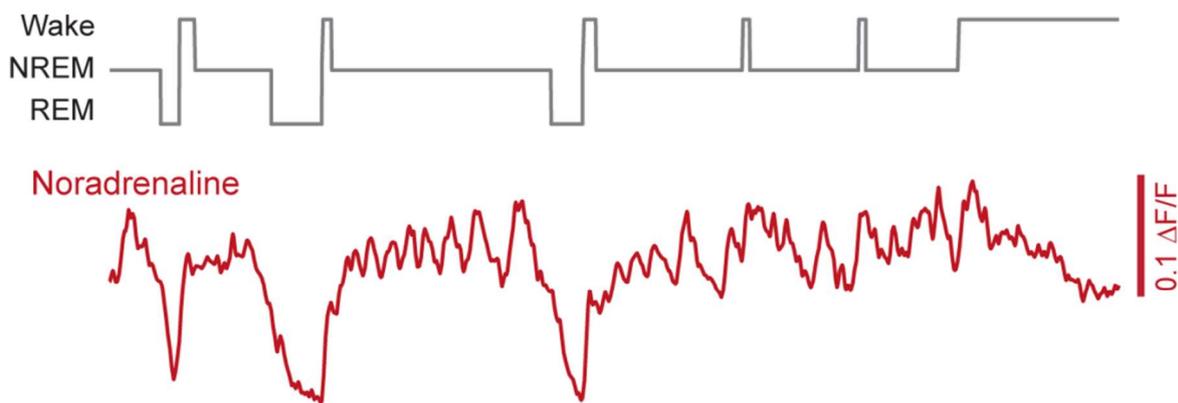


Abb. 7: NA-Oszillationen während Schlaf; $\Delta F/F$: relative Fluoreszenzveränderungen; modifiziert dargestellt aus Osorio-Forero et al., 2022

NREM- und REM-Schlaf

Der LC reguliert durch neuronale Efferenzen in das basale Vorderhirn (bspw. zu den medialen präoptischen Kernen) die Homöostase des NREM-Schlafes und Wachzustandes. Er kann die notwendigen Neuronen für den jeweiligen Bewusstseinszustand mit Hilfe von NA auf gegensätzliche Weise modulieren und somit je nach Situation aktivieren oder deaktivieren (Schwarz & Luo, 2015).

Unterdessen hat der LC auch starke Auswirkungen auf den REM-Schlaf (B. E. Jones, 1991b). Der REM-Schlaf wird durch Ausschüttung von NA und weiteren Monoaminen in REM-Schlaf auslösende Areale gehemmt (Crochet & Sakai, 1999). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung kommt es zu einem Aussetzen der LC-Aktivität während der REM-Schlafphase, wie in Abbildung 8 ersichtlich wird. Mehrere Forschungsgruppen haben durch ihre Arbeit belegt, dass unterschiedlichste Hirnregionen und Nervenzellverbände dafür sorgen, dass die NA-Werte während des REM-Schlafes praktisch kaum, bzw. nicht nachweisbar sind (Aston-Jones & Bloom, 1981a; Bourgin et al., 2000; Sirieix et al., 2012b). Dennoch wird dem LC vorwiegend nur eine modulierende Rolle zugeschrieben, da man heutzutage eher von einer kausalen Funktion des mesopontinen Tegmentum für die Entstehung und Beendigung des REM-Schlafes ausgeht. Die sich dort gegenseitig hemmenden GABAergen Nervenzellen können für einen REM-ON oder REM-OFF Zustand sorgen (Peever & Fuller, 2017; van Egroo et al., 2022).

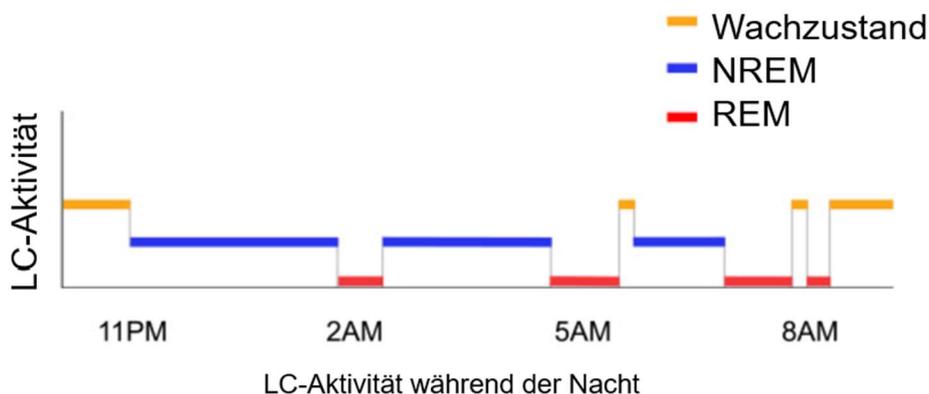


Abb. 8: LC-Aktivität in unterschiedlichen Schlafstadien, adaptiert aus van Egroo et al., 2022

Schlafspindeln

Schlafspindeln sind kurzzeitige, hochfrequente elektrische Aktivitätsmuster im Gehirn, die während des Schlafes als charakteristisches EEG-Merkmal auftreten, insbesondere während N2- und N3-Stadien im NREM-Schlaf. Sie werden durch verschiedene Neuronengruppen in thalamo- und kortikothalamischen Netzwerken erzeugt und im gesamten Gehirn synchronisiert (Gennaro & Ferrara, 2003). Aston-Jones (1981a) beschreibt, dass der LC bzw. die NA-Ausschüttung an der Entstehung von Schlafspindel-

deln beteiligt ist. Der LC kann mit phasischen Fluktuationen seiner noradrenergen Ausschüttung die kortikale Aktivität beeinflussen, und bei verringerter Entladung Spindeln verzögern, während hingegen eine erhöhte Entladung zur Beendigung von Spindeln führen kann (Aston-Jones & Bloom, 1981a; Swift et al., 2018). Auch andere aktuellere Forschungsarbeiten zeigen, dass bei hohen NA-Spiegeln nur wenige bis kaum Schlafspindeln im EEG auftreten, während hingegen niedrige NA-Spiegel eine hohe Anzahl an Schlafspindeln ermöglichen, wie in Abbildung 9 ersichtlich wird (Kjaerby et al., 2022; Osorio-Forero et al., 2021). Die detaillierte Beobachtung einer individuellen Spindel zeigt außerdem, dass das Ende der Spindel mit einem LC-Aktivitätsanstieg eingeleitet wird, was zur Abnahme und Beendigung der Spindeln führt (Swift et al., 2018). Nicht nur der LC, auch andere Gehirnregionen im menschlichen Gehirn verändern ihre Aktivität während des Auftretens von Spindeln. Vermehrt aktiv werden bspw. Thalamus, limbische Bereiche mit Gedächtnisfunktion wie das hintere Cingulum, aber auch Putamen, parazentrale Areale des Kortex und Abschnitte des Temporallappens (Caporro et al., 2012). Auch Bergmann et al. (2012) kamen zu dem Schluss, dass es eine spindelabhängige Aktivierung hippocampaler Strukturen gibt, an welche sich lernassoziierte Regionen neokortikaler Bereiche anschließen.

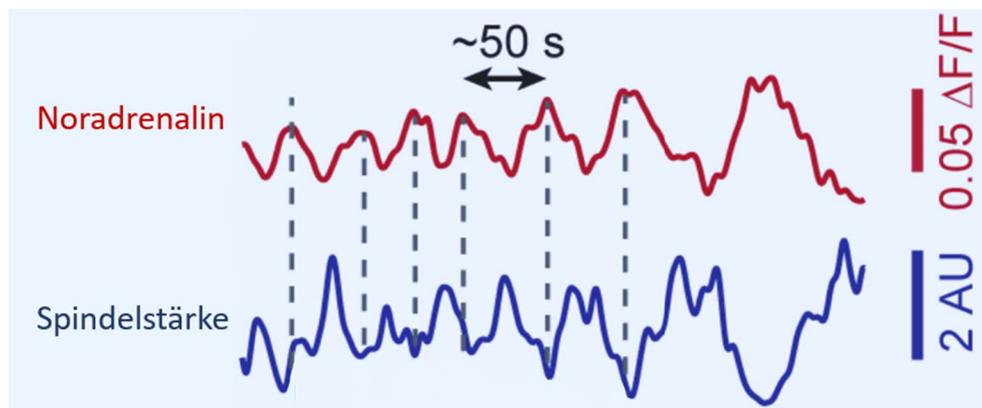


Abb. 9: Vergleich NA-Level und Spindelstärke; $\Delta F/F$, relative Fluoreszenz-Veränderungen; AU: beliebige Einheit; abgeändert dargestellt aus Osorio-Forero et al., 2022

Gedächtniskonsolidierung

Spindeln, sowie Delta- und REM-Schlaf sind notwendig, um bessere Gedächtnisleistungen zu erbringen. Während spindelreichen Schlafphasen besteht eine erhöhte sy-

naptische Plastizität, welche die Konsolidierung von Erlerntem und die Wiederherstellung von Informationen optimiert (Fernandez & Lüthi, 2020). Die Zeitspanne der Inaktivität des LC und den damit verbundenen niedrigen NA-Spiegel, während welcher Spindel-, Delta- und REM-Schlaf vorherrschend sein können, ist deshalb essenziell für die effektive Integration neuer Informationen in bestehende Gedächtnisschaltkreise (Osorio-Forero et al., 2021; Swift et al., 2018). Hinzufügend dazu ist vor allem der REM-Schlaf für die Entwicklung und Stabilisierung von emotionalem Gedächtnis notwendig, welcher sich hauptsächlich in den inaktiven Phasen des LC entwickelt (Wagner et al., 2001). Nicht nur der LC kann durch Abwesenheit die Gedächtnisleistung mitregulieren, auch der Precuneus nimmt trotz seiner selektiven Deaktivierung während des Großteils der Nacht eine wichtige Position in der Konsolidierung von episodischem Gedächtnis ein (Cavanna & Trimble, 2006). Es liegen weitere Studien vor, die dem LC nicht nur durch fehlende Aktivität eine relevante Funktion in der Gedächtnisentwicklung zuschreiben. Eschenko und Sara (2008) entdeckten auf Basis ihrer Tierstudie an Ratten, dass der LC eine erhöhte Feuerrate während des NREM-Schlafes aufweist, wenn vor Beginn des Schlafes neue Inhalte erlernt werden. Dies deutet auf eine Interaktion des Kortex, des Hirnstamms und des LC im Verlauf von Prozessen zur Gedächtnisentstehung hin (Eschenko & Sara, 2008).

Erwachen

LC-Neuronen zeigen eine erhöhte Aktivität während des spontanen Übergangs vom NREM-Schlaf heraus in den Wachzustand, noch bevor es zu einer kortikalen Aktivierung, oder einer Deaktivierung von schlafspezifischen Neuronen kommt (Takahashi et al., 2010). Eine kürzlich veröffentlichte Studie verweist zudem auf einen Zusammenhang zwischen dem Aktivitätsgrad des LC und dem spontanen Erwachen durch einen sensorischen Reiz aus dem NREM-Schlaf heraus. Es wird vermutet, dass eine verminderte LC-Feuerrate während des Schlafes zu einer verminderten sensorischen Erweckbarkeit führt (Hayat et al., 2020). Dazu konträr steht die Studie von Kjaerby (2022), bei welcher Mäuse häufiger nach einem eingespielten Ton aus dem Schlaf erwachen, wenn dieser im Zusammenhang mit niedrigen NA-Spiegeln erklingt.

1.4 Korrelation des Locus coeruleus mit anderen Regionen des Gehirns

Der LC ist ein Kerngebiet im Hirnstamm, welches für ein dichtes Netzwerk an Neuronen bekannt ist, die den Neurotransmitter NA in verschiedenste Bereiche des Gehirns verteilen können, wie in Abbildung 10 visuell veranschaulicht wird. Diese Projektionen des LC zu anderen kortikalen und nicht kortikalen Regionen sind von großer Bedeutung für die Modifikation von kognitiven Prozessen, emotionalem Verhalten und neuronalen Aktivitätsmustern (Osorio-Forero et al., 2022). Zahlreiche wissenschaftliche Studien haben sich mit den Verbindungen des LC zu anderen Hirnregionen befasst und die Rolle des LC bei der Integration von Informationen und der Regulation von Gehirnfunktionen erforscht, von welchen einige im Folgenden aufgeführt werden sollen.

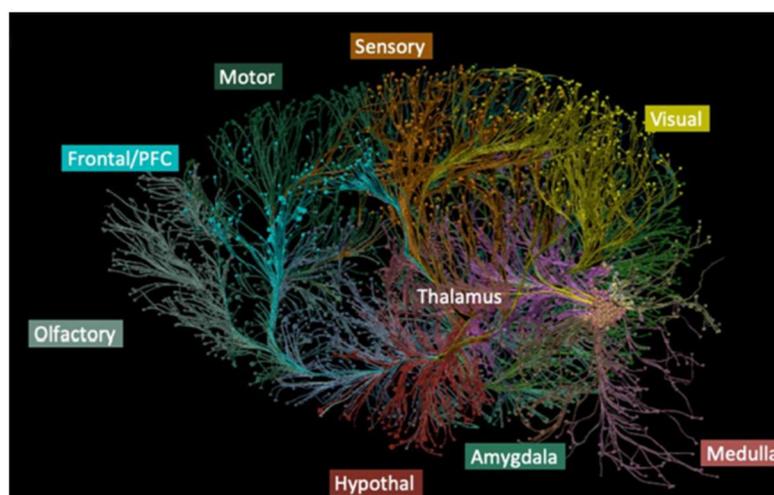


Abb. 10: Neuronale Netzwerke des LC mit nach Zielregionen gefärbte Axone (Chandler et al., 2019)

An dieser Stelle ist noch zu erwähnen, dass eine kürzlich veröffentlichte Studie einen altersabhängigen Unterschied in der Konnektivität des LC mit anderen Hirnregionen aufdecken konnte. Liu et al. (2020) postulieren, dass bei älteren Erwachsenen eine geringere funktionelle Konnektivität zwischen dem LC und dem Saliennetzwerk existiert. Dieses Netzwerk besteht hauptsächlich aus der anterioren Insula und dem dorsalen anterioren cingulären Kortex und ist an der Erkennung und Weiterverarbeitung von essentiellen Reizen beteiligt (Vinod Menon, 2011). Auf diese Art und Weise kommt es zu einer reduzierten Fähigkeit, eingehende Reize nach Relevanz korrekt einschätzen und filtern zu können (Liu et al., 2020; Ross & van Bockstaele, 2020).

1.4.1 Hirnregionen unter dem Einfluss des LC

Auf Grund des Fokus dieser Studie werden anschließend jene Hirnregionen aufgelistet und kurz zusammengefasst, welche unter dem Einfluss des LC an der Bewusstseins- und Schlafregulation mitwirken können. Der folgende Abschnitt kann als erste Hinführung auf die darauffolgenden Afferenzen und Efferenzen des LC betrachtet werden.

Übersicht

Der präfrontale Kortex ist der wichtigste Organisator der kognitiven Kontrolle (Miller & Cohen, 2001). Er reguliert nicht nur den Aufmerksamkeitsfokus, sondern übernimmt auch die Evaluierung sensorischer Informationen (Fuster, 2015; Trepel, 2022). Während des Schlafes weist er, verglichen mit dem gesamten Frontallappen, den signifikantesten Wechsel in seiner Aktivität auf. Die auftretenden Veränderungen bestehen hauptsächlich aus einer generellen Reduktion des Aktivitätsniveaus (Muzur et al., 2002).

Die Amygdala wird als Verstärker von motorischen Reaktionen auf emotionale Stimuli, vor allem bei Angst und Stress betrachtet. Hinzufügend besteht die Aufgabe der Amygdala in der Speicherung und Bildung eines emotional basierten Gedächtnisses (Trepel, 2022). Bei ausreichender Schlafproduktion sorgt nachts ein mit dem präfrontalen Kortex verzweigtes Nervengeflecht für ein Abspeichern und Zurücksetzen von erworbenem Wissen, so dass am nachfolgenden Tag erneut optimal auf Stimuli reagiert werden kann (Yoo et al., 2007).

Einer der entscheidendsten Orte für die Gedächtnisbildung und die räumliche Orientierung ist der Hippocampus (Trepel, 2022). Während des NREM-Schlafes werden dort Teile der Erinnerungen reaktiviert und umverteilt. Es lässt vermuten, dass diese schlafspezifische Reorganisation eine Art Systemkonsolidierung darstellt, die auch in anderen Gedächtnisregionen so zu funktionieren scheint (Marshall & Born, 2007). Die während des Schlafes stattfindende Reaktivierung und Wiederholung von tagsüber erlebten Ereignissen ist auch im sensorischen Kortex zu beobachten, in welchem auf diese Weise die Bildung von Erinnerungen beeinflusst werden kann (Bergmann et al., 2012; Ji & Wilson, 2007).

Der Thalamus ist für die Verarbeitung von sensorischen Informationen verantwortlich, wie in dieser Studie bspw. der Tastendruck als Reaktion auf einen auditiven Stimulus.

Weiterhin kontrolliert der Thalamus den Bewusstseinszustand, ist in motorische Funktionen involviert und reguliert die Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnarealen. Im Schlafzustand hingegen sorgen veränderte elektrische Aktivitäten der thalamokortikalen Neuronen dafür, dass die Großhirnrinde keine weiteren eingehenden Signale der Außenwelt erreichen, weshalb er auch das „Tor zum Bewusstsein“ genannt wird (Trepel, 2022). Thalamokortikale Spindelaktivität wird während der Nacht ebenso durch Neurone des Thalamus induziert und gesteuert. Während des Aufwachprozesses werden thalamokortikale Spindeln schließlich durch gesteigerte Erregung des gesamten Gehirns von ihren eigenen Spindel-Schrittmachern beendet (Steriade, 2003).

Die Erforschung der Verbindungen des LC zu diesen Hirnregionen stellt ein interessantes Arbeitsgebiet für zukünftige Studien dar. Mit Hilfe des aktuell noch spärlichen Wissens über die Konnektivität des LC kann ein umfassenderes Verständnis zu neuronalen Mechanismen entwickelt werden. Dies kann zu neuen Einblicken in die Regulation von Aufmerksamkeit, Schlaf und kognitiven Prozessen führen. Im folgenden Abschnitt soll deshalb sowohl auf die afferente als auch die efferente Aktivität des LC im Gehirn und den dazugehörigen Neurotransmittern genauer eingegangen werden.

1.4.2 Efferenzen und Afferenzen des Locus coeruleus

NA kann als Hormon sowohl über Synapsen als auch über Diffusion in die Blutbahn an seine Zielregion gelangen (Westfall & Westfall, 2011). Dieses Katecholamin wirkt im gesamten menschlichen Körper sowohl peripher als auch zentral (Tank & Lee Wong, 2015). Im nachfolgenden Abschnitt wird eine Aufgliederung der zentralen Effekte des LC-NA-Systems auf unterschiedliche Hirnregionen und die daraus resultierenden Auswirkungen vorgenommen.

NA-Neuronen in signalspezifischer Anordnung im LC

Neuronale Bahnen, welche vom LC in das gesamte zentrale und periphere Nervensystem ziehen, besitzen in ihrem Ursprung im Hirnkern selbst eine spezifische Anordnung je nach Zielregion. Mason und Fibiger (1979) untersuchten mit Hilfe von Merretichperoxidase, einem retrograden Farbstoff, die topografische Anordnung der LC-Neuronen basierend auf ihren Zielprojektionen. LC-Neurone, die vornehmlich in das Vorderhirn inklusive des Hippocampus und des Septums projizieren, finden sich im LC

eher dorsal, wohingegen Efferenzen ins Kleinhirn und Rückenmark eher von der ventralen Seite des LC entstammen. Die neuronalen Verbindungen zum Thalamus haben ihre Ursprungslokalisation im LC entlang der anterior-posterioren Achse. Dafür sind die neuronalen Einheiten mit Zielregionen in der Amygdala und im Kortex im gesamten LC weitläufig verteilt, wie man in Abbildung 11 gut erkennen kann (Mason & Fibiger, 1979; Schwarz & Luo, 2015). Hinzufügend zu dieser Klassifizierung konnte mit Hilfe von viral-genetischen Untersuchungen festgestellt werden, dass LC-Neurone einer spezifischen Untergruppe nach Aussenden ihrer Informationen auch ähnliche Ausgaben zurück erhalten (Schwarz et al., 2015).

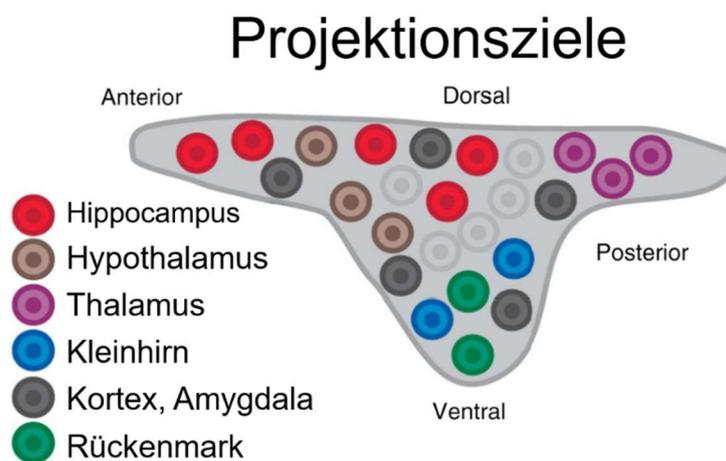


Abb. 11: Anordnung spezifischer Neurone im LC der Maus je nach Projektionsziel; modifizierte Darstellung aus: Schwarz & Luo, 2015

Reziproke Innervation

Grundsätzlich ist der LC zu einem großen Anteil reziprok innerviert (Aston-Jones et al., 1991). Der LC steht damit in ständiger Wechselbeziehung mit den Hirnregionen, in welche er hemmend oder erregend projizieren kann. Im anschließenden Abschnitt soll dennoch für eine strukturierte Übersicht sukzessive auf die afferenten und efferenten Verbindungen eingegangen werden. Abbildung 12 dient der visuell vereinfachten Darstellung dieser Verbindungen.

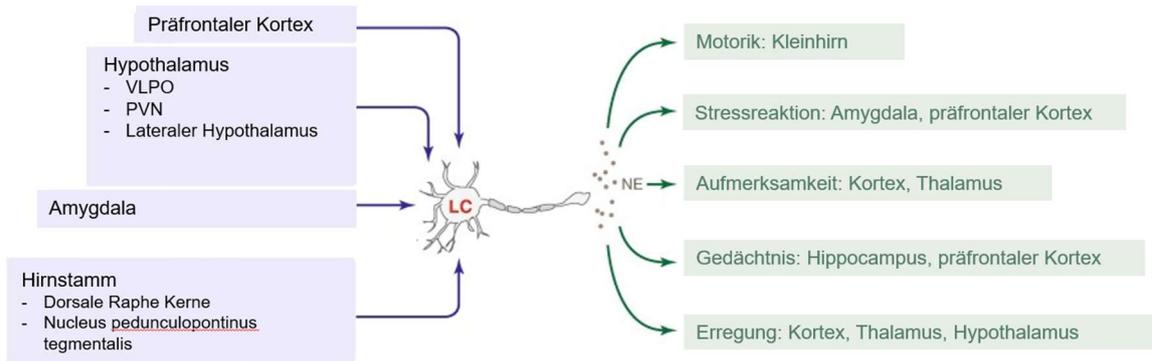


Abb. 12: Übersicht Afferenzen und Efferenzen des LC; adaptiv präsentiert aus: Satoh & Iijima, 2019

I. Efferenzen

Ein sehr großer Anteil an efferenten Bahnen zieht vom LC in den Neocortex, weshalb eine enge Konnektivität zwischen der LC-Aktivität und freiem NA im Neocortex besteht (Berridge & Abercrombie, 1999). Die Erregung der Großhirnrinde durch den LC erfolgt hauptsächlich durch die Feuerrate von exzitatorischen $\alpha 1$ -Adrenozeptoren (Domyanovic & Morilak, 1997; L. S. Jones et al., 1985). Über die Aktivierung des LC wird dementsprechend auch die Großhirnrinde aktiviert (Berridge & Foote, 1991). Aus den vorliegenden Erkenntnissen kann geschlossen werden, dass der LC durch Projektionen zum Neocortex die Intensität der Erregung regulieren kann (Aston-Jones & Bloom, 1981a).

Es wurde gezeigt, dass eine erhöhte Stimulation des LC durch elektrische Feldstimulation oder $\alpha 2$ -Adrenozepator-Agonisten zu einer verstärkten Angstreaktion bei Primaten führt. Folglich führte eine Hemmung des LC über sedierende Pharmaka oder eine LC-Läsion zu einer reduzierten Ausprägung der Angstentwicklung. Dies lässt darauf schließen, dass der noradrenerge Einfluss des LC eine erregende Wirkung auf die Amygdala hat (Redmond & Huang, 1979).

Der LC fungiert als alleinige noradrenerge Quelle für den Hippocampus (Fu et al., 1999). In dieser Hirnregion finden sich verschiedenste vom LC angesteuerte, noradrenerge Rezeptoren (Szabadi, 2013), die sowohl an der Konsolidierung als auch an der Rekonsolidierung des Gedächtnisses beteiligt sind (Sara & Devauges, 1988; R. M. Sullivan et al., 1994).

Gleichermaßen manifestiert der LC ausgeprägte noradrenerge Projektionen zum Thalamus und trägt, wie in den meisten anderen bisherigen Beispielen auch, sowohl zu

Wachheit als auch zu erhöhter neuronaler Erregung bei (McCormick et al., 1991). Im paraventriculären Teil des Thalamus kommt es durch afferente Eingänge des LC zu einer stressinduzierten Dopaminausschüttung, und damit zu einer erhöhten Plastizität von thalamischen Projektionsneuronen (Beas et al., 2018). Diese erhöhte Plastizität wurde auch in der Frequenzabstimmung zwischen Thalamus und auditorischem Kortex gefunden, basierend auf einer paarweisen Stimulation des LC und dem Abspielen einer bestimmten Tonfrequenz (Edeline et al., 2011). Ebenso führt eine nozizeptive Aktivierung von LC-Neuronen zu einer Modulation der Schmerzverarbeitung im somatosensorischen Thalamus, wodurch eine weitere Verknüpfung des LC mit Gebieten des Thalamus erkenntlich gemacht wird (Voisin et al., 2005). Zusätzlich von Bedeutung ist die Fähigkeit des LC, die Neurone des Thalamus zu depolarisieren. Auf diese Weise verhindert der LC die Entstehung von Schlafspindeln, welche die sensorische Informationsweiterleitung in thalamokortikalen Bereichen verhindern würden. Infolgedessen kann der Grad der Erweckbarkeit und die Reaktionsbereitschaft auf sensorische Reize erhöht werden (Fernandez & Lüthi, 2020).

Noch ausgeprägtere Verbindung hält der LC zum Hypothalamus und seinen unterschiedlichen Kerngebieten (Chou et al., 2002). Von hoher Relevanz ist der ventrolaterale präoptische Kern (VLPO), der wichtigste schlaffördernde Kern. Der LC fördert durch Hemmung GABAerger Neurone des VLPO den Wachzustand (Nelson et al., 2003). In gleicher Weise relevant sind die Projektionen des LC zum Nucleus periventricularis. Seine Efferenzen sorgen in diesem Kerngebiet ebenfalls über einen Hemmmechanismus für gesteigerte Erregung und fördern Wachheit (Yamanaka et al., 2003).

Es existieren indes diverse Assoziationen zwischen den bewusstseinsregulierenden Regionen des aufsteigenden Erregungszentrums im Hirnstamm und dem LC, vor allem zu den dorsalen Raphe Kernen und dem Nucleus pedunculo-pontinus tegmentalis. An den dorsalen Raphe Kernen unterstützt der LC deren wachheitsfördernde Funktion (Brown et al., 2002; McGinty & Harper, 1976). Die noradrenergen Projektionen des LC können einerseits cholinerge Nervenzellen im Nucleus pedunculo-pontinus tegmentalis hemmen, insbesondere diejenige, die den REM-Schlaf fördern. Andererseits stimulieren wiederum einige Verbindungen des LC die Abschnitte im Hirnstamm, die mit Wachheit und Erregung in Verbindung stehen. Folglich wirken sich die Effekte des LC sehr unterschiedlich auf diese Region aus, dennoch resultiert seine Funktion insgesamt in der Förderung von Wachheit (Szabadi, 2013).

Zusätzlich zu den zuvor aufgeführten Regionen weist der LC auch efferente Verbindungen zu weiteren Hirnstammregionen, den präganglionären parasymphatischen Kernen, dem Kleinhirn und dem Rückenmark auf (Szabadi, 2013).

Die soeben aufgeführten Efferenzen des LC zeigen eine weitreichende Konnektivität zu verschiedenen Hirnregionen, einschließlich des autonomen Nervensystems, was auf eine wichtige Rolle in der Modulation kognitiver und vegetativer Prozesse hindeutet. Die primäre Funktion scheint in der Erregung des Bewusstseins und folglich in der Initiierung des Wachzustandes zu liegen.

II. Afferenzen

Bisher lag der Fokus auf den efferenten Projektionen des LC. Allerdings sind auch die Afferenzen zum LC von entscheidender Bedeutung, da sie wichtige Informationen über die Regulation der Aktivität und Funktion dieses Hirnkerns liefern können.

Die selektive Reaktionsfähigkeit von LC-Neuronen auf konditionierte Reize deutet auf eine funktionelle Verbindung zwischen dem LC und höheren Gehirnbereichen hin, wie z.B. dem Neocortex (Aston-Jones & Bloom, 1981b). Von dort erreichen starke, erregende, afferente Bahnen den LC. Hierbei werden die Informationen nicht wie üblich durch Adrenozeptoren übermittelt, sondern meistens durch exzitatorische, aktivierende Aminosäuren (Jodo & Aston-Jones, 1997).

Auch über die Amygdala erhält der LC Rückmeldung von Reizen aus der Umwelt (Wallace et al., 1989). Man kann vermuten, dass der LC und die noradrenerge Ausschüttung an der Angst- und Unruheentstehung beteiligt sind, da die entsprechenden Reize zu einer aktivierten Amygdala führen, welche darauffolgend den LC aktivieren kann (Charney & Redmond, 1983; Szabadi, 2013).

Die Afferenzen des VLPO zum LC sind hauptsächlich aktiv während des Tiefschlafes (Nitz & Siegel, 1997). In diesem Fall kann der LC durch GABAerge Neurone des VLPO inaktiviert werden, womit Erregung und Wachheit unterdrückt und Tiefschlaf optimiert werden (Szymusiak & McGinty, 2008).

Der LC ist während des REM-Schlafes größtenteils inaktiv. Sobald aber die Aktivitätsrate des LC zunimmt, wird der REM-Schlaf unterdrückt. Gleich mehrere Hirnregionen führen über eine Aktivierung des LC zu einer Hemmung des REM-Schlafes. Sowohl der Nucleus periventricularis (Bourgin et al., 2000), als auch das ARAS können den

LC aktivieren und somit zu einer Unterdrückung des REM-Schlafes führen (Monti, 2011). Im ARAS sind im Wesentlichen die wachheitsfördernden Regionen, wie die dorsalen Raphe Kerne, von Bedeutung. Sie führen über serotonerge Afferenzen zur Erregung des LC und damit wiederum zur Erregung im Großhirn (Monti, 2011). Auch der Nucleus pedunculopontinus tegmentalis vermittelt Wachsamkeit (Datta et al., 2011), indem er den LC über cholinerge Afferenzen aktiviert (B. E. Jones, 1990; Szabadi, 2013). Dieser Hirnkern der *Formatio reticularis* nimmt im Kontext der Kontrolle des REM-Schlafes unter den zuvor erwähnten Hirnregionen eine einzigartige Doppelrolle ein, denn er kann durch weitere neuronale Untersektionen das Gegenteil erreichen und den REM-Schlaf nicht nur hemmen, sondern auch fördern (B. E. Jones, 1991a).

Ebenso wie der Nucleus pedunculopontinus tegmentalis kann die Medulla oblongata, insbesondere der rostrale ventrolaterale Bereich, sehr relevant für die Kontrolle über den REM-Schlaf sein. Dieser Bereich der Medulla oblongata ist während des REM-Schlafes aktiv und sendet inhibitorische GABAerge Efferenzen zum LC, um dadurch für die Ausschaltung des LC während des REM-Schlafes zu sorgen (Sirieix et al., 2012a).

Schließlich stellt auch Szabadi (2013) sehr detailliert das neuronale Netzwerk des LC dar, welches primär zu Förderung von Erregung und Wachheit dienen kann. Allerdings weist er auch darauf hin, dass die Feuerrate des LC zwischen Phasen der Aktivität und Inaktivität schwankt, sobald der Zustand des ermüdeten Einschlafens erreicht wird. Diese Fluktuationen in der neuronalen Aktivität des LC während des Einsetzens des Schlafes müssen noch genauer untersucht werden und können eine Forschungsrichtung zukünftiger Studien sein.

Konkludierend kann der LC als eine Art Schnittstelle zwischen unterschiedlichen (Gehirn-) Regionen betrachtet werden, der wie eine Schalteinheit sowohl durch eigene Aktivitätsunterschiede als auch direkte neuronale Verbindungen sowohl deaktivierende als auch aktivierende Auswirkungen auf verbundene Gehirnareale hat. Der LC ist damit ein neuromodulatorischer Kern, der durch die großflächige Freisetzung von NA das generelle Aktivierungsniveau im Neokortex erhöht. Diese Aktivierung kann phasisch als Reaktion auf Stimulation auftreten und zu einer Veränderung der Aufmerksamkeit führen, oder tonisch im Rahmen der Regulation des Bewusstseinszustands erfolgen.

1.4.3 Hypothesen der vorliegenden Arbeit

Zusammenfassend hat die Forschung bis dato gezeigt, dass der LC eine wichtige Struktur des Gehirns bei der Regulation autonomer Funktionen ist. Nicht nur das, auch sein Beitrag zum Grad des Bewusstseins und zur Gedächtniskonsolidierung ist elementar.

Auf Basis der im Rahmen dieser Forschungsarbeit angewendeten multimodalen Bildgebung des humanen Schlafes soll die Aktivität des LC genauer untersucht werden. In der vorliegenden Studie soll getestet werden, ob diese Reduktion der LC-Aktivität im Schlaf auch non-invasiv beim Menschen nachgewiesen werden kann. Dazu soll einerseits gezeigt werden, dass der LC als Region mit eigenständiger funktioneller Aktivität vom umliegenden Hirnstamm abgegrenzt werden kann. Andererseits wird angenommen, dass die Region eine klare Reduktion funktioneller Aktivität im Schlaf zeigt.

Eine spezifische Annahme dieser Studie beruht in der Auffassung, dass die Aktivität des LC mit dem Start und Ende von Spindeln und mit Aufwärtsphasen der langsamen Oszillationen im Schlaf in Verbindung steht. Deshalb werden diese Schlafelemente zeitlich detailliert auf Korrelationen mit der LC-Aktivität untersucht werden. Weiterhin wird die Aktivierung des gesamten Gehirns während Spindeln und langsamen Oszillationen genauer untersucht, um diese Schlafelemente in Bezug zur Aktivität des LC eingehender zu erforschen.

Zu vermuten wäre überdies eine erhöhte Korrelation der funktionellen Aktivität des LC im Schlaf mit der Aktivität in Regionen wie der Amygdala und dem Hippocampus, während hingegen das Großhirn eher im Ruhemodus verbleibt. Weiterführende Analysen des LC sollen zukünftig für ein tieferes Verständnis über die Beziehung zwischen den verschiedenen Gehirnbereichen zur Steuerung des Bewusstseins sorgen.

Das Ziel dieser Promotionsarbeit wird es letztlich sein, die reduzierte Aktivität des LC während der Nacht im schlafenden Gehirn genauer zu erforschen, und als Basis für zukünftige Forschungsarbeiten zu dienen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine funktionelle fMRT-Studie zwischen 2020 und 2022 durchgeführt, für welche Probanden und Probandinnen aus einer zufällig gewählten Stichprobe zu zwei verschiedenen Zeitpunkten beobachtet wurden. Die erste Untersuchung erfolgte tagsüber im MR-Scanner, um die Anatomie und die Gedächtnisleistung zu überprüfen. Die zweite Untersuchung wurde unter multimodaler Bildgebung durch Hinzunahme von fMRT- und EEG-Untersuchungen während der Nacht durchgeführt. Dies ermöglichte eine umfassende Analyse der Gehirnaktivität während des Einschlafens und im Schlaf.

2.2 Auswahl der Probanden und Einschlusskriterien

Initial wurden 40 gesunde Probanden und Probandinnen (11 männlich, 29 weiblich) zwischen 18 und 35 Jahren für diese Studie rekrutiert (Durchschnittsalter $[M \pm SD]$ $24,83 \pm 4,04$ Jahre). Insgesamt sieben Versuchspersonen konnten lediglich in den ersten Teil der Studie eingeschlossen werden. Von diesen sieben Personen mussten drei Versuchspersonen auf Grund von unzureichender Gedächtnisleistung in der Hörbuchabfrage ($< 75\%$ des Gehörten korrekt wiedererkannt) nach der ersten Tagesmessung ausgeschlossen werden. Die verbliebenen vier Teilnehmenden waren angesichts individueller persönlicher Umstände an der Teilnahme an der nächtlichen Messung verhindert. Auf Grund dessen wurde die Forschungsarbeit mit 40 Personen durchgeführt, in die Analyse gingen jedoch nur 33 Probanden und Probandinnen ein, welche sowohl an der Tages- als auch Nachtmessung teilgenommen hatten.

Für die Rekrutierung der Testpersonen wurde eine Stichprobe verwendet, welche den folgenden Einschlusskriterien entsprechen sollte. Es waren nur NichtraucherInnen zur Teilnahme an der Studie berechtigt. Die Versuchspersonen sollten entweder Rückenschläfer oder Überall-Schläfer sein, da die Durchführung von Schlafstudien im MR-Scanner ausschließlich in Rückenlage möglich ist. Durch eine gewohnte Schlafposition kann eine konsistentere Messung der Gehirnaktivität mit einem kleineren Anteil an Bewegungsartefakten gewährleistet werden. Es war von Vorteil, wenn die teilnehmenden Personen bereits Erfahrung im MR gesammelt hatten, um Ängste oder Anspannung

vor dem Untersuchungsprozess zu vermeiden, um infolgedessen einen vertieften Schlaf entwickeln zu können. Personen mit Farbenblindheit wurden von der Teilnahme ausgeschlossen, da die Studie visuelle Tests enthielt, die für farbenblinde Personen nicht oder nur unzureichend erfüllbar waren. Des Weiteren wurden Personen mit Retainer oder anderen im Körper implantierten Metallteilen, sowie Herzschrittmacher exkludiert, da diese das MR-Ergebnis beeinflussen und sich während der Untersuchung erhitzen konnten. Brillentragende mussten auch ausgeschlossen werden, außer es bestand die Möglichkeit zur Nutzung von Kontaktlinsen. Ebenso von der Studie ausgeschlossen wurden Personen, die nicht entfernbare Piercings aufwiesen, sowie diejenigen, die tätowiert waren. Kleine Tätowierungen waren hiervon ausgeschlossen. Durch die zu der Zeit bestehende Covid-19-Pandemie war eine Erkrankung mit dem Corona-Virus ein weiterer Ausschlussfaktor. Um das Risiko einer unentdeckten Infektion zu minimieren, wurde vor jedem Termin die Körpertemperatur gemessen, sowie das Tragen eines Mundnasenschutzes verpflichtend vorgegeben. Mit einem Fragebogen für Besucher des Max-Planck-Instituts für biologische Kybernetik wurden Symptome und Kontakte erfasst.

2.3 Versuchsdurchführung

Zur Vorbereitung wurden die Teilnehmenden über die allgemeinen Verhaltensweisen im MRT und die nicht erlaubten metallische Gegenstände im Scanner aufgeklärt. Die Probanden und Probandinnen durften zusätzlich am Tag des jeweiligen Termins keinen Alkohol und keine Drogen konsumieren.

Die Tagesmessung konnte zu jedweder Uhrzeit stattfinden, im Durchschnitt begann sie um 16:28±2:46h Uhr [M±SD] und endete um 19:33±2:52h Uhr [M±SD] und dauerte somit ca. drei Stunden. Relevant war ein Abstand von minimal 24 Stunden und maximal einer Woche zwischen der Tages- und Nachtmessung. Die Versuchspersonen wurden instruiert in der Nacht vor der zweiten Messung nur 75% ihrer üblichen Schlafdauer zu schlafen. Am Morgen der Nachtmessung wurden die Testpersonen zusätzlich angewiesen früher aufzustehen und fortan tagsüber wach zu bleiben, um eine angemessene Müdigkeit für die Nachtmessungen zu gewährleisten. Ebenso durften sie ab 13 Uhr kein Koffein mehr zu sich nehmen.

2.3.1 Erster Versuchstag

Zu Beginn des ersten Versuchstages wurden die Teilnehmenden über den Ablauf sowie über die Bedeutung der Studie aufgeklärt. Danach erfolgte das Ausfüllen eines Fragebogens zu demographischen Angaben, Händigkeit, Schlafverhalten (Münchener ChronoType Fragebogen MCTQ), Befindlichkeitsfragebogen Nr.1, sowie die allgemeine Checkliste zur fMRT-Untersuchung (Anhang 1). Im Anschluss begann die Instruktion der Probanden und Probandinnen zu der Hörbuch-Wach-Aufgabe (Anhang 2) und der Stroop Aufgabe (Anhang 3), welche im MR-Scanner bearbeitet werden sollten.

MR-Messung

Danach erfolgte die Messung im MRT in liegender Position. Am ersten Versuchstag wurde noch keine EEG-Kappe angelegt, diese bekamen die Teilnehmenden erst zur Nachtmessung angebracht. Bei beiden Messungen waren Kopfhörer von Nöten, zum einen um verbalen Kontakt mit den Untersuchenden aufzunehmen, aber vor allem, um das Abhören des Hörbuches im Scanner zu ermöglichen. Zu Beginn wurden erstmalig Kontrollbilder, sowie anatomische Aufnahmen (siehe fMRT-Datenerhebung und Analyse) der jeweiligen Versuchsperson erstellt. Die Probanden und Probandinnen wurden darüber hinaus im Verlauf der MR-Untersuchung mit EKG, Pulsoximeter und Atembewegungssensor in Form eines Atemgürtels ausgestattet, so dass zu jeder Zeit eine schnelle Überprüfung dieser drei Vitalfunktionen möglich war. Gleichzeitig bestand auch immer die Option, über den Alarmball, welcher zur Nachtmessung mit wenigen Klebestreifen am Handgelenk befestigt wurde, Kontakt zu den Untersuchenden aufzunehmen, um bspw. ein Anhalten des MR-Scanners zu bewirken.

Hörbuch-Aufgabe

Anschließend an die ersten Basismessungen wurde das Hörbuch abgespielt. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird diese Messung im Folgenden als Hörbuch-Aufgabe-Wach definiert. Sie dauerte ca. 30 Minuten und bestand zum einen darin, dass die Versuchsperson das für sie ausgewählte, noch unbekannte Hörbuch hören und sich einprägen sollte. Zum anderen wurde zusätzlich ca. alle 10 Sekunden ein hoher

oder ein tiefer Ton eingespielt, um die Reaktionsfähigkeit der Teilnehmenden zu testen. Auf diesen sollte die Versuchsperson versuchen, in möglichst kurzer Zeit entweder mit einem Tastendruck des Zeigefingers (heller Ton) oder des Mittelfingers (tiefer Ton) der rechten Hand zu reagieren. Dies geschah über eine an der Hand der Versuchsperson befestigte 5-Tasten-Box (Max-Planck-Institut für biologische Cyberkinetik, Tübingen, Deutschland). Da im Anschluss an die MR-Messung in der nächsten Aufgabe Abschnitte des Hörbuchs abgefragt wurden, um das Erinnerungsvermögen zu überprüfen, wurden die Teilnehmenden aufgefordert sich bei dieser Aufgabe möglichst zu konzentrieren, da sonst ein Ausschluss aus der Studie auf Grund von fehlender Leistung eintreten könne. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden das Hörbuch sowie die Töne mittels eines adäquat adaptierten Kopfhörers im Scanner präsentiert. Zudem erfolgte im Verlauf jeder Hörbuch Aufgabe im Scanner eine erneute Justierung der Lautstärkeempfindlichkeit der Versuchspersonen, um einen angenehmen Lautstärkepegel zu gewährleisten.

Stroop Wortfarbenaufgabe

Anschließend wurde die Stroop Wortfarbenaufgabe, wie bereits von John Ridley Stroop (1936) beschrieben, im MRT durchgeführt. Hier wurde die Testperson gebeten, in einer bestimmten Zeit Farben von Wörtern zu nennen, die auf einem Bildschirm präsentiert wurden. Dieser Bildschirm befand sich im hinteren Abschnitt des Scanners, welchen die Probanden und Probandinnen über einen an der Kopfspule angebrachten Spiegel einsehen konnten. Die Wörter Rot, Blau, Grün und Gelb wurden entweder in einer Kongruenzbedingung oder Inkongruenzbedingung angezeigt. Bei der Inkongruenzbedingung stimmte die Farbe des Wortes nicht mit dem Inhalt des Wortes überein. Das Wort "Blau" wurde bspw. in grüner Schrift angezeigt, wie in Abbildung 13 exemplarisch dargestellt wird.

Im unteren Abschnitt des Bildschirms wurden zeitgleich zwei potenzielle Antworten angezeigt, welche von der Versuchsperson mittels Tastenbestätigung der rechten Hand ausgewählt werden konnten. Hier entsprach die linke Antwort der Taste des Zeigefingers, und die rechte Antwort der Mittelfingertaste (Anhang 3). Insgesamt mussten die Teilnehmenden 144 Antworten in einem Zeitraum von ca. 15 Minuten auswählen. Es war relevant ausreichend schnell zu reagieren, ansonsten wurde die Antwort als inkorrekt gewertet.



Abb. 13: Stroop Aufgabe: Bildschirmdarstellung, Demonstration Tastenaufgabe

Die Teilnehmenden konnten die Auswertung ihrer Antwort an einem kurz danach auf dem Bildschirm erscheinenden grünen Plus für richtig und an einem roten Kreuz für falsch erkennen. Im Falle einer richtigen Antwort konnten die Teilnehmenden 10 Cent gewinnen. War die Antwort falsch, wurden 10 Cent verloren. Nach jeder Entscheidung wurde ein graues Fixationskreuz auf dem Bildschirm eingeblendet, welches die Versuchspersonen während der Pause fixieren sollten, bis das nächste Wort erschien. Die Dauer der Pause betrug dabei einige Sekunden.

Hörbuch-Abfrage

Nach Beenden dieser Stroop Aufgabe wurden die weiteren Messungen an einem Laptop in einem Vorraum außerhalb des MR-Scanners durchgeführt. Zuerst fand eine Gedächtnistestung statt. Dazu sollten die Versuchsteilnehmenden frei berichten, an welche Informationen sie sich aus dem Hörbuch noch erinnern konnten. Dies wurde mit einem Audio-Aufnahmegerät aufgezeichnet und gespeichert. Danach wurde erneut das Hörbuch abgespielt, diesmal jedoch mit zwischendurch eingeblendeten, noch unbekanntem Abschnitten, welche vorher während der Hörbuchaufgabe im MR-Scanner herausgeschnitten waren. Dies diente zur Kontrolle der Gedächtnisleistung, da zu wenig oder falsch erinnernde Teilnehmer ab einer Grenze von unter 75% korrekten Erinnerungen aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Während der Hörbuchabfrage sollten die Teilnehmenden auf Satzebene unterscheiden, ob sie sich an das Gesagte genau erinnerten, der Inhalt nur vertraut oder der Satz vollständig unbekannt war. Als sicheres Erinnern wurde eine präzise Erinnerung an das Gehörte definiert. Kriterien waren das aufgetretene Gefühl, ein Bild, die Sprache und den Ton des Textes wiederzuerkennen, die Einordnung in den entsprechenden

Kontext oder ein Gefühl der Gewissheit, sich an das Gehörte erinnern zu können. Im Fall des Bekannten wäre die Situation den Versuchspersonen geläufig vorgekommen, jedoch könnten keine exakten Zusammenhänge aus der Erinnerung abgerufen werden. Es bestände eine gewisse Vertrautheit mit dem Gehörten, doch die spezifischen Details blieben unzugänglich. Im Falle des Unbekannten fänden keinerlei Erinnerung an das Gehörte statt. Es fehlten jegliche Hinweise oder Rückrufe bezüglich des zuvor gehörten Textes. Diese Unterscheidungen konnten sie mit Hilfe der drei Pfeiltasten am Laptop treffen, an welchem die Hörbuchabfrage abgespielt wurde.

Durch einen farbigen Kreis in der Mitte (grün, gelb oder rot) wurde ihnen angezeigt, wie schnell die nächste Entscheidung getroffen werden sollte, wie man in Abbildung 14 schematisch erkennen kann. Der grüne Kreis zeigte an, dass die Versuchspersonen den geforderten Zeitplan einhielten. Der gelbe Kreis hingegen zeigte an, möglichst demnächst eine neue Entscheidung zu treffen. Der rote Kreis deutete auf eine nun zwingend erforderliche Entscheidung hin, da die vorherige Reaktion schon 15 Sekunden zuvor erfolgt war und der Abstand zu der letzten Eingabe zu groß wurde. Die Teilnehmenden der Studie waren außerdem in der Lage, mittels Betätigung der Leertaste zurückzuspulen, um zu ihren vorherigen Eingaben zurückzukehren und diese zu korrigieren, sofern dies erforderlich war (Anhang 4). Diese Hörbuchabfrage dauerte ca. 40 Minuten.

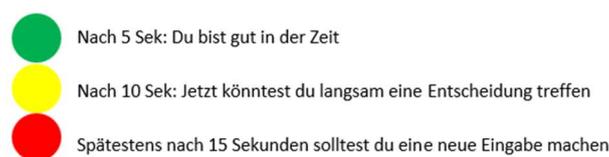


Abb. 14: Zeitangabe unter Darstellung eines farbigen Kreises

Nach Abschluss der Gedächtnisaufgabe war der erste Versuchstag abgeschlossen und die Probanden und Probandinnen durften nach Hause gehen. Zuletzt wurden sie nochmals daran erinnert, vor dem Morgen der zweiten Messung rechtzeitig aufzuwachen, um mit ausreichend Müdigkeit in der folgenden Nacht im MRT besser einschlafen zu können. Der Beginn der Nachtmessung wurde in etwa auf den Zeitpunkt gelegt, zu welchem die Teilnehmenden normalerweise zu Bett gehen würden. Des Weiteren

wurden die Probanden und Probandinnen dazu aufgefordert, am Tag vor der Nachtmessung ein Schlaf-Tagebuch zu führen, um ihre Einschlafzeit und die Schlafdauer zu dokumentieren (Anhang 1).

2.3.2 Zweiter Versuchstag

Am zweiten Versuchstag trafen die Probanden und Probandinnen kurz vor dem Zeitpunkt ihrer normalen Schlafenszeit ($[M \pm SD]$ 22:49 \pm 0:27h Uhr) ein. Nach erneutem Durchgang der fMRT-Checkliste wurde bei den Teilnehmenden vor dem Beginn der Scans ein mobiles EEG angelegt (siehe EEG-Datenerhebung), welches von nun an während der gesamten Nachtmessung nicht mehr abgelegt wurde. Im Anschluss wurden die Teilnehmenden dazu aufgefordert, erneut den Befindlichkeitsfragebogen Nr.2 auszufüllen (Anhang 1).

MR-Messung

Die erste Messung bestand aus zwei Teilen. Zunächst wurden wie zur Tagesmessung Kontrollbilder und anatomische Daten aufgenommen. Anschließend begann gleichzeitig mit der fMRT-Messung der Ablauf der Hörbuch-Schlaf-Aufgabe (Anhang 5). Diese war ähnlich der Hörbuch-Wach-Aufgabe (Anhang 2), mit dem Unterschied, dass die Teilnehmenden im Verlauf des Hörbuches einschlafen sollten. Es wurde das gleiche Hörbuch wie in der letzten Messung abgespielt. Zu Beginn fand eine Wiederholung der letzten drei Minuten Hörbuch von der Tagesmessung statt. Ebenso wurde wieder alle zehn Sekunden einer von zwei möglichen Tönen abgespielt. Auch hier sollte wieder mit Tastendruck des Zeige- oder Mittelfingers der rechten Hand auf den hellen bzw. tiefen Ton reagiert werden. Die Versuchsperson wurde je nach Tiefe des vorherrschenden Schlafstadiums im Durchschnitt nach 44.87 Minuten geweckt und aus dem Scanner gebracht.

Hörbuch-Abfrage

Um zu verhindern, dass die Probanden und Probandinnen bei der nun folgenden Hörbuchabfrage einschlafen oder sich auf Grund zu großer Müdigkeit schlechter konzentrieren, wurden sie, um den Kreislauf zu aktivieren, für eine kurze Zeitspanne durch das

Gebäude geführt. Danach folgte die Instruktion für die nächste Aufgabe (Anhang 6). Die Hörbuchabfrage nach der Schlafmessung im MRT war genauso konzipiert, wie die Hörbuchabfrage nach der Tagesmessung. Der einzige Unterschied bestand darin, dass diesmal keine herausgeschnittenen bzw. noch unbekanntenen Passagen abgespielt wurden, da das Hörbuchsegment im Scanner an einem Stück und unverändert abgespielt worden war. Die Dauer dieser Aufgabe war abhängig von der Länge des zuvor abgespielten Hörbuchabschnittes.

Wiederholung

Nach der Erinnerungsabfrage des Hörbuchs startete die nächste Schlafmessung wieder im Scanner. Von nun an wiederholten sich die Hörbuch-Schlaf-Aufgabe und die darauffolgende Hörbuch-Abfrage. Diese Aufgabenkombination wurde zwei bis vier Mal durchgeführt, so dass in der Regel während einer Nachtmessung drei Schlafmessungen über 90 Minuten im MR-Scanner und jeweils eine darauffolgende Hörbuchabfrage am Laptop abliefen. Damit wurden in dieser Studie insgesamt 97 Messungen von 33 Versuchspersonen durchgeführt, wovon nur eine Person nicht in der Lage war, im Scanner einzuschlafen. Nach jeder Hörbuchabfrage (Anhang 6), also vor der nächsten MR-Aufnahme, wurden die Teilnehmenden wiederholt dazu aufgefordert, einen Befindlichkeitsfragebogen zum Status ihrer Müdigkeit und Befindlichkeit auszufüllen (Anhang 1). Danach wurden die Probanden und Probandinnen am frühen Morgen gegen $6:05 \pm 0:33$ h Uhr [$M \pm SD$] nach einer Zeitspanne [M] von 7h und 11 min nach Hause entlassen.

Die vorliegende Dissertation erläutert alle in der vorliegenden Studie durchgeführten Aufgaben, wie die Gedächtnisaufgaben und die Stroop Aufgabe im Methodenabschnitt, um eine nachvollziehbare Dokumentation die in dieser Arbeit angewandte Methodik zu gewährleisten. Jedoch ist anzumerken, dass im Ergebnis- und Diskussionsabschnitt der Fokus der Arbeit auf das Aktivitätsverhalten des LC gelegt wurde, weshalb eine detaillierte Vertiefung und Interpretation der Ergebnisse der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben in dieser Dissertation nicht vorgenommen wird.

2.4 Ethikgenehmigung

Das Studienprotokoll entsprach den Vereinbarungen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Projektnummer 348/2019B01).

2.5 EEG-Datenerhebung und Analyse

2.5.1 EEG-Datenerhebung

Das EEG wurde unter Einsatz eines MR-kompatiblen 32-Kanal BrainAmp MRplus (Brainproducts, Gilching, Deutschland) und einer MR-kompatiblen Elektrodenkappe (EasyCap, Wörthsee, Germany) aufgezeichnet. Auf Grund dessen konnten sich die Teilnehmenden zwischen den MR-Messungen in den Bereichen außerhalb des Scanners frei bewegen. Unter Beachtung der korrekten Lage wurde die Kappe sorgfältig auf dem Kopf der Probanden positioniert. Danach wurde durch Unterstützung der Versuchspersonen die Elektrodenimpedanz überprüft. Schließlich wurde das EEG mit Hilfe einer laboreigenen Software, die auf MATLAB (R2022a, Mathworks, Sherborn, MA) betrieben wurde, von einem humanen Bewerter gelesen, interpretiert und ausgewertet.

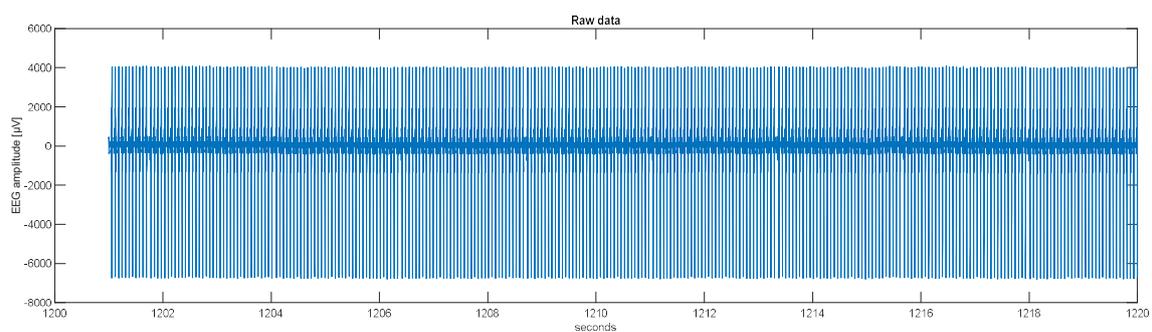


Abb. 15: EEG-Rohdaten

2.5.2 EEG-Vorverarbeitung

Die EEG-Korrektur wurde in zwei Schritte aufgeteilt. Dabei wurde zuerst mit Hilfe von selbstentwickelten Skripten die Korrektur des Scanner-Artefakts vorgenommen, welches durch die Schaltung der Gradienten hervorgerufen wurde. Im Anschluss wurde

dann das kardioballistische Artefakt berechnet und nachkorrigiert. Das Scanner-Gradienten-Artefakt entstand direkt durch die wechselnden Magnetfelder des Scanners. Das Artefakt war daher hochpräzise und relativ stabil über die Zeit und ließ sich relativ einfach nach EEG-Aufzeichnung der Trigger zu Beginn jedes neuen Scanner-Volumens entfernen. Für jeden dieser Marker wurde im Anschluss jeweils die EEG-Aufzeichnung der umliegenden ± 20 fMRI-Volumen gemittelt. Da nur das MR-Artefakt zu diesen Volumen-Triggern zeitstabil war, erhielt man auf diese Weise eine genaue Abbildung des Artefakts, welches schlussendlich von der EEG-Aufzeichnung abgezogen werden konnte (Allen et al., 2000). Das kardioballistische Puls-Artefakt kommt dadurch zustande, dass durch jede Pulswelle minimale Bewegungen der Kopfhaut entstanden, welche die Elektroden und zugehörigen Kabel minimal im statischen Magnetfeld des MR-Scanners bewegen. Diese geringe Bewegung reicht aus, um Spannungen in den Elektroden zu induzieren, die in einer ähnlichen Größenordnung liegen, wie die des EEGs, und welche auf Grund dessen vom EEG-Verstärker aufgezeichnet werden. Da der Mensch keine konstante Pulsrate aufzeigt, ist die Korrektur dieses physiologischen Artefakts wesentlich schwieriger als die Korrektur des Gradienten-Artefakts. Zuerst muss hierfür der jeweilige Puls in der EKG-Aufzeichnung gefunden werden. Da sich das Abbild der EKG-Aufzeichnung im MR-Scanner stark vom gewohnten EKG unterscheidet, konnten hierfür nicht die üblichen Methoden zum Auffinden der R-Zacke im EKG angewendet werden. In erster Linie musste in der EKG-Spur ein zeitlich möglichst präzises Charakteristikum in Korrelation zum Herzschlag gefunden werden. Dieses Signal wurde im Anschluss auf Basis der nicht ausreichend zuverlässigen, am Finger abgeleiteten Pulsoxymetrie durch eine Kombination aus Amplitude und Anstiegsgeschwindigkeit beschrieben und in den gesamten EKG-Daten gesucht. Auf Grund der potenziellen Unregelmäßigkeiten im EKG-Signal im MR-Scanner, die dazu führen konnten, dass einzelne Pulse zum falschen Zeitpunkt oder überhaupt nicht erkannt wurden, musste nach der automatischen Detektion eine manuelle Korrektur durchgeführt werden. Bei dieser Korrektur wurden alle Herzschläge, die zum erwarteten Zeitpunkt nicht gefunden wurden, überprüft und ggf. korrigiert. Zur Korrektur des EEG-Signals wurde daraufhin das durchschnittliche EKG-Artefakt der umliegenden 20 Herzschläge für jeden EEG-Kanal und für jeden detektierten Puls berechnet. Zur Berechnung dieses Templates wurde das im Bereich 0.7-20 Hz gefilterte EEG verwendet. Dieses wurde nachfolgend von der im Bereich 0.2-20 Hz gefilterten EEG-Aufzeichnung

abgezogen, um ein von Artefakten befreites EEG-Signal zu erhalten (Allen et al., 1998), wie in Abbildung 15 und 16 zu erkennen.

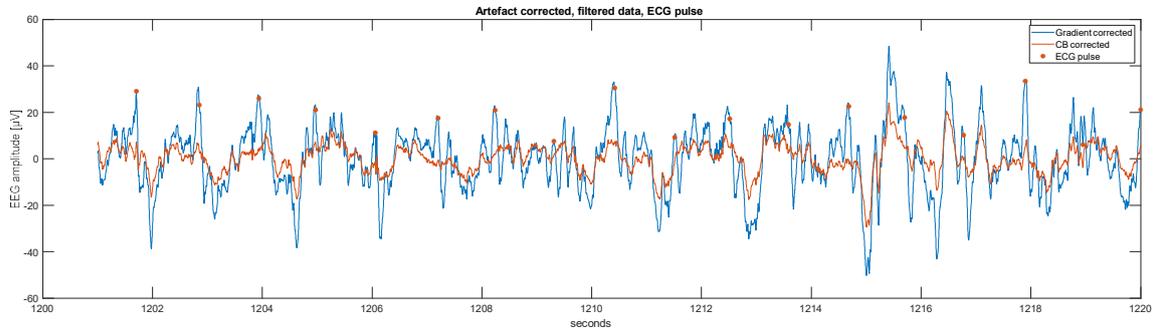


Abb. 16: EEG-Daten, inklusive der Korrektur des kardioballistischen Artefaktes und des Gradientenartefaktes, rote Punkte: Puls der Versuchsperson

2.5.3 EEG-Analyse

Die ausführliche Schlafphaseneinteilung wurde mithilfe von U-Sleep (Version 2.0, Department of Computer Science, Universitetsparken 1, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt (Perslev et al., 2021). Für jedes 30-Sekunden-Intervall wurde eine Bewertung vergeben. Dieser automatische Einteilungsalgorithmus fand unter Verwendung folgender Kanäle statt: F3, C3, P3, Oz, HEOG, VEOG. Um den Prozess des Einschlafens besser zu verstehen, wurde die Schlafphaseneinteilung weiter verfeinert, so dass jeder 5-Sekunden-Abschnitt differenziert gekennzeichnet wurde. Dafür wurden zuvor definierte Kennzeichnungen verwendet, einschließlich einer allgemeinen Wachmessung, Spindeln, Artefakten, langsamen Oszillationen, Alpha- und Delta-Aktivität. In Abbildung 17 ist ein Auszug von fünfundzwanzig Sekunden Dauer aus einer EEG-Auswertung inklusive der soeben genannten Kanäle dargestellt.

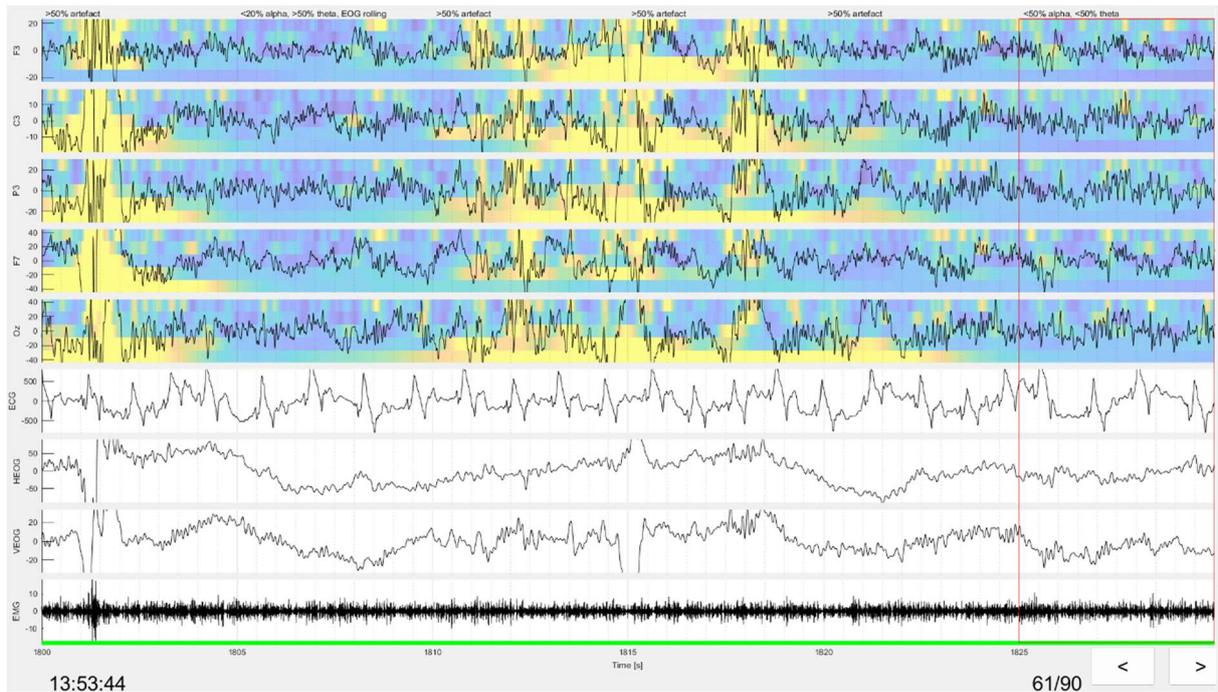


Abb. 17: Auszug aus der Polysomnographie (4 EEG-Kanäle, EKG, horizontales und vertikales EOG, EMG) zum Bestimmen der Schlafstadien einer Schlafepisode während der Nachtmessung (hier Versuchsperson 20). Die Hintergrundfärbung der EEG-Aufzeichnung repräsentiert die Frequenzpower in den Frequenzbändern langsame Oszillationen (<1Hz), delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-12Hz) und Spindel (12-16Hz). Blau: geringe relative Power, gelb: höhere relative Power (arbiträre Einheiten)

Schlafstadien

Die 30-Sekunden-Bewertung von U-Sleep diente als Ausgangspunkt für die 5-Sekunden-Markierung und wurde mit dem folgenden Algorithmus verfeinert. Da die Schlafsegmente nicht ausreichend lang waren, um REM-Schlaf zu zeigen, wurden alle REM-Schlaf-Markierungen zunächst als Wachzustand bewertet. Für jede Wach-Markierung durch U-Sleep, wurden folgende Entscheidungen getroffen: Wenn in diesem 30-Sekunden-Zeitraum eine Spindel markiert wurde und weniger als die Hälfte der Zeit als Wachzustand bewertet wurde, wurde jeder Zeitpunkt, der eine Theta-Markierung enthielt, als N1 gekennzeichnet, jeder Zeitpunkt mit Wach-Markierungen als Wachzustand und jeder Zeitpunkt mit einer Spindel oder einer Delta-Welle/langsamem Oszillation als N2 gekennzeichnet. Andernfalls, wenn keine Wach-Markierungen gesetzt wurden und ebenso keine Indikationen für Spindeln vorhanden waren, wurde das Segment als N1 bezeichnet. Weiterhin, wenn Theta in mindestens einem Segment vorhanden war und nicht mehr als die Hälfte der dreißig Sekunden als Wachzustand gekennzeichnet war, wurde jede Theta- oder Delta-Markierung als N1 gekennzeichnet,

alles andere als Wachzustand. Wenn keiner dieser Indikationen erfüllt war, wurden alle sechs Segmente als Wachzustand gekennzeichnet.

Wenn ein Segment als N1 gekennzeichnet wurde und mindestens eine Spindel vorhanden war, wurde jede Stufe, die nicht als Wachzustand betitelt wurde, als N1 und Wachzustände als Wach bezeichnet. Spindeln oder Delta-Markierungen führten zu einer N2-Bezeichnung. Wenn in einem N1-Segment keine Spindel vorkam, wurde überprüft, ob eine Aktivität für den Wachzustand vorlag. In diesem Fall wurden Segmente mit Theta-Aktivität als N1 gekennzeichnet, sowie Segmente mit Delta-Wellen/langsamen Oszillationen. Segmente mit Wachaktivität wurden als Wachzustand gekennzeichnet. Wenn keine Spindeln und wenig Wachaktivität vorhanden waren, wurde überprüft, ob mindestens zwei Segmente Delta-Wellen aufwiesen. Wenn dies der Fall war, wurden sie als N2 gekennzeichnet, andernfalls wurde die Stelle mit N1 markiert. Wenn keiner dieser Fälle auftrat, wurden alle Segmente einheitlich als N1 gekennzeichnet.

Wenn die N2-Markierung von U-Sleep vergeben wurde, fand eine Überprüfung statt, ob mindestens zwei von fünf Sekundensegmenten Delta-Aktivität und kein Segment Alpha-Aktivität enthielt. War dies der Fall, wurde jedes Segment, das Theta enthielt, als N1 gekennzeichnet. Wenn ein Segment Spindeln oder wenig Delta-Aktivität enthielt, wurde es als N2 bezeichnet und wenn Segmente lange Delta-Abschnitte enthielten, wurden sie mit N3 markiert. Wenn eine Aktivität als Wachzustand in einem solchen Segment gekennzeichnet wurde, wählte man dieselbe Markierungsstrategie, ohne N3-Markierungen zu vergeben. Stattdessen wurden N2-Kennzeichnungen auch für längere Delta-Abschnitte zugeteilt und Segmente, die Wach-Aktivität enthielten, wurden als solche gekennzeichnet. Wenn keine der oben genannten Kennzeichnungen erteilt wurde, fand immer eine Beschriftung des Segments als N1 statt.

Wenn die N3-Markierung von U-Sleep vergeben wurde, fand eine Kontrolle auf Wach-Markierungen innerhalb des 30 Sekunden Intervalls statt. Wenn dies der Fall war, wurde jedes Segment ohne Delta-Wellen/langsame Oszillationen und mit einer Wach-Markierung als N2 gekennzeichnet, alle anderen als N3. Wenn keine Wach-Markierungen vergeben wurden, wurden Segmente mit Theta-Aktivität als N1, Segmente mit Spindeln, aber ohne Delta-Wellen/ Langsamen Oszillationen als N2, und Segmente mit Delta-Wellen als N3 gekennzeichnet.

In den folgenden Abbildungen 18-21 soll die Einteilung der Schlafstadien in einem Flussdiagramm veranschaulicht werden, je nach der initialen Markierung durch U-Sleep.

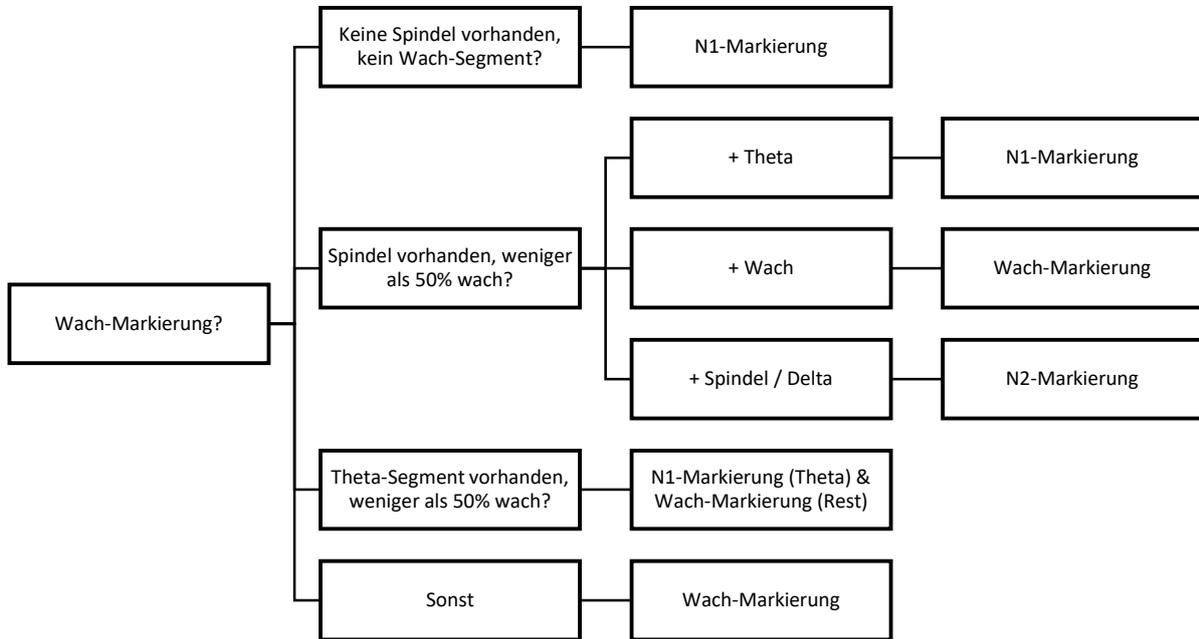


Abb. 18: Wach-Markierung von U-Sleep

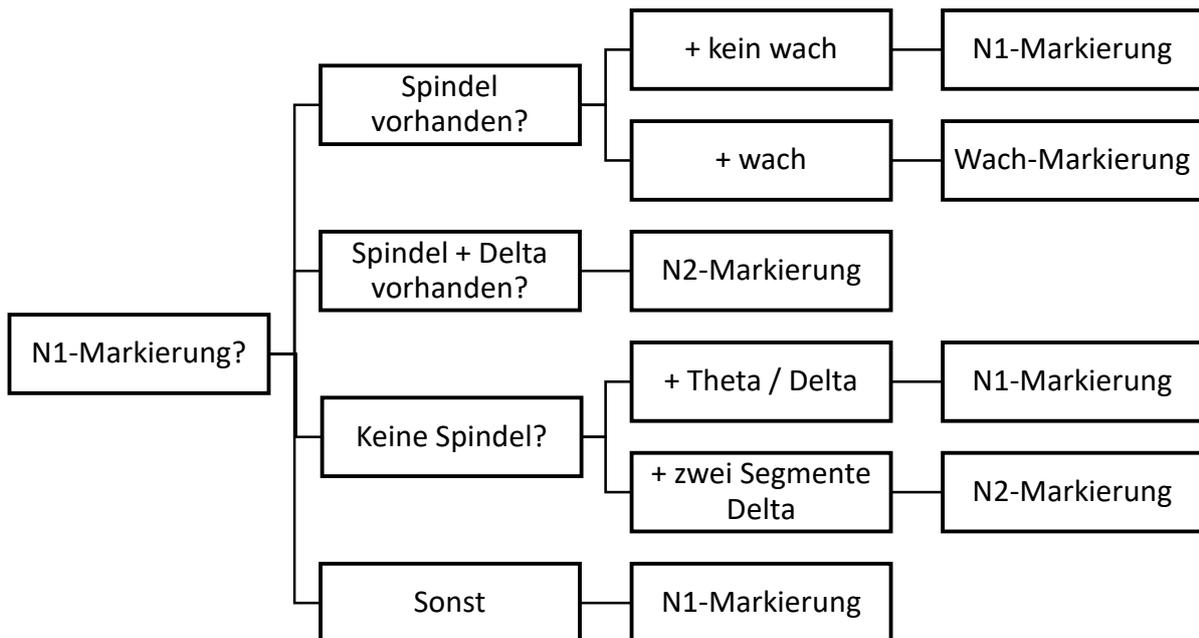


Abb. 19: N1-Markierung von U-Sleep

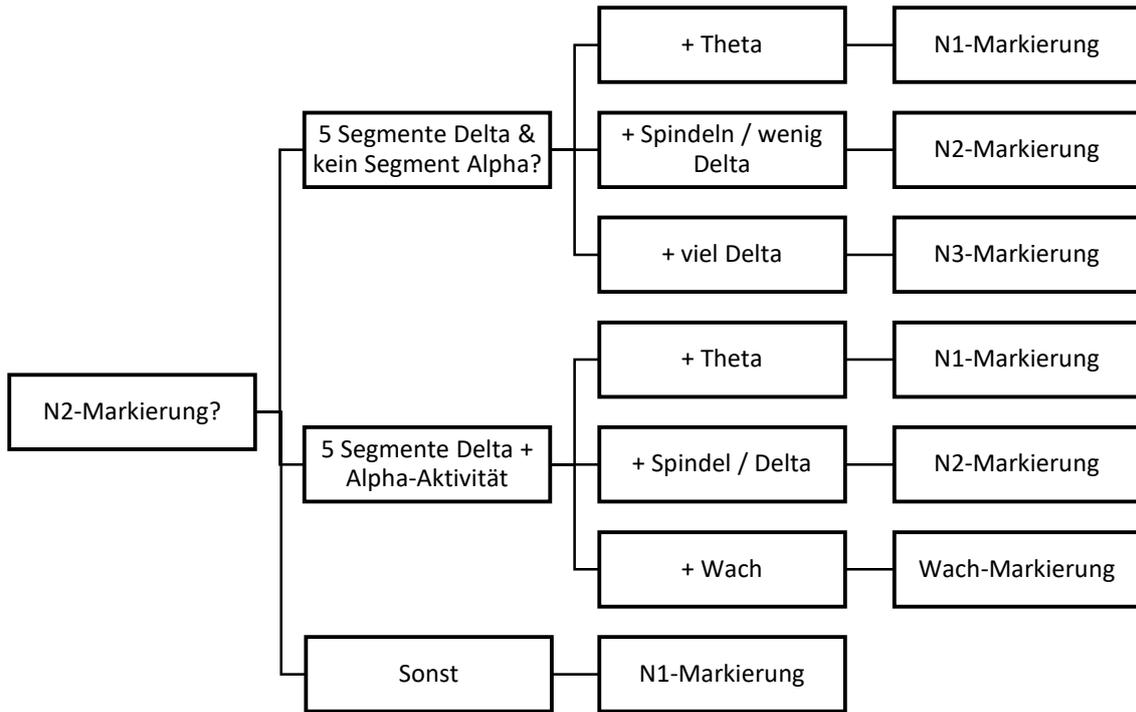


Abb. 20: N2-Markierung von U-Sleep

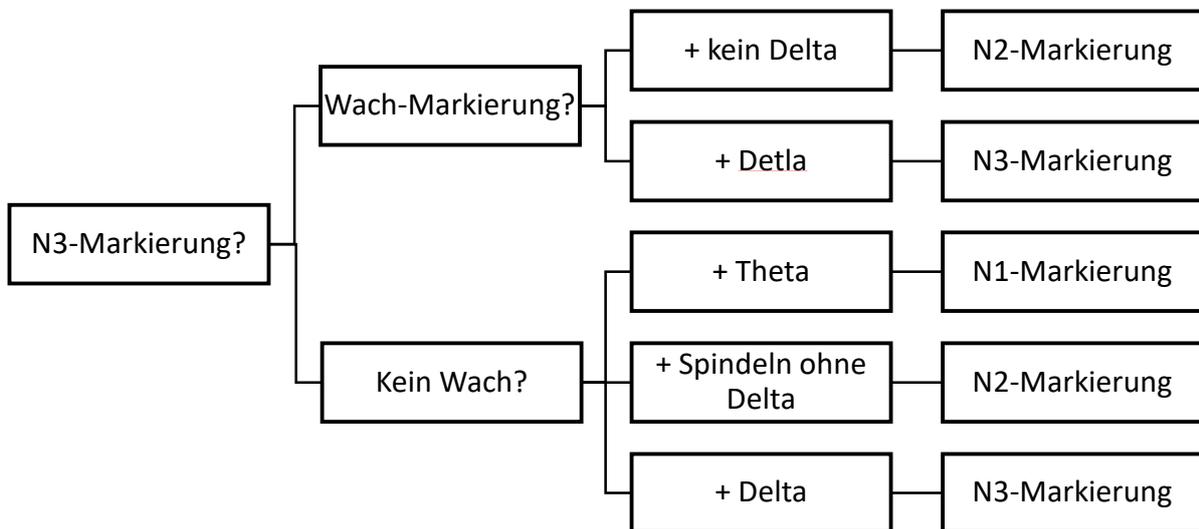


Abb. 21: N3-Markierung von U-Sleep

Spindeln

Um Spindeln zu erkennen, wurde ein hauseigener Algorithmus verwendet. Es wurde ein iterativer Prozess für die Suche nach dem spezifischen Spindelpeak angewendet. Zunächst wurde die Spindelenergie pro Zeit im Bereich von 12 bis 16 Hz berechnet. Dann wurden alle als Wachzustand oder Bewegungsartefakte gekennzeichneten Segmente ausgeschlossen. Spitzenwerte, die einen Schwellenwert von entweder 3,5-facher Standardabweichung der Spindelenergie oder einem manuell angepassten Mindestschwellenwert überschritten, wurden nachgewiesen. Der Beginn und das Ende der Spindel wurden als ein Zeitpunkt definiert, an dem die Leistung unter 1,2-mal den Mittelwert der Spindelenergie fiel. Darüber hinaus, um sicherzustellen, dass die Aktivität wirklich eine Spindel darstellte, wurde der Spitzenwert der Spindelenergie genommen und über alle Frequenzbänder hinweg berechnet. Wenn dieser Spitzenwert in einem Bereich lag, der mindestens 1,5 Hz über dem Alpha-Gipfel und unterhalb von 16 Hz lag und mehr als eine halbe Sekunde und weniger als 2,5 Sekunden dauerte, wurde dies als Spindel gekennzeichnet. Für alle auf diese Weise erkannten Spindeln wurde die Spitzenfrequenz notiert und der Modus berechnet. Dieser Ansatz wurde aus dem Grund gewählt, zentrale und parietale Spitzen auf sämtlichen zentralen und parietalen Kanälen (C3, C4, Cz, P3, P4, CP1, CP2, CP3, CP4, Pz) zu identifizieren. Der Median aller Kanal-Modi wurde als der neue Spitzenwert genommen, um welchen herum eine Leistung von 3 Hz gewählt und kalkuliert wurde. Dieser Prozess wurde nun zur Präzisierung der Berechnungen wiederholt. Mit diesem Median wurden die Frequenzbänder erneut berechnet und die Spindeln in einem ähnlichen Verfahren detektiert. Schließlich wurde freigegeben, dass der Abschnitt um die Spitzenfrequenz in einem Bereich von 5 Hz um diese Medianfrequenz lag. Dieser Nachweis erfolgte in C3, F3 und P3. Frontale Spitzen durften im Bereich von 11 Hz bis 16 Hz lokalisiert werden.

Langsame Oszillationen

Für die Datenverarbeitung der langsamen Oszillation wurde das CSD-transformierte EEG-Signal zunächst auf 200 Hz herunter gerechnet. Dann wurde das Signal einzeln zwischen 0,1 und 100 Hz, über 4 Hz und zwischen 0,3 und 3 Hz gefiltert. Das ursprünglich von U-Sleep produzierte Hypnogramm wurde abgebildet, so dass langsame Oszillationen nur in N1, N2 und N3 erkannt wurden. Ein interner Algorithmus wurde verwendet, um langsame Oszillationen in Auf- und Abwärtsphasen einzuteilen.

Eine individuelle visuelle Inspektion wurde durchgeführt, wobei das Amplitudenkriterium auf eine Art und Weise festgelegt wurde, die sich in einem Mittelmaß zwischen liberaler und konservativer Einteilung befand. Der Grenzwert der Amplitude für die langsamen Oszillationen wurde über die 95% der Verteilung der maximalen Amplitude des Wachzustands, in dem keine langsamen Oszillationen auftreten, individuell festgelegt. Zunächst wurden Aufwärtsphasen erkannt, wenn ein Peak ein individuell definiertes Amplitudenkriterium eines unabhängigen Bewerter überschritten hatte. Dann wurden die Daten mit -1 multipliziert, um Abwärtsphasen mit demselben Amplitudenkriterium zu erkennen. Die Dauer einer einzigen langsamen Oszillationsschwingung wurde bestimmt und als solche gekennzeichnet, wenn sie eine Länge zwischen 0,1 und 4 Sekunden und eine Peak-zu-Peak-Amplitude über 75 μ V aufwies.

Schlafelemente

Zusätzlich zu Spindeln wurden die Abschnitte auch auf andere Schlafelemente untersucht. Dies waren zum Beispiel Vertexzacken von 4-6HZ, welche mono- oder biphasisch auftreten konnten und aus einer großen, initial negativen Welle bestanden. Die Amplitude sollte in dieser Situation mindestens das Zweifache der Amplituden der EEG-Signale aufweisen, die unmittelbar vorher und nachher auftraten. Hinzufügend wurden Vertexzacken bei vorherrschender, hochamplitudiger Theta-Frequenz nicht als Zacken, sondern als Teil der Theta-Frequenz bewertet.

Das Niederfrequenz/Hochamplitude (LF/HA) Element beschrieb eine langsame Frequenz (ca. 3Hz) mit einer hohen Amplitude, die sehr regelmäßig auftraten und in einer Kombination aus drei bis vier Wellen vor allem in frontalen Hirnregionen sowie VEOG-Kanälen sichtbar waren.

Das Hochfrequenz/Niedrigamplitude (HF/LA) Element wurde definiert durch eine hohe Frequenz zusammen mit einer niedrigen Amplitude und stellte vor allem dar, dass der Teilnehmer noch wach war. Weitere Indikatoren für dieses Element waren bspw. Augenbewegungen, Blinzeln oder eine hohe EMG-Aktivität.

Elektrookulographie (EOG) Rolling, eine rollende Augenbewegung, definiert durch eine periodische Aufzeichnung der Augen-EMG-Signale, trat vor allem beim Einschlafen auf und wurde vornehmlich in HEOG und F7/F8 bewertet. Als ein EEG Flattening wurde das Segment dann bewertet, wenn das EEG nur ein Signal von wenigen und im Vergleich sehr kleinen Amplituden zeigte, ohne individuelle Spitzen.

Des Weiteren wurde in einem Segment, in dem die Delta-Frequenz zu mehr als 50% vorherrschend war, kein weiteres Schlafelement oder andere Hintergrundaktivität notiert. Sofern Delta weniger als 50% oder einen geringeren Anteil in einem Fünf-Sekunden-Segment aufwies, wurden sämtliche auftretenden Schlafelemente oder -stadien während dieser fünf Sekunden stets bewertet.

Wachzustand

Zur Messung des Wachzustandes wurden zuerst Kanäle mit geringer Signalqualität oder fehlerhaften Daten manuell herausselektiert. Danach begann die standardisierte Umwandlung der Daten in Stromquellendichte mit Hilfe der Software BrainVisionAnalyzer (Version 2.2, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) inklusive eines softwarespezifischen CSD-Algorithmus, der die jeweils umliegenden, verfügbaren Kanäle berücksichtigt. Die individuelle Alpha-Frequenz wurde unter Berücksichtigung der manuellen Beschriftung ermittelt, die Alpha-Aktivität angab. Diese manuelle Kennzeichnung der alpha-Frequenz erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Gutachter für die Gesamtheit der EEG-Daten. Die Daten vom O1-Elektrodenkanal wurden nur für die Zeitpunkte extrahiert, die eine Alpha-Markierung erhalten hatten. Dann wurde das Leistungsspektrum dieser Zeitpunkte und die MATLAB-Funktion "find peak" nur für den relevanten Frequenzbereich (zwischen 12 und 16 Hz) verwendet. Der herausragendste Spitzenwert wurde markiert. Darüber hinaus wurde diese Spitzenwertfrequenz, in Momenten mit deutlich sichtbarer Alpha-Aktivität im EEG, visuell mit dem EEG-Spektrum des O1-Kanals abgeglichen. Die Leistung wurde dann in einem Bereich von 3 Hz um diese Gipffrequenz mit einer Wavelet-Transformation berechnet. Die Lempel-Ziv-Komplexität ist ein Maß für die momentane Komplexität der Gehirnströme, die aus den EEG-Daten abgeleitet wird. Diese Komplexität ist höher im Wach als im Schlaf (Zhang et al., 2001). Wenn die Alpha-Leistung einen manuell festgelegten Schwellenwert überschritt und die Lempel-Ziv-Komplexität über einen Schwellenwert von 0,66 stieg, wurde für dieses Segment eine Markierung im Wachzustand gesetzt.

Korrektur der Bewegungsartefakte

Verschiedene Bewegungsparameter wurden berücksichtigt, um fünf Sekundenintervalle zu identifizieren und abzulehnen, die hauptsächlich Bewegungsartefakte widerspiegeln. Diese umfassten fünf verschiedene Parameter: manuelle Bewertung, eine Zunahme der EEG-Frequenzpower in mehreren Kanälen, die EMG-Messung und die Veränderungen der Kopfbewegung. Die veränderten Kopfbewegungen wurden aus den linearen und rotatorischen Veränderungen berechnet, welche aus der Vorverarbeitung der fMRT-Daten gewonnen wurden. Wenn mindestens zwei dieser Parameter übereinstimmten, wurde dieser Abschnitt als Artefakt gekennzeichnet. Vor und nach einem Artefakt galt ein Abschnitt erst als frei von weiteren Artefakten, wenn kein einziger der oben genannten Parameter mehr auf eine Abweichung hinwies.

Die manuellen Kennzeichnungen von "< 20% Artefakt", "> 20% und < 50% Artefakt" und "> 50% Artefakt" wurden zusammengeführt. Dies führt dazu, dass sobald eine Markierung für ein Artefakt gesetzt wurde, das fünfsekündige Fenster durchgängig als Artefakt gekennzeichnet wurde. Dieser Vektor wurde dann erneut bewertet, um ihn an die Amplitude des EEG-Signals anzupassen.

Zusätzlich wurde eine Bewertung der Artefakte aus allen EEG-Kanälen berechnet. Hierfür wurde die Leistung von fünf Frequenzbändern mit einer Wavelet-Transformation berechnet (> 2 und < 4 Hz; > 4 und < 8 Hz; > 8 und < 12 Hz; > 12 und < 16 Hz; > 16 und < 20 Hz) und der Durchschnitt abgezogen. Für jedes Frequenzband wurden die Zeitpunkte markiert, an denen sie einen Schwellenwert von drei Standardabweichungen überschritten. Dieser Schwellenwert wurde für jedes Frequenzband individuell angepasst. Wenn mehr als zwei der Frequenzen gleichzeitig darüber lagen, wurde dieser Zeitpunkt als Artefakt für diesen speziellen Kanal gekennzeichnet. Dies wurde bei allen 32 Kanälen durchgeführt. Dann wurden alle Artefaktvektoren aus allen Kanälen summiert, und wenn mindestens fünf Kanäle eine Artefaktkennzeichnung aufzeigten, wurde der Zeitpunkt als solcher markiert. Vor und nach diesem markierten Zeitpunkt wurden ebenfalls Artefakte angegeben, bis keiner der Kanäle eine Erhöhung um mehr als drei Standardabweichungen aufzeigte.

Die Aktivität des EMG-Kanals wurde extrahiert und ihre Hüllkurve berechnet. Wenn die Aktivität in die positive oder negative Richtung um das Fünffache der durchschnittlichen Hüllkurve stieg, wurde dieser Zeitpunkt als Artefakt markiert. Der Anfang und

das Ende des Artefakts wurden durch ein Absinken unter den Durchschnitt der EEG-Hüllkurve angezeigt.

Darüber hinaus wurden die Ausgaben von fmriprep (2019) für Bewegungen in jeder Richtung (x, y, z) oder jede Rotation extrahiert. Da die zeitliche Auflösung der Bildgebung nur alle 2,32 Sekunden erfolgte, fand ein Upsampling der Daten mit der Spline-Methode statt. Daraufhin wurde die erste Ableitung berechnet. Alle sechs Messungen wurden durch das Dreifache ihrer Standardabweichung und ein Minimum von $2 * 10^{-5}$ für die Rotation und 0.001mm für die linearen Messungen begrenzt. Wenn eine der sechs Messungen ihre jeweiligen Schwellenwerte überschritt, wurde dieser Zeitpunkt als Artefakt markiert.

2.6 fMRI-Datenerhebung und -Analyse

2.6.1 fMRT-Datenerhebung

Die Messungen wurden am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen, Deutschland, mit einem 3 Tesla-Ganzkörper-Magnetom-Prisma-Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) und einer standardgemäßen 20-Kanal-Kopfvolumenspule durchgeführt. Die Stimuli wurden in Matlab mit einem auf der Cogent 2000 Toolbox (Version 1.33, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) basierten Skript präsentiert.

Die Probanden und Probandinnen wurden auf der beweglichen Liege so positioniert, dass sie möglichst zentral und ebenso bequem lagen, damit in dieser Position auch nächtlicher Schlaf ermöglicht werden konnte. Ein wichtiger Schritt war, den Kopf des Probanden mittig auf der Liege und in der Kopfspule zu platzieren, wofür temporäre Laserpointer an der Stirn zur Verifikation herangezogen wurden. Die Bilder deckten den Bereich von der kranialen Seite des Kopfes bis zum Hirnstamm ab und wurden axial aufgenommen.

Für die LC-Sequenz wurde eine Magnetisation Transfer (MT)-TFL-Aufnahme (508ms Wiederholungszeit [TR]; 3.92ms Echozeit [TE]; 8° Flip-Winkel [FA]) mit einem vierfachen Mittelwert und einer MT-Sättigung von 20 Pulsen mit 0.82 μ T durchgeführt. Die Frequenzverschiebung betrug 6,72 ppm. Die Voxelgröße war mit 0.4x0.4x2.0mm be-

messen. Das FOV von 200mm wurde bei allen Sequenzen außer der MPRAGE senkrecht zum Pons platziert, um Partialeffekte zu minimieren. Es wurden insgesamt zehn Messungen durchgeführt, wobei eine Bewegungskorrektur von sechs Freiheitsgraden (df) angewendet wurde. Anschließend wurde ein Durchschnittswert berechnet. Des Weiteren erfolgte eine Kernregistrierung des T1 MPRAGE-Bild mit dem mittleren MTC-Schichtbild, um den Startpunkt für die Segmentierung zu identifizieren. Zu Beginn jeden Versuchstages wurden zusätzlich eine dreidimensionale hochauflösende T1-gewichtete TSE-Sequenz mit einer Voxelgröße von 2x2x2mm des gesamten Gehirns als anatomische Referenz aufgenommen. Zusätzlich wurde eine magnetisierungsvorbereitete schnelle Gradientenecho (MPRAGE)-Sequenz aufgenommen, um die Registrierung zwischen den Feldstärken zu erreichen, wie auch Priovoulos et al. in ihrer Studie (2018).

Funktionelle Bilder der fMRI-Sequenz wurden mit Multiband-Sequenzen des Zentrums für Magnetresonanzforschung der Universität von Minnesota gewonnen. Die funktionellen Daten wurden mit einer Echo-Planar-Sequenz aufgenommen (cmrr_mbep2d_bold, 2320ms Wiederholungszeit [TR]; 30ms Echozeit [TE]; 55° Flip-Winkel [FA]; 208mm Sichtfeld [FOV]; 104 Voxel-Matrixgröße; 2.0x2.0x2.0mm³ Voxelgröße; 72 transversale Schichten mit verschachtelter Schichtaufnahme; parallele Aufnahmetechnik [PAT] mit In-Ebene-Beschleunigungsfaktor 2 (GRAPPA) und Multiband-Beschleunigungsfaktor [MB] 2).

2.6.2 fMRI-Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung der Daten wurde mit fmriprep durchgeführt (Esteban et al., 2019). Das Standardverarbeitungsverfahren wurde verwendet, um die nativen Zeitreihen in den MNI-Raum und T1w-Raum zu transformieren. Im folgenden Abschnitt sind die von fmriprep durchgeführten Schritte dargestellt.

Zur Vorverarbeitung von strukturellen MRI-Daten wurden T1w-Bilder in fsl auf Intensitätsungleichmäßigkeiten korrigiert, die Schädeldecke extrahiert und das Gehirngewebe in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Liquor cerebrospinalis (CSF) segmentiert. Die Gehirnoberfläche wurde rekonstruiert und die zuvor geschätzte

Gehirnmaske durch abgeleitete Segmentierung der kortikalen grauen Substanz verfeinert (Klein et al., 2017). Die volumenbasierte räumliche Transferierung in einen standardisierten Raum wurde durch eine nichtlineare Registrierung durchgeführt.

Zur Vorverarbeitung der funktionellen Daten wurde das Referenzvolumen der BOLD-Daten ausgewertet. Anschließend wurde eine Feldkarte auf der Grundlage mehrerer EPI-Referenzen mit entgegengesetzten Phasenkodierungsrichtungen geschätzt. Angesichts der Verzerrungen durch Suszeptibilitätseffekte (Susceptibility Distortion Correction) wurde eine korrigierte EPI-Referenz für eine genaue Registrierung der anatomischen T1w-Daten berechnet. Die BOLD-Referenz wurde nachfolgend mit der T1w-Referenz mit Hilfe von FreeSurfer (v.5.3.0.; Dale et al., 1999; Fischl et al., 2004) registriert und mit sechs Freiheitsgraden konfiguriert. Ebenso wurden die Bewegungen des Kopfes während der Bildaufnahme erfasst und berücksichtigt. Korrekturen gegen die Unterschiede in der Bildaufnahmezeit zwischen verschiedenen Schichten wurden vorgenommen. Es wurde ein Referenzvolumen und eine schädelbefreite Version mithilfe einer benutzerdefinierten Methode von fMRIPrep generiert. Die Ausgabe von fmriprep wurde manuell auf Korrektheit überprüft und die Schritte der Vorverarbeitung wurden bei Bedarf angepasst. Die BOLD-Zeitreihen wurden durch Anwendung einer einzigen, zusammengesetzten Transformation auf ihren ursprünglichen, nativen Raum erneut geresampelt, um Kopfbewegungs- und Suszeptibilitätsverzerrungen zu korrigieren. Auf Basis der vorverarbeiteten BOLD-Daten wurden mehrere Zeitreihen der Störvariablen berechnet, wie bspw. die bildweise Verschiebung (framewise displacement; Power et al., 2014). Die drei globalen Signale wurden innerhalb der Liquor-, der WM- und der Ganzhirnmaske extrahiert. Zusätzlich wurde eine Reihe von physiologischen Regressoren extrahiert, um eine komponentenbasierte Rauschkorrektur (Behzadi et al., 2007) zu ermöglichen. Schließlich wurden die Masken in den BOLD-Raum geresampelt und durch einen Schwellenwert von 0.99 binarisiert. Die Komponenten erfuhren auch innerhalb der WM- und CSF-Masken eine getrennte Berechnung. Für jede Berechnung wurden die Komponenten mit den größten Singulärwerten beibehalten, so dass die Zeitreihen ausreichten, um 50% der Varianz der Störungsmaske zu erklären. Die übrigen Komponenten wurden nicht berücksichtigt. Alle Resamplings konnten durch Zusammensetzung aller relevanten Transformationen mit einem einzigen Interpolationsschritt durchgeführt werden (d. h. Kopf-Bewegungs-Transformationsmatrizen, Suszeptibilitätsverzerrungskorrektur, sofern verfügbar, und Koregistrierungen zu anatomischen und Ausgangsräumen). Die Glättung wurde auf einer 6-mm-Skala

durchgeführt. Es erfolgte keine Glättung der T1w-Zeitreihe, um die höchstmögliche Auflösung für die Extraktion der individuellen Aktivität des LC zu erhalten. Die Masken des Gehirns wurden durch Maskenüberlagerung aus allen Einzelsequenzen jeder Testperson erstellt, und nur die Voxel, welche in allen Sequenzen enthalten waren, wurden in die finale Maske aufgenommen.

2.6.3 fMRI-Datenanalyse

Segmentierung des Locus coeruleus

In dieser Studie wurde die Parzellierung von fmriprep benutzt, weshalb für die LC-Segmentierung T1w-Bilder gleichermaßen in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Liquor cerebrospinalis (CSF) eingeteilt wurden. Die Parzellierung des T1w-Bildes in ROIs (Region von Interesse), definiert im Duscita-Killiany-Atlas, wurde im nativen Raum durchgeführt (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004). Die affinen 4x4-Transformationsmatrizen von den anatomischen T1w-Bildern zu den mittleren mtc-Bildern besaßen 12 Freiheitsgrade (3 Translationen, 3 Rotationen, 3 Vergrößerungen und 3 Scherungen) und wurden mit der Spline-Interpolationsmethode von FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) durchgeführt (Greve & Fischl, 2009; Jenkinson et al., 2002; Jenkinson & Smith, 2001). Diese affine Transformation in den mean-mtc-Bildraum wurde auf die T1w-Bilder, die CSF-Wahrscheinlichkeitskarte und die Parzellierung des Hirnstamms angewendet ('flirt -applyxfm'). Die transformierten CSF- und Hirnstammkarten wurden nicht binarisiert, so dass die Voxelwerte zwischen 0 und 1 an der Grenze zwischen dem Hirnstamm und dem vierten Ventrikel variierten. Für jeden Teilnehmer wurden die LC-Masken manuell von zwei unabhängigen Gutachtern auf dem mittleren mtc-Bild mittels des FSLeyes-Bearbeitungswerkzeugs (McCarthy, 2023) definiert. Da die CSF auch hohe Voxel-Intensitäten im MTC-Bild neben dem LC aufwies, wurde das anatomische T1w-Bild, das auf das MTC-Bild ausgerichtet war, verwendet, um den vierten Ventrikel (dunkel) zu lokalisieren und den axialen Schnitt auszuwählen, an dem das Kleinhirn mit dem Hirnstamm verbunden ist. Ebenso wurden die örtlichen Grenzen einer Maske festgelegt, um eine grobe Lageeinteilung des LC vorzunehmen. Diese bestanden nach rostral aus dem unteren Ende der Colliculli inferior und nach kaudal aus dem lateralen Recessus des vierten Ventrikels. Nach Erstellung dieses Rahmen wurde der Startpunkt für die Lokalisationsmarkierung des LC festgelegt. Dazu wurde, wie in Abbildung 22 ersichtlich, zuerst die Stelle ausgewählt, an

welcher der superiore zerebelläre Pedunkel in den Hirnstamm führt. Von dieser Position aus wurde eine Suche nach zwei hellen Voxelbereichen seitlich und anterior des vierten Ventrikels durchgeführt. Sobald diese in der Ebene gut dargestellt wurden, konnten die Helligkeit und der Kontrast angepasst werden, um eine bessere Veranschaulichung des LC zu ermöglichen.

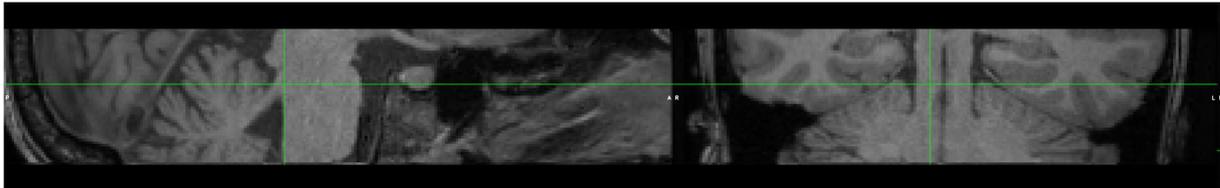


Abb. 22: FSLEYES Darstellung: Superiorer zerebellärer Pedunkel tritt in den Hirnstamm ein

Die z-Ebene, in welcher der LC am deutlichsten zu erkennen war, wurde als Startebene für die Maskenerstellung des LCs festgelegt. Danach wurde in der vorliegenden z-Schicht (transversal) mittels des Zoom-Tools präzise auf die beiden LC-Punkte fokussiert, um so das Fenster auf ungefähr die Hälfte des Hirnstammes zu reduzieren. Zur Entwicklung einer LC-Maske wurde daraufhin eine neue, noch unbearbeitete Maske über die Datei angelegt und damit begonnen, ein 3D-Modell des LCs zu erstellen. LC-Masken wurden angefertigt, indem Voxel mit hoher Intensität im MTC-Bild ausgewählt wurden, um zwei bilaterale zylindrische Regionen abzugrenzen. Schließlich war eine Maske erstellt worden, die auf ein Voxel genau die vermutete Lokalisation des LC beschrieb. Die Größe der Maske sollte ca. 7 Voxel lang sein (14-15mm), 4x4 Voxel breit (2mm) und nach unten hin Richtung lateral ausweichen und sich innerhalb der zu Beginn definierten Grenzen befinden. Basierend auf aktuellen Studien, die eine Länge von 15 mm und einen Durchmesser von bis zu 3 mm angeben, wurde innerhalb dieses Rahmens nach Fertigstellung einer LC-Maske ein Abgleich vorgenommen, um die Zuverlässigkeit der richtigen Maskenposition und -größe zu erhöhen (Betts et al., 2019). Die LC-Masken von beiden Bewertern wurden zu einer binären Maske kombiniert. Wenn der Wert der Voxel in der CSF-Wahrscheinlichkeitskarte höher war als in der Karte für den Hirnstamm, wurden sie aus der kombinierten Maske ausgeschlossen.

Segmentierung des Hirnstammes, der Substantia nigra und des vierten Ventrikels

Die Maske des Hirnstammes und des vierten Ventrikels, die zur Extraktion der Betas aus den einzelnen T1w-Zeitreihen verwendet wurde, entstammte ebenfalls aus der Parzellierung des T1w-Bildes in die im Desikan-Killiany-Atlas in nativem Raum definierten ROIs (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004). Die Masken der linken und rechten Substantia nigra wurden von Safai et al., 2020 veröffentlicht. Anschließend wurden die Masken beider Seiten zusammengeführt und T1w transformiert, wobei die einzelnen Transformationsdateien von fmriprep bezogen wurden. Anschließend wurde für sie ein Grenzwert von 0,25 definiert, um schließlich die jeweiligen Betas aus allen entsprechenden Voxeln zu extrahieren.

SPM Modell der Schlafstadien

Für dieses Modell wurden die Anfänge der Schlafphasen mit dem jeweiligen Zeitabschnitt, der in der Phase verbracht wurde, verwendet. Darüber hinaus wurde jede Phase, die nur für fünf Sekunden entsprechend eines Segments gekennzeichnet war, aus der Analyse entfernt. Die von fmriprep ausgegebenen Bewegungsregressoren wurden als zusätzliche Regressoren verwendet (drei Regressoren für lineare Bewegung und drei Regressoren für Rotation, sowie ihre jeweiligen Ableitungen und der Wert in zweiter Potenz). Zusätzliche physiologische Regressoren wurden mit RETROICOR berechnet, um den Einfluss des kardialen und respiratorischen Rauschens abzuschwächen. Es wurde die physIO Toolbox (Physiological Data Integration and Analysis Toolbox) zur physiologischen Regressionsanalyse verwendet (Kasper et al., 2017). Insgesamt wurden drei kardiale Bedingungen, vier respiratorische Bedingungen und eine Interaktionsbedingung gemäß nachfolgender Definition verwendet (Harvey et al., 2008). Die HRV wurde zusätzlich modelliert. Die nachfolgenden Regressoren wurden im Modell verwendet und mit fmriprep berechnet: das globale Signal, die CSF, die weiße Substanz, die bildbezogene Verschiebung und die Ableitung der RMS-Varianz über die Voxel (DVARs) wurden als zusätzliche Regressoren im Modell verwendet. Dieses Modell wurde getrennt auf die geglätteten MNI-fMRI-Zeitreihen und den T1w-Zeitreihen angewendet, um die einzelnen Masken des LC zu extrahieren. Die T1w-Analyse diente der Extraktion der Betas der für jeden Teilnehmenden spezifischen LC-Maske. Die kanonische HRF-Funktion wurde verwendet, um die Effekte im

Gehirn abzuschätzen. Das SPM-Modell wurde für autoregressive Korrelationen korrigiert ohne die Verwendung eines Hochpassfilters.

Zur Berechnung der Kontraste für die MNI-Zeitreihen wurden die Beta-Werte nach ihrem jeweiligen relativen Zeitintervall des Auftretens gewichtet, da die verschiedenen Schlafstadien in jedem Durchlauf mit unterschiedlicher Häufigkeit auftraten. Die Kontraste im MNI-Raum wurden auf einer 8-mm-Skala geglättet und mit einer impliziten Maske versehen. Diese geglätteten Kontraste aus allen vier Schlafstadien wurden dann zur Berechnung des Modells der zweiten Analyseebene verwendet.

Für die statistische Auswertung der Unterschiede zwischen den Bedingungen in den verschiedenen Bereichen wurden Beta-Werte von jedem Voxel extrahiert, welches ein Element der jeweils verwendeten Maske war (LC, Hirnstamm, Substantia nigra). Diese Werte wurden dann als Eingabe für die statistische Analyse in R verwendet.

Die inhaltliche Auswertung der Gesamthirnbilder des MNI-Raumes wurde mit Hilfe von MRICron, einer Software für Bildverarbeitung und -analyse in der MRT-Forschung fortgeführt (Rorden et al., 2007). Es wurden funktionellen Bilder mit den strukturellen Bildern des AAL3v1-Atlas überlagert, um die Zusammenhänge zwischen Gehirnaktivität und anatomischen Strukturen zu untersuchen und auszuwerten (Rolls et al., 2020).

Mit dem SPM Modell der Schlafstadien soll überprüft werden, ob die LC-Aktivität im Schlaf niedriger ausfällt als im Wachzustand. Zusätzlich kann getestet werden, ob die Schlaftiefe einen linearen Einfluss auf die LC-Aktivität hat.

SPM Modell der Spindeln

Für dieses Modell wurden die von der zentralen Elektrode erfassten Spindeln nach ihrer Leistung und Länge geordnet. Alle Spindeln, die zu den 40% der höchsten Leistung zählten und Teil der 40% größten Spindeln waren, wurden von allen herausselektiert, um die Signalstärke zu erhöhen. Der Mittelpunkt wurde als Ausgangspunkt für das Modell genommen. Es wurde eine Zeitdauer von null verwendet. Dieses Modell enthielt dieselben Bewegungsregressoren wie das Schlafstadienmodell und wurde parallel auf die MNI-Zeitreihen und die T1w-Zeitreihen angewendet. Die MNI-Kontraste wurden auf die gleiche Weise wie im Schlafstadienmodell weiterverarbeitet, indem die Beta-Werte nach der Anzahl der in einem bestimmten Durchlauf erfassten Spindeln gewichtet, geglättet und dann auf der zweiten Ebene berechnet wurden. Mit dem SPM

Modell der Spindeln soll überprüft werden, ob die LC-Aktivität während dem Auftreten einer Spindel höher ist als während der Abwesenheit von Spindeln.

SPM Modell der langsamen Oszillationen

Dieses Modell enthielt die aufsteigende Phase der langsamen Oszillationen. Zu diesem Zweck wurden die berechneten Spitzen der Abwärts- und Aufwärtsphasen von Elektrode C4 verwendet. Der mittlere Zeitpunkt zwischen einer Abwärtsphase und einer darauffolgenden Aufwärtsphase wurde berechnet und für dieses Modell verwendet. Erneut wurde die Dauer auf null gesetzt. Die weitere Berechnung folgte der gleichen Trajektorie wie bei dem verwendeten Spindel- und Schlafstadienmodell, jedoch nur mit einem einzigen Regressor. Das SPM Modell der langsamen Oszillationen soll überprüfen, ob eine spezifische LC-Aktivität während der Aufwärtsphase von langsamen Oszillationen besteht.

2.7 Statistische Analyse

Die folgenden Analysen wurden mit Hilfe der statistischen Programmiersprache R (Version 4.2.2; R Core Team, 2022) unter Windows 10 x64 (Build 22621) durchgeführt. Dabei wurden die folgenden Pakete verwendet: lme4 (Version 1.1.31; Bates D et al., 2015), multcomp (Version 1.4.25; Hothorn T et al., 2008), report (Version 0.5.7; Makowski D et al., 2023), ggplot2 (Version 3.4.2; Wickham H, 2016).

Statistische Analyse

Es wurde ein lineares gemischtes Modell (geschätzt unter Verwendung von REML und dem nloptwrap-Optimizer) angepasst, um die LC-Aktivität anhand der Schlafphase vorherzusagen (Formel: $LC \sim \text{Schlafphase}$). Das Modell enthielt als Zufallseffekte das Voxel, das in der Teilnehmernummer codiert war (Formel: $(1 | \text{VP/Voxel})$). Die Analyse basierte auf den von einzelnen Voxeln extrahierten Betawerten, welche anschließend über die verschiedenen Durchläufe gemittelt und nach ihrer Häufigkeit gewichtet wurden. Die festen Effekte bestanden außerdem aus Spindel vorhanden/ nicht vorhanden, langsame Oszillationen vorhanden/ nicht vorhanden, sowie die Schlafstadien Wach,

N1, N2 und SWS. Die geschätzten marginalen Mittelwerte wurden mithilfe von Tukey Kontrasten abgeglichen und die p-Werte nach der Bonferroni-Holm-Methode angepasst. Für die Analyse der Spindeln und der langsamen Oszillationen wurde ein t-Test gegen null verwendet und mit Hilfe der Bonferroni-Holm Methode korrigiert.

Die standardisierten Parameter wurden durch Anpassen des Modells an eine vereinheitlichte Version des Datensatzes erhalten. 95%-Vertrauensintervalle (CIs) und p-Werte wurden unter Verwendung einer Näherung mit einer Wald-t-Verteilung berechnet.

3 Ergebnisse

Die Präsentation der Ergebnisse beginnt mit der präzisen Einteilung der Schlafstadien und der Darstellung der Verweildauer der Teilnehmenden in jedem Schlafstadium. Die nachfolgende fMRT-Untersuchung im MNI-Raum ermöglicht die Identifizierung genereller Aktivitätsmuster des Gehirns während verschiedener Schlafphasen. Anschließend werden die Resultate bezüglich der Verifizierung der anatomischen LC-Position dargestellt. Schließlich liegt ein besonderes Augenmerk dieser Studie in der LC-Aktivität im Kontext von Schlafereignissen wie Spindeln und langsamen Oszillationen. Die entsprechenden Resultate werden im finalen Abschnitt des Ergebnisteils aufgeführt.

3.1 Schlafstadieneinteilung

Es wurde eine deskriptive Analyse (siehe Abbildung 23) durchgeführt, um die durchschnittliche Dauer der Versuchspersonen in den jeweiligen Schlafstadien zu quantifizieren.

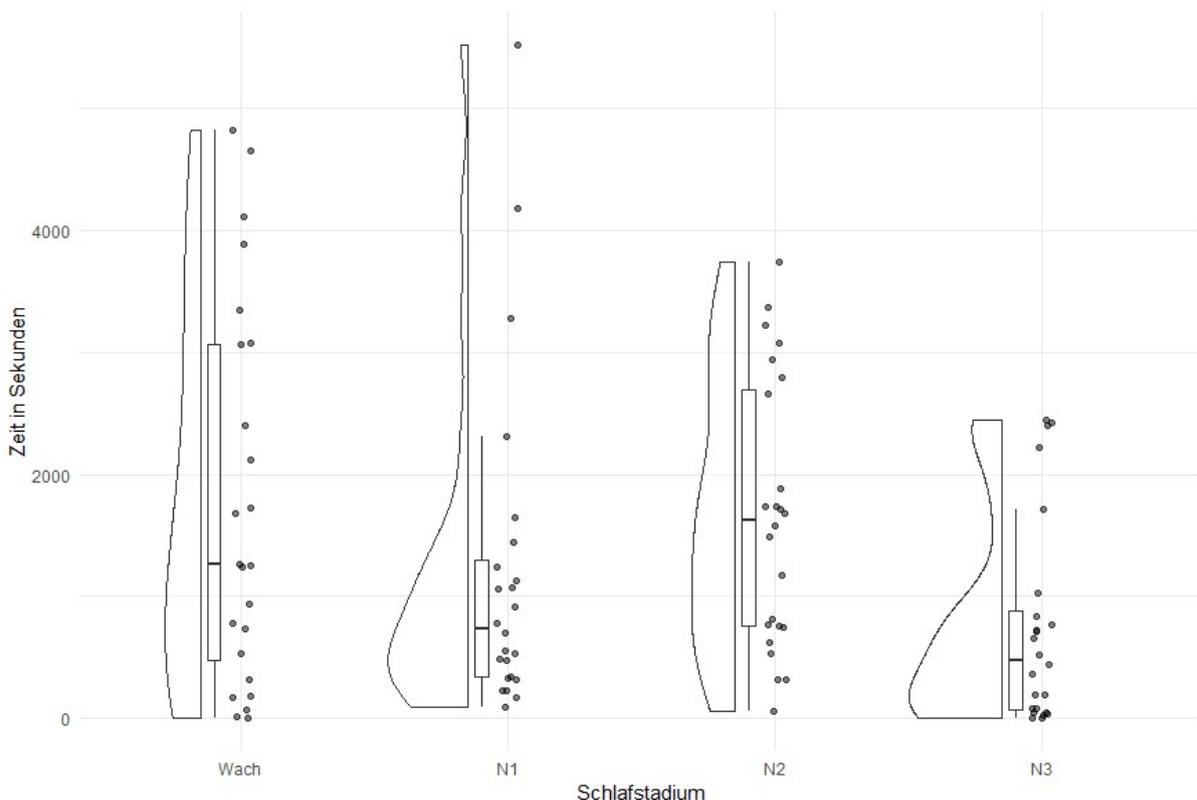


Abb. 23: Zeit in Sekunden pro Schlafstadium

In der vorliegenden Darstellung wird aufgezeigt, wie lange sich die jeweiligen Versuchspersonen in den Schlafstadien Wach, N1, N2, und N3 aufhielten. Die X-Achse repräsentiert die Zeit in Sekunden, und die Y-Achse zeigt die verschiedenen Schlafstadien auf. Die Versuchspersonen verbrachten 1765 ± 1553.50 Sekunden [M \pm SD] im Wachzustand, 1206.67 ± 1356.92 Sekunden [M \pm SD] im N1 Schlafstadium, 1654.17 ± 1097.03 Sekunden [M \pm SD] im N2 Schlafstadium und 747.29 ± 849.25 Sekunden [M \pm SD] im N3 Schlafstadium. Diese Ergebnisse spiegeln die durchschnittliche Dauer und die Streuung innerhalb der jeweiligen Schlafstadien wider.

3.2 Untersuchung des gesamten Gehirns

Die fMRT-Untersuchungen im MNI-Raum haben die Funktion der Identifizierung allgemeiner Effekte, um mögliche Unterscheidungen zwischen den Schlafstadien sichtbar werden zu lassen. Infolge der Nutzung des MNI-Raumes konnte eine standardisierte Koordinatenbasis etabliert werden und somit eine vergleichbare Analyse über die verschiedenen Probanden und Probandinnen hinweg durchgeführt werden. Anschließend an die Bilderstellung des gesamten Gehirns, folgten detailliertere Untersuchungen im T1w-Raum auf potenzielle Unterschiede zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Schlafes in den für uns interessanten Regionen. Dadurch konnten diese Bereiche genauer auf mögliche Unterschiede und damit einhergehenden potenziell funktionelle Auswirkungen erforscht werden. Hinzufügend veranschaulichte diese Studie auf Basis der Gesamthirnbilder im Folgenden, wie sich nicht nur der LC (blau), sondern auch die allgemeine Gehirnaktivität (rot) im Vergleich der jeweiligen Wach- und Schlafstadien zueinander verhielt und veränderte. Diese Wach- und Schlafstadien wurden im Folgenden so zueinander kontrastiert, dass Einblicke in die Aktivitäten des Wachzustandes, sowie des leichten und tiefen Schlafes erzielt werden konnten. Einen Überblick über die signifikanten Aktivierungsmuster der Gehirnregionen zeigen die Abbildungen 24 bis 29. Die blau eingefärbten Bereiche sind als Region von erhöhtem Interesse zu interpretieren, mit Hilfe welcher die Lokalisation des LC visualisiert werden soll. Die Ansichten in den sagittalen, koronalen und horizontalen Ebenen werden separat präsentiert. Die Darstellung der koronalen Perspektive erfolgt von rostral. Im Anhang 7 sind die ausführlichen tabellarischen Informationen der Daten zu Abbildung 24 bis 29 zu finden.

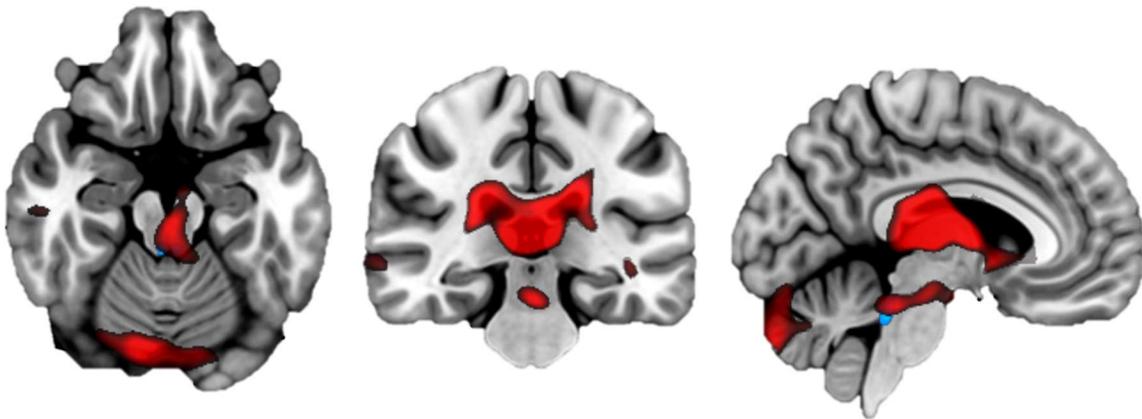


Abb. 24: Genereller Vergleich der Aktivität im Wach- zum Schlafzustand, $x = -4$, $y = -36$, $z = -19$; $p < .005$

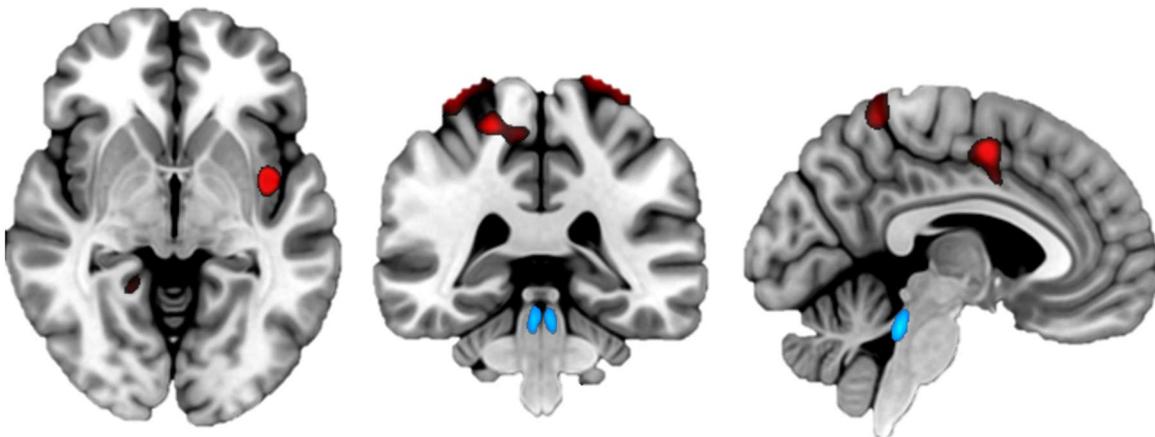


Abb. 25: Genereller Vergleich der Aktivität im Schlaf- zum Wachzustand; $x = -4$, $y = -36$, $z = -19$; $p < .001$

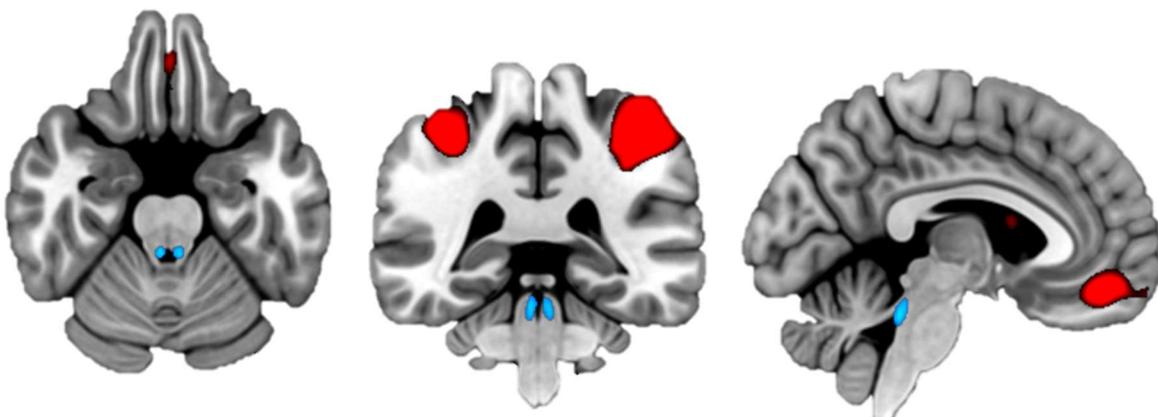


Abb. 26: Vergleich der Aktivität im leichten Schlaf (N1) zum tiefen Schlaf (N2 + N3); $x = -4$, $y = -36$, $z = -19$; $p < .001$

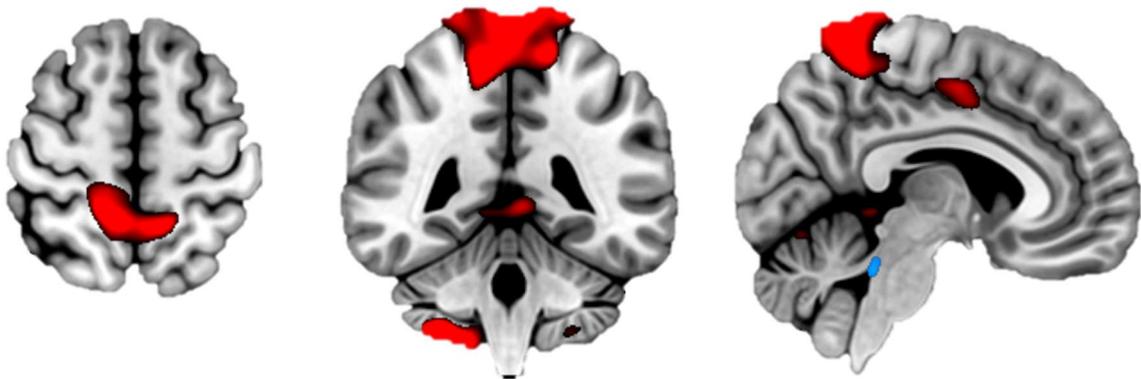


Abb. 27: Vergleich der Aktivität im tiefen Schlaf (N2 + N3) zum Wachzustand und leichten Schlaf N1; $x = 6, y = -43, z = 57; p < .001$

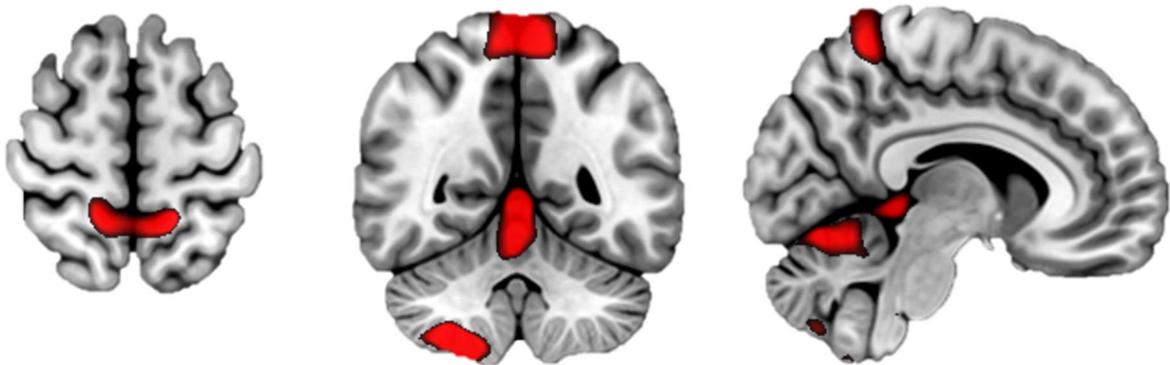


Abb. 28: Vergleich der Aktivität im Tiefschlaf (N3) mit den Schlafstadien N1 + N2 + Wachzustand; $x = 8, y = -51, z = 59; p < .001$

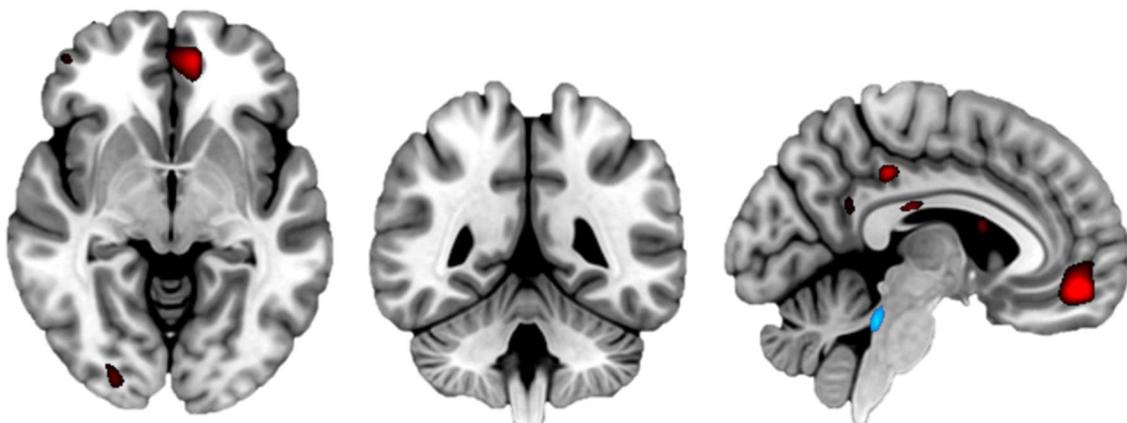


Abb. 29: Vergleich der Aktivität in den Schlafstadien N1 + N2 + Wachzustand mit dem Tiefschlaf N3; $x = -5, y = -46, z = -5; p < .001$

Die Unterscheidung zwischen der allgemeinen Gehirnaktivität im Wachzustand zum Schlaf (Abbildung 24, $p < .005$) zeigt verstärkt Aktivitäten im Kleinhirn, im Thalamus mediodorsalis, in der Area tegmentalis ventralis, sowie auch im Gyrus temporalis, im anterioren cingulären Cortex und im Gyrus frontalis medialis, occipitalis medialis, und schließlich im LC.

Im Unterschied zur allgemeinen Gehirnaktivität im Schlaf zum Gehirnstatus im Wachzustand (Abbildung 25, $p < .001$) zeigt sich signifikante Aktivität im Precuneus, Insula, supplementärmotorischen Cortex, Gyrus cingularis medialis, Gyrus parahippocampalis und Hippocampus sowie im Kleinhirn.

Im Vergleich der vorherrschenden Aktivität im leichten Schlafstadium zu tieferen Schlafstadien (Abbildung 26, $p < .001$) zeigt signifikante Aktivierung im Gyrus parietalis, Gyrus frontalis, sowie zum Gyrus orbitalis. Ebenso werden Aktivitäten im Gyrus occipitalis und Gyrus temporalis sichtbar. Zuletzt in ihrer Aktivität erhöht sind auch der Nucleus caudatus, Insula und der Gyrus cingularis medialis.

Die Aktivität, die vor allem in tieferen Schlafstadien N2 und N3 vorherrschend ist, zeigt sich kontrastiert zu den Stadien mit erhöhter Bewusstseinskontrolle wie dem Wachzustand und Leichtschlaf N1 (Abbildung 27, $p < .001$). Hierbei wird eine signifikante Gehirnaktivierung im Kleinhirn, Precuneus und Cuneus, im supplementärmotorischen Cortex und im Gyrus cingularis und lingualis. Hinzu kommen Aktivitäten in der Insula und im Hippocampus sichtbar.

Regionale Gehirnaktivitäten, die während des endgültigen Tiefschlafes signifikant erhöht sind, stehen im Kontrast zu den restlichen leichten Schlaf- und Wachstadien (Abbildung 28, $p < .001$). Es zeigt sich eine signifikante Aktivierung im Kleinhirn, Precuneus, Gyrus temporalis inferior und im Nucleus caudatus. Auch werden Aktivierungscluster im Nucleus caudatus, Hippocampus, Putamen, supplementärmotorischer Cortex, Thalamus und im Cuneus sichtbar.

Die signifikant erhöhten Gehirnaktivitäten während des Wachzustandes und den eher leichteren Schlafstadien N1 und N2 unterscheiden sich von den fehlenden Aktivitäten dieser Regionen im Tiefschlafstadium N3 (Abbildung 29, $p < .001$). Dabei zeigen sich signifikante Aktivitäten im Gyrus cingularis sowie im Gyrus frontalis und im Gyrus parietalis. Es finden sich zusätzlich Aktivierungscluster im Gyrus temporalis, Nucleus caudatus, Gyrus fusiformis und Gyrus orbitalis posterior.

3.3 LC-Aktivität in verschiedenen Schlafstadien

Es wurde ein lineares gemischtes Modell (siehe Abbildung 30) durchgeführt, um zu bestimmen, wie sich die jeweiligen Aktivitätsmuster des LC in den Schlafstadien unterscheiden.

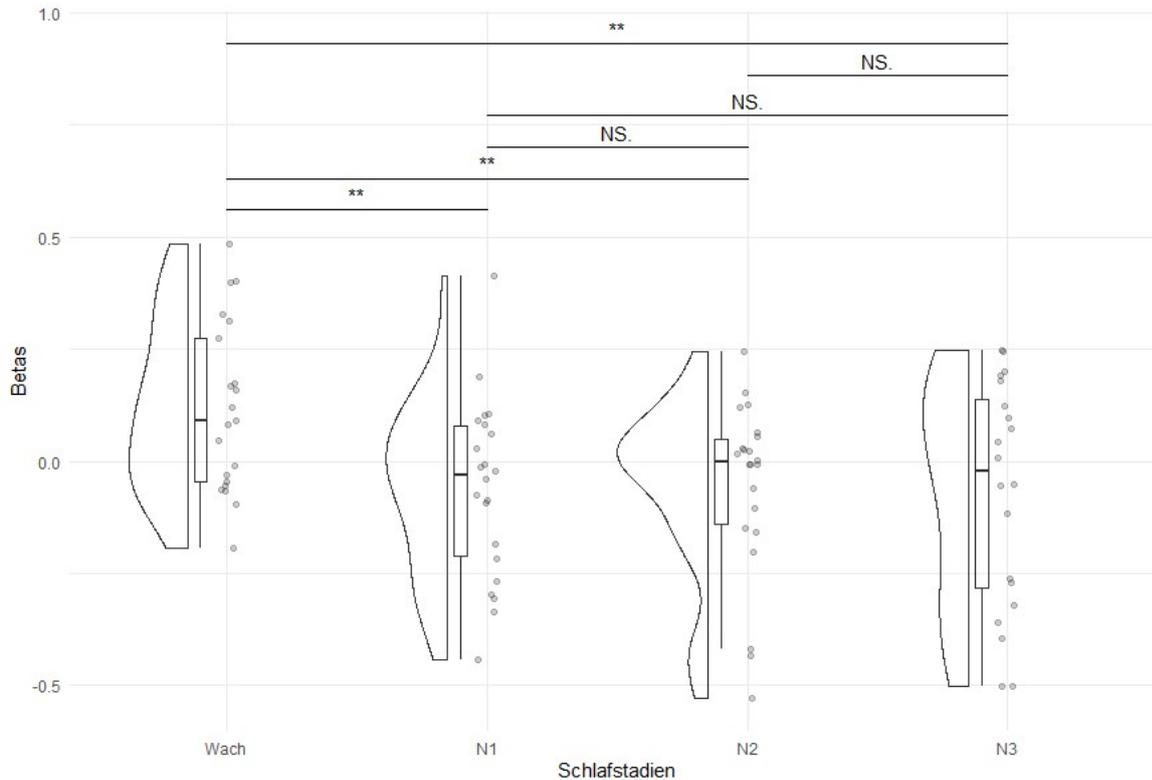


Abb. 30: LC-Aktivität in den verschiedenen Schlafstadien; Signifikanzen der Bonferroni-Holm adjustierten Tukey-Kontraste *: $p = .05$; **: $p = .01$; *: $p = .001$; NS.: $p > .05$**

Zuerst wurde ein Modell erstellt, um die Beta-Werte der einzelnen Voxel in der LC-Maske während der Schlafphasen zu vergleichen. Die Gesamterklärungskraft des Modells ist moderat (Bedingung $R^2 = 0.17$), wobei der Bereich, der nur auf die festen Effekte zurückzuführen ist, $5.85e-3$ beträgt. Der Achsenschnittpunkt des Modells, der dem Wachzustand entspricht, liegt bei 0.08 (95% CI [$4.93e-03$, 0.16], $t(208) = 2.09$, $p = 0.037$). Innerhalb dieses Modells ist der Effekt von N1 statistisch signifikant und negativ (Beta = -0.14, 95% CI [-0.23, -0.05], $t(2058) = -2.96$, $p = 0.003$; Std. Beta = -0.17, 95% CI [-0.28, -0.06]). Der Effekt von N2 ist ebenfalls statistisch signifikant und negativ (Beta = -0.14, 95% CI [-0.23, -0.05], $t(2058) = -3.13$, $p = 0.002$; Std. Beta = -0.18, 95% CI [-0.29, -0.07]). Der Effekt von N3 ist ebenfalls statistisch signifikant und negativ (Beta = -0.15, 95% CI [-0.24, -0.06], $t(2058) = -3.18$, $p = 0.002$; Std. Beta = -0.19, 95% CI [-0.30, -0.07]).

Um den Haupteffekt der Schlafphase zu erhalten, wurde eine ANOVA durchgeführt. Der Haupteffekt der Schlafphase ist statistisch signifikant, hat aber nur eine kleine Effektstärke ($F(3, 907.46) = 4.77, p = 0.003; \text{Eta}^2 (\text{partiell}) = 9.41\text{e-}03$).

Die durch Bonferroni-Holm angepassten Tukey-Kontraste zeigten, dass keine der Vergleiche zwischen den Schlafphasen (N1 zu N2, N1 zu N3 und N2 zu N3) signifikante Unterschiede aufwies ($p > 0.99$). Die einzigen gemessenen Unterschiede innerhalb der Aktivitätsmuster des LC bestehen zwischen dem Wachzustand und allen Schlafstadien insgesamt.

3.3.1 Verifizierung der anatomischen Position des LC

Basaler Hirnstamm

In dieser Studie wurde die Lokalisationsanalyse des LC mit dem basalen Hirnstamm verglichen, um sicherzustellen, dass die gemessene Aktivität tatsächlich auf den LC zurückzuführen ist. Dazu wurde ein lineares gemischtes Modell (siehe Abbildung 31) durchgeführt, um zu bestimmen, wie hoch die jeweilige Aktivität des Hirnstamms in den unterschiedlichen Schlafstadien ist.

Zuerst wurde ein Modell erstellt, um die Beta-Werte der einzelnen Voxel des Hirnstammes während der Schlafphasen zu vergleichen. Die Gesamterklärungskraft des Modells ist moderat (Bedingung $R^2 = 0.14$), wobei der Bereich, der nur auf die festen Effekte zurückzuführen ist, $2.46\text{e-}04$ beträgt. Der Achsenschnittpunkt des Modells, der dem Wachzustand entspricht, liegt bei $2.38\text{e-}03$ (95% CI [-0.02, 0.02], $t(229004) = 0.21, p = 0.83$). Innerhalb dieses Modells ist der Effekt von N1 statistisch signifikant und negativ (Beta = -0.02, 95% CI [-0.03, -0.01], $t(229004) = -4.56, p < .001$; Std. Beta = -0.02, 95% CI [-0.04, -0.01]). Der Effekt von N2 ist ebenfalls statistisch signifikant und negativ (Beta = -0.01, 95% CI [-0.02, -1.77e-03], $t(229004) = -2.35, p = 0.019$; Std. Beta = -0.01, 95% CI [-0.02, -2.15e-03]). Der Effekt von N3 ist statistisch signifikant und positiv (Beta = 0.01, 95% CI [5.50e-03, 0.02], $t(229004) = 3.15, p = 0.002$; Std. Beta = 0.02, 95% CI [6.67e-03, 0.03]).

Um den Haupteffekt der Schlafphase zu erhalten, wurde eine ANOVA durchgeführt. Der Haupteffekt der Schlafphase ist statistisch sehr signifikant, hat aber nur eine kleine Effektstärke ($F(3) = 21.58, p < .001; \text{Eta}^2 (\text{partiell}) = 3.84\text{e-}04$).

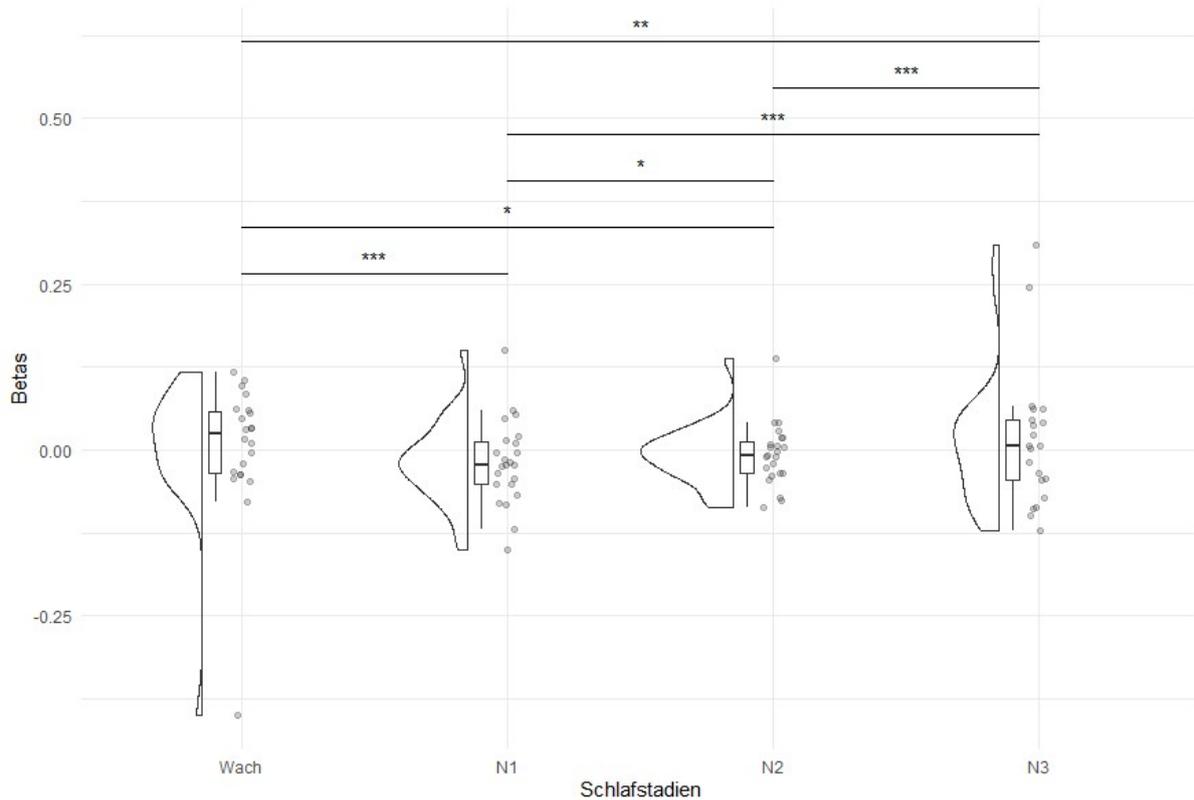


Abb. 31: Hirnstammaktivität in den verschiedenen Schlafstadien, Signifikanzen der Bonferroni-Holm adjustierten Tukey-Kontraste *: $p = .05$; **: $p = .01$; *: $p = .001$; NS.: $p > .05$**

Die durch Bonferroni-Holm angepassten Tukey-Kontraste zeigten, dass alle der Vergleiche zwischen den Schlafphasen (N1 zu N2, N1 zu N3 und N2 zu N3) signifikante Unterschiede aufwiesen ($p < .05$). Betrachtet man die einzelnen Schlafstadien untereinander, wird deutlich, dass es zwischen dem Schlafstadium N1 und N2 einen positiven Effekt und statistisch signifikanten Unterschied von $p < 0.05$ gibt. Auch zwischen dem Stadium N1 zu N3 ist der Effekt positiv und beinhaltet einen deutlichen signifikanten Unterschied von $p < 0.001$. Sogar beim Vergleich der Stadien N2 zu N3 wird ein statistisch signifikanter Unterschied von $p < 0.001$ und ein positiver Effekt deutlich.

Vierter Ventrikel

Zum weiteren Vergleich wurden die Aktivitätsmuster des vierten Ventrikels betrachtet. Dazu wurde ein lineares gemischtes Modell (siehe Abbildung 32) durchgeführt, um zu bestimmen, wie hoch die jeweilige Aktivität des Hirnstamms in den unterschiedlichen Schlafstadien ist.

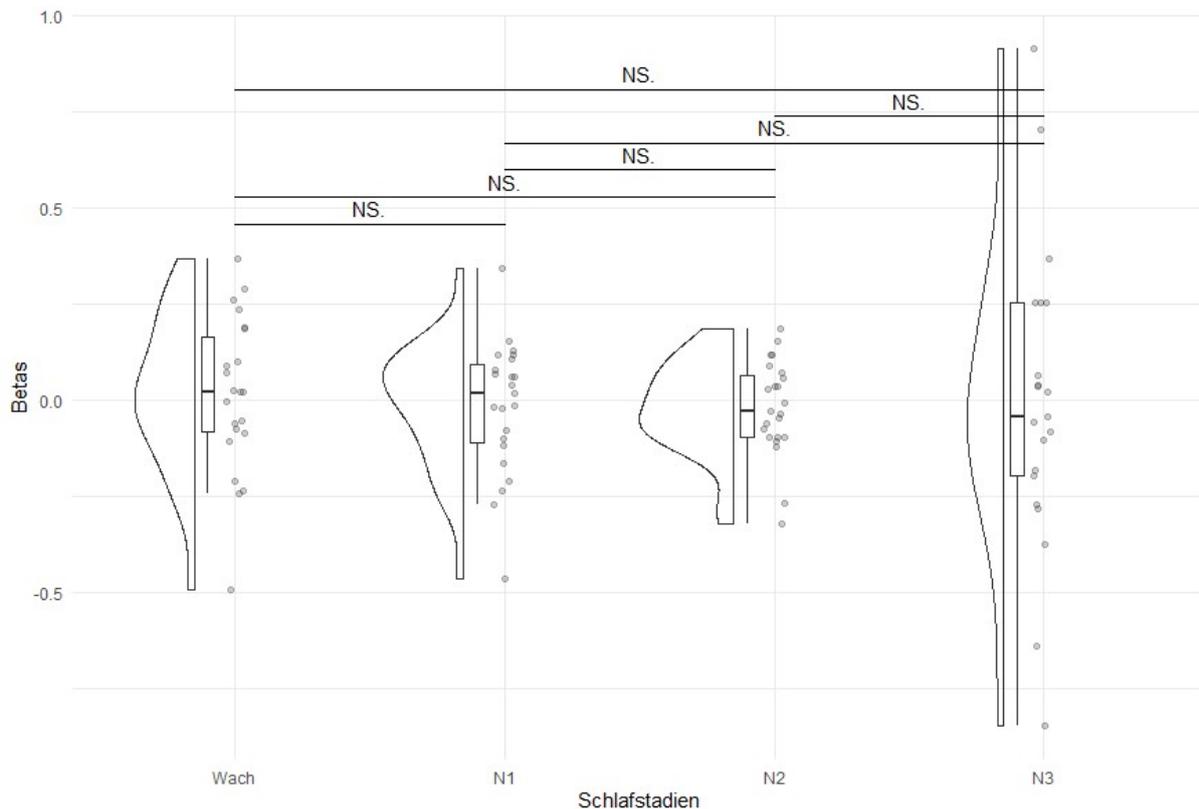


Abb. 32: Aktivität des Vierten Ventrikels in den verschiedenen Schlafstadien, Signifikanzen der Bonferroni-Holm adjustierten Tukey-Kontraste *: $p = .05$; **: $p = .01$; *: $p = .001$; NS.: $p > .05$**

Zuerst wurde ein Modell erstellt, um die Beta-Werte der einzelnen Voxel des vierten Ventrikels während der Schlafphasen zu vergleichen. Die Gesamterklärungskraft des Modells ist schwach (Bedingung $R^2 = 0.11$), wobei der Bereich, der nur auf die festen Effekte zurückzuführen ist, $9.87e-05$ beträgt. Der Achsenschnittpunkt des Modells, der dem Wachzustand entspricht, liegt bei $3.53e-03$ (95% CI [-0.07, 0.07], $t(16901) = 0.10$, $p = 0.921$). Innerhalb dieses Modells ist der Effekt von N1 statistisch nicht signifikant und negativ (Beta = -0.02, 95% CI [-0.07, 0.02], $t(16901) = -0.97$, $p = 0.333$; Std. Beta = -0.02, 95% CI [-0.06, 0.02]). Der Effekt von N2 ist ebenfalls statistisch nicht signifikant und negativ (Beta = -0.02, 95% CI [-0.06, 0.03], $t(16901) = -0.66$, $p = 0.510$; Std. Beta = -0.01, 95% CI [-0.05, 0.03]). Der Effekt von N3 ist ebenfalls statistisch nicht signifikant und negativ (Beta = -0.03, 95% CI [-0.08, 0.02], $t(16901) = -1.30$, $p = 0.194$; Std. Beta = -0.03, 95% CI [-0.07, 0.01]).

Um den Haupteffekt der Schlafphase zu erhalten, wurde eine ANOVA durchgeführt. Der Haupteffekt der Schlafphase ist statistisch nicht signifikant ($F(3, 11778) = 0.61$, $p = 0.607$; η^2 (partiell) = $1.47e-04$).

Die durch Bonferroni-Holm angepassten Tukey-Kontraste zeigten, dass alle der Vergleiche zwischen den Schlafphasen (N1 zu N2, N1 zu N3 und N2 zu N3) keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p > .99$).

Substantia Nigra

Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der Lokalisationsanalyse des LC mit der Substantia nigra, mit dem Ziel sicherzustellen, dass die erfasste Aktivität dem LC zugeschrieben werden kann. Dazu wurde ein lineares gemischtes Modell (siehe Abbildung 33) durchgeführt, um zu bestimmen, wie hoch die jeweilige Aktivität des Hirnstamms in den unterschiedlichen Schlafstadien ist.

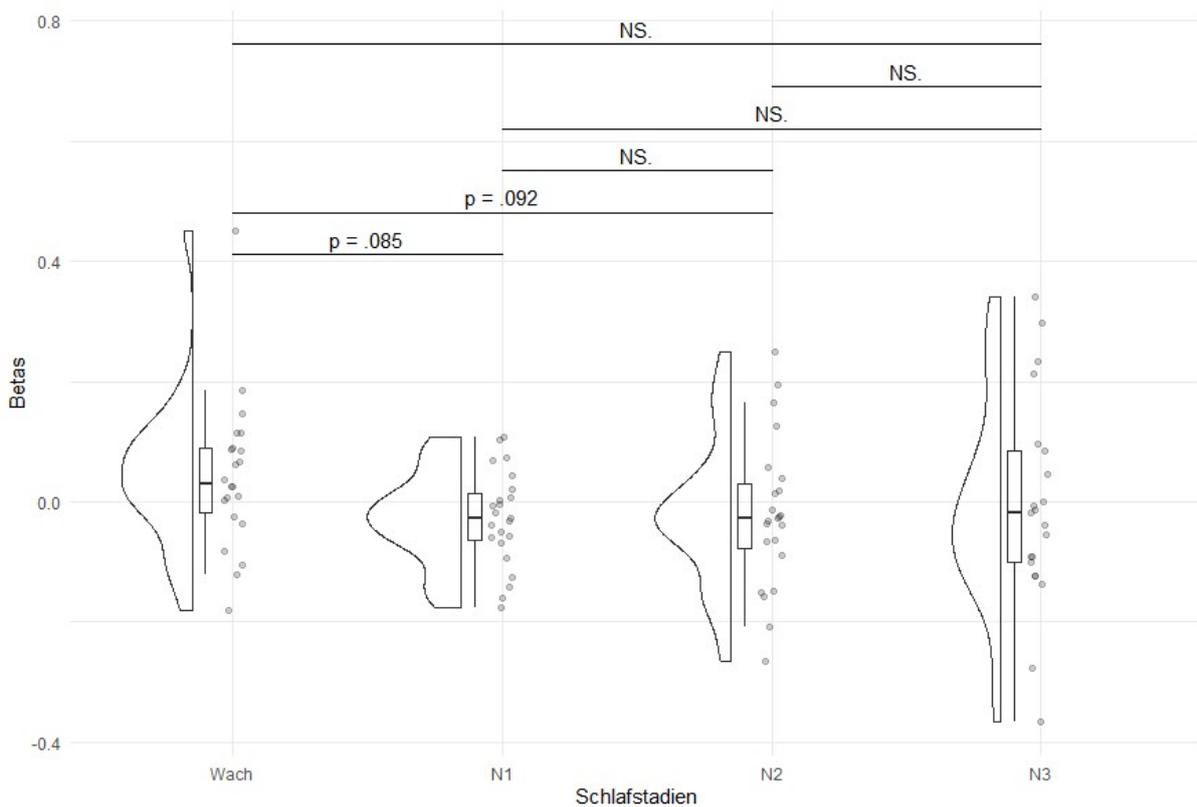


Abb. 33: Aktivität der Substantia nigra in den verschiedenen Schlafstadien, Signifikanzen der Bonferroni-Holm adjustierten Tukey-Kontraste *: $p = .05$; **: $p = .01$; *: $p = .001$; NS.: $p > .05$**

Zuerst wurde ein Modell erstellt, um die Beta-Werte der einzelnen Voxel der Substantia nigra während der Schlafphasen zu vergleichen. Die Gesamterklärungskraft des Modells ist moderat (Bedingung $R^2 = 0.14$), wobei der Bereich, der nur auf die festen

Effekte zurückzuführen ist, $1.19e-03$ beträgt. Der Schnittpunkt des Modells, der dem Wachzustand entspricht, liegt bei 0.04 (95% CI $[-7.01e-03, 0.09]$, $t(5590) = 1.67$, $p = 0.096$). Innerhalb dieses Modells ist der Effekt von N1 statistisch signifikant und negativ (Beta = -0.07, 95% CI $[-0.12, -0.01]$, $t(5590) = -2.45$, $p = 0.014$; Std. Beta = -0.09, 95% CI $[-0.15, 0.02]$). Der Effekt von N2 ist ebenfalls statistisch signifikant und negativ (Beta = -0.06, 95% CI $[-0.12, -0.01]$, $t(5590) = -2.36$, $p = 0.018$; Std. Beta = -0.08, 95% CI $[-0.15, -0.01]$). Der Effekt von N3 ist statistisch nicht signifikant und negativ (Beta = -0.05, 95% CI $[-0.10, 7.58e-03]$, $t(5590) = -1.68$, $p = 0.092$; Std. Beta = -0.06, 95% CI $[-0.13, 9.93e-03]$).

Um den Haupteffekt der Schlafphase zu erhalten, wurde eine ANOVA durchgeführt. Der Haupteffekt der Schlafphase ist statistisch nicht signifikant ($F(3, 4161.1) = 2.56$, $p = 0.053$; Eta^2 (partiell) = $1.85e-03$).

Die durch Bonferroni-Holm angepassten Tukey-Kontraste zeigten, dass alle der Vergleiche zwischen den Schlafphasen (N1 zu N2, N1 zu N3 und N2 zu N3) einen positiven Effekt und keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p > .99$). Dennoch zeigten die Vergleiche der Schlafphasen zum Wachzustand (W zu N1, W zu N2) marginal signifikante Unterschiede ($p < 0.1$).

3.4 LC-Aktivität und Schlafspindeln

Es erfolgte eine Analyse der gesamten Hirnaktivität während der Spindeln, wie in Abbildung 34 dargestellt.

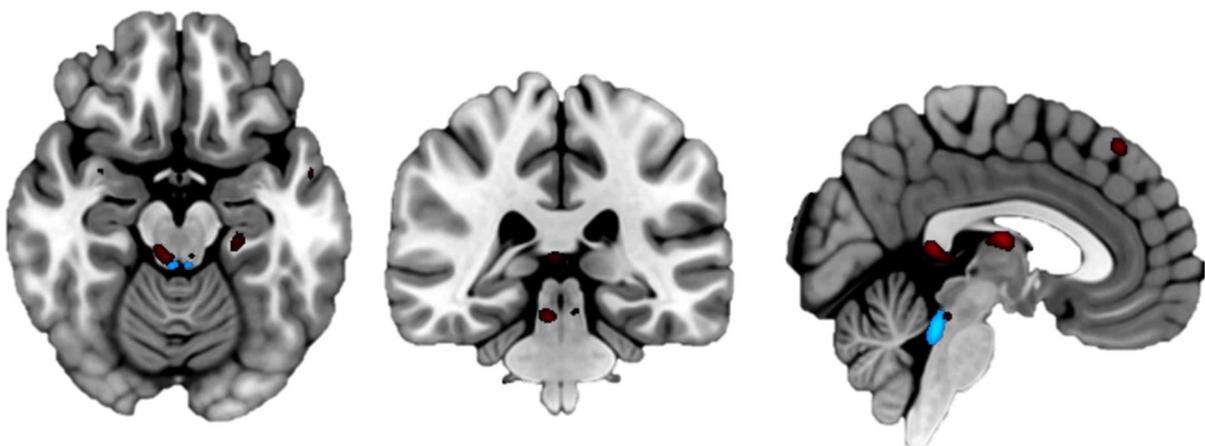


Abb. 34: Bildgebung des gesamten Gehirns zur Spindelmitte; $x = 3$, $y = -33$, $z = -17$; $p < .001$; blau: LC

Die Abbildung 34 zeigt die Gehirnaktivierung während der Spindelmitte im Putamen, Thalamus, im Gyrus cingularis posterior, Gyrus temporalis superior und medialis, Gyrus frontalis medialis. Die Analyse zeigt auch statistisch signifikante Aktivierung im Precuneus, Amygdala, Gyrus parahippocampalis, im Hippocampus, Kleinhirn und der Insula.

Es wurden vier Ein-Stichproben-t-Tests (Abbildung 35) im Moment der Mitte einer Spindel durchgeführt und damit die Aktivität des LC, des Hirnstammes, des vierten Ventrikel und der Substantia nigra zu diesem Zeitpunkt mit null verglichen.

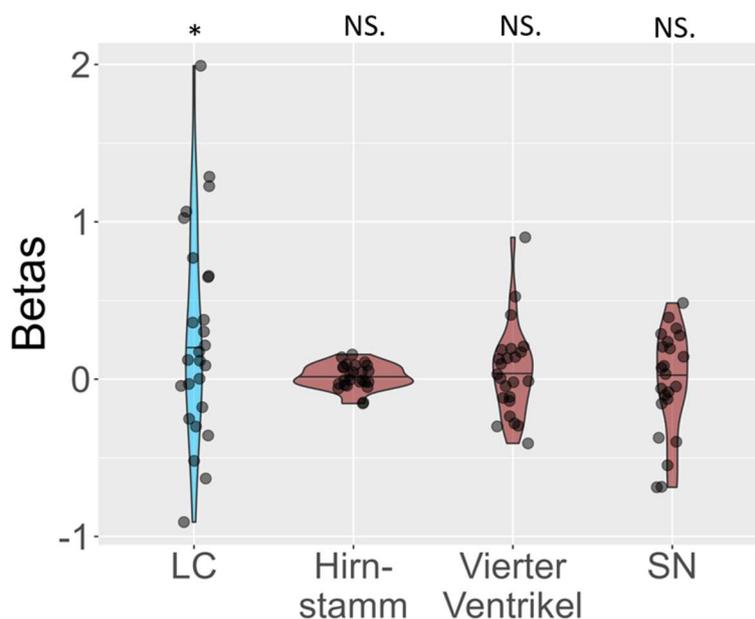


Abb. 35: Aktivität der unterschiedlichen Hirnareale während einer Spindel; SN: Substantia nigra; Signifikanzen der Bonferroni-Holm adjustierten Tukey-Kontraste *: $p = .05$; NS.: $p > .05$

Der Ein-Stichproben-t-Test, der die Differenz zwischen dem LC (Mittelwert = 0,28) und $\mu = 0$ testet, legt nahe, dass der Effekt positiv, statistisch signifikant und klein ist (Differenz = 0,28, 95 %-KI [8,47e-03, 0,55], $t(25) = 2,12$, $p = 0,044$; Cohen's $d = 0,42$, 95 %-KI [0,01, 0,81]).

Der Ein-Stichproben-t-Test, der die Differenz zwischen dem Hirnstamm (Mittelwert = 0,02) und $\mu = 0$ testet, legt nahe, dass der Effekt positiv, statistisch nicht signifikant und klein ist (Differenz = 0,02, 95% CI [-0,02, 0,05], $t(24) = 1,01$, $p = 0,321$; Cohen's $d = 0,20$, 95% CI [-0,20, 0,60]).

Der Ein-Stichproben-t-Test, der die Differenz zwischen dem vierten Ventrikel (Mittelwert = 0,05) und $\mu = 0$ testet, legt nahe, dass der Effekt positiv, statistisch nicht signifikant und klein ist (Differenz = 0.05, 95% CI [-0.07, 0.17], $t(23) = 0.81$, $p = 0.424$; Cohen's $d = 0.17$, 95% CI [-0.24, 0.57]).

Der Ein-Stichproben-t-Test, der die Differenz zwischen der Substantia nigra (Mittelwert = -0,02) und $\mu = 0$ testet, legt nahe, dass der Effekt negativ, statistisch nicht signifikant und klein ist (Differenz = 0.02, 95% CI [-0.17, 0.12], $t(22) = -0.33$, $p = 0.747$; Cohen's $d = -0.07$, 95% CI [-0.48, 0.34]).

3.5 LC-Aktivität und langsame Oszillationen

Um Veränderungen während der Aufwärtsphase langsamer Oszillationen im gesamten Gehirn darzustellen, wurden Ganzhirnbilder entwickelt, wie in Abbildung 36 veranschaulicht.

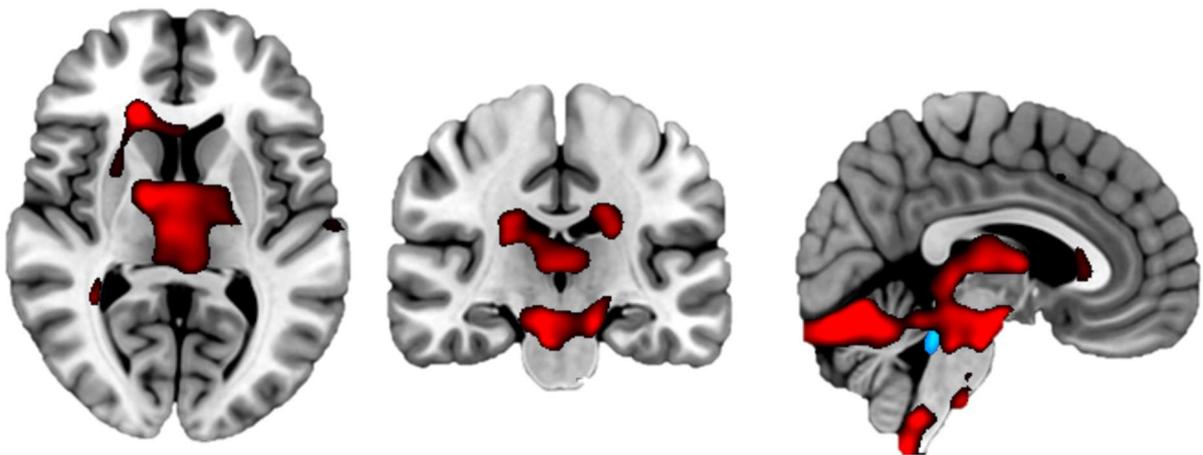


Abb. 36: Bildgebung des gesamten Gehirns in der Aufwärtsphase von langsamen Oszillationen; $x = 4$, $y = -21$, $z = 7$; $p < .001$; blau: LC

Die Abbildung 36 zeigt die Gehirnaktivierung während der Anstiegsphase einer langsamen Oszillation in der Substantia nigra, im Kleinhirn, im Gyrus frontalis superior und inferior, Gyrus cinguli medialis, Gyrus temporalis superior und medius sowie im supplementärmotorischen Kortex. Weitere Regionen mit gesteigerter Aktivität sind das Putamen und der Nucleus caudatus.

Es wurden vier Ein-Stichproben-t-Tests (Abbildung 37) während einem definierten Zeitpunkt der Aufwärtsphase einer langsamen Oszillation durchgeführt und damit die Aktivität des LC, des Hirnstammes, des vierten Ventrikel und der Substantia nigra zu diesem Zeitpunkt mit null verglichen.

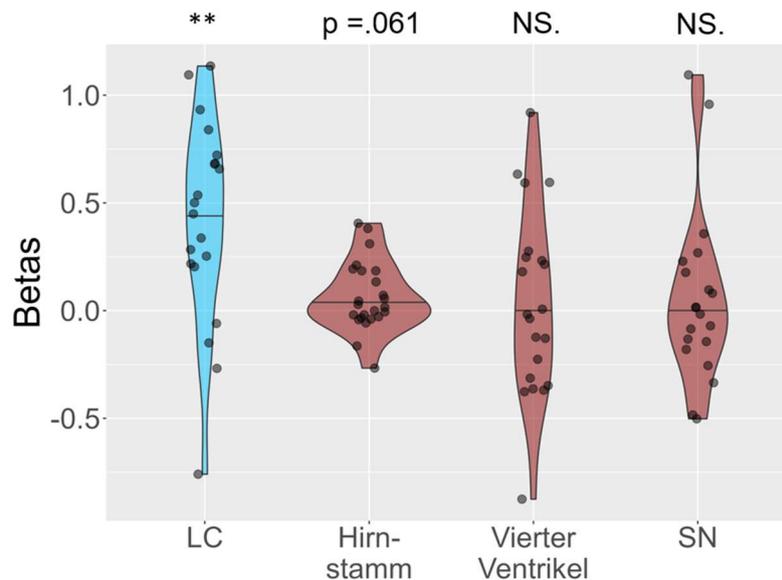


Abb. 37: Aktivität der unterschiedlichen Hirnareale während einer langsamen Oszillation; SN: Substantia nigra; Signifikanzen der Bonferroni-Holm adjustierten Tukey-Kontraste *: $p = .05$; **: $p = .01$; NS.: $p > .05$

Der Ein-Stichproben-t-Test, der die Differenz zwischen den einzeln extrahierten LC-Voxeln (Mittelwert = 0,51) und $\mu = 0$ testet, legt nahe, dass der Effekt positiv, statistisch signifikant und von mittlerer Größe ist (Differenz = 0.51, 95% CI [0.22, 0.80], $t(23) = 3.62$, $p = 0.001$; Cohen's $d = 0.74$, 95% CI [0.28, 1.19]).

Der Ein-Stichproben-t-Test, der die Differenz zwischen den einzeln extrahierten Hirnstammvoxeln (Mittelwert = 0,06) und $\mu = 0$ testet, legt nahe, dass der Effekt positiv, statistisch nicht signifikant und klein ist (Differenz = 0.06, 95% CI [-3.49e-03, 0.13], $t(23) = 1.96$, $p = 0.062$; Cohen's $d = 0.40$, 95% CI [-0.02, 0.81]).

Der Ein-Stichproben-t-Test, der die Differenz zwischen den individuell extrahierten Voxeln des vierten Ventrikel (Mittelwert = -0,04) und $\mu = 0$ testet, legt nahe, dass der Effekt negativ, statistisch nicht signifikant und sehr klein ist (Differenz = -0.04, 95% CI [-0.32, 0.25], $t(23) = -0.26$, $p = 0.794$; Cohen's $d = -0.05$, 95% CI [-0.45, 0.35]).

Der Ein-Stichproben-t-Test, der die Differenz zwischen der Substantia nigra (Mittelwert = 0,02) und $\mu = 0$ testet, legt nahe, dass der Effekt positiv, statistisch nicht signifikant und sehr klein ist (Differenz = 0.02, 95% CI [-0.16, 0.20], $t(23) = 0.20$, $p = 0.841$; Cohen's $d = 0.04$, 95% CI [-0.36, 0.44]).

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wird die Aktivität des LC nicht nur im Wachzustand, sondern auch in den unterschiedlichen Schlafstadien untersucht. Die Nachtmessungen beinhalten sowohl eine funktionelle Bildgebung des Gehirns durch die fMRT, sowie eine zeitlich hochauflösende Darstellung der elektrischen Aktivität durch das EEG. Innerhalb dieser Forschungsarbeit war es für Probanden und Probandinnen möglich, im MR-Scanner in einen leichten bis einschließlich tiefen Schlafzustand zu verfallen. Mit diesen Paradigmen wird es realisierbar, das Verhalten des LC im Verlauf der Nacht kontinuierlich zu beobachten. Zusätzlich werden Aktivitätsanalysen des gesamten Gehirns im Verlauf vom Wach- zum Schlafzustand durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der LC während des Schlafes signifikant geringer aktiv zu sein scheint. Kontrastierend dazu zeigt sich eine hohe Aktivität des LC während des Wachzustandes. Weiterhin ist eine signifikante Aktivität des LC in Bezug auf Spindeln und langsame Oszillationen zu beobachten. Die Ergebnisse verdeutlichen zudem, dass die Aktivität der verschiedenen Gehirnregionen je nach Schlaf- und Erregungszustand variiert. Schließlich zeigen die Analysen dieser Studie, dass die wichtige Regulationsfunktion des LC über den Wach- und Schlafzustand und seine variierende Aktivität tatsächlich im humanen Gehirn in vivo dargestellt werden kann.

4.1 LC-Aktivität im Wachzustand erhöht im Vergleich mit Schlaf

Die erhöhte Aktivität des LC im Wachzustand verglichen mit der verringerten Aktivität im Schlaf in dieser Studie geht einher mit den Ergebnissen vorangegangener Tierstudien. Bereits zahlreiche wissenschaftliche Forschungsgruppen untersuchten den LC an unterschiedlichen Tierarten während der verschiedenen Schlafphasen. Bei Ratten (Aston-Jones & Bloom, 1981a), Katzen (Jacobs, 1986) und Affen (Steriade & McCarley, 1990) kam man zu dem Ergebnis, dass die LC-Neuronen während des Wachzustandes am stärksten aktiv sind, ihr Einsatz während des SWS im NREM-Schlaf niedriger wird und schließlich im REM-Schlaf vollständig versiegt (Foote et al., 1980). Das höchste Aktivitätsniveau zeigt sich im Mausmodell im aktiven Wachzustand (Takahashi et al., 2010). Einige wissenschaftliche Untersuchungen ergaben, dass sich bei Ratten im spindelfreien NREM-Schlaf eine ähnliche LC-Aktivität wie im entspannten Wachzustand zeigt (Eschenko & Sara, 2008), während andere Studien an Mäusen

demonstrieren, dass der LC zusätzlich zum REM-Schlaf auch in späteren Phasen und langsameren Frequenzen des NREM-Schlafes komplett verstummt (Takahashi et al., 2010). Auf Grund dieser Studienlage wäre eine Regression der LC-Aktivität im Menschen in Richtung tieferer Schlafstadien zu erwarten. Das Phänomen, dass wir im Vergleich zum Wachzustand im Schlaf durchgängig viel geringere Aktivität beobachten können, ist teilweise darauf zurückzuführen, dass nicht viele der Versuchspersonen das Stadium des Tiefschlafes erreichen. Die oberflächlichere Schlafentwicklung basiert vermutlich sowohl auf den lauten, intermittierenden Geräuschen des MR-Scanner (N. L. Carter, 1996), sowie an einer ungewohnten Schlafumgebung, zu kurzen Schlafperioden oder anderen personenbezogenen Gründen (Agnew et al., 1966). Dennoch hat diese Studie als eine der Wenigen in der aktuellen Forschung es möglich gemacht, den LC im Menschen sicher zu identifizieren und die LC-Aktivität abhängig von Wachheits- und Schlafstadien zu messen und darzustellen.

Zusätzlich zum LC wurde in dieser Studie auch die Aktivität des gesamten Gehirns in den jeweiligen Wach- und Schlafstadien gemessen. Erwartungsgemäß zeigt sich zum einen, dass sich die Gehirnaktivität im Wachzustand ähnlich zu der Gehirnaktivität im leichten Schlaf verhält (Tagliazucchi et al., 2012). Bei der Analyse der Gehirnaktivität während späteren Schlafstadien im Vergleich zu flacheren Schlaf- und Wachphasen, scheinen zum anderen tiefer liegende Hirnareale im Vergleich zu äußeren Großhirnbereichen aktiver zu werden. Die terminale Phase des Tiefschlafes ist charakterisiert durch ein nahezu vollständig ruhendes Gehirn, da höhere kognitive Funktionen ausgeschaltet sind und regenerative Prozesse dominieren, wie bereits in anderen Studien dargestellt wird (Hobson, 2005). Schon früh konnte zudem bewiesen werden, dass der Schlaf eine wesentliche Rolle in der Gedächtnisbildung spielt (Fowler et al., 1973; Yaroush et al., 1971). Nur noch einige wenige Aktivierungen sind während des Tiefschlafes im Hippocampus, Precuneus und Putamen messbar, was auf ihre Rolle bei der Regeneration, der Gedächtnisfestigung und der Reorganisation hinweisen kann. Interessanterweise beschreiben auch weitere Studien den Aktivitätsanstieg des Putamens im Verlauf von Tiefschlaf (Barakat et al., 2011) und während Spindelaktivität (Fogel et al., 2017), da Spindeln die Aktivität im Putamen induzieren können (Caporro et al., 2012). Die Ursache dieser Schlafaktivität basiert vermutlich auf einer noch wenig bekannten Funktion des Putamens bei der Bildung von Gedächtnis (Scimeca & Badre, 2012) und dem Konsolidieren von Gedächtnis im NREM-Schlaf (Vahdat et al., 2017). Eine weitere Studie berichtet vor Kurzem gleichermaßen von einer Aktivitätszunahme

im Precuneus im Verlauf des menschlichen Schlafes, vermutlich bedingt durch seinen Beitrag in der Entstehung von episodischem Gedächtnis (Flanagin et al., 2023). Die vorangegangene Literatur lässt vermuten, dass die hier gezeigte Aktivierung des Putamens, des Precuneus und des Hippocampus während des Schlafes im Zusammenhang mit gedächtnisbildenden Prozessen stehen kann.

4.2 Der Kontrast zwischen LC und anderen Gehirnregionen

Im Vergleich der LC-Aktivität mit anderen Gehirnregionen wird deutlich, dass der LC eine präzise und individuelle Aktivität während des Wach- und Schlafzustandes aufzeigt, und sich von anderen Hirnregionen darin unterscheidet.

Die vorliegenden Forschungsergebnisse zur Aktivität im Hirnstamm zeigen eine durchgängig hohe Spezifität, und variieren zusätzlich in Abhängigkeit vom Schlafstadium. Auch die Studie von Mircea Steriade (2003) weist darauf hin, dass der Hirnstamm in den unterschiedlichen Wach- und Schlafstadien jeweils verschiedene Funktionen innehat und an der Regulation des NREM- und REM-Schlafes beteiligt ist. Zusätzlich steuern verschiedene cholinerge Neurone inklusive des Nucleus pedunculopontinus im Hirnstamm die Schlafhomöostase und besitzen die Fähigkeit, den Wechsel zwischen Schlaf- und Wachzustand zu steuern (Mena-Segovia et al., 2008). Der Hirnstamm interagiert außerdem eng mit dem Nucleus supra-chiasmaticus und sorgt auf diese Weise für die zirkadiane Rhythmik der Wach- und Schlafphasen (Welsh et al., 2010). Die Ergebnisse demonstrieren, dass der Hirnstamm allgemein ein wichtiger Regulator in der Schlaf- und Bewusstseinsveränderung ist (Bogerts, 1981), da er für die verschiedenen Erregungszustände wichtige Ursprungszentren beheimatet. Es scheint, als stünden Hirnstamm und LC nicht nur in enger anatomischer Beziehung zueinander, sondern auch auf funktioneller Ebene.

Im Gegensatz dazu wird in dieser Studie ersichtlich, dass es keine statistisch signifikanten Effekte in Bezug auf die Aktivität des vierten Ventrikels gibt, ganz gleich, ob der Wach- oder Schlafzustand betrachtet wird. Da der vierte Ventrikel keine funktionelle Region ist, sondern dort hauptsächlich Liquor zirkuliert, war dies zu erwarten. Er befindet sich jedoch anatomisch knapp begrenzt neben dem LC im Rhombencephalon oberhalb der Rautengrube (Trepel, 2022). Auf Grund der unterschiedlichen Aktivitäten

in der LC-Region kann mit Hilfe der fehlenden, nicht signifikanten Differenzen im vierten Ventrikel darauf hingedeutet werden, dass die Vermessung der LC-Maske präzise durchgeführt wurde, und der knapp angrenzend lokalisierte vierte Ventrikel nicht mit einbezogen wurde (Fernandes et al., 2012).

Trotz der Informationsweitergabe über ein ähnliches Katecholamin, wie der LC es verwendet, zeigt sich keine relevante Aktivitätsveränderung in der Substantia nigra, sowohl im ruhigen Wach- als auch im Schlafzustand (Axelrod, 1971). Dies war zu erwarten, denn die Substantia nigra erhöht ihre neuronale Feuerrate erst bei aktiver Bewegung und im erregten Wachzustand (Trulson, 1985). Die Substantia nigra ist ein wichtiger Akteur in der Kontrolle von Bewegungen und Teil des Basalgangliensystems (Trepel, 2022). Obwohl der LC ähnliche regulatorische Funktionen hat, zeigt sich im Vergleich, dass man Unterschiede in der Aktivität des LC und der Substantia nigra differenziert darstellen kann. Da auch die Substantia nigra ein relevanter Mitspieler in Bewusstseins- und Körperkontrolle darstellt, und bei vielen Erkrankungen durch eine pathologische Funktion zu schwerwiegenden Symptomen führen kann, wäre an dieser Stelle zusätzlich eine speziell für die Substantia nigra entwickelte Maske inklusive Wach- und Schlafzustandsvergleich sinnvoll. In Zukunft könnte durch erweiterte Konnektivitätsanalysen gezeigt werden, inwiefern eine Interaktion zwischen dem LC und der Substantia nigra besteht.

Visualisierung des LC

In dieser Studie wurde die Fähigkeit einer neuromelanin-sensitiven T1-gewichteten Spin-Echo-Technik eines 3T-MRT genutzt, um eine anatomische Maske für die Position des LC zu erstellen (Sasaki et al., 2008), da sich im LC eine sehr große Menge an Neuromelanin befindet (Bazelon et al., 1967). Diese strukturelle Lokalisierung wird mit einer funktionellen BOLD-Analyse der fMRT-Messung zur Erforschung der LC-Aktivität des Menschen kombiniert (Roy & Sherrington, 1890). Dennoch gibt es weitere multimodale Bildgebungsverfahren zur Lokalisationsanalyse des LC. Nicht nur wurde der LC mit Hilfe von Färbemethoden durch Meerrettichperoxidase in Ratten dargestellt (Mason & Fibiger, 1979). Vor Kurzem wurde auch eine Studie an Mäusen zur schnellen und spezifischen Analyse von NA-Systemen mit Hilfe von genetisch kodierten Fluoreszenzsensoren veröffentlicht. Dadurch kann NA nur noch selten mit Dopamin vertauscht werden und somit Verwechslungen mit Regionen von hoher Aktivität beider

Katecholamine reduziert werden (Feng et al., 2019). Diese Verwechslung kann insbesondere bei optogenetischer Stimulation oder stressbedingter Anregung in Regionen wie Thalamus und Hypothalamus stattfinden, da es so in diesen Arealen zu einer lokalen Freisetzung von NA kommt (Feng et al., 2019; Pacak et al., 1995). Im Übrigen kann auf Basis der zwar präzisen räumlichen Auflösung von fMRT-Daten (Alvarez-Linera, 2008) noch keine Analyse zur Differenzierung einzelner Neuronengruppen durchgeführt werden. Die Entdeckung, dass der LC vermutlich aus unterschiedlichen Nervenzellverbänden besteht, die nicht nur einen anderen Aufbau, sondern auch zueinander abgrenzbare Funktionen aufweisen, konnte kürzlich in einer Studie mit Hilfe von entwicklungs-genetischen Untersuchungen dargestellt werden (Plummer et al., 2017). Um weiterhin die verwendete Methode zur Visualisierung des LC präziser zu validieren, ist eine Erhebung von REM-Schlafdaten in zukünftigen Forschungen notwendig. Da der REM-Schlaf erst in der zweiten Hälfte der Nacht nach mehreren Stunden ununterbrochenem Schlaf dominiert, während in der ersten Hälfte vor allem vermehrt N3 Stadien auftreten (Born & Birbaumer, 2020), ist die Darstellung von REM-Schlaf im Scanner eine anspruchsvolle Herausforderung, und konnte auch bei den Probanden und Probandinnen nicht festgestellt werden. Laut der aktuellen Forschung von van Egroo et al. (2022) gibt es einige Studien, die auf eine regulatorische Funktion des LC-NA-Systems für den NREM- und REM-Schlaf hinweisen, da in tierischen Studien an Ratten und Affen während des REM-Schlafes kaum mehr LC-Aktivität im REM-Schlaf messbar ist (Aston-Jones & Bloom, 1981a; Foote et al., 1980). Eine vergrößerte Zeitspanne ohne stündliche Unterbrechungen des Schlafes wäre nötig, um ein detailreicheres Verständnis dieses NREM-/REM-Schlafwechsels kombiniert mit der LC-Aktivität zu gewinnen.

Auf Grund der fundierten LC-Analyse ist davon auszugehen, dass die gewählte Methodik tatsächlich als eine der Wenigen in der Lage ist, den LC im Menschen korrekt darzustellen. Dennoch erfordern detaillierte und komplexe Ergebnisse zu anatomischen und funktionellen Daten gute wissenschaftliche Integration mehrerer Studientypen, um weitere Erkenntnisse über die Beschaffenheiten des LC erschließen zu können.

4.3 Die Schlüsselrolle des LC in der Gedächtniskonsolidierung

Die Studienergebnisse harmonieren mit den jüngsten Erkenntnissen der gegenwärtigen Forschungslage. Sie sind kohärent zu den von Swift et al. (2018) entwickelten Schlussfolgerungen, dass die LC-Aktivität zum Zeitpunkt der Spindelmitte hin ansteigt, woraufhin Spindelaktivität beendet wird. Auch Kjaerby et al. (2022) stellte den Zusammenhang zwischen niedrigen NA-Spiegel und einer gleichzeitig hohen Anzahl an Schlafspindeln fest, während erhöhte NA-Spiegel zu stark reduzierter Spindelaktivität führen. Die in dieser Studie aufgezeigte erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit für ansteigende LC-Aktivität während Spindeln, wurde vor Kurzem auch von Osorio-Forero et al. (2021) in seiner Forschungsarbeit entdeckt. Das erklärt, dass der aktivierte LC eine spindelfreie Phase initiieren kann, bspw. indem er die thalamischen Neurone, welche Spindeln erzeugen, hemmt (Gennaro & Ferrara, 2003). Die Ergebnisse dieser Studie passen somit gut mit der schon 1981 entwickelten Hypothese zusammen, dass der LC durch seine Aktivität Spindeln indirekt sowohl initiieren, als auch beenden kann (Aston-Jones & Bloom, 1981a).

Ebenso ergab die Analyse während der Spindelmitte eine den Erwartungen entsprechende gleichzeitige Aktivierung im Thalamus, wie schon in früheren Tierstudien bewiesen wurde (Krosigk et al., 1993). Der Thalamus kann Spindeln induzieren, steuern und damit den Grad des Bewusstseins mitregulieren (Steriade, 2003). Wird der Thalamus jedoch durch den LC depolarisiert, kann die Entstehung von Spindeln verhindert, und die Erweckbarkeit durch sensorische Reize erhöht werden (Fernandez & Lüthi, 2020). Ähnliche regulatorische Funktionen werden dem Hirnstamm zugeschrieben, welcher an der Entstehung von Spindelsequenzen beteiligt sein kann (Sakai et al., 1999), sogar ohne das gewöhnlich erforderliche zusätzliche Signal aus dem Thalamus, um den Start der Spindeln zu bewirken (Kohsaka et al., 2000). Dennoch zeigen die Analysen dieser Studie keine spindelabhängige Aktivierung im Hirnstamm. Das beruht möglicherweise darauf, dass der Hirnstamm eine sehr diverse Hirnregion ist, in welcher im Durchschnitt zwar keine spindelabhängigen Veränderungen sichtbar werden, dies bei genauerer Betrachtung von einzelnen Unterregionen aber denkbar wäre. Schließlich lässt sich erkennen, dass die Steuerung von Spindeln mit Hilfe mehrerer Regionen kontrolliert wird, darunter sowohl der LC als auch Thalamus und Hirnstamm. Inwiefern diese Steuerungskaskade bei detaillierter Betrachtung aufeinander aufbaut oder sich gegenteilig inhibiert, soll im Fokus zukünftiger Forschung stehen.

Gleichermaßen zu erwarten waren die gemessenen spindelabhängigen Aktivierungscluster in Regionen, die in der Entwicklung und Konsolidierung von Gedächtnis eine wichtige Rolle spielen, wie dem Gyrus parahippocampalis, Hippocampus und Precuneus (Brodt et al., 2016; Flanagin et al., 2023; Trepel, 2022). Auch andere Forscher fanden eine spindelabhängige Aktivierung hippocampaler Strukturen sowohl in Mäusen, als auch im Menschen, infolgedessen lernassoziierte Regionen im Kortex aktiviert wurden (Bergmann et al., 2012; Caporro et al., 2012). In ihrer Studie an Ratten postulierte Fu et al. (1999), dass der LC als einzige Quelle von NA für den Hippocampus fungiert. Zusätzlich scheint auch das Kleinhirn während Spindeln aktiv zu werden, was sich mit Daten früherer fMRT-Studien am Menschen deckt (Schabus et al., 2007). Xu et al. (2021) postulieren daraufhin in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie an Rhesusaffen, dass das Kleinhirn während Spindelfrequenzen durch die erhöhte synaptische Plastizität verbesserte Verbindungen zum Neocortex aufbauen kann, um dadurch motorische Abläufe im Großhirn zu konsolidieren. Des Weiteren weisen die Studienergebnisse auf aktivierte Regionen im Temporallappen hin. Diese überlappen mit den Brodmann-Arealen 41 und 42, welche primär die Hörrinde und damit die auditive Wahrnehmung darstellen (Garey, 1999). Die Annahme deckt sich mit neueren Studien, in denen von aktivierten Arealen in der Hörrinde während leichten Schlafstadien berichtet wird, in welchen Spindelaktivität auftreten kann (Czisch et al., 2002). Diese Ergebnisse zeigen, dass Handlungen, welche tagsüber ausgeführt werden zur Konsolidierung im Schlaf im sensorischen Kortex reaktiviert und wiederholt wird (Bergmann et al., 2012; Ji & Wilson, 2007). Mit Hilfe des verwendeten auditorischen Paradigmas kann diese Studie veranschaulichen, dass Spindeln die Erinnerungsbildung beeinflussen, sogar abhängig davon, welcher sensorische Bereich für die vorherige gelernte Tagesaufgabe relevant war.

Die Forschung zur Funktion der Schlafspindeln ist noch nicht abgeschlossen, jedoch ist bereits bekannt, dass sie zur Gedächtniskonsolidierung und Schlafqualität beitragen (Gennaro & Ferrara, 2003; Steriade, 2003). Die Beobachtung, wie der LC im gesamten Verlauf von Spindeln reagiert, kann dazu beitragen, Zusammenhänge zwischen der Funktion des LC und der Entstehung von Gedächtnis zu erkennen. Möglicherweise nimmt der LC eine erheblich bedeutendere Funktion in den Prozessen der Gedächtnisbildung ein, als bisher in der wissenschaftlichen Literatur postuliert wurde (Eschenko & Sara, 2008).

4.4 Taktgeber der langsamen Oszillationen

In den Ergebnissen dieser Studie wird deutlich, dass die LC-Aktivität bei Veränderungen der langsamen Oszillation in Aufwärtsphasen deutlich zunimmt. Frühere Forschung an Mäusen hat bereits gezeigt, dass der LC bei detaillierterer Betrachtung der Aufwärtsphase einer individuellen langsamen Oszillation genau während dieser aktiv zu sein scheint (Eschenko et al., 2012), was den Ergebnissen dieser Studie am Menschen entspricht. In einer wissenschaftlichen Arbeit stellte Dang-Vu et al. (2008) fest, dass der LC des Menschen phasengleich mit dem SWS aktiv zu sein scheint, während dessen vermehrt langsame Oszillationen auftreten können. Auf Grund der Funktion von langsamen Oszillationen für den menschlichen Schlaf ist zu erwarten, dass auch hier der LC in der Entstehung und Beendigung eine dominante Rolle spielt (Kjaerby et al., 2022). Da durch langsame Oszillationen erzeugte, synchronisierte Gehirnaktivität erleichtert werden kann (Dang-Vu et al., 2008), und so neuronale Konsolidierung ermöglicht wird, kann der LC möglicherweise als Taktgeber für erinnerungsbildenden Schlaf fungieren. Das LC-NA-System kann nicht nur den Beginn der Aufwärtsphase von langsamen Oszillationen herbeiführen, es sorgt auch in diesem Zusammenhang für die lernassoziierte synaptische Plastizität des Gehirns. Damit wäre eine weitere Funktion des LC als Unterstützer der Gedächtnisentwicklung beschrieben (Eschenko et al., 2012).

Die in dieser Studie gemessene Hirnstammaktivität während langsamer Oszillationen wurde schon zuvor in Studien an Tieren untersucht. Dabei wurde eine Gruppe an cholinergen Neuronen im Hirnstamm, vornehmlich im Nucleus pedunculopontinus, während des NREM-Schlafes bei Ratten beobachtet, welche eine relevante Rolle in der Entstehung und Modifikation von langsamen Oszillationen spielen (Mena-Segovia et al., 2008). Auch der während langsamen Oszillationen aktivierte Thalamus kann in dieser Studie gemessen werden und soll zur Entstehung von diesen beitragen (Neske, 2015). Zusätzlich gibt es Studien, die von einer Beteiligung des Kleinhirns an der Entstehung von Oszillationen berichten (DelRosso & Hoque, 2014). Interessanterweise wird in dieser Studie ebenso gesteigerte Aktivität in den Bereichen der Basalganglien während langsamer Oszillationen gemessen. Diese sind in ihrer Funktion während des Schlafes noch sehr wenig erforscht. Dennoch gibt es erste Erkenntnisse aus Studien, dass sie in wechselseitiger Verbindung zu den Schaltzentren der Schlafkontrolle stehen und sogar fähig sind, während des NREM-Schlafes selbst in rhythmischen Schwingung, ähnlich zu den langsamen Oszillationen, zu verfallen (Hasegawa et al.,

2020). Abschließend könnten die in dieser Studie in verschiedenen Regionen erfassten zerebralen Aktivitäten während langsamer Oszillationen durch die Hypothese erläutert werden, dass sie sich von jeweils unterschiedlichen Orten entlang des Kortex wellenförmig ausbreiten (Massimini et al., 2004).

Schließlich ist es notwendig, die Kaskade im gesamten Gehirn und im Hirnstamm zur Schlafregulierung detaillierter zu erforschen, um den Prozess der Entstehung und Beendigung von langsamen Oszillationen in Interaktion mit dem LC darstellen zu können. Zusätzlich relevant wäre die differenzierte Betrachtung des LC von den soeben genannten weiteren möglichen Ursprungsregionen für langsame Oszillationen, um die jeweiligen Funktionen der Gehirnareale ausführlicher unterteilen zu können. Es kann davon ausgegangen werden, dass der LC keinesfalls als der alleinige Initiator von Oszillationen betrachtet werden kann, auch wenn er ein wichtiger Taktgeber für kortikale Interaktionen während des NREM-Schlafes ist (Dang-Vu et al., 2008).

4.5 Stärken und Schwächen der Studie

Die gleichzeitige Verwendung von EEG und fMRT ist eine einzigartige Chance zur multimodalen Abbildung der Hirnaktivität (V. Menon & Crottaz-Herbette, 2005). Durch die Nutzung des EEG ist es möglich, die Schlafzyklen kontinuierlich und mit einer hohen zeitlichen Präzision darzustellen. Die EEG-Daten basieren jedoch nur auf elektrischer Aktivität, die außerhalb der Kopfoberfläche gemessen wird und zeigen praktisch keine volumetrischen Informationen. An dieser Stelle eignen sich die Fähigkeiten des fMRT, präzise funktionelle Aktivitätsdaten in tiefer gelegenen Gehirnregionen darstellen zu können. Die schwache zeitliche Präzision des fMRT wird wiederum durch Kombination mit EEG-Daten aufgehoben (Savoy, 2001). Die Integration dieser beiden Techniken ist eine anspruchsvolle Aufgabe, aber notwendig, um tiefgreifende Zusammenhänge zwischen Schlafstadien und den neuronalen Aktivitäten in tief liegenden Hirnstrukturen wie dem LC zu untersuchen. Die alleinige Nutzung von entweder der einen oder der anderen Bildgebung führt zu kaum informativen Daten, die nicht ausreichend sind, um die Aktivität und Funktion des LC im Verlauf der Nacht darzustellen. Die Möglichkeit, elektrische EEG-Signale mit hoher zeitlicher Auflösung mit bildgebenden Verfahren hoher räumlicher Auflösung zu verknüpfen, bietet die Gelegenheit einer detaillierten Erforschung der Funktion des LC, wie sie bisher nur in Tierversuchen durchführbar war.

Von zusätzlichem Vorteil, um die Prozesse der unterschiedlichen Schlafstadien genauer zu untersuchen, ist die Einteilung des EEGs in fünf Sekunden Segmente, für die jeweils eine Schlafbewertung abgegeben wird. Zwar hat die Aufteilung der Schlafbewertung in die klassischen 30 Sekunden Segmente derzeit schon eine hohe Auflösung, dennoch können die vom EEG gemessenen elektrischen Aktivitäten des Gehirns in den kurzen 5 Sekunden Segmenten präziser dargestellt werden (Stephansen et al., 2018). Eine feinere zeitliche Auflösung ermöglicht es, spezifische Schlafereignisse wie das Auftreten von kurzen Spindeln detaillierter zu charakterisieren. Zusätzlich können veränderte Schlafmuster, wie bspw. immer häufiger auftretende Deltafrequenzen während des Übergangs in den Tiefschlaf, rechtzeitig erkannt und Schlafstadien zeitlich besser eingeordnet werden. Vor allem jedoch kann man auf diese Weise den Prozess des Einschlafens genauer untersuchen, während welchem das LC-NA-System durch Deaktivierung von schlaffördernden Arealen stark involviert zu sein scheint (Takahashi et al., 2009).

Die vorliegende Arbeit benutzt im Vergleich zur bisher am häufigsten bei Patientenuntersuchung verwendeten MRT-Stärke von 1,5T eine eher selten verwendete, hohe Feldstärke von 3T. Diese Feldstärke ermöglicht eine hohe Bildauflösung und eine exakte anatomische Lokalisierung und Funktionsdiagnostik des LC (Alvarez-Linera, 2008). Zusätzlich unterstützt der Vergleich der individuellen LC-Maske mit anderen Hirnregionen die Zuverlässigkeit der Messung, da festgestellt werden kann, ob die Beobachtungen auch tatsächlich die Aktivität des LC darstellen. Analysiert man nur die LC-Aktivität, kann man schwer beurteilen, ob diese spezifisch für den LC ist, oder auf allgemeine Prozesse im Gehirn zurückzuführen ist. Mithilfe von Vergleichsregionen wird die funktionelle Spezifität des LC besser bestimmbar, da sich das Gehirn physiologisch sehr heterogen verhält (Haak & Beckmann, 2020). Zusätzlich kann durch den Vergleich mit anderen Gehirnarealen sichergestellt werden, dass die beobachteten Messungen nicht zufällig oder auf Basis von Artefakten entstanden sind, welche ohne Vergleichsregion schlechter erkennbar und weniger effektiv korrigierbar gewesen wären. Dieser Ansatz zur anatomischen Darstellung des LC verbessert somit die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf Aussagekraft und Spezifität und schafft eine wichtige Grundlage für fortführende neurokognitive Studien.

Ein weiterer Vorteil dieser Studie liegt in der langen Messdauer im fMRT inklusive vieler Wiederholungen der Sequenzen je Versuchsperson, sowohl während der Tages- als auch Nachtmessung. Dieses Vorgehen führt zu einer höheren Stabilität und Konsistenz der erhobenen Daten (Weishaupt et al., op. 2009). Zum einen reduzieren längere Scan-Zeiten zufällige Schwankungen und minimieren das Rauschen, da ein besserer statistischer Durchschnitt über mehrere Datenpunkte gebildet werden kann (Murphy et al., 2014). Zum anderen sorgen wiederholte Messungen für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, die Regionen von Interesse mit Sicherheit zu erfassen. Schließlich können viele Messungen dazu beitragen, dass die Studienergebnisse verbessert replizierbar sind, und beobachtete Effekte zuverlässig und nicht das Ergebnis von zufälligen Schwankungen sind (Savoy, 2001; Weishaupt et al., op. 2009).

In dieser Studie wird durch Kombination von guter Technik und aufwendigen Methoden die Beobachtung der Gehirnaktivität während des Schlafes realisierbar. Zunächst konnten in den späten 1990ern die ersten Studien mit Hilfe von Neuroscanning die Gehirnaktivität des Menschen nicht nur im Wachzustand, sondern auch im Schlaf abbilden (Koval'zon, 2011). Zusätzlich wird die Darstellung von Schlaf im MR-Scanner

durch die Komplexität von natürlichen Herausforderungen, wie variablen Schlafmustern und Bewegungsartefakten erschwert. Deshalb ist die Möglichkeit, Schlaf im Scanner am Menschen messen zu können, eine spannende Entwicklung in der Schlafforschung.

Die gleichzeitige Verwendung von EEG und MRT in dieser Studie ist technisch anspruchsvoll und erfordert eine komplexe Datenverarbeitung (Ritter & Villringer, 2006). Damit sich das EEG-Signal und das Magnetfeld des MRT nicht gegenseitig stören, sind verschiedene technische Vorgehensweisen zur Interferenzminimierung zu beachten. Zusätzlich kann die Messung im engen und lauten MR-Scanner Bewegungen der Versuchsperson verursachen, bspw. durch lautstärkeinduzierte Stressentwicklung (Caballero-Gaudes & Reynolds, 2017). Diese artifiziellen Bewegungen können auch die EEG-Daten mitbeeinflussen (Zschocke & Hansen, 2011). Zusätzlich wird das EEG-Signal durch den physiologischen Puls beeinflusst (Zschocke & Hansen, 2011), weshalb verschiedene Korrekturprogramme Verwendung fanden, um die Signale zu bereinigen. Auf Grund vieler weiterer möglicher Artefakte und Rauscherzeugungen, welche die Qualität der gesammelten Daten negativ beeinflussen können, ist die Durchführung einer optimalen Datenvorverarbeitung sehr wichtig (Caballero-Gaudes & Reynolds, 2017). Dennoch bleibt es unmöglich, alle potenziellen Fehler zu identifizieren, da dafür eine perfekte Korrektur nötig wäre. Auf Grund dessen ist es sehr unwahrscheinlich, dass Daten jemals vollständig frei von Artefakten sein können. Trotz allem ist die technisch schwierige Kombination von EEG und fMRT die einzige Möglichkeit, die Gehirn- und LC-Aktivität sowohl in präziser zeitlicher, als auch präziser räumlicher Auflösung untersuchen zu können.

Zur 3D-Erfassung der anatomischen Position des LC wird in dieser Studie eine Maske mit Hilfe einer spezifischen MR-Sequenz erstellt. Diese Maske wird anschließend im Verlauf genutzt, um die Aktivität des LC, bzw. der durch die Maske definierten Region mit Hilfe einer fMRT-Messung zu erforschen. Von großen Interesse ist die Transformation zwischen anatomischer und funktioneller Maske, da die Kopfposition durch ein wiederholtes Betreten des Scanners verändert werden kann, was zu potenziellen Bewegungsartefakten führt (Caballero-Gaudes & Reynolds, 2017). Hingegen nicht lösbar durch einfache Transformation sind herz- oder atembedingte Artefakte, weshalb die zu Grunde liegenden Daten zusätzlich zu den bildgebenden Verfahren durch physiologische Monitore erhoben worden sind (Power et al., 2015), um kleinste Bewegungen

zu detektieren und korrigieren zu können. Dieser Ansatz ist nicht perfekt, da ein standardisierter 3T-MRT Scanner diese kleinsten minimalen Artefakte nur bedingt darstellen kann, um kaum sichtbare Bewegungen durch Herzpulsationen identifizieren und korrigieren zu können. Um eine möglichst optimale Korrektur der Daten zu erlangen, wurden Fourier-Reihen auf die Bilddaten angewendet. Die Korrektur der Herz- und Atembewegungen erfolgte sowohl einzeln als auch in Kombination. Die verwendeten Modelle berücksichtigen dadurch die zeitlichen Unterschiede zwischen den Bildaufnahmen im Vergleich zu den durch physiologische Monitore gewonnenen Herz- und Atemzyklen (Glover et al., 2000). Möchte man die artifizielle Hirnbewegung, die durch das pulsierende Herz ausgelöst werden können, noch genauer betrachten, ist dies meist unter Benutzung eines normalen fMRT nicht gegeben (Terem et al., 2018). Für kleinste Veränderungen der Gehirnbewegung und damit einhergehende subtile physiologische Variationen könnte man vielmehr kardiosensitive, dynamische fMRT-Aufnahmen unter Verwendung der Eulerschen Videovergrößerung benutzen (Holdsworth et al., 2016). Dennoch zeigen die Daten dieser Studie auf Grund der aufwendigen Korrektur signifikante Ergebnisse.

In der vorliegenden Untersuchung wurde während der Analyse der Schlafphasen vor allem die tonische Aktivität des LC erfasst, welche unter Verwendung der BOLD-Technik des fMRT mit hoher Trennschärfe beobachtet werden kann. Dennoch ist es möglich, dass langsame Signalverschiebungen die Daten beeinflussen, was durch eine Anwendung von Filterungsprozessen korrigiert werden kann (Turner et al., 1998). Eine weitere Option ist bspw. die Nutzung einer arteriellen Spinmarkierung (ASL), da auf diese Weise ein Signaldrift vermieden werden kann (Aguirre & Detre, 2012). In dieser Studie erfolgte keine Filterung der tonischen Signale, da davon ausgegangen wird, dass diese langsamen Fluktuationen relevant sind für die Differenzierung der Schlafstadien, da auch verschiedene Schlafphasen nur allmählich aufeinander nachfolgen.

Auf der anderen Seite wurden in dieser Studie auch phasische Zustände gemessen, wie bspw. die Aktivität während langsamer Oszillationen und Spindeln. Die Aufzeichnung von phasischer Aktivität kann auch zu Schwierigkeiten führen, da die hämodynamische Reaktion auf eine neuronale Aktivität leicht verzögert abläuft und die zeitliche Auflösung der BOLD-Technik den kurzen Schlafelementen wie Spindeln hinterher hängt (Logothetis et al., 2001). Des Weiteren treten bei abrupter, stark ansteigender Zunahme der Aktivität gewisse Herausforderungen auf (Scannell & Young, 1999). Dies

beruht auf der Tatsache, dass BOLD-Signale die zerebralen Veränderungen im Blutsauerstoffgehalt nur reflektieren. Bei einem akuten Anstieg neuronaler Aktivität erhöht sich der zerebrale Sauerstoffbedarf, was eine verstärkte Zufuhr von oxygeniertem Blut zu den aktivierten Arealen nach sich zieht und somit zu einer Verstärkung der BOLD-Signale führt. Wichtig zu beachten ist allerdings, dass ein relativer Anstieg der BOLD-Signale nicht notwendigerweise eine proportionale Steigerung der neuronalen Aktivität widerspiegelt. Diese Diskrepanz lässt eine komplexe Herausforderung bei der Interpretation funktionaler Bildgebungsdaten erkennen (Logothetis et al., 2001). Auf Grund dieser Schwierigkeiten sollte bezüglich der LC-Aktivität im Zusammenhang mit verschiedenen BOLD-Signalen der kortikalen Regionen vorsichtig analysiert werden. Ein Lösungsansatz wäre deshalb nicht nur einzelne Peaks zu beobachten, sondern allgemein längere Phasen mit mehreren langsamen Oszillationen oder Spindeln zu messen, und diese mit Phasen fehlender Spindelaktivität zu vergleichen, um die Sensitivität der fMRT-Daten zu erhöhen (Boynton et al., 1996).

Ergänzend zu den bereits genannten Punkten ist diese Studie durch eine wenig diverse Stichprobe geprägt, hauptsächlich bestehend aus Menschen westlichen Ursprungs. Dies führt zu einer eingeschränkten Repräsentativität und statistischer Aussagekraft, da sie nur eine spezifische Teilgruppe der Bevölkerung abbildet (G. M. Sullivan & Feinn, 2012). Zudem vernachlässigt die Analyse mögliche Altersunterschiede, die von anderen Forschern und Forscherinnen als relevant erachtet werden, wie bspw. Liu et al. (2020).

Hinzufügend traten einige Schwierigkeiten bei der manuellen LC-Maskenerstellung auf, denn bisher fehlt ein fehlerfreier maschineller Algorithmus zur anatomischen Lokalisationsanalyse des LC. Deshalb wurden die jeweiligen LC-Außengrenzen händisch und unabhängig von zwei Bewertern definiert, was jedoch zu potenziellen anthropogenen Fehlern führen kann. In Zukunft könnte man verbesserte automatisierte Techniken zur Lokalisation des LC entwickeln, um weniger Schwankungen durch manuelle Segmentierung zu beobachten. Wenige Studien basieren heutzutage schon auf einer halbautomatischen Segmentierung (Dahl et al., 2019). Durch zusätzliche wiederholte Durchführung der LC-Maskenerstellung kann schließlich eine hochauflösende Vorlage aus einer Gruppe durchschnittlicher Versuchspersonen entstehen, mit Hilfe dessen der LC verlässlich identifiziert werden kann (Betts et al., 2019). Noch dazu wird die Voxelmarkierung zur anatomischen Bestimmung des LC erschwert, da der LC in rostraler Richtung durch den N. trochlearis unterbrochen werden kann. Dieser hat in

der neuromelanin-sensitiven Bildgebung eine ähnliche Farbausprägung wie der LC. Ebenso kann die LC-Maskenerstellung durch einen Mangel an kontrastreichen Voxeln in Richtung kaudal vorzeitig abgebrochen werden. Dies kann auf eine nach kaudal verminderte Größe oder weniger konstantem Vorhandensein des LC zurückzuführen sein, wie in der Studie von Betts et al. (2019) beschrieben. Gleichwohl konnte in dieser Studie in allen Versuchspersonen der LC identifiziert und markiert werden, und im Verlauf der Nacht beobachtet werden.

4.6 Ausblick über die klinische Relevanz

Diese Forschungsarbeit über die Funktion des LC im Schlaf hat tiefe Einblicke in seine Aufgaben für die Schlafarchitektur aufgezeigt. Da sowohl komplexe neurologische Krankheiten als auch noradrenerge Systeme des Gehirns ein verbessertes grundlegendes Verständnis erfordern, soll diese Studie als Basis für zukünftige Forschung im Bereich des LC dienen.

Die erfolgreiche, präzise Lokalisierung des LC in dieser Studie kann große Auswirkungen auf die weiterführende Grundlagenforschung zum LC und damit auch auf die zukünftige Demenzforschung haben. Schon vor mehreren Jahrzehnten konnte dargestellt werden, dass im Verlauf der Alzheimer Erkrankung ein Verlust von LC-Neuronen stattfindet (Tomlinson et al., 1981). Trotz vorherrschender Problematik in der Bearbeitung von kognitiven Aufgaben treten auch bei der Alzheimer Erkrankung Störungen in der Schlaf- und Bewusstseinsregulation auf, die schon früher auf die relevante Rolle des LC in der Pathologie dieser Erkrankung hätten hinweisen können (Zarow et al., 2003). Die Gedächtnisentwicklung scheint auch mit der LC-Integrität in seine Umgebung und mit zunehmendem Alter zusammen zu hängen (Dahl et al., 2019). Deshalb sind zukünftige Methoden für eine präzise Lokalisations- und Größenanalyse einzelner LC-Neuronen nötig, um durch verbesserte Diagnostik frühzeitige Therapien zur Verhinderung des weiteren Verlustes von LC-Neuronen bei noch jungen Patienten beginnen zu können. Dazu wären hochauflösende MR-Scanner mit bspw. 7T anstatt 3T von Nutzen, um Größenveränderungen des LC noch akkurater darstellen zu können (Liebe et al., 2022).

In dieser Studie wird außerdem deutlich, dass der LC wichtig für die Regulation des Wach- und Schlafzustandes ist und seine Aktivität Auswirkungen auf die Schlafentwicklung hat. Auch andere Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass bspw. eine erhöhte Aktivität des LC im Tagesverlauf vor allem bei älteren Personen zu einer subjektiv verschlechterten Qualität des Schlafes führen kann (Koshmanova et al., 2023). Obwohl Untersuchungen zu alternierenden NREM- und REM-Schlafzyklen zwecks fehlender REM-Schlafdaten aus dieser Studie ausgeschlossen wurden, ist aus anderen Forschungsarbeiten bekannt, dass der LC auch diesen Schlafzyklus mitregulieren kann (Osorio-Forero et al., 2021). In Anbetracht der wachsenden Bedeutung von Insomnien könnte man die vorliegenden Ergebnisse von gesunden Versuchspersonen mit erkrankten Patientengruppen vergleichen, um zu untersuchen, ob sich die typischen Aktivierungsmuster des LC bei Patienten mit Insomnie gleichermaßen zeigen oder pathologische LC-Aktivierungsmuster auftreten. Zukünftig von Interesse wäre die Beobachtung des NREM- und REM-Schlafzyklus in Abhängigkeit von der LC-Aktivität im fMRT, was jedoch bis heute nur erschwert durchführbar ist, da die wenigsten Versuchspersonen im fMRT den REM-Schlaf erreichen können. Auf Basis eines möglichen Zusammenhangs zwischen pathologischen Veränderungen des LC, damit einhergehenden Störungen der Schlafarchitektur und schließlich der Entstehung von Insomnien könnten in Zukunft innovative Therapien entwickelt werden, die die Aktivität des LC sowohl verstärken als auch verringern könnten, um damit eine therapeutische Kontrolle über die Schlafarchitektur gewinnen zu können.

Die Auswirkungen einer pathologischen NA-Mangelsituation können im Verlauf der Parkinson-Erkrankung beobachtet werden, bspw. anhand der zunehmenden fehlerhaften Schlaforganisation. In erregungsfördernden Hirnarealen dieser Patienten kommen NA-Transporter nur vermindert vor, was zu einem mangelhaft funktionierenden NA-System führt (Doppler et al., 2021). Zusätzlich ist bekannt, dass die Neurone im LC teilweise sogar noch vor den Neuronen der Basalganglien absterben und es dadurch zu einer verminderten NA-Ausschüttung kommt (Zarow et al., 2003). Da der LC im Menschen als Hauptproduktionsort für NA fungiert (Poe et al., 2020), wäre es für diese Patientengruppen von Vorteil, die Erforschung von möglichen therapeutischen Angriffspunkten des LC weiterzuführen. Möglicherweise könnte man durch dessen Anregung für einen erhöhten NA-Spiegel und damit ein wiederhergestelltes Gleichgewicht des NA-Systems sorgen. Diese Modulation könnte bspw. über nicht-invasive Stimulation von peripheren Afferenzen zum LC ablaufen, wie bereits in einer

kürzlichen Studie am Beispiel des Vagusnervs dargestellt werden konnte (Müller et al., 2022). Derzeit gibt es schon viele Forschungsgruppen, die unterschiedlichen therapeutischen Strategien nachgehen, um dem NA-Mangel entgegenwirken zu können (Samuels & Szabadi, 2008). Dieser Mangel soll bspw. auch durch NA-Wiederaufnahmehemmung oder medikamentöse NA-Vorstufen aufgehalten werden und für eine Verringerung der kognitiven und motorischen Beeinträchtigung bei Parkinsonpatienten sorgen (Espay et al., 2014). Auch denkbar wäre das Einsetzen von Medikamenten wie α_2 -Adrenozeptor-Antagonisten zur Aktivierung von LC-Neuronen, was derzeit im Affenmodell schon zur verbesserten Motorik führen kann (Bezard et al., 1999). Inwiefern diese Blocker jedoch am menschlichen LC direkt wirken und ob sie in therapeutischer Dosierung tatsächlich Einfluss auf den LC haben, bedarf weiterer zukünftiger Forschung. Ebenso bleibt die Problematik des Untergangs der LC-Neuronen im Verlauf der Parkinson-Krankheit bislang ungelöst.

Durch diese Studie konnte die LC-Aktivität in gesunden Versuchspersonen präzise gemessen und dargestellt werden. Eine abnorme LC-Aktivität hingegen führt vermutlich im Verlauf einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) dazu, dass der NREM-Schlaf verlangsamt wird, leichte Schlafstadien länger andauern und es gleichzeitig zu gehäuftem Erwachen kommt (Kobayashi et al., 2007). Damit werden wichtige Erholungsprozesse während des Schlafes reduziert. Eine pathologische Hyperaktivität des LC, als auch ein damit einhergehender erhöhter NA-Spiegel, führen so zu einer verschlechterten Schlaf- und Erholungsfähigkeit und verstärken damit die Auswirkungen der Erkrankung (Naegeli et al., 2018). Mit Hilfe dieser Studie könnten die oben genannten Ergebnisse zusätzlich im Scanner validiert werden, so dass eine kombinierte Darstellung von funktionalen und anatomischen Pathologien möglich wird. Gegebenenfalls wäre auf diese Art und Weise eine direkte Beobachtung von potenziellen Therapieansätze wie einer LC-Blockade oder die Wirkung von antinoradrenergen Medikamenten möglich. Dadurch könnte verbessert evaluiert werden, ob auch tatsächlich auf ein Entgegenwirken der LC-Hyperaktivität eine Reduzierung des NA-Spiegels folgt und sich so die Krankheitssymptome vermindern.

Zukünftig könnte die weitere Erforschung des LC auch bei anderen Krankheiten wie Narkolepsie oder ADHS zu einem besseren Verständnis der Ursache führen, da bei beiden Erkrankungen Bewusstseins- und Konzentrationsstörungen auftreten können, die möglicherweise durch fehlerhafte Regulationsfunktionen des LC entstehen (Berriidge & Waterhouse, 2003). Um die Rolle des LC für Wachsamkeit und Aufmerksamkeit

genauer untersuchen zu können (Schwarz & Luo, 2015), wäre eine Forschungsarbeit von Vorteil, die sowohl Schlafstudien als auch Beobachtungen über den Tagesverlauf hinweg zur phasischen oder tonischen LC-Aktivität kombinieren kann. Zusätzlich können longitudinale Studien Aufschluss über die Entwicklung der LC-Aktivität während des Alterns und während des Verlaufes verschiedener Krankheitsbilder liefern.

Darüber hinaus könnten durch weitere Erforschung der LC-Konnektivität und der NA-Ausschüttung Arzneimitteltherapien auf Basis von pathologischen Unterschieden in psychisch erkrankten Patienten zu gesunden Personen entwickelt werden. Im Verlauf einer schweren Depression zeigt sich oftmals eine verringerte Ansammlung von NA-Transportern, möglicherweise auf Grund von reduzierten NA-Konzentrationen (Klimek et al., 1997). Als therapeutische Konsequenz wäre eine erhöhte NA-Ausschüttung durch externe Stimulation der LC-Region denkbar, um damit die Anzahl an NA-Transportern zu regulieren. Mit diesen Ansätzen könnte man das fehlerhafte neurochemische Gerüst des LC durch eine kontrollierte Aktivierung wiederherstellen. Die erhöhte Ausschüttung von NA durch stimulierende Sonden wurde schon früh in Tierstudien getestet, führte dort jedoch zu einer unkontrollierten Ausschüttung von nicht nur NA, sondern auch Dopamin im Kortex (Devoto et al., 2005), und ist heutzutage noch weit entfernt von der Testung dieser Methode an humanen Versuchsteilnehmenden. Diese Wissenschaft erfordert weitere detailreiche Untersuchung der neurochemischen Funktion des LC, was vorerst mit Untersuchungen der Histologie post mortem oder Tracer-Studien in vivo fortgeführt werden kann.

Zuletzt wird deutlich, dass die Erforschung des LC mit verschiedenen Methoden an gesunden Probanden und Probandinnen hilfreich ist, um die unterschiedlichen Funktionen und damit möglichen Pathologien unterschiedlicher Krankheiten bei Patienten zu erkennen. In den kommenden Jahrzehnten, dank fortschrittlicher Diagnostik mit zunehmend besserer räumlicher und zeitlicher Auflösung der Bildgebung und Analysen besteht die Aussicht, die Mechanismen und Funktionen des LC-NA-Systems immer weiter zu entschlüsseln. Dieses erweiterte Wissen könnte eine Integration dieses Systems in klinische Therapieansätze ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Der Locus coeruleus (LC) ist eine kleine, aber funktionell signifikante Struktur im Hirnstamm, die als Hauptproduktionsort von Noradrenalin (NA) fungiert und eine wichtige Funktion in der Schlaf-Wach-Regulation einnimmt. In dieser Arbeit wird der Zusammenhang zwischen der LC-Aktivität, den verschiedenen Schlafstadien sowie Spindeln und langsamen Oszillationen unter Anwendung multimodaler Bildgebung durch EEG und fMRT untersucht.

Die Aktivität des LC wurde in dieser Studie während des nächtlichen Schlafes mittels eines 3T fMRT aufgezeichnet. Gleichzeitig wurden elektrische Hirnaktivität anhand eines EEG gemessen. Während der Nachtmessung wurden sowohl Wach- als auch Schlafepisoden erfasst, um die Übergangphasen in den Schlaf präziser analysieren zu können. Mithilfe einer neuromelanin-sensitiven MRT-Sequenz wurde der LC visualisiert, um anschließend als Maske für die BOLD-fMRT Nutzung zu fungieren. Die EEG-Daten wurden in Segmente von fünf Sekunden Dauer und in vier NREM-Schlafstadien eingeteilt. REM-Schlaf wurde in der Messung im MR-Scanner nicht aufgezeichnet.

Dies ist die erste Studie, die eine Betrachtung des LC während des Schlafes im Menschen ermöglicht. Dieser ist, verglichen zu der niedrigen Aktivität während des Schlafes, vor allem erhöht aktiv während des Wachzustandes. Zugleich wird eine erhöhte LC-Aktivität in Bezug auf Spindeln und langsame Oszillationen verglichen zur Basisaktivität im Schlaf festgestellt. Ebenso werden Analysen zur Verifizierung der anatomischen Position des LC durchgeführt, wobei ein Vergleich mit weiteren anatomisch und funktionell ähnlichen Hirnregionen durchgeführt wird, um die spezifischen Merkmale des LC hervorzuheben. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse zur allgemeinen Gehirnaktivität spezifische Unterschiede je nach Wachzustand oder Schlafstadium. Deutlich aktiv während des Wachzustandes sind vor allem bewusstseinskontrollierende Areale wie der Thalamus und die Großhirnrinde, während hingegen im Schlaf in Regionen zur Gedächtniskonsolidierung wie dem Hippocampus oder dem Precuneus erhöhte neuronale Aktivität auftritt.

Die gesteigerte Aktivität des LC im Wachzustand im Vergleich zum Schlaf weist auf seine Kontrollfunktion über den menschlichen Bewusstseinsgrad hin. Ebenso deutet das Verhalten des LC im Vergleich zu der jeweiligen Aktivität in anderen Hirnregionen

auf mögliche größere neuronale Netzwerke hin, auf dessen Basis das LC-NA-System weitreichende Auswirkungen auf unterschiedlichste Gehirnregionen hat, sowohl erregend als auch inhibitorisch. Die systematisch variierende LC-Aktivität im Verlauf der Spindelentstehung und -beendigung weist zudem auch auf die potenzielle Korrelation zwischen LC und dem Prozess der Konsolidierung von Gedächtnis hin. Zusätzlich wird die Funktion des LC als möglicher Taktgeber für langsame Oszillationen diskutiert, da eine erhöhte LC-Aktivität zu einer Episode von verringertem Auftreten langsamer Oszillationen führen kann. Schließlich belegen die Ergebnisse, dass diese Studie in der Lage ist, die bereits aus der Tierforschung gewonnenen Resultate zu reproduzieren. Zukünftige Arbeiten könnten anstreben, längere Phasen tieferen Schlafes inklusive des REM-Schlafes zu messen, so dass eine integrale Aktivität des LC während der gesamten Nacht dargestellt werden kann.

Zusammenfassend tragen die Erkenntnisse dieser Dissertation zum besseren Verständnis zur Bedeutung des LC für den Schlaf-Wach-Zyklus bei und könnten weitreichende Einflüsse auf den aktuellen Wissensstand und zukünftige Therapien für neurodegenerative Krankheiten wie Schlafstörungen, Alzheimer, Parkinson und anderen neuronalen Pathologien haben, die im Zusammenhang mit der Neurophysiologie des LC stehen.

Literaturverzeichnis

- Acharya, J. N., Hani, A. J., Cheek, J., Thirumala, P. & Tsuchida, T. N. (2016). American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2: Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *The Neurodiagnostic journal*, 56(4), 245–252. doi: 10.1080/21646821.2016.1245558.
- Agnew, H. W., Webb, W. B. & Williams, R. L. (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2(3), 263–266. doi: 10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x.
- Aguirre, G. K. & Detre, J. A. (2012). The development and future of perfusion fMRI for dynamic imaging of human brain activity. *NeuroImage*, 62(2), 1279–1285. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.039.
- Allen, P. J., Josephs, O. & Turner, R. (2000). A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *NeuroImage*, 12(2), 230–239. doi: 10.1006/nimg.2000.0599.
- Allen, P. J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D. R. & Lemieux, L. (1998). Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *NeuroImage*, 8(3), 229–239. doi: 10.1006/nimg.1998.0361.
- Alvarez-Linera, J. (2008). 3T MRI: advances in brain imaging. *European journal of radiology*, 67(3), 415–426. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.02.045.
- Aston-Jones, G. & Bloom, F. E. (1981a). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*, 1(8), 876–886. doi: 10.1523/JNEUROSCI.01-08-00876.1981.
- Aston-Jones, G. & Bloom, F. E. (1981b). Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *Journal of Neuroscience*, 1(8), 887–900. doi: 10.1523/JNEUROSCI.01-08-00887.1981.
- Aston-Jones, G. & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance.

- Annual review of neuroscience*, 28, 403–450. doi: 10.1146/an-nurev.neuro.28.061604.135709.
- Aston-Jones, G., Ennis, M., Pieribone, V. A., Nickell, W. T. & Shipley, M. T. (1986). The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science (New York, N.Y.)*, 234(4777), 734–737. doi: 10.1126/science.3775363.
- Aston-Jones, G., Shipley, M. T., Chouvet, G., Ennis, M., van Bockstaele, E. J [E. J.], Pieribone, V. A., Shiekhattar, R., Akaoka, H., Drolet, G. & Astier, B. (1991). Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. *Progress in Brain Research*, 88, 47–75. doi: 10.1016/s0079-6123(08)63799-1.
- Axelrod, J. (1971). Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis. *Science (New York, N.Y.)*, 173(3997), 598–606. doi: 10.1126/science.173.3997.598.
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., Martin, N., Lafortune, M., Karni, A., Ungerleider, L. G., Benali, H. & Carrier, J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behavioural Brain Research*, 217(1), 117–121. doi: 10.1016/j.bbr.2010.10.019.
- Bazelon, M., Fenichel, G. M. & Randall, J. (1967). Studies on neuromelanin. I. A melanin system in the human adult brainstem. *Neurology*, 17(5), 512–519. doi: 10.1212/wnl.17.5.512.
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (2018a). Gehirnrhythmen und Schlaf. In Bear (Hrsg.), *Neurowissenschaften* (S. 695–739). Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-662-57263-4_19.
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (2018b). Neurovegetative und modulatorische Systeme. In Bear (Hrsg.), *Neurowissenschaften* (S. 559–589). Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-662-57263-4_15.
- Bear, M. F., Connors, B. W. & Paradiso, M. A. (2018c). Die Struktur des Nervensystems. In Bear (Hrsg.), *Neurowissenschaften* (S. 191–274). Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-662-57263-4_7.

- Beas, B. S., Wright, B. J., Skirzewski, M., Leng, Y., Hyun, J. H., Koita, O., Ringelberg, N., Kwon, H.-B., Buonanno, A. & Penzo, M. A. (2018). The locus coeruleus drives disinhibition in the midline thalamus via a dopaminergic mechanism. *Frontiers in Bioscience*, *21*(7), 963–973. doi: 10.1038/s41593-018-0167-4.
- Behzadi, Y., Restom, K., Liao, J. & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, *37*(1), 90–101. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042.
- Benarroch, E. E. (2018). Locus coeruleus. *Zeitschrift für Zellforschung (Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie)*, *373*(1), 221–232. doi: 10.1007/s00441-017-2649-1.
- Bennarroch, E. (2009). The locus ceruleus norepinephrine system: Functional organization and potential clinical significance. *Neurology*, 1699–1704.
- Bergmann, T. O., Mölle, M., Diedrichs, J., Born, J. & Siebner, H. R. (2012). Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *NeuroImage*, *59*(3), 2733–2742. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.036.
- Berridge, C. W. & Abercrombie, E. D. (1999). Relationship between locus coeruleus discharge rates and rates of norepinephrine release within neocortex as assessed by in vivo microdialysis. *Neuroscience*, *93*(4), 1263–1270. doi: 10.1016/S0306-4522(99)00276-6.
- Berridge, C. W. & Foote, S. L. (1991). Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *11*(10), 3135–3145. doi: 10.1523/JNEUROSCI.11-10-03135.1991.
- Berridge, C. W., Page, M. E., Valentino, R. J. & Foote, S. L. (1993). Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Neuroscience*, *55*(2), 381–393. doi: 10.1016/0306-4522(93)90507-c.
- Berridge, C. W., Schmeichel, B. E. & España, R. A. (2012). Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep medicine reviews*, *16*(2), 187–197. doi: 10.1016/j.smr.2011.12.003.

- Berridge, C. W. & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain research. Brain research reviews*, 42(1), 33–84. doi: 10.1016/s0165-0173(03)00143-7.
- Betts, M. J., Kirilina, E., Otaduy, M. C. G., Ivanov, D., Acosta-Cabronero, J., Callaghan, M. F., Lambert, C., Cardenas-Blanco, A., Pine, K., Passamonti, L., Loane, C., Keuken, M. C., Trujillo, P., Lüsebrink, F., Mattern, H., Liu, K. Y., Priovoulos, N., Fliessbach, K., Dahl, M. J., . . . Hämmerer, D. (2019). Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain*, 142(9), 2558–2571. doi: 10.1093/brain/awz193.
- Bezard, E., Brefel, C., Tison, F., Peyro-Saint-Paul, H., Ladure, P., Rascol, O. & Gross, C. E. (1999). Effect of the alpha 2 adrenoreceptor antagonist, idazoxan, on motor disabilities in MPTP-treated monkey. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 23(7), 1237–1246. doi: 10.1016/s0278-5846(99)00067-6.
- Birmingham, A. T. (2011). The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves. By Leslie L. Iversen. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 19(10), 703–704. doi: 10.1111/j.2042-7158.1967.tb08019.x.
- Bogerts, B. (1981). A brainstem atlas of catecholaminergic neurons in man, using melanin as a natural marker. *The Journal of Comparative Neurology*, 197(1), 63–80. doi: 10.1002/cne.901970106.
- Born, J. & Birbaumer, N. (2020). Zirkadiane Rhythmik und Schlaf. In R. Brandes, F. Lang & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Springer-Lehrbuch. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie : mit 850 Farabbildungen* (32. Aufl., S. 804–816). Springer. doi: 10.1007/978-3-662-56468-4_64.
- Bourgin, P., Huitrón-Reséndiz, S., Spier, A. D., Fabre, V., Morte, B., Criado, J. R., Sutcliffe, J. G., Henriksen, S. J. & Lecea, L. de (2000). Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *The Journal of Neuroscience*, 20(20), 7760–7765. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-20-07760.2000.

- Boynton, G. M., Engel, S. A., Glover, G. H. & Heeger, D. J. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *Journal of Neuroscience*, *16*(13), 4207–4221. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-13-04207.1996.
- Breton-Provencher, V. & Sur, M. (2019). Active control of arousal by a locus coeruleus GABAergic circuit. *Frontiers in Bioscience*, *22*(2), 218–228. doi: 10.1038/s41593-018-0305-z.
- Brodts, S., Pöhlchen, D., Flanagin, V. L., Glasauer, S., Gais, S. & Schönauer, M. (2016). Rapid and independent memory formation in the parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(46), 13251–13256. doi: 10.1073/pnas.1605719113.
- Brown, R. E., Sergeeva, O. A., Eriksson, K. S. & Haas, H. L. (2002). Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *Journal of Neuroscience*, *22*(20), 8850–8859. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-20-08850.2002.
- Caballero-Gaudes, C. & Reynolds, R. C. (2017). Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *NeuroImage*, *154*, 128–149. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.018.
- Caporro, M., Haneef, Z., Yeh, H. J., Lenartowicz, A., Buttinelli, C., Parvizi, J. & Stern, J. M. (2012). Functional MRI of sleep spindles and K-complexes. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *123*(2), 303–309. doi: 10.1016/j.clinph.2011.06.018.
- Carter, M. E., Yizhar, O., Chikahisa, S., Nguyen, H., Adamantidis, A., Nishino, S., Deisseroth, K. & Lecea, L. de (2010). Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature Neuroscience*, *13*(12), 1526–1533. doi: 10.1038/nn.2682.
- Carter, N. L. (1996). Transportation noise, sleep, and possible after-effects. *Environment International*, *22*(1), 105–116. doi: 10.1016/0160-4120(95)00108-5.

- Cavanna, A. E. & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 3), 564–583. doi: 10.1093/brain/awl004.
- Chan-Palay, V. & Asan, E. (1989a). Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in depression. *The Journal of Comparative Neurology*, 287(3), 357–372. doi: 10.1002/cne.902870307.
- Chan-Palay, V. & Asan, E. (1989b). Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in depression. *The Journal of Comparative Neurology*, 287(3), 357–372. doi: 10.1002/cne.902870307.
- Charney, D. S. & Redmond, D. E. (1983). Neurobiological mechanisms in human anxiety. Evidence supporting central noradrenergic hyperactivity. *Neuropharmacology*, 22(12B), 1531–1536. doi: 10.1016/0028-3908(83)90122-3.
- Chou, T. C., Bjorkum, A. A., Gaus, S. E., Lu, J., Scammell, T. E. & Saper, C. B. (2002). Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *Journal of Neuroscience*, 22(3), 977–990. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-03-00977.2002.
- Crochet, S. & Sakai, K. (1999). Effects of microdialysis application of monoamines on the EEG and behavioural states in the cat mesopontine tegmentum. *The European journal of neuroscience*, 11(10), 3738–3752. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00760.x.
- Czisch, M., Wetter, T. C., Kaufmann, C., Pollmächer, T., Holsboer, F. & Auer, D. P. (2002). Altered processing of acoustic stimuli during sleep: reduced auditory activation and visual deactivation detected by a combined fMRI/EEG study. *NeuroImage*, 16(1), 251–258. doi: 10.1006/nimg.2002.1071.
- Dahl, M. J., Mather, M., Düzel, S., Bodammer, N. C., Lindenberger, U., Kühn, S. & Werkle-Bergner, M. (2019). Rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. *Nature Human Behaviour*, 3(11), 1203–1214. doi: 10.1038/s41562-019-0715-2.

- Dahlstroem, A. & Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in cell bodies of brainstem neurons. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*, 1–55. doi: 10.1007/BF00337069.
- Dale, A. M., Fischl, B. & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179–194. doi: 10.1006/nimg.1998.0395.
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., Gais, S., Rauchs, G., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Carrier, J., Moonen, G., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Phillips, C. & Maquet, P. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(39), 15160–15165. doi: 10.1073/pnas.0801819105.
- Datta, S., O'Malley, M. W. & Patterson, E. H. (2011). Calcium/calmodulin kinase II in the pedunculo-pontine tegmental nucleus modulates the initiation and maintenance of wakefulness. *Journal of Neuroscience*, 31(47), 17007–17016. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3981-11.2011.
- DelRosso, L. M. & Hoque, R. (2014). The cerebellum and sleep. *Neurologic Clinics*, 32(4), 893–900. doi: 10.1016/j.ncl.2014.07.003.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S. & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.
- Devoto, P., Flore, G., Saba, P., Fà, M. & Gessa, G. L. (2005). Stimulation of the locus coeruleus elicits noradrenaline and dopamine release in the medial prefrontal and parietal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 92(2), 368–374. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02866.x.
- Domyancic, A. V. & Morilak, D. A. (1997). Distribution of α 1A-adrenergic receptor mRNA in the rat brain visualized by in situ hybridization. *Journal of*

- Comparative Neurology*, 386(3), 358–378. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19970929)386:3<358::AID-CNE3>3.0.CO;2-0.
- Doppler, C. E. J., Smit, J. A. M., Hommelsen, M., Seger, A., Horsager, J., Kinnerup, M. B., Hansen, A. K., Fedorova, T. D., Knudsen, K., Otto, M., Nahimi, A., Borghammer, P. & Sommerauer, M. (2021). Microsleep disturbances are associated with noradrenergic dysfunction in Parkinson's disease. *Sleep*, 44(8). doi: 10.1093/sleep/zsab040.
- Edeline, J.-M., Manunta, Y. & Hennevin, E. (2011). Induction of selective plasticity in the frequency tuning of auditory cortex and auditory thalamus neurons by locus coeruleus stimulation. *Hearing research*, 274(1-2), 75–84. doi: 10.1016/j.heares.2010.08.005.
- Egan, T. M. & North, R. A. (1986). Actions of acetylcholine and nicotine on rat locus coeruleus neurons in vitro. *Neuroscience*, 19(2), 565–571. doi: 10.1016/0306-4522(86)90281-2.
- Eschenko, O., Magri, C., Panzeri, S. & Sara, S. J. (2012). Noradrenergic neurons of the locus coeruleus are phase locked to cortical up-down states during sleep. *Cerebral cortex*, 22(2), 426–435. doi: 10.1093/cercor/bhr121.
- Eschenko, O. & Sara, S. J. (2008). Learning-dependent, transient increase of activity in noradrenergic neurons of locus coeruleus during slow wave sleep in the rat: brain stem-cortex interplay for memory consolidation? *Cerebral cortex*, 18(11), 2596–2603. doi: 10.1093/cercor/bhn020.
- Espay, A. J., LeWitt, P. A. & Kaufmann, H. (2014). Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: the case for noradrenergic enhancement. *Movement Disorders*, 29(14), 1710–1719. doi: 10.1002/mds.26048.
- Esteban, O., Markiewicz, C. J., Blair, R. W., Moodie, C. A., Isik, A. I., Er-ramuzpe, A., Kent, J. D., Goncalves, M., DuPre, E., Snyder, M., Oya, H., Ghosh, S. S., Wright, J., Durnez, J., Poldrack, R. A. & Gorgolewski, K. J. (2019). fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature Methods*, 16(1), 111–116. doi: 10.1038/s41592-018-0235-4.

- Feng, J [Jiesi], Zhang, C., Lischinsky, J. E., Jing, M., Zhou, J., Wang, H., Zhang, Y., Dong, A., Wu, Z., Wu, H., Chen, W., Zhang, P., Zou, J., Hires, S. A., Zhu, J. J., Cui, G., Lin, D., Du, J. & Li, Y [Yulong] (2019). A Genetically Encoded Fluorescent Sensor for Rapid and Specific In Vivo Detection of Norepinephrine. *Neuron*, 102(4), 745-761.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.037.
- Fernandes, P., Regala, J., Correia, F. & Gonçalves-Ferreira, A. J. (2012). The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*, 34(10), 879–885. doi: 10.1007/s00276-012-0979-y.
- Fernandez, L. M. J. & Lüthi, A. (2020). Sleep Spindles: Mechanisms and Functions. *Physiological reviews*, 100(2), 805–868. doi: 10.1152/physrev.00042.2018.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B. & Dale, A. M. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11–22. doi: 10.1093/cercor/bhg087.
- Flanagin, V. L., Klinkowski, S., Brodt, S., Graetsch, M., Roselli, C., Glasauer, S. & Gais, S. (2023). The precuneus as a central node in declarative memory retrieval. *Cerebral cortex*, 33(10), 5981–5990. doi: 10.1093/cercor/bhac476.
- Fogel, S., Albouy, G., King, B. R., Lungu, O., Vien, C., Bore, A., Pinsard, B., Benali, H., Carrier, J. & Doyon, J. (2017). Reactivation or transformation? Motor memory consolidation associated with cerebral activation time-locked to sleep spindles. *PLOS ONE*, 12(4), e0174755. doi: 10.1371/journal.pone.0174755.
- Foote, S. L., Aston-Jones, G. & Bloom, F. E. (1980). Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(5), 3033–3037. doi: 10.1073/PNAS.77.5.3033.

- Foote, S. L., Bloom, F. E. & Aston-Jones, G. (1983). Nucleus locus ceruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiological reviews*, 63(3), 844–914. doi: 10.1152/physrev.1983.63.3.844.
- Fowler, M. J., Sullivan, M. J. & Ekstrand, B. R. (1973). Sleep and memory. *Science (New York, N.Y.)*, 179(4070), 302–304. doi: 10.1126/science.179.4070.302.
- Fu, Y., Matta, S. G., McIntosh, J. M. & Sharp, B. M. (1999). Inhibition of nicotine-induced hippocampal norepinephrine release in rats by alpha-conotoxins MII and AulB microinjected into the locus coeruleus. *Neuroscience Letters*, 266(2), 113–116. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00293-1.
- Fuster, J. (2015). *The Prefrontal Cortex (Fifth Edition)*. Academic Press.
- Garey, L. J. (1999). *Brodmann's 'Localisation In The Cerebral Cortex'*. Imperial College Press Leipzig.
- Gennaro, L. de & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, 7(5), 423–440. doi: 10.1053/smr.2002.0252.
- German, D. C., Walker, B. S., Manaye, K., Smith, W. K., Woodward, D. J. & North, A. J. (1988). The human locus coeruleus: computer reconstruction of cellular distribution. *Journal of Neuroscience*, 8(5), 1776–1788. doi: 10.1523/JNEUROSCI.08-05-01776.1988.
- Glover, G. H., Li, T.-Q. & Ress, D. (2000). Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(1), 162–167. doi: 10.1002/1522-2594(200007)44:1<162::AID-MRM23>3.0.CO;2-E.
- Goldenberg, M. & Pines, K. L. (1948). The hemodynamic response of man to nor-epinephrine and epinephrine and its relation to the problem of hypertension. *The American Journal of Medicine*, 5(6), 792–806. doi: 10.1016/0002-9343(48)90158-2.
- Greve, D. N. & Fischl, B. (2009). Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage*, 48(1), 63–72. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.060.

- Haak, K. V. & Beckmann, C. F. (2020). Understanding brain organisation in the face of functional heterogeneity and functional multiplicity. *NeuroImage*, 220, 117061. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117061.
- Harvey, A. K., Pattinson, K. T. S., Brooks, J. C. W., Mayhew, S. D., Jenkinson, M. & Wise, R. G. (2008). Brainstem functional magnetic resonance imaging: disentangling signal from physiological noise. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 28(6), 1337–1344. doi: 10.1002/jmri.21623.
- Hasegawa, H., Selway, R., Gnoni, V., Beniczky, S., Williams, S. C. R., Kryger, M. H., Ferini-Strambi, L., Goadsby, P., Leschziner, G. D., Ashkan, K. & Rosenzweig, I. (2020). The subcortical belly of sleep: New possibilities in neuromodulation of basal ganglia? *Sleep medicine reviews*, 52, 101317. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101317.
- Hayat, H., Regev, N., Matosevich, N., Sales, A. C., Paredes-Rodriguez, E., Krom, A. J., Bergman, L., Li, Y [Yong], Lavigne, M., Kremer, E. J., Yizhar, O., Pickering, A. E. & Nir, Y. (2020). Locus coeruleus norepinephrine activity mediates sensory-evoked awakenings from sleep. *Science advances*, 6(15), eaaz4232. doi: 10.1126/sciadv.aaz4232.
- Hobson, J. A. (2005). Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, 437(7063), 1254–1256. doi: 10.1038/nature04283.
- Holdsworth, S. J., Rahimi, M. S., Ni, W. W., Zaharchuk, G. & Moseley, M. E. (2016). Amplified magnetic resonance imaging (aMRI). *Magnetic Resonance in Medicine*, 75(6), 2245–2254. doi: 10.1002/mrm.26142.
- Iber, C. (2007). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specification. *American Academie of Sleep Medicine: Westchester*.
<https://cir.nii.ac.jp/crid/1370004237604151044> [Zugriff 05.08.2023]
- Jacobs, B. L. (1986). Single unit activity of locus coeruleus neurons in behaving animals. *Progress in Neurobiology*, 27(2), 183–194. doi: 10.1016/0301-0082(86)90008-0.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. & Smith, S. M. (2002). Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion

- Correction of Brain Images. *1053-8119*, *17*(2), 825–841. doi: 10.1006/nimg.2002.1132.
- Jenkinson, M. & Smith, S. M. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, *5*(2), 143–156. doi: 10.1016/S1361-8415(01)00036-6.
- Ji, D. & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, *10*(1), 100–107. doi: 10.1038/nn1825.
- Jodo, E. & Aston-Jones, G. (1997). Activation of locus coeruleus by prefrontal cortex is mediated by excitatory amino acid inputs. *Brain Research*, *768*(1-2), 327–332. doi: 10.1016/S0006-8993(97)00703-8.
- Jones, B. E. (1990). Immunohistochemical study of choline acetyltransferase-immunoreactive processes and cells innervating the pontomedullary reticular formation in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *295*(3), 485–514. doi: 10.1002/cne.902950311.
- Jones, B. E. (1991a). Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*, *40*(3), 637–656. doi: 10.1016/0306-4522(91)90002-6.
- Jones, B. E. (1991b). Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*, *40*(3), 637–656. doi: 10.1016/0306-4522(91)90002-6.
- Jones, B. E. & Yang, T. Z. (1985). The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *242*(1), 56–92. doi: 10.1002/cne.902420105.
- Jones, L. S., Gauger, L. L. & Davis, J. N. (1985). Anatomy of brain alpha 1-adrenergic receptors: in vitro autoradiography with ¹²⁵I-heat. *The Journal of Comparative Neurology*, *231*(2), 190–208. doi: 10.1002/cne.902310207.
- Kasper, L., Bollmann, S., Diaconescu, A. O., Hutton, C., Heinzle, J., Iglesias, S., Hauser, T. U., Sebold, M., Manjaly, Z.-M., Pruessmann, K. P. & Stephan, K. E. (2017). The PhysIO Toolbox for Modeling Physiological

- Noise in fMRI Data. *Journal of neuroscience methods*, 276, 56–72. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.10.019.
- Kjaerby, C., Andersen, M., Hauglund, N., Untiet, V., Dall, C., Sigurdsson, B., Ding, F., Feng, J., Li, Y., Weikop, P., Hirase, H. & Nedergaard, M. (2022). Memory-enhancing properties of sleep depend on the oscillatory amplitude of norepinephrine. *Nature Neuroscience*, 25(8), 1059–1070. doi: 10.1038/s41593-022-01102-9.
- Klein, A., Ghosh, S. S., Bao, F. S., Giard, J., Häme, Y., Stavsky, E., Lee, N., Rossa, B., Reuter, M., Chaibub Neto, E. & Keshavan, A. (2017). Mind-boggling morphometry of human brains. *PLoS computational biology*, 13(2), e1005350. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005350.
- Klimek, V., Stockmeier, C., Overholser, J., Meltzer, H. Y., Kalka, S., Dilley, G. & Ordway, G. A. (1997). Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *Journal of Neuroscience*, 17(21), 8451–8458. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-21-08451.1997.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research. Brain research reviews*, 29(2-3), 169–195. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00056-3.
- Kobayashi, I., Boarts, J. M. & Delahanty, D. L. (2007). Polysomnographically measured sleep abnormalities in PTSD: a meta-analytic review. *Psychophysiology*, 44(4), 660–669. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.537.x.
- Kohsaka, S., Sakai, T., Kohsaka, M., Fukuda, N. & Kobayashi, K. (2000). Dual control of the brainstem on the spindle oscillation in humans. *Brain Research*, 882(1-2), 103–111. doi: 10.1016/s0006-8993(00)02839-0.
- Koshmanova, E., Berger, A., Beckers, E., Campbell, I., Mortazavi, N., Sharifpour, R., Paparella, I., Balda, F., Berthomier, C., Degueldre, C., Salmon, E., Lamalle, L., Bastin, C., van Egroo, M., Phillips, C., Maquet, P., Collette, F., Muto, V., Chylinski, D., . . . Vandewalle, G. (2023). Locus coeruleus activity while awake is associated with REM sleep quality in older individuals. *JCI Insight*, 8(20), e172008. doi: 10.1172/jci.insight.172008.

- Koval'zon, V. M. (2011). Central mechanisms of the sleep-wakefulness cycle control. *Human Physiology*, 37(4), 500–508. doi: 10.1134/S0362119711040116.
- Krosigk, M. von, Bal, T. & McCormick, D. A. (1993). Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5119), 361–364. doi: 10.1126/science.8392750.
- Lecci, S., Fernandez, L. M. J., Weber, F. D., Cardis, R., Chatton, J.-Y., Born, J. & Lüthi, A. (2017). Coordinated infraslow neural and cardiac oscillations mark fragility and offline periods in mammalian sleep. *Science advances*, 3(2), e1602026. doi: 10.1126/sciadv.1602026.
- Liebe, T., Kaufmann, J., Hämmerer, D., Betts, M. J. & Walter, M. (2022). In vivo tractography of human locus coeruleus-relation to 7T resting state fMRI, psychological measures and single subject validity. *Molecular psychiatry*, 27(12), 4984–4993. doi: 10.1038/s41380-022-01761-x.
- Lightman, S. L., Todd, K. & Everitt, B. J. (1984). Ascending noradrenergic projections from the brainstem: evidence for a major role in the regulation of blood pressure and vasopressin secretion. *Experimental Brain Research*, 55(1), 145–151. doi: 10.1007/BF00240508.
- Liu, K. Y., Kievit, R. A., Tsvetanov, K. A., Betts, M. J., Düzel, E., Rowe, J. B., Howard, R. & Hämmerer, D. (2020). Noradrenergic-dependent functions are associated with age-related locus coeruleus signal intensity differences. *Nature Communications*, 11(1), 1712. doi: 10.1038/s41467-020-15410-w.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150–157. doi: 10.1038/35084005.
- Manger, P. R. & Eschenko, O. (2021). The Mammalian Locus Coeruleus Complex-Consistencies and Variances in Nuclear Organization. *Brain Sciences*, 11(11). doi: 10.3390/brainsci11111486#.
- Marshall, L. & Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(10), 442–450. doi: 10.1016/j.tics.2007.09.001.

- Mason, S. T. & Fibiger, H. C. (1979). Regional topography within noradrenergic locus coeruleus as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *The Journal of Comparative Neurology*, *187*(4), 703–724. doi: 10.1002/cne.901870405.
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S. & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, *24*(31), 6862–6870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004.
- McCall, J. G., Al-Hasani, R., Siuda, E. R., Hong, D. Y., Norris, A. J., Ford, C. P. & Bruchas, M. R. (2015). CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. *Neuron*, *87*(3), 605–620. doi: 10.1016/j.neuron.2015.07.002.
- McCarley, R. W. (1994). Neurophysiology of Sleep: Basic Mechanisms Underlying Control of Wakefulness and Sleep. *Sleep Disorders Medicine*, 17–36. doi: 10.1016/B978-0-7506-9002-7.50008-2.
- McCarthy, P. (2023). *FSLEyes [Computer software]*. Zenodo. <https://zenodo.org/records/5504114> [Zugriff 22.06.2023]
- McCormick, D. A., Pape, H. C. & Williamson, A. (1991). Actions of norepinephrine in the cerebral cortex and thalamus: implications for function of the central noradrenergic system. *Progress in Brain Research*, *88*, 293–305. doi: 10.1016/S0079-6123(08)63817-0.
- McGinty, D. J. & Harper, R. M. (1976). Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Research*, *101*(3), 569–575. doi: 10.1016/0006-8993(76)90480-7.
- Mena-Segovia, J., Sims, H. M., Magill, P. J. & Bolam, J. P. (2008). Cholinergic brainstem neurons modulate cortical gamma activity during slow oscillations. *The Journal of physiology*, *586*(12), 2947–2960. doi: 10.1113/jphysiol.2008.153874.
- Menon, V [V.] & Crottaz-Herbette, S. (2005). Combined EEG and fMRI studies of human brain function. *International Review of Neurobiology*, *66*, 291–321. doi: 10.1016/S0074-7742(05)66010-2.

- Menon, V [Vinod] (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
- Merica, H. & Gaillard, J. M. (1992). The EEG of the sleep onset period in insomnia: a discriminant analysis. *Physiology & Behavior*, 52(2), 199–204. doi: 10.1016/0031-9384(92)90258-4.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24, 167–202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
- Monti, J. M. (2011). Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep medicine reviews*, 15(4), 269–281. doi: 10.1016/j.smrv.2010.11.003.
- Müller, S. J., Teckentrup, V., Rebollo, I., Hallschmid, M. & Kroemer, N. B. (2022). Vagus nerve stimulation increases stomach-brain coupling via a vagal afferent pathway. *Brain stimulation*, 15(5), 1279–1289. doi: 10.1016/j.brs.2022.08.019.
- Murphy, P. R., O'Connell, R. G., O'Sullivan, M., Robertson, I. H. & Balthers, J. H. (2014). Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Human brain mapping*, 35(8), 4140–4154. doi: 10.1002/hbm.22466.
- Muzur, A., Pace-Schott, E. F. & Hobson, J. A. (2002). The prefrontal cortex in sleep. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(11), 475–481. doi: 10.1016/S1364-6613(02)01992-7.
- Naegeli, C., Zeffiro, T., Piccirelli, M., Jaillard, A., Weilenmann, A., Hassanpour, K., Schick, M., Rufer, M., Orr, S. P. & Mueller-Pfeiffer, C. (2018). Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 83(3), 254–262. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.021.
- Nelson, L. E., Lu, J., Guo, T., Saper, C. B., Franks, N. P. & Maze, M. (2003). The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*, 98(2), 428–436. doi: 10.1097/00000542-200302000-00024.

- Neske, G. T. (2015). The Slow Oscillation in Cortical and Thalamic Networks: Mechanisms and Functions. *Frontiers in Neural Circuits*, 9, 88. doi: 10.3389/fncir.2015.00088.
- Nieuwenhuis, S., Geus, E. J. de & Aston-Jones, G. (2011). The anatomical and functional relationship between the P3 and autonomic components of the orienting response. *Psychophysiology*, 48(2), 162–175. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01057.x.
- Nitz, D. & Siegel, J. M. (1997). GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience*, 78(3), 795–801. doi: 10.1016/S0306-4522(96)00549-0.
- O'Donnell, J., Ding, F. & Nedergaard, M. (2015). Distinct functional states of astrocytes during sleep and wakefulness: Is norepinephrine the master regulator? *Current Sleep Medicine Reports*, 1(1), 1–8. doi: 10.1007/s40675-014-0004-6.
- Osorio-Forero, A., Cardis, R., Vantomme, G., Guillaume-Gentil, A., Katsioudi, G., Devenoges, C., Fernandez, L. M. J. & Lüthi, A. (2021). Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates. *Current biology : CB*, 31(22), 5009-5023.e7. doi: 10.1016/j.cub.2021.09.041.
- Osorio-Forero, A., Cherrad, N., Banterle, L., Fernandez, L. M. J. & Lüthi, A. (2022). When the Locus Coeruleus Speaks Up in Sleep: Recent Insights, Emerging Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 23(9). doi: 10.3390/ijms23095028.
- Pacak, K., Palkovits, M., Kopin, I. J. & Goldstein, D. S. (1995). Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity: in vivo microdialysis studies. *Frontiers in neuroendocrinology*, 16(2), 89–150. doi: 10.1006/frne.1995.1004.
- Paspalas, C. D. & Papadopoulos, G. C. (1996). Ultrastructural relationships between noradrenergic nerve fibers and non-neuronal elements in the rat cerebral cortex. *Glia*, 17(2), 133–146. doi: 10.1002/(SICI)1098-1136(199606)17:2<133::AID-GLIA5>3.0.CO;2-3.

- Peever, J. & Fuller, P. M. (2017). The Biology of REM Sleep. *Current biology : CB*, 27(22), R1237-R1248. doi: 10.1016/j.cub.2017.10.026.
- Perslev, M., Darkner, S., Kempfner, L., Nikolic, M., Jennum, P. J. & Igel, C. (2021). U-Sleep: resilient high-frequency sleep staging. *npj Digital Medicine*, 4(1), 72. doi: 10.1038/s41746-021-00440-5.
- Plummer, N. W., Scappini, E. L., Smith, K. G., Tucker, C. J. & Jensen, P. (2017). Two Subpopulations of Noradrenergic Neurons in the Locus Coeruleus Complex Distinguished by Expression of the Dorsal Neural Tube Marker Pax7. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11, 60. doi: 10.3389/fnana.2017.00060.
- Poe, G. R., Foote, S. L., Eschenko, O., Johansen, J. P., Bouret, S., Aston-Jones, G., Harley, C. W., Manahan-Vaughan, D., Weinshenker, D., Valentino, R. J., Berridge, C. W., Chandler, D. J., Waterhouse, B. D. & Sara, S. J. (2020). Locus coeruleus: a new look at the blue spot. *Nature reviews. Neuroscience*, 21(11), 644–659. doi: 10.1038/s41583-020-0360-9.
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*, 84, 320–341. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.048.
- Power, J. D., Schlaggar, B. L. & Petersen, S. E. (2015). Recent progress and outstanding issues in motion correction in resting state fMRI. *NeuroImage*, 105, 536–551. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.044.
- Priovoulos, N., Jacobs, H. I., Ivanov, D., Uludağ, K., Verhey, F. R. J. & Poser, B. A. (2018). High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T. *NeuroImage*, 168, 427–436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.045.
- Raichle, M. E., Hartman, B. K., Eichling, J. O. & Sharpe, L. G. (1975). Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(9), 3726–3730. doi: 10.1073/pnas.72.9.3726.

- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*.
- Redmond, D. E. & Huang, Y. H. (1979). Current concepts. II. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sciences*, 25(26), 2149–2162. doi: 10.1016/0024-3205(79)90087-0.
- Ritter, P. & Villringer, A. (2006). Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 823–838. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.008.
- Rolls, E. T., Huang, C.-C., Lin, C.-P., Feng, J [Jianfeng] & Joliot, M. (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*, 206, 116189. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116189.
- Rorden, C., Karnath, H.-O. & Bonilha, L. (2007). Improving lesion-symptom mapping. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(7), 1081–1088. doi: 10.1162/jocn.2007.19.7.1081.
- Ross, J. A. & van Bockstaele, E. J. (2020). The Locus Coeruleus- Norepinephrine System in Stress and Arousal: Unraveling Historical, Current, and Future Perspectives. *Frontiers in psychiatry*, 11, 601519. doi: 10.3389/fpsy.2020.601519.
- Roy, C. S. & Sherrington, C. S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of physiology*, 11(1-2), 85-158.17. doi: 10.1113/jphysiol.1890.sp000321.
- Safai, A., Prasad, S., Chougule, T., Saini, J., Pal, P. K. & Ingalhalikar, M. (2020). Microstructural abnormalities of substantia nigra in Parkinson's disease: A neuromelanin sensitive MRI atlas based study. *Human brain mapping*, 41(5), 1323–1333. doi: 10.1002/hbm.24878.
- Sakai, T., Kohsaka, S. & Kohsaka, M. (1999). Functional changes of the brainstem triggering vertex sharp wave with spindle. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(2), 167–169. doi: 10.1046/j.1440-1819.1999.00542.x.
- Samuels, E. R. & Szabadi, E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and

- pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Current neuropharmacology*, 6(3), 254–285. doi: 10.2174/157015908785777193.
- Saper, C. B. & Fuller, P. M. (2017). Wake-sleep circuitry: an overview. *Current opinion in neurobiology*, 44, 186–192. doi: 10.1016/j.conb.2017.03.021.
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J. & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68(6), 1023–1042. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032.
- Sara, S. J. & Bouret, S. (2012). Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron*, 76(1), 130–141. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.011.
- Sara, S. J. & Devauges, V. (1988). Priming stimulation of locus coeruleus facilitates memory retrieval in the rat. *Brain Research*, 438(1-2), 299–303. doi: 10.1016/0006-8993(88)91351-0.
- Sasaki, M., Shibata, E., Kudo, K. & Tohyama, K. (2008). Neuromelanin-Sensitive MRI. *Clinical Neuroradiology*, 18(3), 147–153. doi: 10.1007/s00062-008-8018-4.
- Sasaki, M., Shibata, E., Tohyama, K., Takahashi, J., Otsuka, K., Tsuchiya, K., Takahashi, S., Ehara, S., Terayama, Y. & Sakai, A. (2006). Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 17(11), 1215–1218. doi: 10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7.
- Savoy, R. L. (2001). History and future directions of human brain mapping and functional neuroimaging. *Acta Psychologica*, 107(1-3), 9–42. doi: 10.1016/S0001-6918(01)00018-X.
- Scannell, J. W. & Young, M. P. (1999). Neuronal population activity and functional imaging. *Proceedings. Biological sciences*, 266(1422), 875–881. doi: 10.1098/rspb.1999.0718.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., Darsaud, A., Degueldre, C., Desseilles, M., Gais, S., Phillips, C., Rauchs, G., Schnakers, C., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Luxen, A. & Maquet, P. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13164–13169. doi: 10.1073/pnas.0703084104.
- Schwarz, L. A. & Luo, L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Current biology : CB*, 25(21), R1051-R1056. doi: 10.1016/j.cub.2015.09.039.
- Schwarz, L. A., Miyamichi, K., Gao, X. J., Beier, K. T., Weissbourd, B., DeLoach, K. E., Ren, J., Ibanes, S., Malenka, R. C., Kremer, E. J. & Luo, L. (2015). Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenergic circuit. *Nature*, 524(7563), 88–92. doi: 10.1038/nature14600.
- Scimeca, J. M. & Badre, D. (2012). Striatal contributions to declarative memory retrieval. *Neuron*, 75(3), 380–392. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.014.
- Sirieix, C., Gervasoni, D., Luppi, P.-H. & Léger, L. (2012a). Role of the lateral parabrachial nucleus in the network of paradoxical (REM) sleep: an electrophysiological and anatomical study in the rat. *PloS one*, 7(1), e28724. doi: 10.1371/journal.pone.0028724.
- Sirieix, C., Gervasoni, D., Luppi, P.-H. & Léger, L. (2012b). Role of the lateral parabrachial nucleus in the network of paradoxical (REM) sleep: an electrophysiological and anatomical study in the rat. *PloS one*, 7(1), e28724. doi: 10.1371/journal.pone.0028724.
- Speckmann, E.-J., Hescheler, J. & Köhling, R. (Hrsg.). (2019). *Physiologie: Das Lehrbuch* (7. Auflage). Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH München.
- Starke, K. (2001). Presynaptic autoreceptors in the third decade: focus on alpha2-adrenoceptors. *Journal of Neurochemistry*, 78(4), 685–693. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00484.x.
- Stephansen, J. B., Olesen, A. N., Olsen, M., Ambati, A., Leary, E. B., Moore, H. E., Carrillo, O., Lin, L., Han, F., Yan, H., Sun, Y. L., Dauvilliers, Y., Scholz, S., Barateau, L., Hogl, B., Stefani, A., Hong, S. C., Kim, T. W., Pizza, F., . . . Mignot, E. (2018). Neural network analysis of sleep stages enables efficient diagnosis of narcolepsy. *Nature Communications*, 9(1), 5229. doi: 10.1038/s41467-018-07229-3.

- Steriade, M. (1994). Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 19(5), 354–358
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1188624/> [Zugriff 05.11.2023].
- Steriade, M. (2003). The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in Bioscience*, 8(4), d878-99. doi: 10.2741/1043.
- Steriade, M. & McCarley, R. W. (1990). *Brainstem control of wakefulness and sleep*. Plenum Press New York, London.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. doi: 10.1037/h0054651.
- Sullivan, G. M. & Feinn, R. (2012). Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of Graduate Medical Education*, 4(3), 279–282. doi: 10.4300/JGME-D-12-00156.1.
- Sullivan, R. M., Wilson, D. A., Lemon, C. & Gerhardt, G. A. (1994). Bilateral 6-OHDA lesions of the locus coeruleus impair associative olfactory learning in newborn rats. *Brain Research*, 643(1-2), 306–309. doi: 10.1016/0006-8993(94)90038-8.
- Swanson, L. W. (1976). The locus coeruleus: a cytoarchitectonic, Golgi and immunohistochemical study in the albino rat. *Brain Research*, 110(1), 39–56. doi: 10.1016/0006-8993(76)90207-9.
- Swift, K. M., Gross, B. A., Frazer, M. A., Bauer, D. S., Clark, K. J. D., Vazey, E. M., Aston-Jones, G., Li, Y [Yong], Pickering, A. E., Sara, S. J. & Poe, G. R. (2018). Abnormal Locus Coeruleus Sleep Activity Alters Sleep Signatures of Memory Consolidation and Impairs Place Cell Stability and Spatial Memory. *Current biology : CB*, 28(22), 3599-3609.e4. doi: 10.1016/j.cub.2018.09.054.
- Szabadi, E. (2013). Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(8), 659–693. doi: 10.1177/0269881113490326.
- Szymusiak, R. & McGinty, D. J. (2008). Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 275–286. doi: 10.1196/annals.1417.027.

- Tagliazucchi, E., Wegner, F. von, Morzelewski, A., Borisov, S., Jahnke, K. & Laufs, H. (2012). Automatic sleep staging using fMRI functional connectivity data. *NeuroImage*, 63(1), 63–72. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.036.
- Takahashi, K., Kayama, Y., Lin, J. S. & Sakai, K. (2010). Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice. *Neuroscience*, 169(3), 1115–1126. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.06.009.
- Takahashi, K., Lin, J. S. & Sakai, K. (2009). Characterization and mapping of sleep-waking specific neurons in the basal forebrain and preoptic hypothalamus in mice. *Neuroscience*, 161(1), 269–292. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.075.
- Tanaka, H., Hayashi, M. & Hori, T. (1998). Topographic mapping of electroencephalography coherence in hypnagogic state. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52(2), 147–148. doi: 10.1111/j.1440-1819.1998.tb00998.x.
- Tank, A. W. & Lee Wong, D. (2015). Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Comprehensive Physiology*, 5(1), 1–15. doi: 10.1002/cphy.c140007.
- Terem, I., Ni, W. W., Goubran, M., Rahimi, M. S., Zaharchuk, G., Yeom, K. W., Moseley, M. E., Kurt, M. & Holdsworth, S. J. (2018). Revealing sub-voxel motions of brain tissue using phase-based amplified MRI (aMRI). *Magnetic Resonance in Medicine*, 80(6), 2549–2559. doi: 10.1002/mrm.27236.
- Tomlinson, B. E., Irving, D. & Blessed, G. (1981). Cell loss in the locus coeruleus in senile dementia of Alzheimer type. *Journal of the Neurological Sciences*, 49(3), 419–428. doi: 10.1016/0022-510X(81)90031-9.
- Trepel, M. (2022). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (8. Auflage). Elsevier München.
- Trulson, M. E. (1985). Activity of dopamine-containing substantia nigra neurons in freely moving cats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 9(2), 283–297. doi: 10.1016/0149-7634(85)90051-x.

- Trulson, M. E. & Jacobs, B. L. (1979). Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain Research*, 163(1), 135–150. doi: 10.1016/0006-8993(79)90157-4.
- Turner, R., Howseman, A., Rees, G. E., Josephs, O. & Friston, K. J. (1998). Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Experimental brain research*, 123(1-2), 5–12. doi: 10.1007/s002210050538.
- Vahdat, S., Fogel, S., Benali, H. & Doyon, J. (2017). Network-wide reorganization of procedural memory during NREM sleep revealed by fMRI. *eLife*, 6. doi: 10.7554/eLife.24987.
- van Bockstaele, E. J., Akaoka, H. & Aston-Jones, G. (1993). Brainstem afferents to the rostral (juxtafacial) nucleus paraventricularis: integration of exteroceptive and interoceptive sensory inputs in the ventral tegmentum. *Brain Research*, 603(1), 1–18. doi: 10.1016/0006-8993(93)91293-2.
- van Bockstaele, E. J. & Aston-Jones, G. (1995). Integration in the ventral medulla and coordination of sympathetic, pain and arousal functions. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, 17(1-2), 153–165. doi: 10.3109/10641969509087062.
- van Egroo, M., Koshmanova, E., Vandewalle, G. & Jacobs, H. I. (2022). Importance of the locus coeruleus-norepinephrine system in sleep-wake regulation: Implications for aging and Alzheimer's disease. *Sleep medicine reviews*, 62, 101592. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101592.
- Voisin, D. L., Guy, N., Chalus, M. & Dallel, R. (2005). Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurones projecting to the somatosensory thalamus in the rat. *The Journal of physiology*, 566(Pt 3), 929–937. doi: 10.1113/jphysiol.2005.086520.
- Wagner, U., Gais, S. & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 8(2), 112–119. doi: 10.1101/lm.36801.

- Wallace, D. M., Magnuson, D. J. & Gray, T. S. (1989). The amygdalo-brainstem pathway: selective innervation of dopaminergic, noradrenergic and adrenergic cells in the rat. *Neuroscience Letters*, 97(3), 252–258. doi: 10.1016/0304-3940(89)90606-X.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B., Fröhlich, J. M., Nanz, D. & Prüssmann, K. P. (op. 2009). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (6. Aufl.). Springer Medizin Heidelberg.
- Welsh, D. K., Takahashi, J. S. & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annual review of physiology*, 72, 551–577. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919.
- Westfall, T. & Westfall, D. (2011). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: Chapter 8 Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous System*. McGraw-Hill Companies, Inc. New York.
- Xu, W., Carvalho, F. de, Clarke, A. K. & Jackson, A. (2021). Communication from the cerebellum to the neocortex during sleep spindles. *Progress in Neurobiology*, 199, 101940. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101940.
- Yamanaka, A., Muraki, Y., Tsujino, N., Goto, K. & Sakurai, T. (2003). Regulation of orexin neurons by the monoaminergic and cholinergic systems. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 303(1), 120–129. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00299-7.
- Yaroush, R., Sullivan, M. J. & Ekstrand, B. R. (1971). Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *Journal of Experimental Psychology*, 88(3), 361–366. doi: 10.1037/h0030914.
- Yoo, S.-S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F. A. & Walker, M. P. (2007). The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Current Biology*, 17(20), R877-8. doi: 10.1016/j.cub.2007.08.007.
- Zarow, C., Lyness, S. A., Mortimer, J. A. & Chui, H. C. (2003). Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Archives of neurology*, 60(3), 337–341. doi: 10.1001/archneur.60.3.337.

- Zhang, X. S., Roy, R. J. & Jensen, E. W. (2001). EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 48(12), 1424–1433. doi: 10.1109/10.966601.
- Zschocke, S. & Hansen, H.-C. (2011). Artefakte im EEG. In S. Zschocke & H.-C. Hansen (Hrsg.), *Klinische Elektroenzephalographie* (S. 489–514) [Springer Berlin]. doi: 10.1007/978-3-642-19943-1_20.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in dem Institut für Medizinische Psychologie & Verhaltensneurobiologie unter Betreuung von Prof. Dr. Steffen Gais und Svenja Brodt durchgeführt.

Die Ausarbeitung des Forschungsprojekts wurde in Kooperation mit Prof. Dr. Steffen Gais, Svenja Brodt (Post-Doc), Florentine Klepel (PhD-Student), Tizia Eisenhut und Lena Staab erstellt.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung von Prof. Dr. Steffen Gais und Svenja Brodt in Zusammenarbeit mit Tizia Eisenhut und Lena Staab von mir eigenhändig durchgeführt.

Die statistische Analyse wurde von Florentine Klepel durchgeführt, die mich zur eigenständigen Erkenntnis der Resultate geführt hat.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 15.11.2023

Danksagung

Ich möchte zunächst Herrn Prof. Dr. Steffen Gais meinen Dank aussprechen, für die großzügige Bereitstellung des faszinierenden Dissertationsthemas und die warmherzige, offene Aufnahme in das Institutsteam, in dem ich mich durchweg äußerst wohlgeföhlt habe.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich auch bei meinen Betreuern, Svenja Brodt und Florentine Klepel, für ihre engagierte Unterstützung in sämtlichen Phasen der Experimentplanung, -durchführung und -dokumentation. Ihre stetige Bereitschaft, meine Fragen zeitnah zu beantworten, sowie ihre stets offene Haltung und hilfreichen Ratschlägen zu unterschiedlichster Problemstellung während der Dissertationsarbeit haben mir sehr geholfen.

Des Weiteren möchte ich meinen aufrichtigen Dank an sämtliche Mitarbeiterinnen, Mitarbeiter sowie Mitdotorandinnen und Mitdotoranden des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie aussprechen. Ihre Beiträge haben in hohem Maße zu einer äußerst positiven Arbeitsatmosphäre beigetragen, die es mir ermöglicht hat, meine Arbeit sowohl tagsüber als auch nachts mit großer Freude und Optimismus zu verrichten.

Zum Abschluss möchte ich meiner Familie und Freunden von Herzen danken, die mich während meiner gesamten Promotionszeit mit großem Verständnis und Geduld unterstützt haben.

Appendix

Anhang 1

Versuchsprotokoll LOKI

Termin 1

Datum:	Uhrzeit	Beginn/Ende:	Versuchsleiter:
Bookball Lautstärke:	Beginn Bookball Scan:	Beginn Bookball Recall:	
Fragebögen vollständig?	<input type="checkbox"/>	Daten Verhalten + MR?	<input type="checkbox"/>
Physio lädt?	<input type="checkbox"/>	Aktimeter + Schlaftagebuch + COVID Infokarte?	<input type="checkbox"/>

Besondere Vorkommnisse

Termin 2

Datum:	Uhrzeit	Beginn/Ende:	Versuchsleiter:
Bookball Lautstärke:			
SS1	Beginn Bookball Scan:	Beginn Bookball Recall:	
SS2	Beginn Bookball Scan:	Beginn Bookball Recall:	
SS3	Beginn Bookball Scan:	Beginn Bookball Recall:	
SS4	Beginn Bookball Scan:	Beginn Bookball Recall:	
Aktimeter + Schlaftagebuch?	<input type="checkbox"/>	Daten Verhalten + MR + EEG?	<input type="checkbox"/>
Fragebögen vollständig?	<input type="checkbox"/>	PowerPack lädt?	<input type="checkbox"/>
Helium Pumpe an + Mail?	<input type="checkbox"/>	COVID Fragebogen abgegeben	<input type="checkbox"/>

Besondere Vorkommnisse



Ich, _____, geb.: _____
Name Geburtsdatum

wurde über den Inhalt und Ablauf sowie die Bedeutung der Studie:

LOKI

am _____ von _____
Datum Name des Wissenschaftlers

aufgeklärt und möchte an dieser Studie teilnehmen. Ich habe die Aufklärung verstanden und meine Fragen wurden ausreichend und vollständig beantwortet. Ich wurde über die Voraussetzungen und Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt und habe sie verstanden.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Ich kann meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit zurückziehen.

Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten - eventuell auch medizinische Befunde - über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Person und meine Gesundheit erfolgt gemäß den gesetzlichen Bestimmungen. Speicherung und Auswertung der Daten erfolgt pseudonymisiert.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden und erkläre mich hiermit einverstanden, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Tübingen, den

Unterschrift des Probanden/der
Probandin

Tübingen, den

Unterschrift des aufklärenden
Wissenschaftlers/der
Wissenschaftlerin

Institut für Medizinische Psychologie
und Verhaltensneurobiologie
Silcherstr. 5
72076 Tübingen

Dr. Svenja Brodt
Tel.: +49 7071 29 73264



LOKI

Information zum Datenschutz

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form verarbeitet, d.h. erhoben, gespeichert, übermittelt, genutzt oder gelöscht. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter Form, d.h. pseudonymisiert, nur mit einer zufälligen Kodierziffer versehen, in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung dieser pseudonymisierten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Liste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in Tübingen aufbewahrt.

Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

Einwilligungserklärung zur Verarbeitung der erhobenen Daten

Ich erkläre mich der Verarbeitung der im Rahmen der Studie „LOKI“ erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jederzeit meine Daten beim Studienleiter einsehen.

Tübingen, den

Unterschrift

Name des Probanden/der
Probandin in Blockschrift

Tübingen, den

Unterschrift

Name des aufklärenden
Wissenschaftlers in Blockschrift

Demographische Angaben

Geschlecht: männlich weiblich _____
 Geburtsjahr: _____
 Alter: _____ (Jahre)
 Beruf: _____
 falls Student: Studienfach _____

 Gewicht: _____ (kg) Größe _____ (cm)

Händigkeits-Fragebogen

Bitte kreuze für jede der folgenden Tätigkeiten an

- **Welche Hand bevorzugst du für diese Aktivität?**
- **Verwendest du jemals die andere Hand, um diese Aktivität auszuführen?**

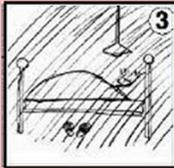
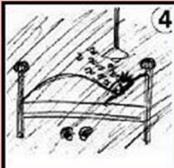
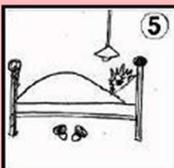
Welche Hand bevorzugst du?	Links	Keine Präferen z	Rechts	Benutzt du jemals die andere Hand? (wenn ja, diese Spalte zusätzlich ankreuzen)
Beim Schreiben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beim Zeichnen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beim Werfen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benutzen einer Schere	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eine Zahnbürste halten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einen Löffel halten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einen Besen halten (obere Hand)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ein Streichholz anzünden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eine Büchse öffnen (Hand am Deckel)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eine PC-Maus benutzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einen Schlüssel halten, um eine Tür zu öffnen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einen Hammer halten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eine Bürste oder einen Kamm benutzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Eine Tasse halten, beim Trinken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Münchener ChronoType Fragebogen (MCTQ)

Dieser Fragebogen umfasst allgemeine Fragen zu Deinem Schlaf- und Wachverhalten. Bilde Dir beim Ausfüllen gedanklich eine "Modell-Woche", die den Zeiten an Deinen normalen Arbeits- und freien Tagen entspricht.

Mache Deine Angaben bitte anhand der 24-Stunden Skala (d.h. 23:00 Uhr statt 11:00 Uhr abends).

Arbeitstage

	<p>Ich gehe ins Bett um <input type="text"/> : <input type="text"/> Uhr.</p>
	<p>Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen!</p>
	<p>Ich bin bereit einzuschlafen um <input type="text"/> : <input type="text"/> Uhr.</p>
	<p>Um einzuschlafen, brauche ich <input type="text"/> Minuten</p>
	<p>Ich wache um <input type="text"/> : <input type="text"/> Uhr auf., <input type="radio"/> mit Wecker <input type="radio"/> ohne Wecker</p>
	<p>Ich stehe auf nach <input type="text"/> Minuten.</p>
<p>Wenn ich die Möglichkeit habe, lege ich an Arbeitstagen einen Mittagsschlaf ein.</p>	
<p><input type="radio"/> ja Ich schlafe dann <input type="text"/> Minuten. <input type="radio"/> nein</p>	

Freie Tage



Ich gehe ins Bett um : Uhr.



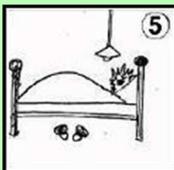
Manche Menschen bleiben noch eine Weile wach, wenn sie im Bett liegen!



Ich bin bereit einzuschlafen um : Uhr.



Um einzuschlafen, brauche ich Minuten.



Ich wache um : Uhr auf.

mit Wecker

ohne Wecker



Ich stehe auf nach Minuten.

Wenn ich die Möglichkeit habe, lege ich an freien Tagen einen Mittagsschlaf ein.

ja Ich schlafe dann Minuten.

nein

Befindlichkeitsfragebogen

NR: ___ Uhrzeit: ___

Wie müde bist du?

Gar nicht müde Sehr müde

Wie aktiviert bist du?

Gar nicht aktiviert Sehr aktiviert

Wie motiviert bist du?

Gar nicht motiviert Sehr motiviert

Wie interessiert bist du?

Gar nicht interessiert Sehr interessiert

Wie wohl fühlst du dich?

Gar nicht wohl Sehr wohl

Wie konzentriert bist du?

Gar nicht konzentriert Sehr konzentriert

Wie entspannt bist du?

Gar nicht entspannt Sehr entspannt

Bitte beachten!

Legen Sie bitte alle der im Folgenden aufgelisteten Gegenstände ab, bevor Sie den MR-Raum betreten, damit diese nicht beschädigt werden bzw. keine Unfälle verursachen können. Sie können Ihre Sachen vor dem Untersuchungsraum in Schließfächern deponieren. Ein Raum zum Umziehen ist ebenfalls vorhanden.

Vorher abzulegende Gegenstände:

- Kreditkarten u.a. Karten mit Magnetstreifen
- Brieftasche, Geldbeutel incl. Kleingeld in den Taschen !
- Uhr
- Hörgerät
- Sicherheitsnadeln
- Haarklammern, -nadeln
- Schmuck (Ringe, Halsketten, Ohrringe, etc.)
- Stifte
- Schlüssel (außer dem Schließfachschlüssel)
- Taschenmesser
- Gürtel
- Kugelschreiber
- sonstige Gegenstände aus Metall, die Sie bei sich tragen

Brille und **Schuhe** können Sie im MR-Raum ablegen. Den **Schließfachschlüssel** sollten Sie bei den Untersuchern abgeben, die ihn sicher verwahren.

Bitte durchsuchen Sie alle Ihre Taschen und vergewissern Sie sich, dass Sie sicher keine Gegenstände mehr bei sich haben, die Metall enthalten könnten, bevor Sie den MR-Raum betreten.

Ich bestätige, dass Herr/Frau _____ die Sicherheitsfragen mit mir besprochen hat, und die Richtigkeit meiner Angaben.

Unklarheiten/Fragen?

(Name des Probanden)

Ort, Datum

(Unterschrift des Probanden)

Generelle Checkliste zur fMRT-Untersuchung

Ist durch einen Unfall oder eine Verletzung Metall in Ihren Körper gekommen? Möglich wäre dies z.B. durch einen Berufsunfall (Metallarbeiter, Schweißer, etc.) durch Schussverletzungen oder Granatsplitter bei Verletzungen im Gesicht v.a. am Auge

Ja Nein

Befinden sich seit einer Operation Metallteile bzw. andere Implantate/Prothesen in Ihrem Körper wie

- Herzschrittmacher, Cochlea Implantat, Neurostimulator?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Implantate an Herz oder Blutgefäßen (z.B. künstliche Herzklappe, Stent, Shunt oder Port, Clips, Coils, Filter, Katheder, Defibrillator)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- orthopädische oder chirurgische Metallteile (z.B. Clips, Platten, Nägel, Drähte, Klammern, Nähte) ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- irgendwelche Prothesen (Einfache Zahnplomben sind ohne Belang)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Zahnimplantat, Brücke, Krone? (einfache Zahnplomben ok)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Zahnsperre, Zahndrähte, Retainer?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- andere Implantate, z.B. Gelenkimplantat, Brustimplantat, Kupferspirale, Insulinpumpe etc. ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- metallhaltige Teile anderer Art (z.B. abgebrochene Biopsienadeln, Akupunkturnadeln) ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Tätowierungen oder Permanent Make-Up?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Einige Erkrankungen und besondere Umstände sollten bei der Untersuchung besonders berücksichtigt werden. Trifft einer der folgenden Punkte bei Ihnen zu?

- neurologische Erkrankungen (z.B. Epilepsie, Schlaganfall)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- psychiatrische Erkrankungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- (frühere) Alkohol-/Drogen-/Medikamenten-Abhängigkeit	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Verletzungen im Kopfbereich (z.B. Gehirnerschütterung)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Operationen am Kopf oder an den Gefäßen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Operationen in den letzten zwei Monaten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Gefäßerkrankungen oder arterielle Durchblutungsstörungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Herzrhythmusstörungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Andere Herzkrankheiten (z.B. Herzklappen, Herzkranzgefäße)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Atemwegserkrankungen (z.B. akuter Infekt, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Tuberkulose)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> Sonstige Erkrankungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> bei Frauen: mögliche Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> Klaustrophobie (Angstzuständen in engen Räumen)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Starke Kreislaufprobleme	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Gestörtes Temperaturempfinden	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
- Erkrankungen des Innenohrs z.B. Tinnitus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Scan-Checkliste

	Scan1	Scan2
Nagellack		
Make-up/Mascara etc.		
Piercings		
Schmuck (Ohringe, Kette, Ring etc)		
Uhr		
Brille/Hörgerät		
Haargummi/klammer/nadel		
Handy		
Geldbeutel/Kreditkarte		
Schlüssel		
Gürtel		
Metall an Kleidung/BH/Schuhe		
Sämtliche Taschen		
Sonstige Gegenstände?		
Metalldetektor 1 Check		
Drehen vor Metalldetektor 2		

Bitte beachten!

Damit du beim nächsten Termin gut einschlafen kannst, bitte am Tag des Termins 3h vor deiner normalen Zeit also um _____ **Uhr** aufstehen. Sobald du aufgestanden bist, das Schlaftagebuch ausfüllen und das Aktimeter ans Handgelenk anlegen.

Am Tag des Termins:

- **Nicht tagsüber schlafen!**
- **Kein Alkohol, keine Drogen!**
- **Kein Koffein nach 16h!**
- **Kein Sport am Abend!**

Schlaf-Tagebuch

Bitte leg Dir diesen Fragebogen für die Nacht direkt vor unserem Termin ans Bett und fülle ihn am Morgen des Termins aus.

Nacht vor Scantermin

Datum: _____

Wann bist du **gestern** zu Bett gegangen? _____ Uhr

Wann bist du **gestern** eingeschlafen? _____ Uhr

Wann bist du **heute** aufgewacht? _____ Uhr

Wann bist du **heute** aufgestanden? _____ Uhr

Aktimeter

Hiermit bestätige ich, dass ich das Aktimeter (ActiSleep Monitor) mit der Seriennummer

MID2A14099997 / MID2A14099962 / MID2A15099535 / MID2A10099994

für die Benutzung im Rahmen der Studie „LOKI“ erhalten habe. Ich habe die Instruktionen zu dem ActiSleep Monitor erhalten und verstanden.

Tübingen, den _____

Unterschrift

Name:

Anschrift:

Versuchsleiter: Dr. Svenja Brodt

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Silcherstr. 5, Raum 202
72076 Tübingen

VERGÜTUNG

Die Studienteilnahme von

Name:

Anschrift:

wird mit

_____ h x 15 € + _____ € Bonus:

= _____ €

vergütet.

Kontoinhaber:

BIC:

IBAN:

Bank:

Tübingen, den _____

Unterschrift Proband_in

Unterschrift Versuchsleiter_in

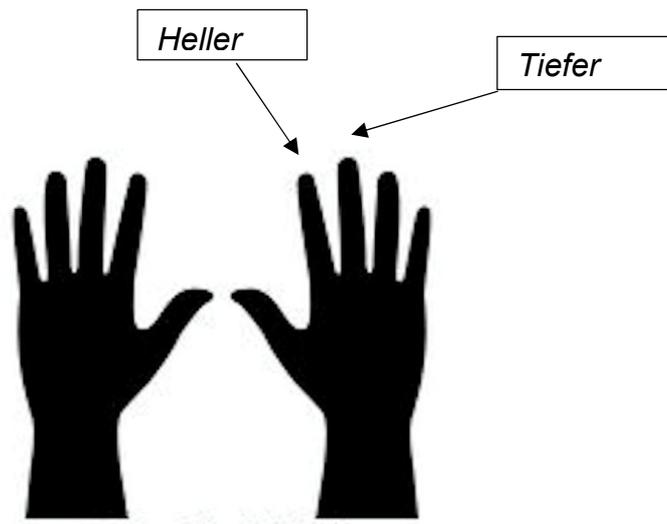
Die Versuchspersonen werden vom Universitätsklinikum Tübingen ausdrücklich darauf hingewiesen,
dass sie ggf. ihr Probandenentgelt selbstständig versteuern müssen.

Anhang 2

Hörbuch im Wachzustand (ca. 30 min)

In dieser Aufgabe sollst du einem Hörbuch zuhören. Ca. alle 10 Sekunden präsentieren wir dir zusätzlich einen von zwei möglichen Tönen (ein hellerer und ein tieferer Ton) auf den du reagieren sollst, indem du die dazugehörige Taste drückst.

Du antwortest immer mit deiner **rechten Hand**. Hast du den helleren Ton gehört, drückst du mit deinem **Zeigefinger**, beim tieferen Ton mit deinem **Mittelfinger**.



Konzentriere dich gut auf das Hörbuch, wir fragen dich später nochmal nach dem Inhalt! Es hängt davon ab, wie gut du dich noch erinnern kannst, ob du für den zweiten Teil der Studie in Frage kommst, oder nicht.

VIELEN DANK UND VIEL SPAß! ☺

Anhang 3

Stroop Aufgabe

In dieser Aufgabe präsentieren wir dir immer wieder ein Wort in der Mitte des Bildschirms, das in einer von vier möglichen **Schriftfarben** geschrieben ist.

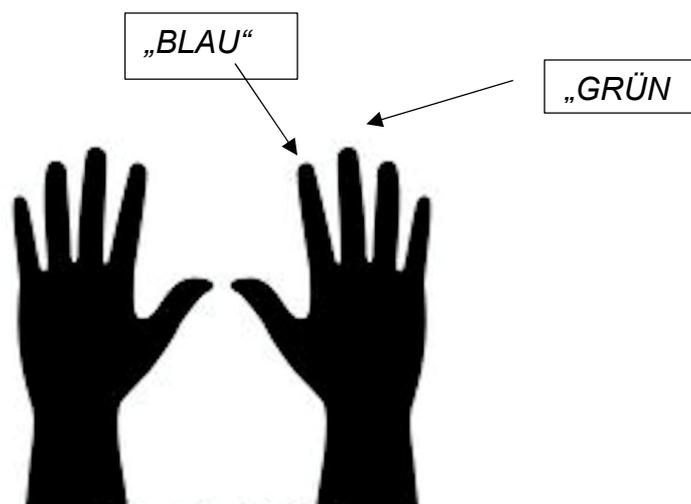


Deine Aufgabe ist es, diese **Schriftfarbe zu benennen, unabhängig davon, welches Wort** in dieser Schriftfarbe geschrieben ist. Jetzt kommt das gemeine an der Aufgabe: Das **Wort**, dessen Schriftfarbe du benennen sollst, ist auch eine der vier Farben:

ROT BLAU GRÜNGELB

Wort und Schriftfarbe können gleich oder ungleich sein. Du konzentrierst dich immer auf die Schriftfarbe.

Im unteren Teil des Bildschirms werden dir zwei Antwortmöglichkeiten gezeigt, eine links unten, eine rechts unten, von denen immer eine richtig ist. Du wählst die richtige Antwort mit zwei Tasten aus, die wir dir in die **rechte Hand** geben. Willst du die linke Antwort auswählen, drückst du mit deinem **Zeigefinger**, für die rechte Antwort mit deinem **Mittelfinger**.



Insgesamt wirst du 144 solcher Entscheidungen treffen. Bitte versuche möglichst schnell und richtig zu antworten, sobald die Wörter erscheinen. Wenn du richtig und schnell genug antwortest, erscheint für eine Sekunde ein grünes Plus **+** auf dem Bildschirm. Das bedeutet, dass du gerade **10 Cent dazu gewonnen** hast. Wenn du falsch oder zu langsam antwortest, dann erscheint für eine Sekunde ein rotes Kreuz **X**. Das bedeutet, dass du gerade **10 Cent verloren hast**. Der Endbetrag wird zu deinem Stundenlohn dazugerechnet.

Zwischen den einzelnen Entscheidungen wird dir für einige Sekunden ein graues Fixationskreuz **+** gezeigt. Bitte schaue darauf während du auf das nächste Wort wartest. Während dieser Zeit, versuche bitte einfach aufmerksam zu bleiben und an nicht viel anderes zu denken, sondern dich lediglich auf das Erscheinen des nächsten Wortes zu fokussieren.

VIELEN DANK UND VIEL SPAß! 😊

Anhang 4

Hörbuch Abfrage Wach (ca. 40 min)

Jetzt wollen wir wissen, wie gut du dich noch an das Hörbuch erinnerst. Dazu spielen wir dir jetzt wieder das Hörbuch vor und du sollst angeben, an welche Teile du dich noch erinnern kannst. Dabei sollst du, wenn möglich auf **Satzebene** entscheiden, ob du dich an das Gesagte **erinnern** kannst, es dir **vertraut** ist oder es dir **unbekannt** ist.

Die Unterscheidung von „erinnern“ und „vertraut“ kann man an folgendem Beispiel erklären:

Treffen einer Person, der man zuvor schon einmal begegnet ist, auf der Straße.

Erinnern bedeutet: Du erinnerst dich genau daran, in welchen Zusammenhang dir diese Person schon mal begegnet ist, wann und wo.

Vertraut sein bedeutet: Du erkennst die Person, sie kommt dir vertraut vor. Allerdings kannst du dich nicht an den Zusammenhang erinnern, in der du dieser Person schon einmal begegnet bist.

„Erinnern“ beim Hörbuch: Beim zweiten Anhören des Textes tritt eine genaue Erinnerung an das Hören dieses Textes auf.

Beispiele:

- Du erinnerst dich an die **Gefühle**, die du beim Hören des Textes empfunden hast.
Bsp: Er wurde von Ihr verlassen und blieb allein zurück.
Du erinnerst dich, wie du beim ersten Hören ein Gefühl von Trauer empfunden hast.
- Ein gehörter Satz löst in deiner Erinnerung ein **Bild** aus, dass du dir während des ersten Anhörens vorgestellt hast.
Bsp: Er geht die Treppe herauf und öffnet ein Fenster.
Beim zweiten Hören erinnerst du dich daran, wie du dir beim ersten Hören eine Treppe vorgestellt hast.
- Du erinnerst dich an die **Sprache** oder ob du dabei den **Ton** gehört hast.
- Du kannst den Abschnitt in einen **Kontext einordnen** und erinnerst dich, was danach passiert.
- Du erinnerst dich an den Text und weißt genau, dass du ihn zuvor gehört hast. Du hast eine **Empfindung des Erinnerns**.

Beim Hören drückst du jetzt also **für jeden Halbsatz/Satz/inhaltliche Einheit** eine der drei Pfeil-Tasten „erinnert“, „vertraut“, „unbekannt“. Ein farbiger Kreis in der Mitte des Bildschirms zeigt dir an, **wann** du die nächste Entscheidung treffen solltest:



Nach 5 Sek: Du bist gut in der Zeit



Nach 10 Sek: Jetzt könntest du langsam eine Entscheidung treffen



Spätestens nach 15 Sekunden solltest du eine neue Eingabe machen

Zusätzlich hast du die Möglichkeit, das Hörbuch durch Drücken der Leertaste ein Stück **zurück zu spulen**. 1x Drücken bringt dich zurück zum Zeitpunkt deiner letzten Eingabe. 2x Drücken bringt dich zurück zum Zeitpunkt deiner vorletzten Eingabe und löscht gleichzeitig die letzte Eingabe.

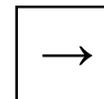
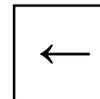
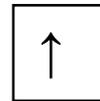
Achtung: Es gibt Teile, die du definitiv noch nicht gehört haben kannst, diese waren eben herausgeschnitten!

Tasten-Zuordnung:

LEER

Zurückspulen
1x - bis letzte Eingabe
2x - bis vorletzte Eingabe, letzte gelöscht

BEKANNT



SICHER

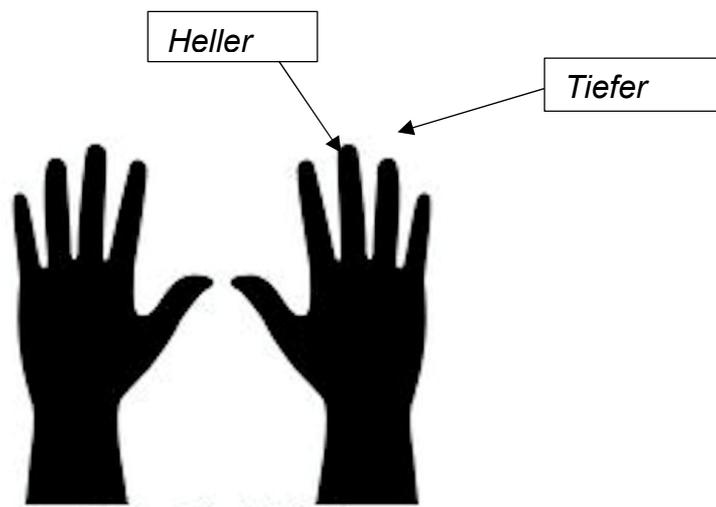
UNBEKANNT

Anhang 5

Hörbuch beim Einschlafen

Heute hörst du das gleiche Hörbuch weiter wie beim letzten Termin. Ca. alle 10 Sekunden präsentieren wir dir zusätzlich einen von zwei möglichen Tönen (ein hellerer und ein tieferer Ton) auf den du reagieren sollst, indem du die dazugehörige Taste drückst.

Du antwortest immer mit deiner **rechten Hand**. Hast du den helleren Ton gehört, drückst du mit deinem **Zeigefinger**, beim tieferen Ton mit deinem **Mittelfinger**.



Bitte höre dem Hörbuch zu (wir fragen dich auch später wieder nach dem Inhalt) und reagiere auf die Töne. Das soll dich aber nicht am Einschlafen hindern! Es wird wahrscheinlich so sein, dass du ab einem gewissen Punkt wegdriftest und dann Teile des Hörbuchs und Töne verpasst – genau das ist es was uns in der Studie interessiert! Genau so gut kann es sein, dass du dann plötzlich wieder etwas mitbekommst und auf die Töne reagierst, auch das interessiert uns!

Wenn du dann fest eingeschlafen bist, schalten wir das Hörbuch langsam ab und lassen dich noch etwas schlafen. Wir wecken dich aber allerspätestens nach 90 Minuten und dann darfst du aus dem Scanner heraus.

VIELEN DANK UND VIEL SPAß! 😊

Anhang 6

Hörbuch Abfrage Schlaf (max. 20 min)

Jetzt wollen wir wieder von dir wissen, an welche Teile des Hörbuchs, das du zum Einschlafen gehört hast, du dich noch erinnern kannst. Dabei sollst du, wenn möglich auf **Satzebene** entscheiden, ob du dich an das Gesagte **erinnern** kannst, es dir **vertraut** ist oder es dir **unbekannt** ist.

Die Unterscheidung von „erinnern“ und „vertraut“ kann man an folgendem Beispiel erklären:

Treffen einer Person, der man zuvor schon einmal begegnet ist, auf der Straße.

Erinnern bedeutet: Du erinnerst dich genau daran, in welchen Zusammenhang dir diese Person schon mal begegnet ist, wann und wo.

Vertraut sein bedeutet: Du erkennst die Person, sie kommt dir vertraut vor. Allerdings kannst du dich nicht an den Zusammenhang erinnern, in der du dieser Person schon einmal begegnet bist.

„Erinnern“ beim Hörbuch: Beim zweiten Anhören des Textes tritt eine genaue Erinnerung an das Hören dieses Textes auf.

Beispiele:

- Du erinnerst dich an die **Gefühle**, die du beim Hören des Textes empfunden hast.
Bsp: Er wurde von Ihr verlassen und blieb allein zurück.
Du erinnerst dich, wie du beim ersten Hören ein Gefühl von Trauer empfunden hast.
- Ein gehörter Satz löst in deiner Erinnerung ein **Bild** aus, dass du dir während des ersten Anhörens vorgestellt hast.
Bsp: Er geht die Treppe herauf und öffnet ein Fenster.
Beim zweiten Hören erinnerst du dich daran, wie du dir beim ersten Hören eine Treppe vorgestellt hast.
- Du erinnerst dich an die **Sprache** oder ob du dabei den **Ton** gehört hast.
- Du kannst den Abschnitt in einen **Kontext einordnen** und erinnerst dich, was danach passiert.
- Du erinnerst dich an den Text und weißt genau, dass du ihn zuvor gehört hast. Du hast eine **Empfindung des Erinnerns**.

Beim Hören drückst du jetzt also **für jeden Halbsatz/Satz/inhaltliche Einheit** eine der drei Pfeiltasten „erinnert“, „vertraut“, „unbekannt“. Ein farbiger Kreis in der Mitte des Bildschirms zeigt dir an, **wann** du die nächste Entscheidung treffen solltest:



Nach 5 Sek: Du bist gut in der Zeit



Nach 10 Sek: Jetzt könntest du langsam eine Entscheidung treffen



Spätestens nach 15 Sekunden solltest du eine neue Eingabe machen

Zusätzlich hast du die Möglichkeit, das Hörbuch durch Drücken der Leertaste ein Stück **zurück zu spulen**. 1x Drücken bringt dich zurück zum Zeitpunkt deiner letzten Eingabe. 2x Drücken bringt dich zurück zum Zeitpunkt deiner vorletzten Eingabe und löscht gleichzeitig die letzte Eingabe.

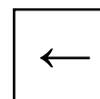
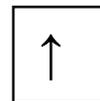
Achtung: Heute gibt es keine herausgeschnittenen Teile!

Tasten-Zuordnung:

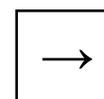


Zurückspulen
1x - bis letzte Eingabe
2x - bis vorletzte Eingabe, letzte gelöscht

BEKANNT



SICHER



UNBEKANNT

Anhang 7

Tabelle (Abb. 18) Aktivität im Wachzustand im Vergleich zu den Schlafstadien N1 + N2 + N3 p .005

Hirnregion, Atlasnummer	Hemisphäre	Peak T	MNI-Koordinaten		
			x (mm)	y (mm)	z (mm)
Cerebellum, 96	R	5,933186	21,5	-76,5	-26,5
	R	4,366115	39,5	-78,5	-32,5
	R	4,173658	37,5	-70,5	-32,5
	L	4,649731	-20,5	-82,5	-26,5
	L	4,237199	-44,5	-60,5	-42,5
	L	3,972504	-22,5	-72,5	-28,5
	R	2,762317	5,5	-50,5	-50,5
Operculum rolando, 13	L	5,432822	-26,5	-34,5	15,5
Thalamus mediodorsalis, 135	L	5,298455	-0,5	-20,5	7,5
Area tegmentalis ventralis, 165	L	3,704193	-2,5	-22,5	-16,5
Gyrus temporalis medialis, 89	L	3,245952	-62,5	-22,5	-16,5
	L	2,863439	-52,5	-36,5	-6,5
	R	2,829616	71,5	-30,5	-4,5
	R	3,023364	65,5	-22,5	-8,5
Gyrus temporalis inferior, 94	R	2,968468	59,5	-20,5	-20,5
Gyrus temporalis superior, 87	L	2,886095	-46,5	17,5	-22,5
Anteriorer cingulärer Cortex	R	3,185308	5,5	45,5	3,5
Gyrus frontalis medialis	R	3,145052	45,5	57,5	3,5
Gyrus frontalis medialis superior, 20	R	3,078457	11,5	73,5	13,5
Gyrus parietalis inferior, 65	L	2,909839	-56,5	-54,5	39,5
	L	2,871935	-52,5	-52,5	47,5
Gyrus occipitalis medialis, 56	R	2,819576	27,5	-78,5	11,5
	L	2,729626	-40,5	-70,5	31,5
Artefakt	L	2,715076	-24,5	-22,5	35,5
	L	5,710399	-4,5	-20,5	23,5
	L	5,710399	-4,5	-20,5	23,5
Locus coeruleus, 167	L	2,669312	-4,5	-36,5	-22,5

Tabelle (Abb. 19) Aktivität in den Schlafstadien N1 + N2 + N3 im Vergleich zum Wachzustand p.001

Hirnregion, Atlasnummer	Hemisphäre	Peak T	MNI-Koordinaten		
			x (mm)	y (mm)	z (mm)
Insula, 33	L	4,975697	-38,5	-2,5	-2,5
	L	4,330968	-36,5	-10,5	9,5
	R	4,171687	33,5	-2,5	15,5
	R	3,859418	37,5	-2,5	3,5
Gyrus precentralis, 2	R	3,770772	39,5	-16,5	35,5
Gyrus postcentralis, 61	L	4,646039	-30,5	-28,5	77,5
	L	4,19931	-52,5	-18,5	35,5
	L	4,153291	-56,5	-12,5	19,5
	L	4,14744	-38,5	-20,5	41,5
	L	4,365396	-22,5	-40,5	79,5
	R	3,825805	61,5	-12,5	35,5
	R	3,702353	65,5	-12,5	17,5
	R	3,556269	59,5	-10,5	27,5
	R	3,726475	41,5	-10,5	27,5
	Precuneus, 72	R	4,567283	9,5	-48,5
Supplement. Motorischer Cortex, 16	L	4,370723	-0,5	-2,5	51,5
Gyrus cingularis medialis, 38	R	3,71071	15,5	-12,5	45,5
Gyrus parahippocampalis, 44	R	4,05748	25,5	-22,5	-26,5
Hippocampus, 41	L	3,677825	-24,5	-20,5	-18,5
	R	3,439683	31,5	-22,5	-16,5
Fissura calcarina, 47	L	3,60358	-20,5	-58,5	3,5
	L	3,425469	-16,5	-66,5	11,5
	R	3,428595	23,5	-52,5	3,5
Gyrus lingualis, 52	R	3,394826	19,5	-46,5	-2,5
	L	3,22872	-16,5	-44,5	-6,5
Cerebellum, 108	R	3,285515	25,5	-42,5	-54,5

Tabelle (Abb. 20) Aktivität im Schlafstadium N1 im Vergleich zu den tiefen Schlafstadien (N2 + N3)

Hirnregion, Atlasnummer	Hemisphäre	Peak T	MNI-Koordinaten		
			x (mm)	y (mm)	z (mm)
Gyrus postcentralis, 61	L	6,771232	-46,5	-30,5	45,5
	R	6,035035	37,5	-34,5	47,5
	R	3,90343	59,5	-18,5	45,5
Gyrus precentralis, 1	L	5,48621	-58,5	-2,5	49,5
Gyrus parietalis superior, 64	R	4,843729	37,5	-50,5	57,5
Gyrus parietalis inferior, 65	L	6,860847	-52,5	-26,5	49,5
	L	3,545883	-30,5	-76,5	47,5
Gyrus rectus, 23	L	5,008727	-0,5	43,5	-16,5
	R	3,825731	5,5	59,5	-16,5
	L	3,481158	-0,5	27,5	-20,5
Gyrus frontalis inferior, 10	R	5,003108	57,5	33,5	15,5
	R	4,472001	51,5	25,5	1,5
Gyrus frontalis medialis, 5	L	3,542548	-46,5	51,5	-12,5
	L	3,347408	-52,5	13,5	49,5
Gyrus frontalis superior, 3	L	4,203312	-24,5	-10,5	53,5
	R	3,952453	19,5	43,5	47,5
	R	3,374877	23,5	39,5	39,5
	L	3,67023	-18,5	37,5	45,5
	R	3,342595	9,5	65,5	17,5
Gyrus orbitalis posterior, 30	R	4,47812	35,5	25,5	-14,5
Gyrus occipitalis superior, 53	L	3,553408	-18,5	-96,5	17,5
Gyrus occipitalis medialis, 56	R	3,670328	29,5	-82,5	7,5
Gyrus occipitalis inferior, 57	L	4,075337	-20,5	-90,5	-12,5
Gyrus lingualis, 52	R	3,824481	25,5	-86,5	-6,5
Nucleus caudatus, 75	L	3,638629	-6,5	7,5	13,5
Gyrus temporalis medialis, 89	L	3,330558	-70,5	-14,5	-16,5
Gyrus temporalis inferior, 93	L	3,601525	-54,5	7,5	-40,5
Insula, 33	L	3,534628	-40,5	-2,5	9,5
Gyrus fusiformis, 59	L	3,364334	-34,5	-28,5	-18,5
Gyrus cingularis medialis, 37	L	3,324166	-0,5	-34,5	37,5
Artefakt	R	3,40397	3,5	9,5	13,5

Tabelle (Abb. 21) Aktivität der Schlafstadien N2 + N3 im Vergleich zu Wachzustand und N1

Hirnregion, Atlasnummer	Hemisphäre	Peak T	MNI-Koordinaten		
			x (mm)	y (mm)	z (mm)
Cerebellum, 108	R	5,775358	27,5	-40,5	-52,5
	R	5,650447	21,5	-46,5	-58,5
	R	3,436695	11,5	-38,5	-46,5
	R	5,326231	1,5	-70,5	-10,5
	L	4,022361	-4,5	-46,5	-0,5
	R	3,995717	27,5	-30,5	-30,5
	L	3,604798	-26,5	-32,5	-28,5
	R	3,564034	49,5	-68,5	-22,5
	R	3,276731	33,5	-84,5	-22,5
	R	3,268708	1,5	-50,5	-18,5
	L	3,23059	-0,5	-72,5	-44,5
Precuneus, 71	L	5,681664	-2,5	-46,5	73,5
Cuneus, 49	R	3,685242	1,5	-86,5	43,5
Lobus paracentralis, 73	L	5,29509	-6,5	-18,5	81,5
Gyrus precentralis, 1	L	3,274234	-36,5	-12,5	37,5
Supplement. Motorischer Cortex, 15	L	4,839449	-2,5	-4,5	77,5
Gyrus lingualis, 52	R	4,362759	13,5	-38,5	-2,5
Gyrus postcentralis, 62	R	4,886828	39,5	-10,5	29,5
Hippocampus, 41	L	4,333042	-22,5	-18,5	-12,5
	R	3,418341	25,5	-22,5	-14,5
	R	3,660671	37,5	-12,5	-18,5
Gyrus cingularis, 37	L	4,329902	-0,5	-2,5	47,5
	L	3,353931	-8,5	9,5	35,5
	R	3,256543	17,5	-32,5	39,5
Gyrus temporalis inferior, 94	R	4,053692	51,5	-50,5	-28,5
Insula, 33	L	3,69034	-38,5	-2,5	-6,5
Operculum rolando, 14	R	3,403577	67,5	-4,5	9,5
Artefakt	L	3,304893	-28,5	-4,5	37,5
	R	4,063496	33,5	-0,5	23,5
	L	4,113724	-24,5	37,5	-0,5
	L	3,593323	-24,5	13,5	25,5

Tabelle (Abb. 22) Aktivität im Schlafstadium N3 im Vergleich zu Wachzustand + Schlafstadium

Hirnregion, Atlasnummer	Hemisphäre	Peak T	MNI-Koordinaten		
			x (mm)	y (mm)	z (mm)
Cerebellum, Vermis, 116	R	7,292519	1,5	-70,5	-10,5
	L	4,944034	-2,5	-46,5	-0,5
Cerebellum, 108	L	4,667111	-0,5	-72,5	-44,5
	R	6,288779	27,5	-46,5	-52,5
	R	6,22999	19,5	-48,5	-58,5
	R	3,751939	11,5	-38,5	-44,5
	R	5,213213	29,5	-32,5	-30,5
	R	3,964591	19,5	-42,5	-24,5
	L	4,646613	-26,5	-34,5	-30,5
	L	4,553562	-24,5	-42,5	-52,5
	L	4,260198	-24,5	-36,5	-46,5
Lobus paracentralis, 73	L	3,397874	-16,5	-38,5	-22,5
	L	5,14583	-6,5	-20,5	81,5
Precuneus, 71	L	4,73958	-14,5	-46,5	61,5
	L	4,707951	-2,5	-46,5	73,5
Gyrus postcentralis, 62	R	5,028931	39,5	-10,5	29,5
	R	3,599385	53,5	-0,5	21,5
Gyrus precentralis, 2	R	3,718936	21,5	-20,5	77,5
	R	3,698427	19,5	-28,5	79,5
	R	3,715164	21,5	31,5	1,5
Gyrus temporalis inferior, 94	R	3,286227	51,5	-52,5	-28,5
Nucleus caudatus, 76	R	4,311715	17,5	7,5	27,5
Hippocampus, 41	L	4,266845	-22,5	-18,5	-10,5
	R	3,774997	39,5	-20,5	-16,5
Putamen, 78	R	3,882541	29,5	-2,5	11,5
	R	3,460113	33,5	-2,5	23,5
Fissura calcarina, 47	L	3,612865	-28,5	-60,5	11,5
Supplement. motorischer Cortex, 16	R	3,598524	1,5	-4,5	49,5
Thalamus mediodorsalis, 136	R	3,558144	1,5	-8,5	11,5
Cuneus, 50	R	3,445328	3,5	-88,5	41,5
Artefakt (Ventrikel)	R	4,280198	21,5	-16,5	31,5
	L	4,010469	-20,5	-6,5	27,5
	L	3,935202	-22,5	11,5	25,5
	L	3,849346	-26,5	-6,5	37,5
	L	4,682412	-22,5	35,5	-0,5

Tabelle (Abb. 23) Aktivität in den Schlafstadien N1 + N2 + Wachzustand im Vergleich zu Schlafstadium N3

Hirnregion, Atlasnummer	Hemisphäre	Peak T	MNI-Koordinaten		
			x (mm)	y (mm)	z (mm)
Gyrus cingularis, 38	R	5,821116	1,5	-32,5	37,5
	L	3,745847	-6,5	-50,5	23,5
	L	3,728962	-4,5	-24,5	23,5
Cortex cingularis anterior, 155	L	3,284011	-14,5	33,5	21,5
Gyrus cingularis medialis, 38	R	3,205287	5,5	-12,5	27,5
Gyrus frontalis superior, 3	L	3,625284	-20,5	35,5	43,5
	R	3,370039	15,5	35,5	55,5
	R	3,497778	19,5	43,5	45,5
Gyrus frontalis medialis, 21	L	4,523717	-8,5	49,5	-10,5
	L	4,279621	-52,5	29,5	37,5
	R	3,674613	49,5	25,5	31,5
	L	3,451807	-0,5	65,5	-12,5
	L	3,225006	-46,5	51,5	-12,5
Gyrus frontalis medialis superior, 20	R	3,529314	3,5	49,5	1,5
	R	3,373362	7,5	69,5	15,5
Gyrus frontalis inferior, 7	L	4,349896	-62,5	17,5	17,5
	L	4,227727	-60,5	27,5	9,5
	R	3,919674	49,5	23,5	3,5
	R	3,866893	55,5	29,5	15,5
	R	3,619558	55,5	37,5	17,5
	R	3,653338	41,5	47,5	-12,5
	L	4,440321	-58,5	-2,5	49,5
Gyrus postcentralis, 61	L	3,350797	-40,5	-36,5	59,5
Gyrus parietalis inferior, 65	L	4,282702	-28,5	-52,5	53,5
	L	4,173986	-40,5	-58,5	53,5
	L	4,095407	-30,5	-76,5	47,5
	R	3,308453	37,5	-68,5	57,5
	L	3,690544	-52,5	-26,5	47,5
Gyrus temporalis superior, 87	L	3,610656	-46,5	19,5	-20,5
Gyrus temporalis medialis, 89	L	4,037788	-66,5	-20,5	-18,5
	R	3,906124	25,5	17,5	-36,5
	L	3,858514	-50,5	11,5	-38,5
Gyrus lingualis, 51	L	3,714914	-20,5	-88,5	-12,5
	R	3,535127	25,5	-86,5	-6,5
Nucleus caudatus, 75	L	3,679698	-8,5	7,5	15,5
	R	3,346599	3,5	7,5	15,5
Gyrus fusiformis, 59	L	3,585122	-30,5	1,5	-46,5
Gyrus orbitalis posterior, 29	L	3,369375	-30,5	33,5	-14,5
Gyrus supramarginalis, 68	R	3,224068	67,5	-42,5	23,5

Tabelle (Abb. 28) Gehirnaktivität während Spindelmitte

Hirnregion, Atlasnummer	Hemisphäre	Peak T	MNI-Koordinaten		
			x (mm)	y (mm)	z (mm)
Putamen, 78	R	4,81942	29,5	9,5	-10,5
Thalamus, 146	R	4,777323	11,5	-24,5	11,5
	R	4,715836	5,5	-12,5	13,5
Gyrus cingularis posterior, 40	R	4,465666	1,5	-38,5	9,5
Gyrus temporalis superior, 85	L	4,582122	-46,5	-46,5	11,5
	L	4,307876	-60,5	13,5	-4,5
	L	4,096025	-64,5	-0,5	-0,5
Gyrus temporalis medialis, 89	L	4,17837	-58,5	-54,5	11,5
	L	3,857002	-52,5	-0,5	-18,5
Gyrus frontalis medialis superior, 20	R	4,216686	3,5	35,5	51,5
Locus coeruleus, 168	R	4,185245	5,5	-32,5	-18,5
	L	3,705337	-4,5	-32,5	-16,5
Precuneus, 71	L	4,074261	-0,5	-50,5	75,5
Amygdala, 46	R	4,033692	27,5	-8,5	-12,5
Gyrus parahippocampalis, 43	L	3,958608	-22,5	-26,5	-22,5
Hippocampus, 42	R	3,955709	43,5	-14,5	-14,5
	R	3,745198	25,5	-32,5	-8,5
Cerebellum, 99	L	3,678178	-4,5	-40,5	-12,5
Insula, 33	L	3,66977	-38,5	-2,5	-12,5

Tabelle (Abb. 30) Gehirnaktivität während langsamer Oszillationen

Hirnregion, Atlasnummer	Hemisphäre	Peak T	MNI-Koordinaten		
			x (mm)	y (mm)	z (mm)
Substantia nigra, 162	R	7,090813	9,5	-26,5	-14,5
Cerebellum, 104	R	7,054394	15,5	-78,5	-22,5
	R	6,911418	37,5	-54,5	-52,5
Supplement. motorischer Cortex, 15	L	4,151347	-8,5	1,5	49,5
	L	3,489566	-0,5	3,5	73,5
Gyrus frontalis superior, 3	L	3,95083	-14,5	9,5	45,5
	L	3,8558	-0,5	23,5	39,5
Gyrus frontalis inferior, 9	L	3,674521	-26,5	31,5	-2,5
Gyrus cinguli medialis, 38	R	3,592772	5,5	13,5	41,5
Gyrus temporalis superior, 85	L	3,745883	-60,5	-16,5	9,5
	L	3,71472	-68,5	-20,5	9,5
Gyrus temporalis medialis, 89	L	3,510615	-66,5	-28,5	7,5
	L	4,270394	-68,5	-8,5	-2,5
Putamen, 78	R	3,546849	23,5	17,5	-0,5
Nucleus caudatus, 75	L	4,139851	-22,5	15,5	17,5

