

Aus dem Institut für
Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Die Auswirkungen geruchsinduzierter Reaktivierung im
Tiefschlaf auf die Bildung des deklarativen
Gedächtnisses**

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

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

**vorgelegt von
Hinrichs, Svenja Marie**

2019

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Himmelbach

Tag der Disputation: 28.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
1.1. Schlaf	2
1.1.1. Elektroenzephalographie	2
1.1.2. Elektrokulographie und Elektromyographie	7
1.1.3. Schlafstadien	8
1.1.4. Elektrophysiologische Oszillationen im Schlaf: Slow Oscillations, Delta-Wellen, Schlafspindeln, Sharp Wave-Ripple	10
1.2. Gedächtnis.....	13
1.2.1. Langzeitpotenzierung und -depression.....	16
1.3. Schlaf und Gedächtnis	18
1.3.1. Gedächtnisreaktivierung	21
1.4. Olfaktorisches System.....	23
1.5. Studienziel und Hypothese	26
2. Material und Methoden	28
2.1. Probanden	28
2.2. Studiendesign und -ablauf	29
2.2.1. Eingewöhnungsnacht	29
2.2.2. MRT	29

2.2.3. Experimentalnächte	30
2.2.4. Elektrodenlokalisierung.....	32
2.2.5. Lernaufgabe	33
2.2.6. RRTT	34
2.2.7. Geruchererkennungstest	35
2.2.8. Kontrollvariablen	35
2.2.9. Resting State - Messung	36
2.2.10. Gerüche	36
2.3. EEG - Aufzeichnung.....	37
2.4. Statistik	37
3. Ergebnisse.....	39
3.1. Gedächtnisleistung.....	39
3.2. Schlaf	41
3.3. Kontrollvariablen.....	42
4. Diskussion	44
5. Zusammenfassung	51
6. Literaturverzeichnis	52
7. Erklärung zum Eigenanteil	59
8. Anhang.....	60
9. Danksagung	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kortikaler Dipol	3
Abbildung 2: 10-20- und 128-Elektroden EEG-System	5
Abbildung 3: Formen der EEG-Ableitung	6
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Elektrookulographie	7
Abbildung 5: Hypnogramm	9
Abbildung 6: Gedächtnisformen	15
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Langzeitpotenzierung.....	18
Abbildung 8: Lage und Aufbau der Regio olfactoria	24
Abbildung 9: Experimentdesign.....	32
Abbildung 10: Gedächtnisleistung im Vergleich	39
Abbildung 11: Hypothese zum Verhalten der Gedächtnisleistung	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Frequenzen im EEG	4
Tabelle 2: Übersicht der erbrachten Leistungen	40
Tabelle 3: Zeit in verschiedenen Schlafstadien	41
Tabelle 4: Ergebnisse der Kontrollvariablen	43

Abkürzungsverzeichnis

A	Assoziiert (Stimulation mit lernassoziiertem Geruch)
AG	Arbeitsgedächtnis
AMPA-Rezeptor	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid - Rezeptor
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
bzw.	beziehungsweise
C	central
ca.	circa (lat.) = ungefähr
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CNG-Kanäle	cyclic nucleotide-gated channels
CREB	cAMP-Response-Element-Binding-Protein
d.h.	das heißt
ebd.	ebenda
EEG	Elektroenzephalographie/Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie/-gramm
engl.	englisch
EOG	Elektrookulographie/-gramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
Hz	Hertz (Einheit der Frequenz)
I	Elektrischer Strom
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LZG	Langzeitgedächtnis
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n	Anzahl Merkmalsausprägungen

N.	Nervus (lat.) = Nerv
NA	Nicht-Assoziiert (Stimulation mit nicht-assoziertem Geruch)
Na ⁺	Natrium
Ncl.	Nucleus (lat.) = Kern
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat - Rezeptor
NREM	Non-REM (Schlafstadien 1-4)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	Postsynaptisches Potential
rCBF	regional Cerebral Blood Flow (engl.) = regionaler zerebraler Blutfluss
REM	Rapid Eye Movement
RRTT	Random Reaction Time Task
s	Sekunden
s.	siehe
S1-4	Schlafstadium 1-4
SEM	Standard error of the mean (engl.) = Standardfehler des Mittelwerts
SO	Slow oscillation
SSS	Stanford Sleepiness Scale
SWA	Slow Wave Aktivität
SW-R	Sharp Wave-Ripple
SWS	Slow Wave Sleep (engl.) = Tiefschlaf
tDCS	transcranial Direct Current Stimulation (engl.) = transkranielle Gleichstromstimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TST	Total sleep time (engl.) = Gesamtschlafzeit
vgl.	vergleiche

1. Einleitung

Schlaf ist ein Zustand verminderter Ansprechbarkeit auf äußere Reize, der sich im gesamten Tierreich findet (Hobson 2005). Demnach wurde Schlaf über hunderte Millionen Jahre Evolution hinweg beibehalten, was auf einen elementaren Vorteil für den Organismus hindeutet (Rasch und Born 2013). Heute können dem Schlaf zahlreiche lebenswichtige Funktionen zugeschrieben werden. Dazu gehören die Energiekonservierung, die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts von Stoffwechsel- und Hormonprozessen, immunologische Prozesse, die Zellregeneration und die Gedächtnisbildung (Birbaumer und Schmidt 2010).

Gedächtnis bezeichnet die Fähigkeit, Informationen zu speichern, später wieder abzurufen und in die Kontrolle zukünftigen Verhaltens einzubeziehen. Dadurch kann sich ein Organismus an eine ständig wechselnde Umgebung anpassen und überleben. Schlaf scheint hierbei eine Reorganisation von neuronalen Netzwerken zu ermöglichen, was insbesondere für langfristige Lernprozesse essentiell erscheint (Rasch und Born 2013). Die genauen Vorgänge der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf sind bis heute noch nicht vollständig erforscht, weshalb sich diese Arbeit mit einem Teilbereich dessen beschäftigt; genauer: Mit der Funktion des Schlafs für die Bildung des deklarativen Gedächtnisses unter Verwendung eines Geruchsstimulus zur gezielten Reaktivierung von Erinnerungen. Im Folgenden werden die Grundlagen zu den Themen Schlaf, Gedächtnis, deren Zusammenhang und das olfaktorische System erläutert. Im Weiteren wird das Studienziel, die angewandte Methode und die resultierenden Ergebnisse dieser Studie vorgestellt und anschließend diskutiert.

1.1. Schlaf

Schlaf unterliegt sowohl einem zirkadianen Rhythmus als auch einer homöostatischen Regulierung, wobei der Schlafzustand nicht passiv, sondern viel mehr aktiv vom Gehirn initiiert wird (Hobson 2005). Dabei führt zu wenig Schlaf zu einer Verminderung der Leistungsfähigkeit, Konzentration und auf Dauer auch zu einer Verschlechterung des Gesundheitsstatus (Brown 2012). In Studien mit Nagern führte anhaltender Schlafentzug sogar bis zum Tode (Rechtschaffen 1998). Viele der anfangs genannten Funktionen könnten auch im Wachzustand ablaufen, jedoch scheint für die Verarbeitung von neu erlernten Informationen und der damit verbundenen Gedächtniskonsolidierung eine Phase des relativen Bewusstseinsverlusts von Vorteil (Rasch und Born 2013).

Um eine Aussage über Schlafqualität, Schlafarchitektur und Schlafverhalten treffen zu können, werden unterschiedliche elektrophysiologische Parameter überwacht. So wird die Gehirnaktivität mittels Elektroenzephalographie (EEG), die Muskelaktivität durch Elektromyographie (EMG) und die Augenbewegungen mithilfe von Elektrokulographie (EOG) aufgezeichnet. Diese drei Verfahren werden im Folgenden erläutert, bevor die unterschiedlichen Schlafstadien einer Nacht vorgestellt und die Besonderheiten der elektrophysiologischen Oszillationen im Schlaf vorgestellt werden.

1.1.1. Elektroenzephalographie

Hans Berger gelang es 1928 erstmals, elektrische Spannungen an der Kopfoberfläche des Menschen abzuleiten (Berger 1928, in Steinberg et al. 2000). Dieser Durchbruch ermöglichte es der Wissenschaft und der klinischen Medizin, ab diesem Zeitpunkt die elektrische Aktivität des Gehirns auf nicht-invasive Weise beurteilen zu können.

Die bei dem Verfahren registrierten Spannungsänderungen werden mittels einer auf der Kopfhaut platzierten Elektrode abgeleitet. Den Spannungsänderungen liegen Feldpotentiale zu Grunde, die durch postsynaptischen Potentialen (PSP)

der thalamischen und kortikalen Afferenzen entstehen (Zschocke und Kubicki 2002, Birbaumer und Schmidt 2010, Behrends et al. 2017a; auch im Folgenden). Die Afferenzen können sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Wirkung haben. Bei exzitatorisch postsynaptischen Potentialen (EPSP) wird die Entstehung von Aktionspotentialen zur Informationsweitergabe ermöglicht, während inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) die Entstehung von Aktionspotentialen erschweren. Durch ein eintreffendes EPSP wird ein Einstrom positiv geladener Natrium-Ionen (Na^+) an der postsynaptischen Membran einer Pyramidenzelle evoziert, so dass es zur Depolarisation und somit zur Auslösung eines Aktionspotentials kommt. Der Extrazellularraum der aktiven Synapse wird durch den Na^+ -Einstrom im Vergleich zum restlichen Extrazellularraum negativer geladen. Es entsteht eine polare Struktur, die als elektrischer Dipol bezeichnet wird (s. Abbildung 1).

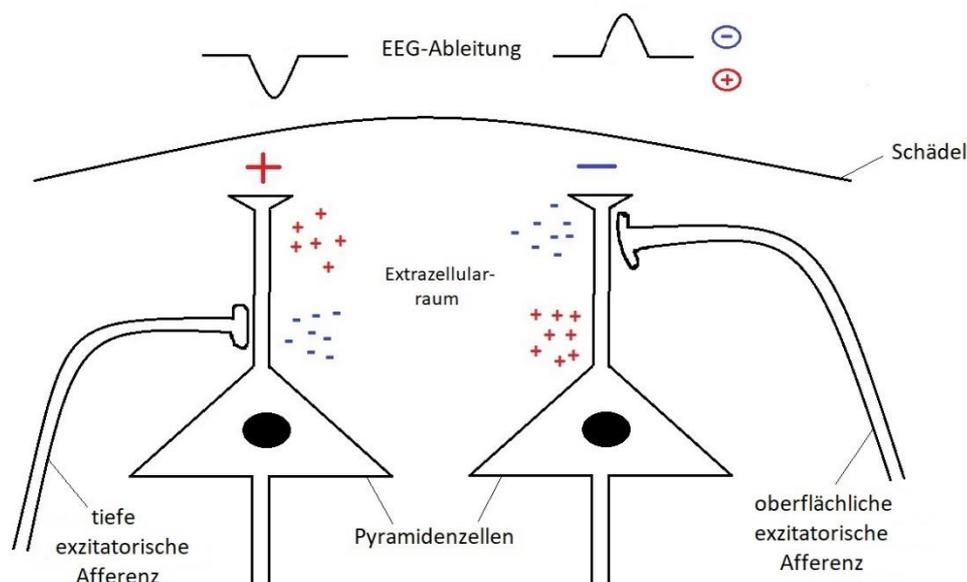


Abbildung 1: Kortikaler Dipol

Ein eintreffendes EPSP führt zum Na^+ -Einstrom und somit zu einer lokalen Negativierung des Extrazellularraumes. Der restliche Extrazellularraum ist nun relativ dazu positiv geladen, wodurch ein Dipol entsteht.

Je nachdem, ob die Afferenzen in den tiefen oder oberflächlichen Schichten des Kortex enden, entsteht an der Oberfläche eine positive oder negative Potentialdifferenz. Gewöhnlich wird in der EEG-Ableitung ein positiver Ausschlag nach unten und ein negativer Ausschlag nach oben aufgezeichnet (eigene Darstellung).

Bei einem IPSP kommt es hingegen zu einer Hyperpolarisation der Zelle mit einhergehender Positivierung des Extrazellularraumes. Durch die extrazellulär entstandene Ionenverschiebung wird ein kortikales Feldpotential generiert. Allerdings führt erst die Entstehung von Summendipolen zu ausreichend starken Feldpotentialen, die mittels EEG abgeleitet werden können. Die im EEG gemessenen Potentialschwankungen gehen Großteils auf EPSP im Bereich der apikalen Dendriten zurück. Diese oberflächlichen EPSP resultieren an der Schädelkalotte in einer negativen Spannungsänderung, während tiefergelegene EPSP als positive Potentialänderungen erscheinen. Je nach Aktivitäts- und Bewusstseinszustand entstehen unterschiedliche Potentialmuster, die in Form von verschiedenen Frequenzen abgeleitet werden können (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der Frequenzen im EEG

	Frequenz	Bewusstseinszustand
γ-Wellen	> 30 Hz	konzentriert, aufmerksam, lernend
β-Wellen	14-30 Hz	starke Aktivierung, aufgeregt
α-Wellen	8-13 Hz	entspannt, wach bei geschlossenen Augen
θ-Wellen	4-8 Hz	dösen, Schlaf
δ-Wellen	< 4 Hz	Tiefschlaf

Verschiedene Bewusstseinszustände korrelieren mit unterschiedlich dominierenden Frequenzen im EEG (vgl. Birbaumer und Schmidt 2010).

Seit 1958 hat sich das 10-20-System zur Lokalisierung und Platzierung der Elektroden auf der Kopfoberfläche als internationaler Standard durchgesetzt (Jasper 1958). Als Bezugspunkte werden dabei für die Sagittalebene das Nasion (der Übergang von Stirn zu Nase bzw. das Zusammentreffen der Sutura nasofrontalis mit der Medianlinie) mit dem Inion (Protuberantia occipitalis) und für die Frontalebene die Fossae präauricularis auf beiden Seiten verbunden. An der Schnittstelle dieser beiden Ebenen entsteht die Position der Elektrode Cz (C = central; z = zero). Die Elektroden werden nun entlang dieser Ebenen in relativem

Abstand von 10 bis 20 % Schritten (daher der Name) gesetzt. Auch Elektrodensysteme mit bis zu 246 Elektroden richten sich nach den Grundlagen des 10-20-Systems, fügen jedoch noch zusätzliche Elektroden hinzu (s. Abbildung 2) (Zschocke und Kubicki 2002).

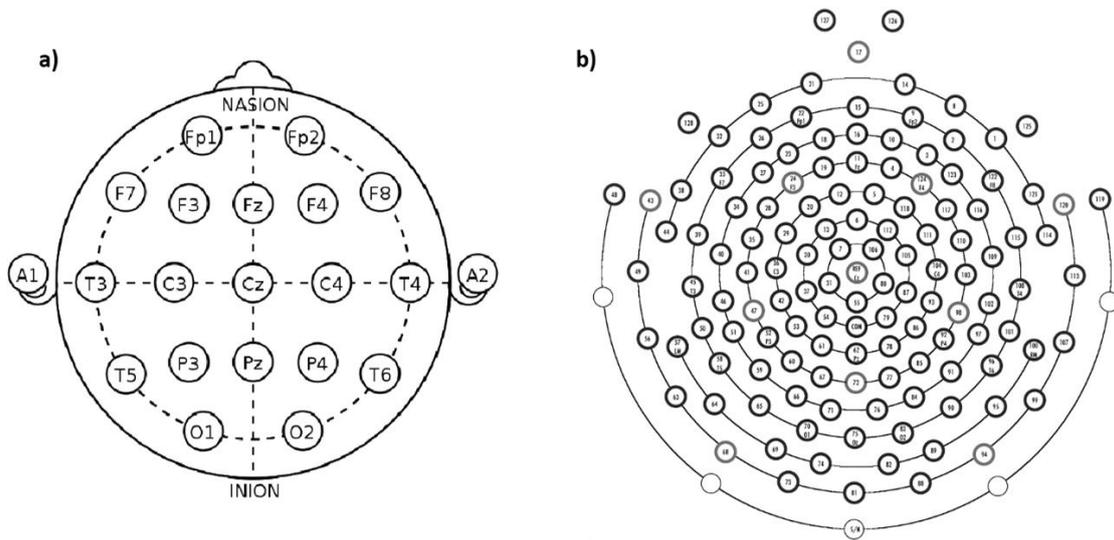


Abbildung 2: 10-20- und 128-Elektroden EEG-System

a) zeigt die Anordnung der Elektroden nach dem 10-20-System. Die Benennung der Elektroden entspricht ihrer anatomischen Lage (Fp = prä-frontal, F = frontal, T = temporal, P = parietal, O = occipital). Gerade Zahlen (F2, P4, ...) verweisen auf die rechte und ungerade Zahlen (O1, C3, ...) auf die linke Kopfseite. b) zeigt die Lage der Elektroden beim 128er-Systemen von Electrical Geodesics Inc. Die Anordnung erfolgt hierbei näherungsweise dem 10-20-System (nach Electrical Geodesics Inc.).

Um Feldpotentiale möglichst artefaktarm abzuleiten werden Elektroden miteinander verschaltet und Signale mittels Differenzverstärkung aufgezeichnet (Zschocke und Kubicki 2002, auch im Folgenden). Bei der Verschaltung der Elektroden gibt es zwei Hauptmöglichkeiten: Die Referenzableitung (Bezugsableitung) und die bipolare Ableitung (s. Abbildung 3). Bei der Referenzableitung werden alle Elektroden einem einzelnen Bezugspunkt (Referenz) gegenübergestellt. Die Referenz kann hierbei eine weitere Elektrode an einem möglichst potentialfreien Punkt darstellen (z.B. Ohrläppchen) oder nachträglich aus den Mittelwerten aller Elektroden errechnet werden. Bei der

bipolaren Ableitung werden jeweils zwei Elektroden miteinander verschaltet und alle Elektroden in Reihenschaltung gebracht. Jede Elektrode wird demnach zu einem (oft benachbarten) EEG-Kanal referenziert. So entsteht bei der Referenzableitung eine eins-zu-eins und bei der bipolaren eine viele-zu-eins Referenzierung. Die bipolare Ableitung ist weniger anfällig gegenüber Artefakten, während bei der Referenzableitung eine deutlichere Darstellung der Amplituden, Polarität und topographischen Verteilung der Hirnaktivität möglich ist. Dies ist jedoch stark von der Qualität der Bezugselektrode abhängig (Zschocke und Kubicki 2002).

Als ein Nachteil der EEG-Methode bleibt die relative örtliche Ungenauigkeit, da die Ableitung stets über dem anatomischen Ursprung und außerhalb des Kortex liegt (Birbaumer und Schmidt 2010). Jedoch werden mit mathematischen und statistischen Analysen zunehmend genaue Lokalisationen möglich und auch die Entwicklung von EEG-Systemen mit einer Vielzahl an Elektroden ist ein weiter Schritt in Richtung qualitativ hochwertiger Daten (ebd.).

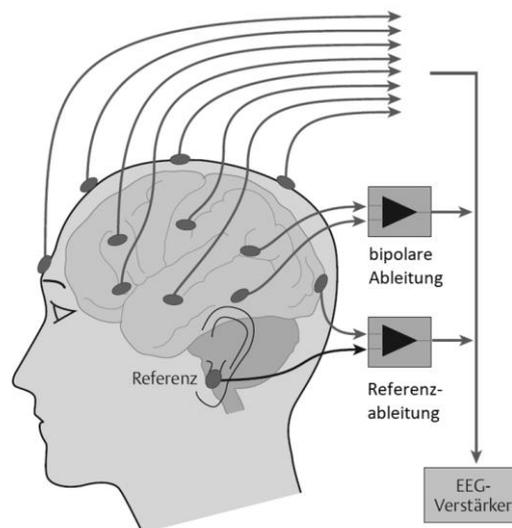


Abbildung 3: Formen der EEG-Ableitung

Bei der bipolaren Ableitung werden jeweils zwei Elektroden miteinander verschaltet, während bei der Referenzableitung, jede Elektrode einem Referenzpunkt gegenübergestellt wird (nach Behrends et al. 2017b).

1.1.2. Elektroofokulographie und Elektromyographie

Bei der *Elektroofokulographie* können über augennahe Elektroden korneoretinale Potentialänderungen abgeleitet werden (Heide et al. 1999). Durch die relativ positivgeladene Hornhaut im Vergleich zur negativeren Retina entsteht ein Dipol, der aufgrund seines Feldpotentials im Umfeld des Auges registriert werden kann (ebd.). Durch Augenbewegungen, relativ zur Elektrode, wird die Richtung des Dipols verändert, so dass eine Amplitudenänderung im EOG registriert werden kann (Behrends et al. 2017a; s. Abbildung 4). Zur Anwendung kommt das EOG beispielsweise bei der Beurteilung von Nystagmen und ist zur Identifizierung von REM-Schlaf obligatorisch (Birbaumer und Schmidt 2010).

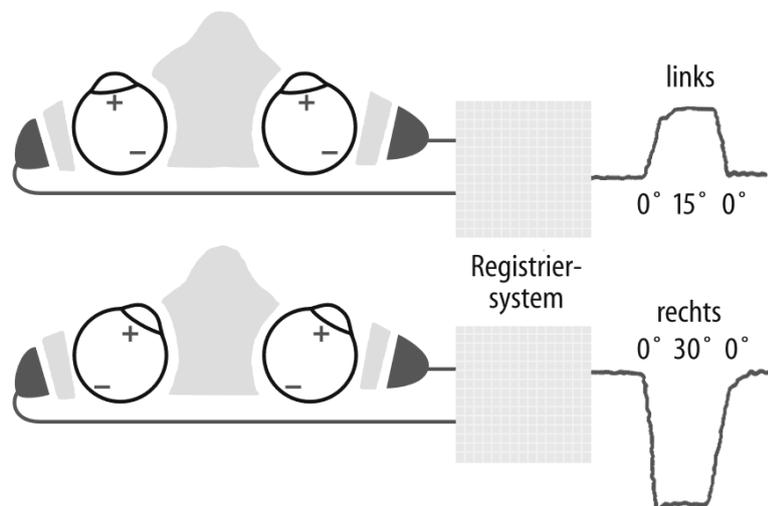


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Elektroofokulographie

Augenbewegungen können mittels seitlich am Auge befestigter Elektroden erfasst werden. Registriert wird das sich mit der Blickrichtung verändernde Verhältnis des korneoretinalen Potentials in Bezug zu den Elektroden (Birbaumer und Schmidt 2010).

Bei der *Elektromyographie* werden Potentialänderungen registriert, die durch Muskelaktivität entstehen. Dies wird vor allem bei der Diagnostik von Muskel- und Nervenerkrankungen eingesetzt, aber auch zur Beurteilung von Schlaf verwendet (Zschocke und Kubicki 2002). Hierbei werden entweder Nadelelektroden direkt zwischen die Muskelfasern gesteckt, um die Aktivität einzelner motorischen Einheiten zu beurteilen oder Elektroden auf die Haut

oberhalb des Muskels platziert (Birbaumer und Schmidt 2010). Für die Schlaflauswertung reicht es die nicht-invasive, zweite Variante zu verwenden, meist mit Platzierung des EMGs am Kinn (Zschocke und Kubicki 2002).

1.1.3. Schlafstadien

Die ersten Kriterien zur Beurteilung von Schlaf wurden von Dement und Kleitman (1957a, 1957b) entwickelt. Mittels EEG, EOG und EMG konnten sie den Schlaf registrieren und in unterschiedliche Stadien einteilen. In dieser Arbeit wurde sich auf die überarbeiteten Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) bezogen. Hierbei werden jeweils 30 Sekunden lange Epochen dem Wachstadium, den Schlafstadien 1, 2, 3, 4 (auch Non-REM oder NREM genannt) und dem Rapid Eye Movement Schlaf (REM) zugewiesen. Folgender Abschnitt richtet sich nach Rechtschaffen und Kales (1968) und Schmidt et al. (2010).

Nach dem Zubettgehen sind im entspannten Wachzustand mit geschlossenen Augen zunächst Alpha-Wellen (8-13 Hz) vorrangig. Das darauffolgende Schlafstadium 1 (S1) wird durch das Verschwinden der Alpha-Wellen charakterisiert (< 50 % α -Wellen). Dieser Zustand ist noch recht labil und kann leicht durch kurze Wachphasen unterbrochen werden. Im EOG können zudem langsame, rollende Augenbewegungen aufgezeichnet werden. Erst der Beginn des Schlafstadiums 2 (S2) wird mit dem Zeitpunkt des Einschlafens gleichgesetzt. Typisch für dieses Stadium ist das erstmalige Auftauchen von K-Komplexen und Schlafspindeln (s. Abschnitt 1.1.4). Mit Schlaflatenz wird die Zeit vom Zubettgehen bis zum Einschlafen (Beginn der ersten S1-Phase, auf die eine tiefere Schlafphase folgt) bezeichnet, welche bei gesunden Erwachsenen im Mittel 15 Minuten beträgt. Im Normalfall folgen dem S2-Stadium die Tiefschlafstadien S3 und S4. Per Definition müssen für das S3-Stadium 20 bis 50 % Delta-Wellen (< 4 Hz, s. Abschnitt 1.1.4) vorhanden sein; für S4 dementsprechend mehr als 50 % Delta-Wellen. Aus diesem Grund werden S3 und S4 zusammen auch als Delta-Schlaf oder Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet werden. Schließlich geht der SWS wieder in leichteren NREM-Schlaf über und der REM-Schlaf setzt ein. Häufig wird dieser durch die

namensgebenden, schnellen Augenbewegungen (engl. rapid eye movement) eingeleitet und von einer Muskelatonie begleitet, welche durch ein sehr niedriges EMG deutlich wird. Im EEG findet sich eine niedrige Amplitude mit einzelnen sog. „Sägezahnwellen“ (Sonderform der Theta-Wellen), wodurch das EEG eher dem aufmerksamen Wachzustand ähnelt. Der REM-Schlaf wird daher auch als paradoxer Schlaf bezeichnet. Mit dem Ende der REM-Schlafphase ist der erste Schlafzyklus abgeschlossen und ein neuer Zyklus kann beginnen (s. Abbildung 5). Im Verlauf einer Nacht finden in der Regel vier bis fünf solcher Schlafzyklen (NREM-REM-Zyklen) mit einer Dauer von ca. 90 Minuten statt. Die Anteile an SWS und REM-Schlaf sind jedoch über die Nacht hinweg unterschiedlich ausgeprägt. Zu Beginn einer Nacht dominieren die Tiefschlafphasen, während in der zweiten Hälfte der REM-Schlaf überwiegt. So beträgt die Dauer einer REM-Phase zu Beginn der Nacht fünf bis zehn Minuten, am Ende bis zu 20 bis 30 Minuten. Der SWS hingegen hat sein zeitliches Maximum bereits im ersten Schlafzyklus und nimmt dann kontinuierlich ab, während der Anteil an S2 die Nacht über stabil bleibt.

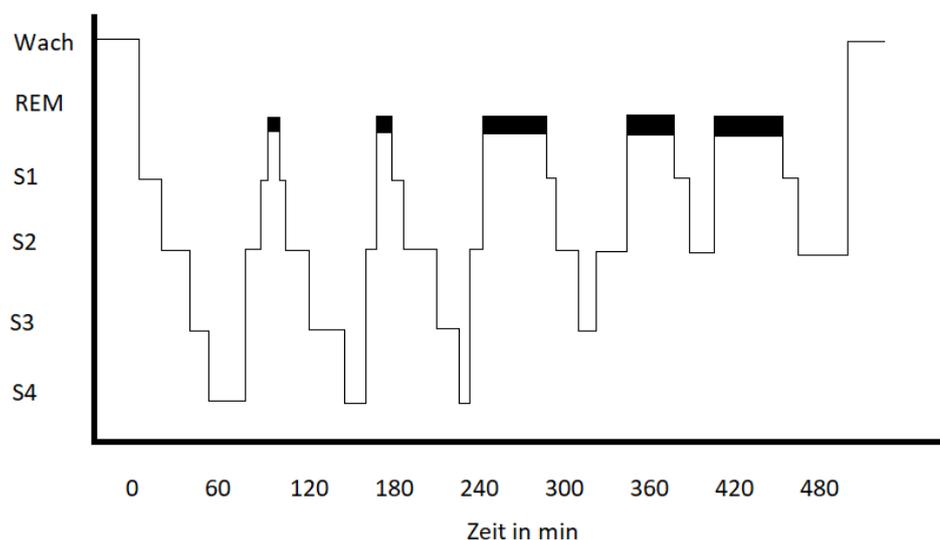


Abbildung 5: Hypnogramm

Schematische Übersicht der Schlafarchitektur innerhalb eines Nachtschlafes (Unterteilt in Wach (W), S1-4 und REM). Die Zusammensetzung der NREM-REM-Zyklen verändert sich im Verlauf der Nacht: Im ersten Teil überwiegt der Anteil an SWS (S3/4), im zweiten Teil der REM-Schlaf (eigene Darstellung).

1.1.4. Elektrophysiologische Oszillationen im Schlaf: Slow Oscillations, Delta-Wellen, Schlafspindeln, Sharp Wave-Ripple

In den unterschiedlichen Schlafphasen können elektrophysiologische Oszillationen beobachtet werden, die spezifische neuronale Vorgänge widerspiegeln. Hierbei werden Slow Oscillations, Delta-Wellen, Schlafspindeln und Sharp Wave-Ripple unterschieden.

Der Tiefschlaf wird durch die Slow Wave Aktivität (SWA), mit einer Frequenz von 0,5-4,0 Hz, bestimmt, welche aus Slow Oscillations (SOs; 0,5-1 Hz) und Delta-Wellen (1-4 Hz) besteht (Rasch und Born 2013). *Slow Oscillations* werden intrakortikal und Thalamus-unabhängig im NREM-Schlaf generiert (Sanchez-Vives und McCormick 2000, Timofeev et al. 2000). Hierbei wechselt das Membranpotential von Millionen von Neuronen weitläufig koordiniert zwischen einem depolarisierenden „Up-State“ und einem hyperpolarisierten „Down-State“ hin und her (Steriade et al. 1993a). Während des Up-States werden Aktionspotentiale in ähnlichen Raten wie im Wachzustand gebildet; in den Down-States hingegen werden diese weitgehend unterdrückt. Sie haben dabei die Fähigkeit, unterschiedliche kortikale Bereiche und Muster wie Sharp Wave-Ripple und Schlafspindeln zu synchronisieren (Amzica und Steriade 1997), so dass ein Informationsaustausch zwischen Hippocampus und Kortex möglich wird (Rasch und Born 2013). Die SOs werden dabei als wandernde Wellen beschrieben, die vor allem in frontalen Kortexregionen entstehen und sich dann nach posterior ausbreiten (Massimini et al. 2004). Auch wenn SOs globale Hirnprozesse darstellen, wurde gezeigt, dass die Stärke der Aktivität im jeweiligen Hirnareal in Teilen von der Aktivität im vorangegangenen Wachzustand abhängt (Huber et al. 2004). Dass die gemessenen SOs auch ursächlich an Gedächtnisprozessen beteiligt sind, wurde von Marshall et al. (2004) gezeigt. Die Autoren evozierten beim Menschen SOs im NREM-Schlaf mit Hilfe von transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation (tDCS)) was zu einer Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung führte. Ähnliche Resultate konnten später mit

Wechselstromstimulation (Marshall et al. 2006) und auditiver Stimulation (Ngo et al. 2013a, Ngo et al. 2013b) erreicht werden.

Isoliert auftretende, kortikale Down-States werden als *K-Komplexe* bezeichnet und kommen vorwiegend im S2, aber auch vereinzelt im S3 und S4 vor (Cash et al. 2009). Sie entstehen spontan, aber auch als modalitätsunabhängige, schlafspezifische Antwort auf externe Stimuli. Sie weisen im EEG eine steil-negative Auslenkung (Amplitude von 75 μ V) mit darauffolgendem stark positivem Ausschlag auf (Riedner et al. 2011).

In wie weit Delta-Wellen und SOs auf unterschiedlichen Phänomenen beruhen, ist umstritten. Achermann und Borbely (1997) zeigten beispielweise unterschiedliche Dynamiken zwischen SOs und Delta-Wellen, während Sirota und Buzsaki (2005) Delta-Wellen als Down-States der SOs beschreiben. Bei den kortikal ableitbaren *Delta-Wellen* wird ein kortikaler und ein thalamischer Anteil vermutet, wobei der thalamische auf das Zusammenspiel zweier intrinsischer Ströme zurückzuführen ist (I_H : durch Hyperpolarisation aktivierter Kationenstrom und I_T : niedrigschwelligen Calcium-Strom) (Steriade 2006). Die für die Entstehung der Delta-Wellen relevante Hyperpolarisation der Thalamuszellen wird auf einen verminderten depolarisierenden Input der kortikothalamischen Afferenzen zurückgeführt (Behrends et al. 2017a). Dies spricht für einen vorwiegenden Informationsfluss im Schlaf vom Hippocampus zum Kortex (Hasselmo 1999). Je nach Stärke der Hyperpolarisation wird die Entstehung von Spindel-Oszillationen (7-15 Hz) oder Delta-Oszillationen (0,5-4 Hz) ermöglicht (Steriade et al. 1991). Mit zunehmender Schlaftiefe und damit verbundenem, verringertem kortikothalamischen Input, steigt der Grad der Hyperpolarisation (ebd.). Es kommt zu einem Übergang von Schlafspindeln in vorwiegend leichtem Schlaf (S2) zu einer gesteigerten SWA im Tiefschlaf (Steriade et al. 1991, Steriade et al. 1993).

Schlafspindeln sind an- und abschwellende Oszillationen im Bereich von ca. 7-15 Hz, die gruppiert für ein bis drei Sekunden auftreten und im Thalamus generiert werden (Steriade et al. 1993, auch im Folgenden). Schlafspindeln kommen durch eine Interaktion der inhibitorischen Zellen des Ncl. Reticularis,

den thalamokortikalen Zellen und den kortikalen Pyramidenzellen zustande. Die thalamokortikalen Zellen senden dabei exzitatorische Signale sowohl zum Kortex als auch zum Ncl. Reticularis. Die im Ncl. Reticularis angeregten Zellen senden hemmendes Feedback zurück an die Thalamuszellen, welche daraufhin weniger Signale an den Kortex und den Ncl. Reticularis versenden, was wiederum zu weniger negativer Rückkopplung somit einem erneuten Anwachsen von Aktivität führt. Die durch das mehrfache Ablaufen dieses Prozesses entstehenden Spindel-Oszillationen breiten sich über den Kortex aus und können mittels EEG erfasst werden. Lernvorgängen scheinen die Aktivität der Spindeln verändern zu können, denn nach deklarativem Lernen wurde eine signifikante Zunahme der Spindeldichte beobachtet (Gais et al. 2002). Rosanova und Ulrich (2005) zeigten zudem, dass Schlafspindel-Aktivität die Langzeitpotenzierung bzw. -depression in kortikalen Neuronen (s. Abschnitt 1.2.1) mit beeinflusst.

Sharp Wave-Ripple (SW-R) werden im Hippocampus generiert. Sie bestehen aus einer schnell depolarisierenden Welle (engl. Sharp Wave) und darüberliegenden Hochfrequenz-Wellen (engl. „Ripple“ mit 100-300 Hz) (Rasch und Born 2013). Sie entstehen durch eine Interaktion zwischen inhibitorischen Neuronen und interzellulären Verknüpfungen der Pyramidenzellen und haben einen vorwiegend lokalen Einfluss (ebd.). Die lokale Eingrenzung von SW-Rs und die Lage des Hippocampus erschweren eine Ableitung mittels traditionellen nicht-invasiven Methoden. Ego-Stengel und Wilson (2010) störten in einer Studie mit Ratten die Entstehung von SW-Rs im Schlaf mittels elektrischer Stimulation und konnten dadurch eine eindeutige Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung hervorrufen und somit den SW-Rs eine kausale Rolle in der Gedächtnisbildung zuschreiben.

Zusammenfassend scheint das Zusammenspiel von kortikal generierten Slow Oscillations und Delta-Wellen (SWA), thalamisch erzeugten Schlafspindeln und hippocampal gebildeten SW-Rs eine entscheidende Voraussetzung für die Hippocampus-abhängige, deklarative Gedächtniskonsolidierung im Schlaf darzustellen (Rasch und Born 2013).

1.2. Gedächtnis

Im Folgenden wird eine kurze Einführung in die Gedächtnistheorien gegeben, mit Verweisen auf Vorgänge der Enkodierung, Konsolidierung und Abrufung und eines Einblicks in die Langzeitpotenzierung und -depression (s. Abschnitt 1.2.1).

Atkinson und Shiffrin (1968) beschrieben das klassische Mehrspeichermodell, bei dem sie drei Gedächtnisarten unterschieden: Sensorisches, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis. Alle Reize gelangen demnach zunächst in das sensorische Gedächtnis, das Informationen jedoch nur für weniger als eine Sekunde speichern kann. Im Kurzzeitgedächtnis (KZG) werden eine begrenzte Anzahl an phonetischen Reizen aufgenommen, während nur im Langzeitgedächtnis (LZG) eine Speicherung von semantischen Informationen möglich ist. Kritisiert wurde dieses Modell vor allem für die Annahme, dass KZG und LZG unabhängig voneinander arbeiten und außerdem semantische Inhalte rein dem LZG zugeschrieben wurden (Hoffmann und Engelkamp 2017). Braddley und Hitch (1974 in Hoffmann und Engelkamp 2017) entwickelten ein Modell, bei dem sie das Arbeitsgedächtnis (AG) mit zwei unterschiedlichen KZG, für verbale und visuell-räumliche Inhalte, entwarfen. Das AG wurde dabei als ein System zum Erhalt und Bearbeitung von Informationen angesehen, mit dessen Hilfe komplexe Aufgaben gelöst werden können. Cowan (1999; in Hoffmann und Engelkamp 2017) stellte die Überlegung an, dass das AG vielmehr ein aktivierter Teil des LZG sei. Der Fokus wurde dabei auf den Aktivitätsgrad einer Information gelegt. Mit bewusster oder unbewusster Aufmerksamkeit kann eine Information aktiviert werden, welche nach abfallendem Interesse wieder in einen inaktiven Zustand wechselt (ebd). Funktionell könnte man das AG mit dem Arbeitsspeicher eines Computers vergleichen, anatomisch wird es dem präfrontalen Kortex zugeschrieben (Behrends et al. 2017a).

Unabhängig vom verwendeten Gedächtnismodell sind folgende drei Mechanismen essentiell für die Gedächtnisbildung: Enkodierung, Konsolidierung und Abruf (Retrieval) (Hoffmann und Engelkamp 2017). Enkodierung entspricht der Aufnahme und Umwandlung von Reizen, welche zunächst sehr labil

gegenüber Interferenz und Zerfall sind (Birbaumer und Schmidt 2010). Durch Konsolidierungsprozesse werden neugeformten Erinnerungen mittels interner und externer Wiederholungen stabilisiert und in bereits existierende Erinnerungsnetzwerke eingebaut (McGaugh 2000). Das Abrufen trägt ebenfalls zu einer Festigung der Gedächtnisses bei und wirkt dem Vergessen entgegen (Hoffmann und Engelkamp 2017).

Auf neuronaler Ebene wird die Konsolidierung in zwei Prozesse unterteilt: Synaptische und systemische Konsolidierung (Dudai 2004). Synaptische Konsolidierung bezieht sich auf die Stabilisierung von lokalen, molekularen Veränderungen der Stärke von neuronalen Verbindungen, die vermutlich das biologische Substrat von Erinnerungen im Gehirn darstellen. Dies geschieht über Prozesse wie der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression (s. Abschnitt 1.2.1). Die Systemkonsolidierung beschreibt hingegen einen übergeordneten Prozess, nämlich die Umverteilung von Informationen zwischen verschiedenen neuronalen Arealen (Dudai 2004, Diekelmann und Born 2010, Rasch und Born 2013). So sind neugewonnene deklarative Erinnerungen beim Abrufen der Informationen zunächst abhängig vom Hippocampus, während die systemische Konsolidierung mit der Zeit dafür sorgt, dass ein Abruf zu großen Teilen auch allein vom Kortex bewerkstelligt werden kann (Takashima et al. 2006). Alle während der systemischen Konsolidierung stattfindenden synaptischen Modifikationen benötigen anschließende synaptische Konsolidierungsprozesse an den beteiligten Neuronen.

Das Langzeitgedächtnis wird anhand der bewussten bzw. unbewussten Abrufbarkeit der erinnerten Informationen unterteilt (s. Abbildung 6) (Birbaumer und Schmidt 2010, Behrends et al. 2017a; auch im Folgenden). Das *implizite* oder *nicht-deklarative Gedächtnis* bezeichnet hierbei unbewusst abgerufene Gedächtnisinhalte. Es beinhaltet wiederum unterschiedliche Gedächtnisarten wie Priming, dem Bahnen zukünftiger Mustererkennung, Habituation, der Abschwächung von Reflexwegen, klassische sowie operante Konditionierung und das prozedurale Gedächtnis, bei dem motorische Fähigkeiten gespeichert werden. So kann beispielsweise ohne zu denken Fahrrad gefahren werden und der Geruch von Popcorn macht Lust auf Kino. Das implizite Gedächtnis beinhaltet

Wissen, welches nicht einfach verbalisiert werden kann. Das *explizite* oder *deklarative Gedächtnis* hingegen kann auch als bewusstes Wissensgedächtnis bezeichnet werden. Hier werden vor allem Fakten (semantisches Gedächtnis) und persönliche Erlebnisse (episodisches Gedächtnis) gespeichert. Für diesen Teil des LZG scheinen Hippocampus und entorhinaler Kortex von besonderer Bedeutung zu sein. Betrachtet man Patienten nach einer operativen Entfernung der Hippocampi und Teilen des entorhinalen Kortex, so fällt eine vollständige anterograde und eine teilweise retrograde Amnesie für das deklarative Gedächtnis auf (Scoville und Milner 1957).

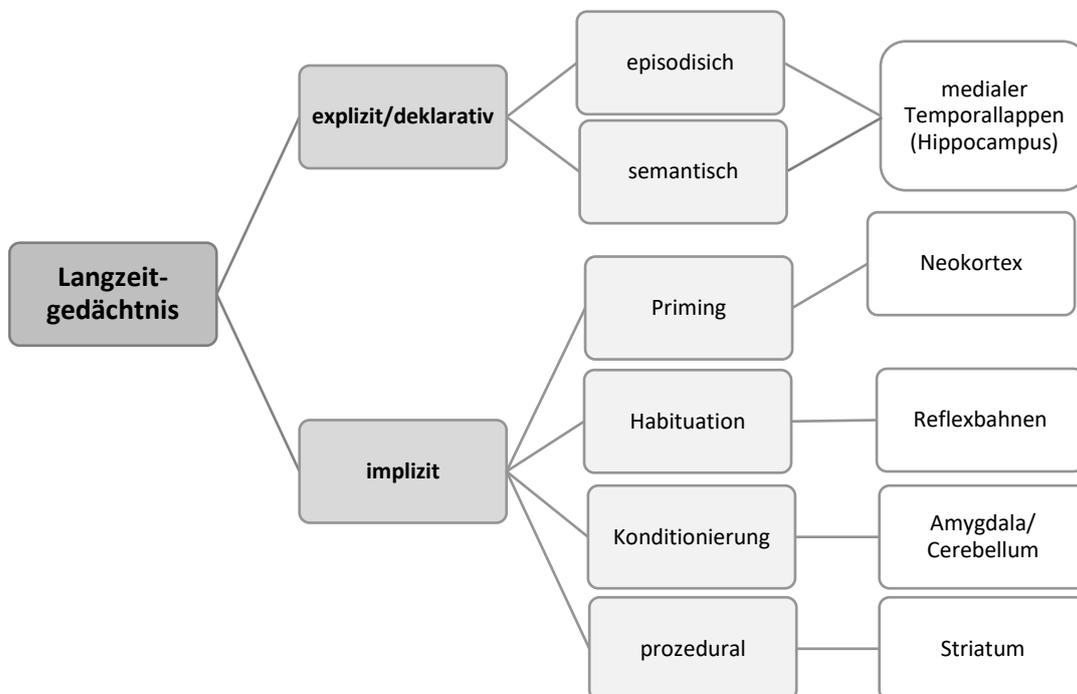


Abbildung 6: Gedächtnisformen

Vereinfachte Übersicht der Formen des Langzeitgedächtnisses mit beteiligten Hirnregionen (eigene Darstellung nach Behrends et al. (2017a)).

1.2.1. Langzeitpotenzierung und -depression

Langzeitpotenzierung und -depression zählen zu den Hauptmechanismen der synaptischen Konsolidierung (Diekelmann und Born 2010). Als *Langzeitpotenzierung* wird der Mechanismus bezeichnet, bei dem eine anhaltende Aktivität einer Synapse zu einer gestärkten Verbindung dieser führt (Behrends et al. 2017a, auch im Folgenden). Hierbei ist das Zusammenspiel zweier Glutamat-Rezeptoren entscheidend, des AMPA- (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid) und des NMDA-Rezeptors (N-Methyl-D-Aspartat). Beide fungieren als Transmembran-Ionenkanäle, die plastizitätsrelevante Reaktionskaskaden in Gehirnzellen auslösen (s. Abbildung 7). Die durch eintreffende Aktionspotentiale evozierte Glutamat-Freisetzung eines präsynaptischen Neurons öffnet postsynaptische AMPA-Kanäle, wohingegen NMDA-Kanäle zunächst durch ein Magnesium-Ion blockiert bleiben. Erst durch zusätzliche Membrandepolarisation, wofür mehrere synchron oder kurzaufeinanderfolgende EPSPs benötigt werden, können die NMDA-Rezeptoren aktiviert werden. Die Magnesiumblockade wird gelöst und Calcium (Ca^{2+}) kann in die Zelle gelangen. Dieser Ca^{2+} -Einstrom aktiviert die Ca^{2+} -Calmodulin-Kinase II, welche einerseits die AMPA-Rezeptoren phosphoryliert und andererseits den Einbau von zusätzlichen AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran induziert. Die entstandene Sensibilitätssteigerung gegenüber Glutamat, bewirkt eine kurzzeitige funktionelle Verstärkung der Synapsentätigkeit. Für eine langfristige Veränderung wird über verschiedene nachgelagerte Botenstoffkaskaden die Proteinkinase A aktiviert, was zum Wachstum der Synapse durch den aktivierten Transkriptionsfaktor CREB (cAMP-Response-Element-Binding-Protein) führt. Zusätzlich wird BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) sezerniert, der als retrograder Botenstoff eine vermehrte präsynaptische Glutamat-Freisetzung bewirkt. Es resultiert eine Vergrößerung der EPSP-Amplitude. Diese Synapsen, die durch wiederholte und simultane Aktivität die Effizienz ihrer Wirkung durch funktionelle und anatomische Stärkung erhöhen, werden nach dem Erstbeschreiber Donald Hebb (1949; in Behrends et al. 2017a) auch als „Hebb-Synapsen“ bezeichnet.

Ein reines Synapsenwachstum würde die Kapazität für neue Informationen vermutlich limitieren, so dass auch die Abschwächung von Synapsen, welche als *Langzeitdepression* bezeichnet wird, einen unverzichtbaren Vorgang darstellt (Purves et al. 2004). Nur durch eine Balance zwischen Stärkung und Schwächung von Synapsen kann eine sinnvolle Gedächtnisbildung ermöglicht werden. Analog zur Langzeitpotenzierung gibt es spezifische über Signalkaskaden vermittelte Mechanismen, die langfristig zu einer Abschwächung der Synapse führen. Hierbei werden metabotrope Glutamatrezeptoren aktiviert, die G-Protein-vermittelt Phospholipase C und Proteinkinase C aktivieren, wodurch AMPA-Rezeptoren aus der postsynaptischen Membran herausgelöst werden (Behrends et al. 2017a). Es resultiert eine geringere Sensibilität gegenüber Glutamat und schließlich eine dauerhafte Reduktion der EPSP-Amplitude (ebd.).

Die Vorgänge der Langzeitpotenzierung und -depression geschehen im Wachzustand und vermutlich nach Reaktivierung der Erinnerung im SWS auch im REM-Schlaf (Diekelmann und Born 2010). Auf die Rolle des Schlafs in Bezug auf das Gedächtnis soll im Folgenden Teil genauer eingegangen werden.

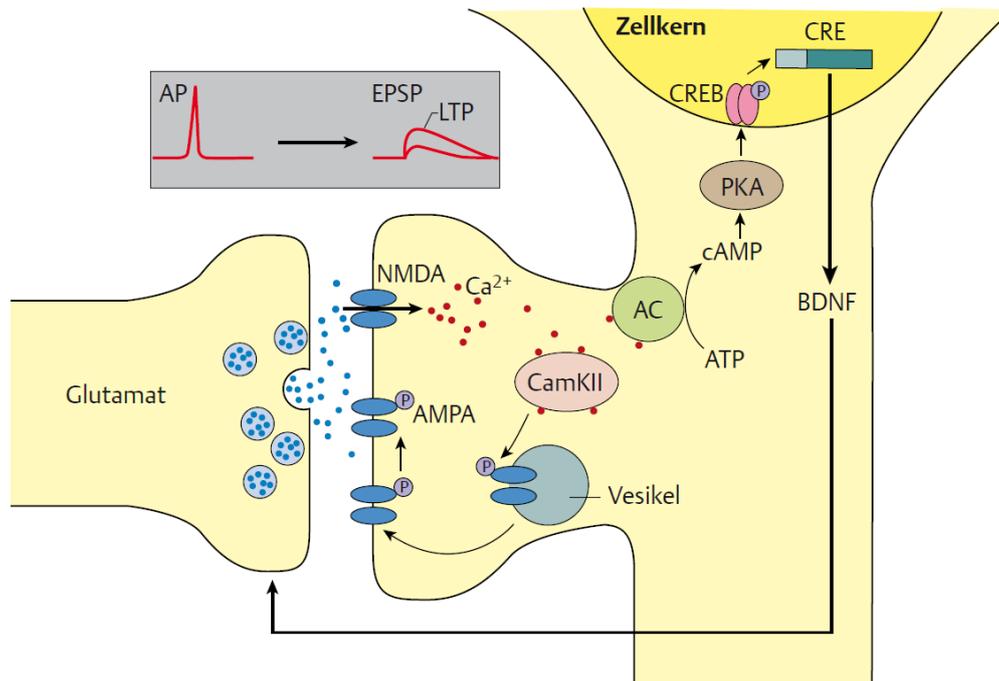


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Langzeitpotenzierung

Bei eintreffendem Aktionspotential (AP) öffnen sich die glutamatergen AMPA und NMDA-Kanäle und es kommt zum Ca^{2+} -Einstrom. Durch Aktivierung von Ca^{2+} -Calmodulin-Kinase II (CamKII) werden AMPA-Kanäle phosphoryliert und der Einbau weiterer AMPA-Kanäle bewirkt. Die aktivierte Proteinkinase A (PKA) stimuliert den Transkriptionsfaktor CREB (cAMP-Response-Element-Binding-Protein), so dass es zum Wachstum der Synapsen kommt. Der retrograde Botenstoff BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) induziert wiederum eine vermehrte präsynaptische Freisetzung von Glutamat. Links oben wird die Auswirkung der Langzeitpotenzierung (LTP) auf die Amplitudengröße der EPSP angezeigt.

(AC = Adenylatzyklase; ATP = Adenosintri-phosphat; cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat; CRE = cAMP-Response-Element) (Behrends et al. 2017b).

1.3. Schlaf und Gedächtnis

Dass Schlaf die Gedächtnisleistung fördert, wurde erstmals 1885 durch Ebbinghaus beschrieben und seither in zahlreichen weiteren Studien belegt (Ebbinghaus 1885, in: Rasch und Born (2013)). Während im Wachzustand die Aufnahme und Enkodierung neuer Informationen geschieht, bietet die verminderte externe Reizdarbietung im Schlaf offenbar optimale Bedingungen für langfristige Konsolidierungsprozesse (ebd.). Zudem werden die gleichen neuronalen Netzwerke für Enkodierung und Konsolidierung verwendet, wodurch

eine zeitliche Separation beider Prozesse zweckmäßig erscheint (Born et al. 2006).

Lange galt die Rolle des Schlafs in Bezug auf die Gedächtniskonsolidierung nur als ein passiver Schutz vor Störfaktoren (Born et al. 2006). In den letzten Jahrzehnten wurde jedoch zunehmend auch eine aktive Aufgabe des Schlafs in Form von Reaktivierung, Stabilisierung und Integration in vorbestehendes Wissen festgestellt (ebd.). So werden nach Lernprozessen beispielsweise eine erhöhte SWA (Molle et al. 2009) und vermehrte Dichte an Schlafspindeln (Gais et al. 2002) beobachtet. Schlaf scheint die neuerlernten Informationen sowohl zu stabilisieren und somit vor Interferenzen zu schützen (Ellenbogen et al. 2006a), als auch zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung zu führen (Plihal und Born 1997). Dem SWS wird hierbei eine besondere Bedeutung für das explizite Gedächtnis, dem REM-Schlaf für das prozedurale Gedächtnis, zugeordnet (ebd.). Auch emotionale Erinnerungen scheinen besonders von REM-Schlaf zu profitieren (Wagner et al. 2001). Betrachtet man die Gedächtnisprozesse in Bezug auf die verschiedenen Schlafstadien, so werden zwei Theorien diskutiert. In der dualen Prozesshypothese (engl. „dual process hypothesis“ (Rasch und Born 2013)) wird, wie oben beschrieben, angenommen, dass im Tiefschlaf das deklarative, Hippocampus-abhängige Gedächtnis gestärkt wird und im REM-Schlaf das nicht-deklarative Gedächtnis (Plihal und Born 1997, 1999). Demgegenüber steht die sequentielle Hypothese, bei der angenommen wird, dass eine optimale Gedächtnisleistung nur durch ein Aufeinanderfolgen von SWS und REM-Schlaf gewährleistet wird (Giuditta et al. 1995). Hierfür sprechen die Erkenntnisse, dass im SWS eine Reaktivierung der Erinnerungen und im REM-Schlaf eine darauffolgende synaptische Konsolidierung stattfindet (Giuditta et al. 1995, Ambrosini und Giuditta 2001).

Schlaf scheint sich positiv auf die Fähigkeit zur Abstraktion, Einsichtsgewinnung und Schlussfolgerung auszuwirken (Rasch und Born 2013). Dies spricht für die Möglichkeit der Interaktion zwischen dem deklarativen und nicht-deklarativen Gedächtnis im Schlaf (ebd.). So erlangten bei Wagner et al. (2004) Probanden nach dem Schlafen häufiger Einsicht in eine versteckte Aufgabenstruktur und auch in weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Schlaf ein explizites

Wissen über Muster einer impliziten Aufgabe wie dem „Serial Reaction Time Task“ förderte (Fischer et al. 2006). Schlaf scheint demnach auch für die qualitative Veränderung von Erinnerungen bedeutend zu sein (Rasch und Born 2013). Jedoch können nicht alle Informationen durch Schlaf gestärkt werden (ebd.). Um einen Informationsüberfluss zu vermeiden, muss eine Art Selektion ablaufen, deren Mechanismen bisher noch größtenteils unbekannt sind (ebd.). Beim expliziten Lernen, wenn den Probanden also bewusst ist, was sie lernen, wurde ein stärkerer Effekt durch Schlaf gegenüber unbewusstem, implizitem Lernen entdeckt (Robertson et al. 2004). Auch eine zusätzliche Motivation in Form von Belohnung bei guter Merkleistung (Fischer und Born 2009) oder durch einen emotionalen Stimulus (Hu et al. 2006) konnte eine verstärkte Gedächtniskonsolidierung bewirken. Es scheinen solche Erinnerungen bevorzugt zu werden, die für individuelle Ziele am relevantesten sind (Rasch und Born 2013). Eine solche Gewichtung wird insbesondere vom Präfrontalkortex vorgenommen (Miller 2000). Die Interaktion des Präfrontalkortexes mit dem Hippocampus erscheint demnach für die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf von großer Bedeutung zu sein (ebd.).

Auch für die Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung werden zwei unterschiedliche Theorien diskutiert: die *Synaptic Homeostasis Hypothesis* (engl. Hypothese der synaptischen Homöostase), welche eine globale Herunterregulierung der synaptischen Plastizität durch die SOs im SWS beschreibt (Tononi und Cirelli 2003) und das Konzept der *aktiven Systemkonsolidierung*, bei der gehirnteilweit koordinierte Reaktivierungen von Erinnerungen im SWS entscheidend sind (Born et al. 2006, Diekelmann und Born 2010). Durch das Herunterregulieren der neu entstandenen synaptischen Verbindungen wird ein verstärktes Signal-Rausch-Verhältnis (engl. signal-to-noise ratio) erzeugt, wodurch schwache Informationen eliminiert und eine gezielte Gedächtnisbildung ermöglicht wird (Tononi und Cirelli 2006).

Die Annahme, dass Gedächtniskonsolidierung auf wiederholte Reaktivierung von Informationen basiert, ist Grundlage dieser Arbeit und soll im Folgenden Abschnitt genauer erläutert werden.

1.3.1. Gedächtnisreaktivierung

Nach der Theorie der aktiven Systemkonsolidierung wird angenommen, dass der Konsolidierungsprozess kein einmaliges Ereignis ist, sondern vielmehr eine Reihe von Reaktivierungen benötigt werden, um eine langfristige Speicherung zu ermöglichen. Erinnerungen werden dabei in einen labilen Status versetzt und müssen erneut stabilisiert („rekonsolidiert“) werden (Nader und Hardt 2009). Hierbei scheint Schlaf essentiell zu sein, denn bei Reaktivierung im wachen Zustand kommt es durch Aktualisierung von Informationen leicht zur Überschreibung des vorherigen Wissens (Mednick et al. 2011).

Pavlidis und Winson (1989) entdeckten in einer Studie mit Ratten, dass die Neuronen im Hippocampus, die während des Kennenlernens einer neuen räumlichen Umgebung aktiv waren, während der darauffolgenden Schlafphase erneut stärker aktiv waren. Später wurde gezeigt, dass sogar die Reihenfolge der Aktivierung einzelner Zellen im Schlaf die Reihenfolge während der Wachaktivität widerspiegelte (Skaggs und McNaughton 1996). Es scheint, als würde im Vergleich zur Aktivität beim Enkodieren (in der Wachphase), ein komprimiertes und beschleunigtes Abbild davon im Schlaf ablaufen (Nadasdy et al. 1999). Die Reaktivierung von neuerlernten Mustern konnte bei Ratten im medialen Frontalkortex, kurz nach einem Sharp Wave-Ripple Event im Hippocampus, gemessen werden (Peyrache et al. 2009). Dies legt nahe, dass eine Reaktivierung im Hippocampus zu einer koordinierten Wiederholung des Neugelerten im Kortex führt (ebd.). Mit der Zeit wurden diese Verläufe auch beim Menschen mithilfe von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) (Hartley et al. 2003), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Maquet 2000) und regionalem zerebralen Blutfluss (rCBF) (Peigneux et al. 2004) nachgewiesen.

Hars et al. (1985) verwendeten erstmals einen Schlüsselreiz, um eine Reaktivierung bereits gelernter Informationen im Schlaf bei Ratten gezielt auszulösen. Hierbei wurde nach den Regeln der klassischen Konditionierung ein leichter Elektroschock am Ohr mit einem starken Elektroschock am Fuß verknüpft. In den darauffolgenden Schlaf- und Ruhephasen (Versuchsgruppen

für die Reaktivierung im SWS, REM und Wachphasen) wurden erneut leichte Elektroschocks am Ohr ausgelöst. Hierbei konnte nur nach Stimulation im REM-Schlaf eine verstärkte Vermeidungsreaktion festgestellt werden. Dies ist vermutlich auf die starke emotionale Komponente (Angst) des Versuchsaufbaus zurückzuführen und passt zu der Annahme, dass das emotionale Gedächtnis in der REM-Schlafphase gefestigt wird (Hars et al. 1985).

Es folgten auch erste Demonstrationen beim Menschen, so zeigten Smith und Weeden (1990) eine Verbesserung des Gelernten bei Studenten durch eine, mittels auditiver Reize (Ticken einer Uhr) hervorgerufene, verstärkte Lernwiederholung im REM-Schlaf. Rasch et al. (2007) konnten eine Hippocampus-abhängige Erinnerungsreaktivierung beim Menschen mithilfe eines verknüpften Geruchsstimulus erstmals der SWS-Phase zuordnen. Es wurde gezeigt, dass die Präsentation eines Geruchs in der Tiefschlafphase, der zuvor mit einer Gedächtnisaufgabe verknüpft worden war, eine Verbesserung in der Abrufleistung in dieser Aufgabe auslöste. Der Geruch wurde mithilfe einer Nasenmaske verabreicht, während die Probanden die Positionen von Objekten auf einem Computerbildschirm lernten. Wurde der Geruch im anschließend SWS erneut gegeben, waren die Probanden beim Abruf der gelernten Positionen besser als wenn sie ohne Geruch geschlafen hatten. Zudem wurden durch Kontrollexperimente konfundierenden Faktoren ausgeschlossen; demnach verbessert Geruch an sich die Lernleistung nicht (Ausschluss mittels nicht-lernassoziierte Geruchsstimulation in SWS) und lernassoziierte Geruchsstimulation im REM-Schlaf sowie im Wachzustand blieben ebenfalls ohne Effekt. In einem weiteren Experiment konnten sie mittels fMRT vermehrt Signale im Hippocampus während des SWS im Vergleich zum wachen Zustand aufzeichnen. Dies deutete auf eine vermehrte Sensibilität des Hippocampus gegenüber reaktivierenden Stimuli in Tiefschlaf hin (ebd.). Bendor und Wilson (2012) gelang es Verbesserungen der Gedächtnisleistung nach externen Stimulationen im NREM-Schlaf eindeutig hippocampaler Reaktivierung zu zuordnen. Hierfür wurden vier Ratten mit Tetroden im Hippocampus versorgt, so dass die neuronalen Erregungsmuster beim Enkodieren, Konsolidieren und

Wiederabrufen einer mit auditiven Reizen konditionierten räumlichen Orientierungsaufgabe registriert werden konnten.

Dass Erinnerungen durch externe Reaktivierung im Tiefschlaf eine verstärkte Stabilität gegenüber Interferenzen aufweisen, zeigten Diekelmann et al. (2011). Sie testeten die Stärke von Erinnerungen, nachdem Probanden in der SWS-Phase und vergleichend in der Wachphase mit lernassoziiertem Geruch stimuliert wurden. Dabei konnte nur nach Reaktivierung im SWS eine ausreichende Stabilität gegenüber Interferenzen erzielt werden. Dies spricht für die Annahme, dass Reaktivierungen im Wachen Erinnerungen in einen labilen Zustand versetzten (Nader und Hardt 2009), während im Tiefschlaf eine Reaktivierung zur Festigung der Gedächtnisses führt (Diekelmann et al. 2011). Diekelmann et al. (2012) erkannten, dass die Effizienz von Konsolidierungsprozessen für das Hippocampus-abhängige Gedächtnis maßgeblich durch die Schlafdauer und insbesondere durch die Zeit im Tiefschlaf bestimmt wird. Sie verglichen die Stabilität der Erinnerungen nach einer Schlafdauer von 90 Minuten, 40 Minuten und 40 Minuten mit externer Reaktivierung und konnten dabei gleiche Erfolge nach 90 Minuten Schlaf und 40 Minuten Schlaf mit Reaktivierung feststellen. Nach nur 40 Minuten Schlaf (ohne externe Stimulation) war kein Unterschied im Vergleich zur wachen Kontrollgruppe festzustellen. Die Schlüsselreizstimulation scheint die „natürlichen“ Konsolidierungsprozesse zu beschleunigen und somit einen Vorteil gegenüber interner Vorgänge zu evozieren.

Weshalb Geruch als Stimulus für eine von außen hervorgerufene Reaktivierung von Gedächtnisinhalten besonders geeignet ist, soll nun im Folgenden erläutert werden.

1.4. Olfaktorisches System

Der Geruchssinn ist für die Nahrungskontrolle, zur Einleitung von Verdauungsabläufen und zur Übermittlung von Sinneseindrücken aus nah und fern wichtig (Behrends et al. 2017a, auch im Folgenden). Geruch ist dabei mit

einer starken emotionalen und hedonistischen Komponente verbunden und kann sowohl die Stimmungslage als auch das Wohlbefinden stark beeinflussen. Die Geruchswahrnehmung erfolgt primär über den Nervus olfactorius (N. olfactorius). Zusätzlich detektiert der N. trigeminus stechende und beißende Gerüche und auch die Geschmacksknospen der Zunge tragen zum Geruchsempfinden bei.

Das eigentliche Riechepithel (Regio olfactoria), mit 10-30 Millionen Riechzellen, Stützzellen und Basalzellen, befindet sich im oberen Teil der Nasenhöhle. Die Riechzellen sind primäre Sinneszellen, so dass ihre Reize direkt an den Bulbus olfactorius (Riechkolben) im Gehirn weitergeleitet werden. Durch ihren bipolaren Aufbau befinden sich die als Sensoren dienenden Zilien an den apikalen Dendriten, während sich die Axone basal zum N. olfactorius vereinen (s. Abbildung 8).

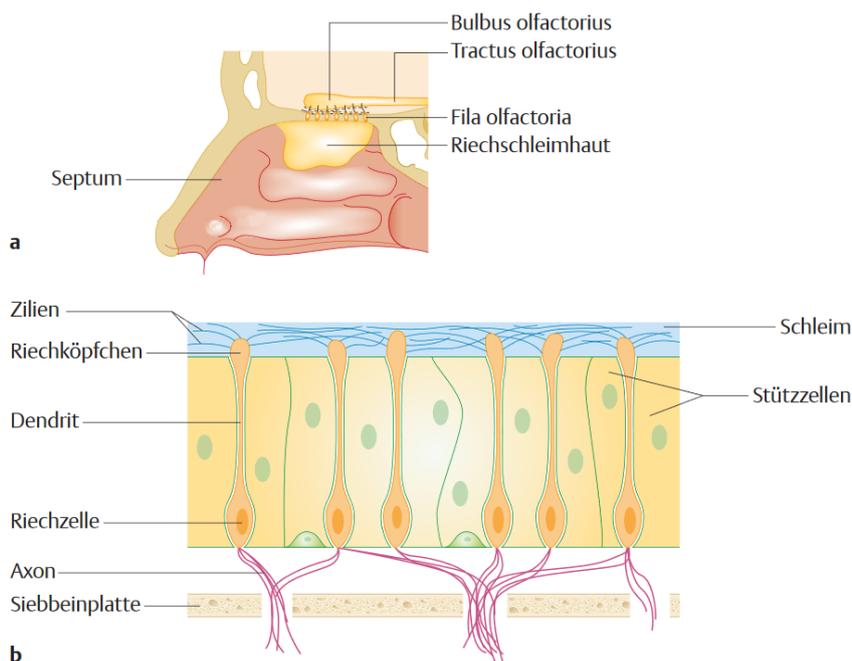


Abbildung 8: Lage und Aufbau der Regio olfactoria

a) zeigt die Lage des Riechepithels und des Bulbus olfactorius (Riechkolben), b) zeigt den Aufbau der Regio olfactoria mit den Riechzellen, den Stützzellen und den Basalzellen. Die Dendriten der bipolaren Riechzellen nehmen apikal über die Zilien Reize wahr und basal bündeln sich ihre Axone zum N. olfactorius (nach Behrends et al. 2017b).

Duftstoffe lösen dabei in den Riechsinneszellen eine Transduktionskaskade aus. Durch die Bindung an die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren wird die Synthese von cAMP eingeleitet und CNG-Kanäle (cyclic nucleotide-gated channels) werden aktiviert. Der resultierende Ca^{2+} -Einstrom aktiviert daraufhin die Ca^{2+} -abhängigen Chloridkanäle; es kommt zur Depolarisation und Entstehung eines Aktionspotentials. Beim Menschen werden ca. 400 Rezeptortypen exprimiert (Gilad und Lancet 2003), wobei eine Riechzelle meist nur einen Rezeptortyp trägt. Die Rezeptoren sind dabei unvollkommen spezifisch, d.h. sie können durch mehrere Duftstoffe unterschiedlich stark gereizt werden (Behrends et al. 2017a). Da ein Geruch aus mehreren Duftstoffen besteht, trägt das Reizschema der Rezeptoren maßgeblich zur Geruchsdifferenzierung im Bulbus olfactorius bei (ebd.). Die ankommenden Axone gleicher Rezeptortypen werden im Bulbus konvergent auf einen Glomerulus verschaltet (Mombaerts et al. 1996) und durch inhibitorische Neuronen und Efferenzen aus anderen Hirnarealen moduliert (Behrends et al. 2017a). Die zeitlichen und räumlichen Aktivitätsmuster der Glomeruli scheinen dabei eine große Rolle für das Kodieren von Gerüchen zu spielen (Kauer und White 2001). Im Anschluss werden die Informationen über den Traktus olfactorius an den olfaktorischen Kortex (u.a. piriformer und orbitofrontaler Kortex), den Hypothalamus und das limbische System (Amygdala) weitergeleitet (Zelano und Sobel 2005). Diese direkte Verbindung zum limbischen System und dem Hypothalamus ermöglicht eine besondere Verbindung mit Lernprozessen (Birbaumer und Schmidt 2010). So können nach einmaliger Geruchsexposition, diese oft lange danach mit einem Ereignis verbunden werden (ebd.). Dies wird z.B. bei Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung deutlich, die einen bestimmten Geruch (z.B. Blut, Benzin) mit dem traumatischen Ereignis verbinden und dieser Geruch noch Jahre später Erinnerungen oder Flashbacks auslösen kann (Daniels und Vermetten 2016). Dass Emotionen die Bildung von Geruchsassoziierten Erinnerungen maßgeblich mitbeeinflusst und die Assoziation stärkt, zeigte Herz (1997). Hierzu wurde eine Gruppe an Probanden in eine ängstliche Stimmung versetzt und eine andere Gruppe blieb in neutraler Stimmung. Daraufhin wurde im Dasein eines Raumdufts Wörter erlernen. Bei der Abfrage wurde der Geruch

erneut dargeboten und diejenigen, die zuvor unter ängstlicher Stimmung lernten zeigten eine deutlich bessere Erinnerungsleistung.

Geruch scheint demnach ein guter Trigger für von außen hervorgerufene Reaktivierung von Gedächtnisinhalten zu sein, da er im hohen Maße mit Erinnerungen verknüpft wird (Parker et al. 2001). Außerdem konnten Carskadon und Herz (2004) zeigen, dass Geruch im Vergleich zu anderen Reizen (z.B. Geräuschen) keinen Einfluss auf die Kontinuität des Schlafs hat und sich somit optimal zur nächtlichen Stimulation eignet.

1.5. Studienziel und Hypothese

Schlaf wird eine essentielle Rolle bei der Gedächtnisbildung zugeschrieben (s. Abschnitt 1.3). Dabei scheint nicht nur seine passive Rolle durch das Abschirmen vor Interferenzen (Ellenbogen et al. 2006b), sondern insbesondere der aktive Prozess der Gedächtniskonsolidierung durch Reaktivierung von Erinnerungen (Rasch und Born 2007) entscheidend zu sein. Dem Tiefschlaf kann hierbei eine besondere Bedeutung für das Hippocampus-abhängige deklarative Gedächtnis zugeordnet werden. Mittels lernassoziierter Reizstimulation kann eine Reaktivierung von neu gelernten Informationen im Schlaf initiiert werden, wodurch der natürliche Vorgang der Gedächtniskonsolidierung beschleunigt abzulaufen scheint (Diekelmann et al. 2012). Diese Erkenntnis kann zur Erforschung der neuronalen Vorgänge, welche der Gedächtnisstabilisierung zugrunde liegen, genutzt werden. Es gibt mehrere Studien, die mit lernassoziertem Geruch eine gezielte Reaktivierung von deklarativen Informationen hervorgerufen und dadurch die Gedächtnisleistung beeinflusst haben (s. z.B. Rasch et al. 2007, Diekelmann et al. 2011, Diekelmann et al. 2012).

In dieser Studie wurde im Vergleich zu den vorherigen Studien eine neu entwickelte Methode zur Erhebung von hochaufgelösten und -qualitativen EEG-Daten verwendet und zudem die experimentelle Geruchsmanipulation präziser kontrolliert. In bisherigen Studien am Menschen konnten nur bedingt Aussagen

über die der Gedächtniskonsolidierung zugrundeliegenden neuronalen Abläufe getroffen werden. Dies kommt einerseits durch eine relativ geringe räumliche Auflösung des Standard-EEGs (Birbaumer und Schmidt 2010) und andererseits durch eine mangelhafte zeitliche Auflösung von Techniken wie der Magnetresonanztomographie (MRT) (Rasch und Born 2013). Daher wurde in dieser Studie eine neue Methode verwendet bei der mithilfe von Infrarot-Technik (s. Abschnitt 2.2.4) eine MRT-basierte Anatomieübersichtsaufnahme mit der exakten Lage von 128 Elektroden verknüpft wurde. Dadurch soll ein tieferer Einblick in die neuronalen Geschehnisse während des Lernvorgangs und der darauffolgenden Reaktivierung im Schlaf gewährleistet werden. Außerdem wurde bei der Verwendung von Geruch als Reaktivierungsreiz diesmal ein lernassoziierter Geruch mit einem anderen, zwar bekannten, aber nicht mit einer Lernaufgabe verknüpften Geruch verglichen um mögliche konfundierende Einflüsse auf die Interpretation der neuronalen Signale zu minimieren.

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, welche Auswirkungen die veränderte Methodik auf die behavioralen Daten der Studie hatte. Dabei kann aufgrund der bereits existierenden Studien (s. oben) vermutet werden, dass durch lernassoziierte Geruchsstimulation im Tiefschlaf eine Reaktivierung ausgelöst wird und diese zu einer signifikanten Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung gegenüber einer Geruchsstimulation ohne Lernassoziation führt.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Für die Studie wurden 24 Probanden (11 Männer und 13 Frauen) im Alter von 19 bis 25 Jahren ($22,17 \pm 0,41$ Jahre; Mittelwert \pm Standardfehler (engl. „standard error of the mean“ (SEM)) getestet. Alle Probanden gaben an, zum Zeitpunkt der Studie Nichtraucher zu sein, keine regelmäßigen Medikamente einzunehmen und sowohl körperlich als auch psychisch gesund zu sein. In den vier Wochen vor Beginn der Studienteilnahme wurden sowohl die Kriterien eines normalen Schlaf-Wach-Rhythmus (zu Bett gegen 22-1 Uhr und aufstehen zwischen 6-9 Uhr) als auch der Verzicht auf Schichtarbeit eingehalten. Außerdem mussten frühere Schlafstudien mindestens drei Monate zurückliegen. Alle Angaben wurden besprochen und schriftlich festgehalten. An den Experimenttagen waren Mittagschlaf, Alkohol, exzessiver Sport oder außerordentlicher Stress sowie Koffein nach 14 Uhr untersagt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Zu Beginn wurden alle Probanden ausführlich aufgeklärt und willigten schriftlich ein, an der Studie teilzunehmen. Jeder Proband erhielt zudem eine Aufwandsentschädigung von bis zu 170 Euro. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und der Universitätsklinik Tübingen (Projekt-Nummer: 072/2015BO2) genehmigt. Insgesamt haben 52 Probanden an der Studie teilgenommen, wobei Gründe für das Ausschließen von Probanden ($n = 28$) waren: Zu wenig Tiefschlaf ($n = 14$; Kriterien s. Abschnitt 2.2.3), Abbruch des Experiments aus persönlichen oder zeitlichen Gründen nach dem MRT ($n = 4$), schlaflose Eingewöhnungsnacht ($n = 3$), Krankheit ($n = 3$), zu geringe Lernleistung (mindestens 60 % korrekt wiedergegebene Positionen) in der Lernaufgabe nach 5 Wiederholungen ($n = 2$), Überziehen der maximalen Einschlafzeit von 60 Minuten ($n = 1$), technische Probleme ($n = 1$).

2.2. Studiendesign und -ablauf

Im Studienverlauf verbrachten die Probanden drei Nächte im Schlaflabor, d.h. eine Eingewöhnungsnacht und zwei Experimentalnächte, und nahmen darüber hinaus an einer Magnetresonanztomographie-Sitzung (MRT-Sitzung) teil.

2.2.1. Eingewöhnungsnacht

In der Eingewöhnungsnacht sollten die Probanden die Räumlichkeiten und die Experimentstruktur kennenlernen. Hierfür schliefen sie unter Experimentbedingungen mit EEG-Kappe und Geruchsmaske, jedoch ohne Geruchsstimulation. Zwischen der Eingewöhnungsnacht und der ersten Experimentalnacht lagen mindestens eine Nacht und maximal 14 Tage.

2.2.2. MRT

Die Magnetresonanztomographie beruht auf der unterschiedlichen Zusammensetzung verschiedener Gewebsarten im Hinblick auf die Wasserstoffatome. Die Protonen im Kern dieser Wasserstoffteilchen haben eine quantenmechanische Eigenschaft, den Spin, der intuitiv einem Drehimpuls mit einer Drehachse nahekommt. Die Drehachse des Spins richtet sich in einem starken, statischen Magnetfeld in Richtung oder entgegen der Magnetfeldlinien aus. Mit einem Wechsellmagnetfeld, das mit der charakteristischen Rotationsfrequenz von Wasserstoffatomen (der Larmor-Frequenz) wechselt, kann diese Ausrichtung nun verändert werden. Die Relaxationszeit entspricht dann der Zeit, die für das Zurückdrehen der Rotationsachsen der Protonen von der Feldachse des Wechsellmagneten zum statischen Magnetfeld benötigt wird. Diese Zeit wird über eine Spule gemessen, ist für jeden Gewebstypen spezifisch und ermöglicht somit eine gute Differenzierung (Birbaumer und Schmidt 2010). Mithilfe dieser MRT-Technik wurde vor der ersten Experimentalnacht von jedem Probanden eine anatomische Übersichtsaufnahme von Gehirn und Schädel erstellt. Hierfür wurde ein MAGNETOM Prisma^{fit}-Scanner (Siemens Healthcare

GmbH, Erlangen, Deutschland), eine 20-Kanal Kopfspule und MPRAGE-GRAPPA-Sequenz (176 Schichten; Voxelgröße: 1,0 x 1,0 x 1,0 mm³; Sichtfeld (engl. field of view (FoV/read)) = 256 mm; Repetitionszeit (engl. repetition time (TR)) = 2,3 s; Echozeit (engl. echo time (TE)) = 4,18 ms; Inversionszeit (engl. Inversion time (TI)) = 900ms) verwendet. Die Probanden wurden hierfür erneut ausführlich mündlich und schriftlich über Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt. Es wurde explizit nach Metall am oder im Körper gefragt und darauf geachtet, dass alle Probanden dies verneinten.

2.2.3. Experimentalnächte

Nachdem die Probanden sowohl Eingewöhnungsnacht als auch MRT-Aufnahme absolviert hatten, folgten die zwei Experimentalnächte. Diese lagen mindestens 14 und maximal 28 Tage auseinander. Alle Probanden durchliefen die beiden Bedingungen der Geruchsstimulation: In einer Nacht mit lern-assoziiertem Geruch (Bedingung A) und in der anderen mit nicht-lernassoziiertem Geruch (Bedingung NA; Experimentablauf s. Abbildung 9). Die Zuteilung zu den Gruppen verlief randomisiert und nach dem Doppelblindverfahren.

Die Studie begann um 19:30 Uhr mit einer Geruchgewöhnungsphase in einem separaten Raum und Gebäude. Hierbei bekamen die Probanden eine Reaktions- und Aufmerksamkeitsaufgabe (Random Reaction Time Task (RRTT)) ohne deklarativer Lernkomponente gestellt, wobei einer der Gerüche (der nicht mit der deklarativen Lernaufgabe zu assoziierende Geruch) präsentiert wurde (s. Abschnitt 2.2.6). Bei der Aufgabe mussten die Probanden so schnell und so richtig wie möglich die angezeigte Tastenkombination auf der Computertastatur nachmachen. Vor und nach dem RRTT wurde jeweils ein Geruchererkennungstest durchgeführt. Dabei musste von den Probanden in zehn Durchgängen angegeben werden, ob jeweils ein Geruch appliziert wurde oder nicht. Hierbei wurde erneut mit dem nicht-zu-assoziierenden Geruch stimuliert.

Gegen 20:15 Uhr wurde in anderen Räumlichkeiten die EEG-Haube aufgesetzt und mit Hilfe der MRT-Anatomieaufnahme und mit einer optischen,

dreidimensionalen Lokalisierungstechnik der Kopf vermessen und die dazu relative Lage der Elektroden festgehalten (s. Abschnitt 2.2.4). In der zweiten Nacht wurden alle Elektroden erneut in ihre Position der ersten Nacht gebracht, um eine optimale Vergleichbarkeit der Aufnahmen zu gewährleisten. Anschließend erfolgte die Befüllung der Elektroden mit einer leitfähigen Elektrodenpaste (Elefix, Nihon Kohden, Tokyo, Japan).

Um ca. 22:30 Uhr begann der eigentliche Aufgabenteil in den Räumen des Schlafinstituts. Zu Beginn wurde eine Resting State-Messung durchgeführt, bei der die Probanden für 10 Minuten ruhig im Bett lagen (s. Abschnitt 2.2.9). Diese Messung erfolgte im Verlauf der Nacht insgesamt dreimal: vor und nach dem Lernen sowie nach der endgültigen Abfrage der Lernaufgabe. Daraufhin wurden Schläfrigkeit und Befindlichkeit der Probanden mithilfe eines Vigilanztests und Fragebögen erfasst (s. Abschnitt 2.2.8). Anschließend wurde die eigentliche Lernaufgabe in Form einer zweidimensionalen Objekt-Lokalisierungsaufgabe durchgeführt (s. Abschnitt 2.2.5). Währenddessen wurde über eine Geruchsmaske der zu assoziierende Geruch präsentiert. Um diesen Geruch zusätzlich mit dem soeben Gelernten zu verknüpfen, wiederholten die Probanden den Geruchererkennungstest (s.o.) vor und nach der Lernaufgabe, diesmal jedoch mit dem lernassoziierten Geruch.

Die Probanden gingen gegen 23:30 Uhr zu Bett. Je nach Bedingung wurde nun in den Tiefschlafphasen (S3/S4) mit dem lernassoziierten oder nicht-lernassoziierten Geruch stimuliert. Dabei wurde alle 30 Sekunden zwischen Stimulus und Pause gewechselt, um einer Habituation der Geruchsrezeptoren vorzubeugen. Die Stimulation wurde bei Anzeichen von Aufwachen bzw. dem Verlassen der Tiefschlafphase sofort unterbrochen. Nach maximal 100 Minuten Schlaf (maximal 40 Minuten SWS bzw. 80 Stimulationen) wurden die Probanden wieder geweckt. Bis zum Einschlafen durften höchstens 60 Minuten vergehen, gleichzeitig mussten mindestens 35 Minuten Gesamtschlafzeit (20 Minuten SWS bzw. 40 Stimulationen) erreicht worden sein.

Nach dem Aufwachen wurde während eines 30 - minütigen Pause-Intervalls ein Film gezeigt, bevor die Probanden die Interferenzaufgabe (ohne Geruch) lernten.

Daraufhin folgte erneut ein 45 - minutiges Pause-Intervall mit Film, bevor die Lern- und Interferenzaufgaben abgefragt wurden. Das Experiment endete zwischen 2 - 4 Uhr nachts. Die Probanden schliefen die restlichen Stunden ohne EEG-Überwachung und ohne weitere Tests.

Die Hirnaktivität wurde während der Lernaufgabe, der Resting State-Messungen und der Schlafperiode aufgezeichnet.

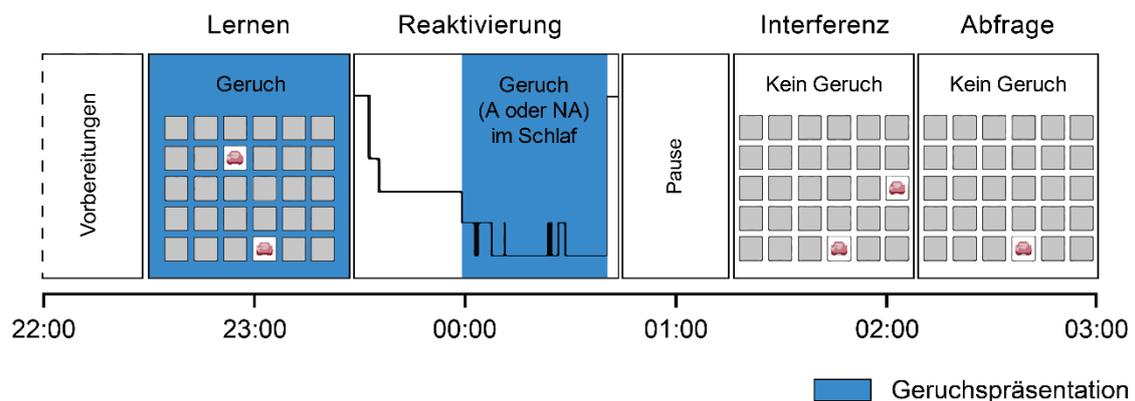


Abbildung 9: Experimentdesign

Nach der Vorbereitungsphase wurde eine zweidimensionale Objekt-Lokalisationsaufgabe unter Geruchsdarbietung gelernt. In der darauffolgenden Schlafphase wurde im Tiefschlaf (S3/4) erneut mit Geruch stimuliert (Bedingung A: lernassoziierten Geruch; Bedingung NA: nicht-lernassoziierten Geruch). Dem anschließenden Pause-Intervall folgte das Erlernen einer Interferenzaufgabe und eine abschließende Abfrage ohne weitere Geruchspräsentation (eigene Darstellung).

2.2.4. Elektrodenlokalisierung

Um eine genaue Lokalisierung der Elektroden zu gewährleisten, wurden die zuvor erhobenen MRT-Daten mit der Lage der Elektroden verknüpft. Dies erlaubt es, aus der zweidimensionalen EEG-Ableitung eine dreidimensionale Übersicht über die Hirnaktivität zu berechnen und sie anatomischen Hirnarealen zuzuweisen. Hierfür wurde eine optische Lokalisierungstechnik verwendet (Localite TMS Navigator, Localite GmbH, Sankt Augustin, Deutschland). Diese kann mithilfe von Infrarotkameras die Lage eines Pointers zu einem Fixpunkt im dreidimensionalen Raum bestimmen. Jeder Proband bekam eine auf sein Gebiss

angepasste Mundschiene, an der drei reflektierende Fixpunkte befestigt wurden. Durch die Mundschiene wurde ein nicht-invasiver stabiler Referenzpunkt am Kopf des Probanden geschaffen, der sich über die Dauer des Experiments nicht verändert. Mit dem Pointer konnte nun jede Elektordenposition im Verhältnis zum Fixpunkt bestimmt werden und somit eine hohe Genauigkeit der Elektrodenlage zwischen den beiden Experimentalnächten gewährleistet werden. Die exakte Ortung der Elektroden auf Basis der MRT-Daten ermöglicht rückschließend jede Hirnaktivität den individuellen anatomischen Verhältnissen zuzuordnen.

2.2.5. Lernaufgabe

Die Probanden lernten eine zweidimensionale Objekt-Lokalisierungsaufgabe, die einem „Memory-Spiel“ gleicht. Es musste die Lokalisation verschiedener Bilderpaare erinnert werden, wodurch das visuelle räumliche Merkvermögen getestet wurde (vergleichbare Aufgabenstellungen bei: Rasch et al. 2007, Diekelmann et al. 2012, Klinzing et al. 2016). Verwendet wurden 15 Bilderpaare d.h. insgesamt 30 Karten, welche bunte Alltagsmotive, wie Tiere oder Autos, zeigten (Anordnung 5 x 6 Karten). In den beiden Experimentalnächten wurden unterschiedliche Bildermotive und -positionen verwendet.

In der Phase des Lernens wurden in zwei Durchgängen alle 15 Bilderpaare hintereinander, auf einem Computerbildschirm gezeigt. Zunächst wurde nur die erste Karte eines Paares für eine Sekunde und dann die passende zweite Karte für weitere drei Sekunden aufgedeckt. Danach wurden beide Karten wieder zugedeckt und für drei Sekunden waren nur die grauen Rückseiten aller Karten sichtbar und anschließend ging es mit dem nächsten Bilderpaar weiter. Während der Lernphase wurden die Probanden dazu angehalten, sich die Lage so vieler Karten wie möglich zu merken. Im direkten Anschluss an die Lernphase folgte die erste Abfrage. Hierbei wurde nur noch die erste Karte des Paares gezeigt und die Probanden mussten selbst mit der Computermaus die dazu passende zweite Karte anklicken. Es gab eine direkte Rückmeldung, ob die ausgewählte Karte richtig (grünes Häkchen) oder falsch (rotes Kreuz) war. Unabhängig von der Richtigkeit der angeklickten Karte, wurde erneut die richtige Karte für zwei

Sekunden gezeigt. So hatten die Probanden nochmals die Möglichkeit, sich die genaue Lokalisation einzuprägen. Am Ende der Abfrage wurde den Probanden ihre Leistung in Prozent angezeigt. Die Abfrage wurde so lange wiederholt, bis das Kriterium von mindestens 60 % Richtigen erreicht wurde (maximal fünf Durchgänge). Während der gesamten Lernphase wurde, solange ein Bild aufgedeckt vorlag, mit dem zu assoziierenden Geruch stimuliert.

Die Interferenz-Aufgabe sollte die Stabilität der Erinnerung an die Lernaufgabe testen, weshalb der gleiche Memoryaufbau mit denselben 15 Bildpaaren verwendet wurde. Diesmal wurde jedoch die Lage der zweiten Karte eines Paares nach dem Interferenz-Schema A-B, A-C verändert (A, B, C entsprechen räumlichen Lokalisationen). So lag die erste Karte jedes Bildpaares am identischen, die zweite Karte hingegen an einem anderen Ort. Wieder hatten die Probanden zwei Lerndurchgänge, aber diesmal folgte dem Lernen nur eine direkte Abfragerunde (unabhängig der erbrachten Leistung). Es wurde erneut Feedback über die Richtigkeit der ausgewählten Karte (Häkchen bzw. Kreuz) erteilt und ebenfalls die richtige Karte für weiteres Einprägen angezeigt. Am Ende wurde wieder die erreichte Leistung in Prozent mitgeteilt. Während des Interferenz-Memorys trugen die Probanden zwar die Geruchsmaske, ein Geruch wurde jedoch nicht appliziert.

Die abschließende Abfrage der Merkleistung nach dem Schlafen (sowohl der Lern- als auch der Interferenzaufgabe) bestand nur noch aus einer einzigen Abfragerunde (Abschlussabfrage). Hierbei wurden den Probanden wieder nur die erste Karte des Bilderpaares gezeigt und sie mussten die zweite Karte mit der Computermouse anklicken; es gab jedoch kein direktes Feedback mehr. Am Ende wurde lediglich die erreichte Prozentzahl angezeigt.

2.2.6. RRTT

Bei dem „Random Reaction Time Task“ handelt es sich um einen Reaktions- und Aufmerksamkeitstest, bei dem schnellstmöglich die angezeigte Taste gedrückt werden muss. Der Test ähnelt dem klassischen „Serial Reaction Time Task“,

jedoch ohne Musterwiederholungen, d.h. die Reihenfolge der zu drückenden Tasten war zufällig (engl. random). Es wurde auf dem Computermonitor eine Art Klaviertastatur mit vier Tasten angezeigt, die abwechselnd schwarz wurden. Die Probanden legten die vier Finger der führenden Hand (Daumen ausgeschlossen) auf die passenden Tasten der Computertastatur und waren aufgefordert, so schnell und so richtig wie möglich die angezeigte Taste drücken. Bei fehlerhaftem Drücken wurde den Probanden ein Feedback in Form von Rot aufleuchtenden Tasten gegeben. Der Test dauerte zweimal fünf Minuten, mit einer kurzen Pause selbstgewählter Länge. Während des gesamten Tests wurde alle sechs Tastendrucke mit dem nicht-lernassoziierten Geruch stimuliert. Es gab keine lernbaren Sequenzen in den Tastenabfolgen. Das Ziel des RRTT war lediglich die Bekanntmachung der Probanden mit dem nicht-lernassoziierten Geruch, um bei der nächtlichen Stimulation keinen Störfaktor durch einen unbekanntem Reiz zu provozieren.

2.2.7. Gerucherkennungstest

Ein Gerucherkennungstest wurde vor und nach dem RRTT sowie vor und nach der Lernaufgabe durchgeführt. Hierbei mussten die Probanden in zehn Durchgängen jeweils unterscheiden, ob sie einen Geruch wahrnahmen oder nicht. Anschließend sollte der Geruch in den Kategorien ‚angenehm‘, ‚intensiv‘, ‚anregend‘, ‚stechend‘ und ‚bekannt‘ bewertet werden (Skala von 0 „trifft nicht zu“ zu 9 „trifft voll zu“).

2.2.8. Kontrollvariablen

Um einen Eindruck über die Müdigkeit und Befindlichkeit der Probanden zu bekommen, wurden ein Vigilanztest und Fragebögen vor der Lernaufgabe, vor dem Schlafengehen, nach der Interferenzaufgabe und nach der Abschlussabfrage durchgeführt. Hierbei wurde der Fragebogen des „Stanford Sleepiness Score“ (SSS; 7-Punkte Skala von 1, „Ich fühle mich aktiv, vital, aufmerksam und hellwach“, zu 7, „Ich kann nicht länger gegen den Schlaf

ankämpfen, werde bald einschlafen; habe traumähnliche Gedanken“) und ein Fragebogen zur Befindlichkeit (5-Punkte Skala, von 1 „gar nicht“ bis 5 „sehr“, zu den Stichworten: ‚aktiviert‘, ‚angespannt‘, ‚müde‘, ‚motiviert‘, ‚konzentriert‘) verwendet. Bei dem Vigilanztest handelte es sich um einen computerbasierten Test, bei dem in Intervallen von zwei bis zehn Sekunden ein roter Punkt rechts oder links auf dem Bildschirm erschien. Die Probanden wurden gebeten, so schnell und richtig wie möglich über einen Tastendruck die Seite des Punkts anzugeben. Es wurden innerhalb von ca. fünf Minuten 40 Durchgänge absolviert. Die durchschnittliche Reaktionszeit dieser Durchgänge dient der objektiven Beurteilung der Vigilanz.

2.2.9. Resting State-Messung

Vor und nach dem Lernen und nach der Abschlussabfrage wurde eine Resting State-Messung im Ruhezustand durchgeführt. Hierbei wurden die Probanden dazu angehalten, ruhig auf dem Rücken im Bett zu liegen und die Augen geschlossen zu halten. Sie sollten sich für 10 Minuten nicht bewegen, an nichts Bestimmtes denken und nicht einschlafen. Durch diese Messung mit kleinstmöglicher Interferenz sollte eine Analyse der Hirnaktivität zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten im Verlauf der Experimentalnacht ermöglicht werden.

2.2.10. Gerüche

Es wurden zwei Gerüche verwendet, von denen in beiden Nächten jeweils der gleiche Geruch entweder mit der Lernaufgabe oder mit einer Aufgabe ohne Lernkomponente (RRTT) assoziiert wurde. In jeder Nacht wurde dann entweder mit dem einen oder dem anderen Geruch stimuliert, so dass die einzige systematisch variierte Komponente die Lernassoziiierung des Geruchs war. Bei den Gerüchen (vgl. Rihm et al. 2014) handelte es sich um 120 µl Citral (mit dem Geruch nach Zitronenbonbons) und 60 µl Isobutyraldehyde (einem künstlichen Geruch, am ehesten nach Apfel, Birne oder Ananas), die in 10 ml Öl (1,2-

Propanediol) gelöst wurden (alle drei Produkte von Sigma-Aldrich, St. Louis, Vereinigte Staaten). Die Assoziierung der Gerüche wurde den Probanden pseudorandomisiert und nach dem Doppelblindverfahren zugeteilt. Die Geruchsstimulierung erfolgte mithilfe einer Nasenmaske (ComfortGel Blue, Philips Respironics Inc., Murrysville, Vereinigte Staaten) und eines Pumpsystems (Eigenbau), welches computergesteuert die Gerüche präsentieren konnte.

2.3. EEG-Aufzeichnung

Die EEG-Ableitung wurde mit einem 128-Elektroden High-Density-EEG (Electrical Geodesics Inc., Eugene, Vereinigte Staaten) mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgenommen und mit einer Referenzableitung gegenüber der Mastoiden-Referenz (Mittelwert aus beiden Mastoiden) registriert. Zudem wurde ein Elektromyogramm (EMG) und ein Elektrookulogramm (EOG) mit einer bipolaren Ableitung abgeleitet. Für die Polysomnographieauswertung wurden C3 und C4 (nach dem Internationalen 10-20 System, gefiltert zwischen 0,3 und 35 Hz und mit verringerter Abtastrate von 200 Hz), sowie das EMG und EOG verwendet. Nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) wurde zwischen dem Stadium Wach, den Schlafstadien 1, 2, 3, 4 (S3 + S4 entspricht SWS) und dem REM-Schlaf unterschieden (s. Abschnitt 1.1.3).

2.4. Statistik

Für die Analyse der Schlaf- und Lerndaten wurden t-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Zur Auswertung der Kontrollvariablen (Vigilanztest, Stanford Sleepiness Scale, Befindlichkeitsfragebogen) wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measurements ANOVA) und zwei Faktoren (Bedingung/Testzeitpunkt) durchgeführt. Dabei wurde nach Bonferroni korrigiert. In Fällen, in denen eine Verletzung der Sphärizitätsannahme vorlag, wurde nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Bei nicht normalverteilten Daten (Zeit in S1, S2, W, TST; Lernleistung A und NA;

Interferenzleistung A) wurden nicht-parametrische Tests (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) verwendet, welche jedoch in keinem Fall gegenüber den parametrischen Tests eine Änderung des Signifikanzniveaus ergaben. Im Folgenden werden die Ergebnisse der parametrischen Tests berichtet und bei Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ausdrücklich darauf hingewiesen. Die Effektstärke wird mittels Cohens d für t-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und mittels partielles Eta-Quadrat (η_p^2) bei der Varianzanalyse mit Messwiederholungen angegeben. Das angewandte Signifikanzniveau liegt bei $p = 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1. Gedächtnisleistung

Um die erbrachte Leistung in der Lernaufgabe in beiden Nächten vergleichen zu können, wurde die Anzahl der richtig abgerufenen Kartenpositionen während der Abschlussabfrage (2. Abfrage) ins prozentuale Verhältnis zum erreichten Wert der Abfrage im direkten Anschluss ans Lernen gesetzt (1. Abfrage; s. Abbildung 10 und Tabelle 2). In der lernassoziierten Nacht erreichten die Probanden $73,89 \pm 4,56$ %, in der nicht-lernassoziierten Nacht $76,62 \pm 4,55$ %. Entgegen der Hypothese ist der Unterschied dieser beiden Mittelwerte statistisch nicht signifikant ($t = -0,45$; $p = 0,660$ $d = -0,09$).

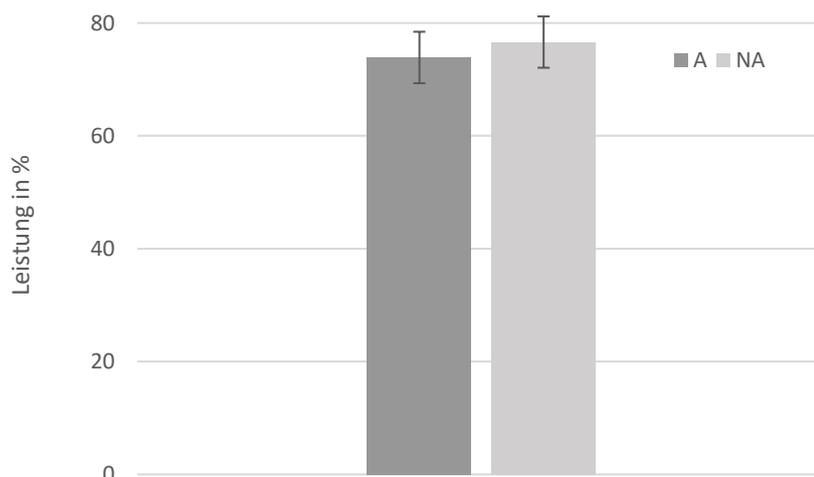


Abbildung 10: Gedächtnisleistung im Vergleich

Vergleich der Leistung bei der 2. Abfrage der Lernaufgabe in Prozent der erbrachten Leistung beim Lernen (1. Abfrage) der lernassoziierten (A) und der nicht-lernassoziierten Nacht (NA) (Mittelwerte \pm SEM in %).

Eine positive Korrelation konnte in der nicht-lernassoziierten Nacht zwischen der Zeit im SWS und der erbrachten Leistung in der Lernaufgabe festgestellt werden ($r(22) = 0,459$; $p = 0,024$). Jedoch auch unter Berücksichtigung des SWS als Kovariate kann beim Vergleich der Gedächtnisleistung der lernassoziierten und

nicht-lernassoziierten Nacht kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($F(1; 22) = 0,47$; $p = 0,50$; $\eta_p^2 = 0,02$). Außerdem konnte ein Trend hin zu einer negativen Korrelation im Bezug auf die Zeit im Wachzustand in der nicht-lernassoziierten Nacht gesehen werden ($r(22) = -0,403$; $p = 0,051$). In keiner der beiden Nächte gab es weitere signifikante Korrelationen (alle $p > 0,106$).

Sowohl bei der Anzahl der benötigten Lerndurchgänge bis zum Erreichen von mindestens 60 % richtiger Bildlokalisationen in der Lernaufgabe ($t = 1,0$; $p = 0,328$; $d = 0,20$) als auch bei der Leistung in der Interferenzaufgabe ergaben sich keine weiteren Unterschiede (Wilcoxon: $z = -0,517$; $p = 0,605$; $d = 0,212$).

Um Geschlechterunterschiede im Gedächtniseffekt zu untersuchen, wurde einer weiteren Analyse das Geschlecht der Probanden als Kovariate hinzugefügt. Dabei ergab sich keine substantielle Veränderung des Haupteffekts "assoziierter/nicht-assoziierter Geruch" ($F(1;22) = 0,009$; $p = 0,925$; $\eta_p^2 < 0,001$) und keine signifikante Verbesserung des statistischen Modells (Effekt der Kovariaten "Geschlecht": $F(1; 22) = 0,38$; $p = 0,542$; $\eta_p^2 = 0,02$).

Tabelle 2: Übersicht der erbrachten Leistungen

	Lernassoziiert	Nicht-lernassoziiert
Lernaufgabe 1. Abfrage	72,54 ± 2,42	71,67 ± 1,97
Lerndurchgänge	2,00 ± 0,23	1,67 ± 0,25
Lernaufgabe 2. Abfrage	53,42 ± 3,46	54,13 ± 2,95
Interferenz Abfrage	40,25 ± 3,72	40,88 ± 4,17
Gedächtnisleistung	73,89 ± 4,56	76,62 ± 4,55

Lernaufgabe 1. Abfrage (richtig erinnerte Kartenpositionen bei der letzten Abfrage im Anschluss an den Lerndurchgang in Prozent), Lerndurchgänge (Wiederholungen bis mindestens 60 % richtige Bildlokalisationen), Lernaufgabe 2. Abfrage (richtig erinnerte Kartenpositionen bei der Abschlussabfrage der Lernaufgabe in Prozent), Interferenz Abfrage (richtig erinnerte Kartenpositionen der Interferenzaufgabe bei der Abschlussabfrage in Prozent), Gedächtnisleistung (Leistung bei der Abschlussabfrage der Lernaufgabe (2. Abfrage) in Prozent der erbrachten Leistung beim Lernen (1. Abfrage)) nach Bedingung unterteilt (Mittelwert ± SEM).

3.2. Schlaf

Die Probanden schliefen in der lernassoziierten Nacht $59,94 \pm 3,9$ Minuten und in der nicht-lernassoziierten Nacht $58,60 \pm 3,52$ Minuten ($t = 0,31$; $p = 0,763$; $d = 0,06$). Im Vergleich der Schlafphasen der lernassoziierten und nicht-lernassoziierten Nacht (s. Tabelle 3), findet sich ein signifikanter Unterschied in der Zeit in S1 (Wilcoxon: $z = -2,291$; $p = 0,013$; $d = 1,181$) sowie der Zeit in S4 ($t = -2,97$; $p = 0,007$; $d = -0,61$). Die Unterschiede betragen in absoluten Werten nur wenige Minuten, so dass die Probanden beispielsweise in der lernassoziierten Nacht $10,94 \pm 1,94$ Minuten in S4 und in der nicht-lernassoziierten Nacht $14,85 \pm 2,10$ Minuten verbrachten. Für die gesamte Tiefschlafphase (S3 + S4) konnte jedoch kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,155$) und keines der signifikanten Ergebnisse besteht eine Korrektur für multiple Tests. Für Schlaflatenz, Zeit in den Schlafstadien S2, S3, REM und Wachzeit nach dem Einschlafen wurden keine weiteren Unterschiede gefunden (alle $p > 0,053$). Unter diesen Voraussetzungen wird von der Vergleichbarkeit der beiden Nächte ausgegangen.

Tabelle 3: Zeit in verschiedenen Schlafstadien

	Assoziiert (A)	Nicht-Assoziiert (NA)
TST	$59,94 \pm 3,9$	$58,60 \pm 3,52$
Wach	$1,31 \pm 0,51$	$0,29 \pm 0,12$
S1*	$4,81 \pm 0,90$	$2,54 \pm 0,33$
S2	$24,33 \pm 3,67$	$23,92 \pm 3,57$
S3	$18,46 \pm 1,56$	$16,52 \pm 1,54$
S4**	$10,94 \pm 1,94$	$14,85 \pm 2,10$
SWS	$29,40 \pm 1,33$	$31,38 \pm 1,49$
REM	$0,00 \pm 0,00$	$0,40 \pm 0,40$

Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time, TST), Wachzeit nach Einschlafen (Wach), Schlafstadien 1-4 (S1-4), Tiefschlafzeit (Slow Wave Sleep, SWS = S3 + S4) und Rapid Eye Movement Schlaf (REM) in Minuten (Mittelwert \pm SEM). Alle statistischen Tests sind unkorrigiert angegeben.

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Alle weiteren $p > 0,053$

3.3. Kontrollvariablen

Die Schläfrigkeit der Probanden nahm, wie erwartet, über die Nacht hinweg zu (Stanford Sleepiness Scale, Haupteffekt „Zeitpunkt“, $F(1,69; 38,78) = 51,32$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,69$; s. Tabelle 4). Zudem gab es eine signifikante Interaktion zwischen Bedingung und Testzeitpunkt ($F(3; 69) = 2,91$; $p = 0,054$; $\eta_p^2 = 0,11$). Die Schlussfolgerung, dass Probanden in der Nacht, in der sie im Schlaf mit dem lernassoziierten Geruch stimuliert wurden (Bedingung A) nach dem Aufwachen (zum Zeitpunkt der Interferenz und Abfrage) signifikant müder als nach Stimulation mit dem nicht-lernassoziierten Geruch waren konnte jedoch im Post-hoc t-Test nicht bestätigt werden (alle $p > 0,09$). Zwischen den Nächten gab es keine signifikanten Unterschiede in der Schläfrigkeit (Haupteffekt „Bedingung“, $F(1; 23) = 0,42$; $p = 0,840$; $\eta_p^2 = 0,002$). Außer der zu erwartenden Zunahme der Reaktionszeiten über die Nächte hinweg (Haupteffekt „Zeitpunkt“, $F(2,18; 47,92) = 11,88$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,35$), gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Vigilanz der Probanden (keine weiteren Haupteffekte und Interaktionen, alle $p > 0,27$; s. Tabelle 4).

Auch bezüglich der Befindlichkeit der Probanden ergab sich eine signifikante Abhängigkeit zum Messzeitpunkt (s. Tabelle 4). Die Probanden wurden über die Nacht hinweg weniger aktiv (Haupteffekt „Zeitpunkt“, $F(3; 69) = 14,11$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,38$), müder (Haupteffekt „Zeitpunkt“, $F(2,15; 49,38) = 13,21$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,37$), weniger motiviert (Haupteffekt „Zeitpunkt“, $F(3; 69) = 33,55$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,59$) und weniger konzentriert (Haupteffekt „Zeitpunkt“, $F(2,22; 51,24) = 11,83$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,34$). Keine Unterschiede ergaben sich bei der Anspannung (kein Haupteffekt oder Interaktion, alle $p > 0,76$). Darüber hinaus konnten keine signifikanten Unterschiede in der Bedingung und keine Interaktion zwischen Bedingung und dem Testzeitpunkt (alle $p > 0,96$) bei der Befindlichkeit der Probanden festgestellt werden.

Tabelle 4: Ergebnisse der Kontrollvariablen

	Lernassoziiert	Nicht-lernassoziiert
Schläfrigkeit**		
Lernen	2,88 ± 0,16	3,29 ± 0,21
Vor Schlaf	3,92 ± 0,24	4,17 ± 0,20
Interferenz	4,88 ± 0,14	4,63 ± 0,22
Abfrage	5,17 ± 0,24	4,88 ± 0,24
Vigilanz**		
Lernen	445,00 ± 7,61	450,47 ± 8,10
Vor Schlaf	457,44 ± 9,52	459,83 ± 10,39
Interferenz	474,16 ± 10,81	472,68 ± 11,70
Abfrage	476,07 ± 10,77	463,95 ± 8,68
Befindlichkeit		
Aktivität**		
Lernen	3,08 ± 0,16	2,92 ± 0,16
Abfrage	2,08 ± 0,19	2,13 ± 0,20
Müdigkeit**		
Lernen	3,17 ± 0,16	3,17 ± 0,13
Abfrage	4,21 ± 0,18	3,83 ± 0,21
Motivation**		
Lernen	3,33 ± 0,19	3,17 ± 0,18
Abfrage	2,21 ± 0,17	2,38 ± 0,17
Konzentration**		
Lernen	3,25 ± 0,14	2,96 ± 0,14
Abfrage	2,37 ± 0,20	2,37 ± 0,18
Anspannung		
Lernen	2,33 ± 0,22	2,25 ± 0,17
Abfrage	1,92 ± 0,22	2,00 ± 0,19

Schläfrigkeit wurde mit der Stanford Sleepiness Scale (1-7) erfasst, Vigilanz bezieht sich auf die Leistung im Vigilanz-Test (Reaktionszeit in Millisekunden), Befindlichkeit wurde jeweils mit einer Skala von (1-5) erhoben (Mittelwert ± SEM).

*** $p < 0.001$, Haupteffekt „Testzeitpunkt“*

4. Diskussion

Im Schlaf finden Gedächtniskonsolidierungsprozesse statt (Maquet 2001, Stickgold 2005), die nach der Theorie der aktiven Systemkonsolidierung durch mehrfache, verdeckte Reaktivierung der erlernten Informationen möglich werden. Reaktivierung beschreibt das beschleunigte Durchlaufen neuronaler Aktivierungsmuster, welche auch zuvor beim Kodieren aufgetreten waren (Nadasdy et al. 1999). Rasch et al. (2007), Diekelmann et al. (2011) und Diekelmann et al. (2012) zeigten, dass Reaktivierung im Tiefschlaf durch einen lernassoziierten Geruch beeinflusst werden kann und dies zu einer Verbesserung des reaktivierten deklarativen Gedächtnisses und zu einer stärkeren Resistenz gegenüber Interferenzen führt. Entgegen der Hypothese (s. Abschnitt 1.5) konnte in dieser Studie kein Unterschied in der Gedächtnisleistung nach Reaktivierung mit lernassoziiertem Geruch im Vergleich zu nicht-lernassoziiertem Geruch festgestellt werden.

Folgende Vermutungen werden für das Ausbleiben des erwarteten Effekts diskutiert: Stichprobenumfang, neue Methode zur Erhebung hochqualitativer EEG-Daten, Gesamtschlafdauer, Menge an S4 und Reaktivierung durch nicht-lernassoziierten Geruch. Abschließend werden im Fazit die neugewonnenen Erkenntnisse zusammengefasst und ein Ausblick auf zukünftige Forschungsansätze gegeben.

Eine Probandenanzahl von $n = 24$ ist generell ein eher kleiner Stichprobenumfang. Es stellt sich demnach die Frage, ob das Ausbleiben der Lernverbesserung nach Reaktivierung mit Geruch zufällig bzw. durch einen Stichprobenfehler zustande kam. In früheren Studien wurde ebenfalls mit kleinen Probandengruppe gearbeitet (Rasch et al. (2007) mit $n = 18$; Diekelmann et al. (2011) mit $n(\text{gesamt}) = 24$, davon $n = 12$ mit Reaktivierung im Schlaf; Rihm et al. (2014) mit $n = 36$) und alle zeigten einen deutlichen Effekt nach geruchsinduzierter Reaktivierung im Schlaf. Auch Studien, bei denen mittels auditiver Stimulation Erinnerungen reaktiviert wurden, konnten bei Stichproben mit ähnlichem Umfang (z.B. Rudoy et al. (2009) mit $n = 12$) Effekte zeigen. Die

Stichprobengröße dieser Studie ist also nicht zwingend für das Ausbleiben des Effekts verantwortlich. Dennoch sollten in Zukunft Studien zu diesem Thema mit großem Stichprobenumfang folgen, um eine höhere statistische Trennschärfe (Power) gewährleisten zu können.

Im Vergleich zu den bisherigen Studien zur Gedächtnisreaktivierung mittels Geruch wurde eine neue Methode zur Erhebung hochqualitativer EEG-Daten verwendet, bei der die Probanden mit einer 128 Elektrodenhaube schliefen (s. Abschnitt 2.2.4). Die hohe Ausfallquote von insgesamt 54 % bzw. 35 % wegen zu schlechtem Schlafen (s. Abschnitt 2.1) zeigt, dass der Versuchsaufbau mit der Elektrodenhaube, Geruchsmaske und den allgemeinen Schlaflaborbedingungen das Schlafverhalten vieler Probanden beeinflusst hat. Die nicht-ausgeschlossenen Probanden haben jedoch ausreichend gute Schlafqualität erreicht und da für die Auswertung ausschließlich intrapersonelle Vergleiche (abhängige Stichprobe) gezogen wurden, hat dies keine Auswirkungen auf das Ergebnis. In folgenden Studien sollte darauf geachtet werden, dass die Methoden so ähnlich wie möglich gewählt werden, um eine gute Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Bei der Konzeption dieser Studie wurde auf Grundlage von Diekelmann et al. (2012) angenommen, dass mindestens 40 Minuten Gesamtschlafzeit und 20 Minuten Tiefschlaf gewährleistet sein müssen, um eine verbesserte Gedächtnisleistung nach externer Reaktivierung evozieren zu können. Daraufhin wurde 20 Minuten Tiefschlaf als Minimum festgelegt und vermutet, dass nach zusätzlicher Schlafzeit bzw. Zeit in SWS der Effekt noch zunehmen müsste (Schlafkriterien s. Abschnitt 2.2.3). Außerdem sollte die Menge an EEG-Daten für nachfolgende Auswertungen der neuronalen Antworten auf den Geruch maximiert werden. Jedoch zeigte sich nach ca. 60 Minuten Gesamtschlafzeit (A = $59,94 \pm 3,9$ Minuten; NA = $58,60 \pm 3,52$ Minuten) und ca. 30 Minuten Tiefschlaf (A = $29,40 \pm 1,33$ Minuten; NA = $31,38 \pm 1,49$ Minuten) nicht die erwartete verbesserte Gedächtnisleistung nach Reaktivierung. Die Probanden in dieser Studie haben somit länger geschlafen als bei Diekelmann et al. (2011), mit einer

Gesamtschlafdauer von ca. 40 Minuten (ca. 20 Minuten SWS), und kürzer als bei Rasch et al. (2007), bei denen die Probanden die ganze Nacht schliefen und während der ersten zwei SWS-Zyklen stimuliert wurden. In der Studie von Diekelmann et al. (2012) wurde festgestellt, dass 40 Minuten Schlaf mit Geruchsreaktivierung eine vergleichbare Verbesserung der Lernleistung erzielt wie 90 Minuten Schlaf ohne Reaktivierung. Der Konsolidierungsprozess im Schlaf scheint sich demnach mit der Zeit zu entwickeln und wird dabei besonders durch die Menge an SWS bestimmt (ebd.). Externe Reaktivierungen scheinen, wie bei den internen Reaktivierungen durch Nadasdy et al. (1999) beschrieben, eine Beschleunigung dieses Prozesses zu bewirken. Es wäre möglich, dass nach 60 Minuten TST der durch externe Reaktivierung entstandene Vorsprung durch den natürlichen, internen Konsolidierungsprozess ausgeglichen wurde und somit kein Unterschied der Leistung mehr ersichtlich wird. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse von Rasch et al. (2007), so wirkt dies wiederum unwahrscheinlich, da hier nach einer ganzen Nacht nach wie vor ein signifikanter Unterschied bestand. Bei Rasch et al. (2007) folgte allerdings dem SWS die Phase des REM-Schlafes. Nach der sequentiellen Hypothese (s. Abschnitt 1.3) werden Erinnerungen, welche im SWS reaktiviert wurden, wieder in einen labilen Zustand gebracht und daraufhin im REM-Schlaf rekonsolidiert. So könnte sich nach mehreren NREM-REM-Zyklen wieder eine verbesserte Leistung durch externe Reaktivierung manifestieren. Es ist allerdings zu beachten, dass sowohl interne als auch externe Reaktivierungsprozesse vom REM-Schlaf profitieren. Eine unterschiedlich starke Stabilisierung von Inhalten würde daher nur durch das Setzen eines Fokus auf externen gegenüber internen Prozessen zutreffen. Das mittels Schlüsselreizstimulation bestimmte Erinnerungen bevorzugt reaktiviert werden, konnten Bendor und Wilson (2012) in einer Studie mit Ratten zeigen. Durch lernassoziierte Geräusche gelang es ihnen, hippocampale Aktivitätsmuster, ähnlich der vorherigen Erregung beim Erlernen, im Schlaf zu evozieren und somit die Gedächtnisbildung zu „lenken“. Wie es zu einer Selektion von Informationen für die interne Reaktivierung kommt und welchen Prozessen diese unterliegt, ist jedoch bislang nur unzureichend verstanden (s. Abschnitt 1.3). Auch bleibt noch zu klären, ob die Konsolidierungsvorgänge nach interner

und externer Reaktivierung dieselben sind. Es wäre z.B. auch denkbar, dass Erinnerungen, die durch Erinnerungsreize reaktiviert werden, mehr von REM-Schlafphasen profitieren als Erinnerungen nach internen Reaktivierungsvorgängen. Beispielweise könnte es sein, dass bei Reaktivierung durch externe Reize neue Synapsen gebildet werden können, welche dann im REM-Schlaf stabilisiert werden, während interne Prozesse vielleicht nur zum Teil auf Reaktivierung zurückzuführen sind und ansonsten eher eine generelle Stabilisierung bereits bestehender Synapsen bewirkt. So könnte nach 60 Minuten Gesamtschlafzeit tatsächlich ein Ausgleich von induzierten und natürlichen Konsolidierungsprozessen eintreten und erst nach anschließendem REM-Schlaf ein erneuter Vorsprung durch externe Stimulation ersichtlich werden (s. Abbildung 11). In wie weit sich diese Überlegungen bewahrheiten, müsste in nachfolgenden Studien untersucht werden. Einerseits müsste in einer Studie bestätigt werden, dass nach 60 Minuten Gesamtschlafzeit tatsächlich keine Verbesserung mehr durch externe Reaktivierung zu finden ist. Andererseits sollten die Vorgänge während des REM-Schlafs nach Reaktivierung im Tiefschlaf genauer betrachtet und ihre Bedeutung besser verstanden werden. Eine Studie zum Vergleich der Gedächtnisleistung nach einer Tiefschlafphase mit externer Reaktivierung und einem NREM-REM-Zyklus ebenfalls mit Reaktivierung im Tiefschlaf könnte zeigen, ob REM-Schlaf nach externer Reaktivierung ein Mehrwert für die Gedächtniskonsolidierung bringt. Hierbei müsste jedoch darauf geachtet werden, dass nur das Vorhandensein von REM-Schlaf die Gruppen unterscheidet und Menge an SWS und Geruchsstimulationen vergleichbar sind.

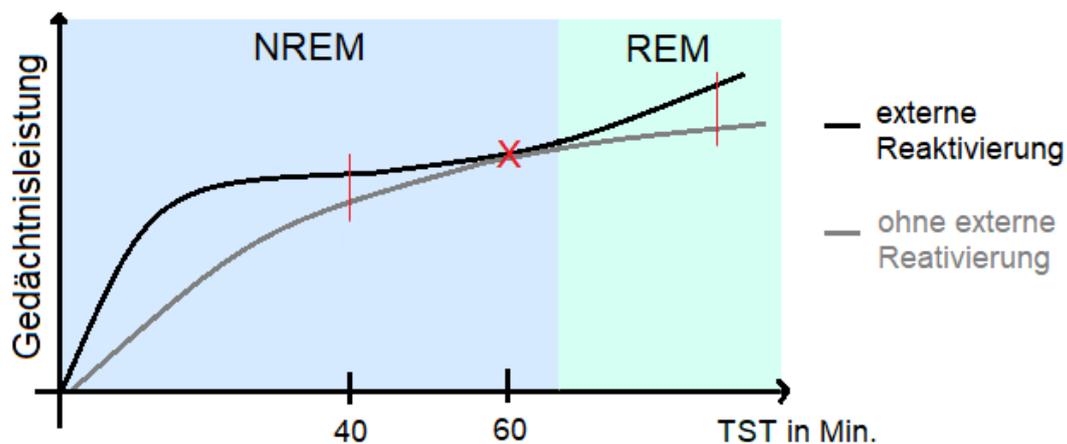


Abbildung 11: Hypothese zum Verhalten der Gedächtnisleistung

Diese Graphik soll näherungsweise die Hypothese zum Verhalten der Gedächtnisleistung abhängig von der Gesamtschlafzeit und der externen Reaktivierung darstellen. Hierbei scheint nach 40 Minuten TST eine im Vergleich bessere Leistung nach externer Reaktivierung vorzuliegen, welcher nach 60 Minuten TST wieder verschwindet. Erst durch eine anschließende REM-Schlafphase tritt der Vorsprung nach externer Reaktivierung wieder auf (eigene Darstellung).

Diekelmann et al. (2012) zeigten, dass für die Gedächtniskonsolidierung besonders die Zeit und die Intensität des SWS (insbesondere S4) verantwortlich ist. Auch in dieser Studie konnte eine positive Korrelation zwischen der Zeit im Tiefschlaf (S3 + S4) und der Leistung in der Lernaufgabe in der nicht-lernassoziierten Nacht gezeigt werden. Dabei konnte absolut gesehen eine leicht bessere Gedächtnisleistung bei größerer Menge an S4-Schlaf festgestellt werden. Demnach scheinen sich die Vermutungen von Diekelmann et al. (2012) zu bestätigen, jedoch kann das Ausbleiben des erwarteten Effekts dieser Studie, nicht durch eine ungleich verteilte Menge an S4 begründet werden, da auch unter Berücksichtigung des SWS als Kovariable ein signifikanter Unterschied der Gedächtnisleistung in Bezug auf die Bedingungen ausblieb.

In den zuvor beschriebenen Studien wurde stets ein Geruch im Vergleich zu einem geruchlosen Stoff getestet. Rihm et al. (2014) untersuchten erstmals mögliche Auswirkungen von zwei unterschiedlichen Gerüchen und einem geruchlosen Stoff (Placebo) auf die Gedächtnisreaktivierung im Schlaf. Hierbei

konnte nur dann eine Verbesserung der Leistung festgestellt werden, wenn der Geruch, sowohl während des Lernvorgangs als auch in der Schlafphase derselbe war, wobei die Wahl des Geruchstoffs keine Rolle spielte. Weder nach Stimulationen mit dem nicht-lernassoziierten Geruch, noch mit einem Placebo-Stoff konnte eine Auswirkung auf die Gedächtnisleistung gezeigt werden. Dies lässt vermuten, dass in diesen Fällen keine externe Reaktivierung ausgelöst wurde. Aufgrund dieser Erkenntnisse und um einen möglichen Effekt durch den Unterschied zwischen Geruch und geruchlosem Placebo zu vermeiden, wurden in dieser Studie erstmals zwei unterschiedliche Gerüche verwendet (s. Abschnitt 2.2.10) und dabei zwischen lernassoziiertem und nicht-lernassoziiertem Geruch unterschieden. Anders als bei Rihm et al. (2014) wurden die Probanden vor dem eigentlichen Experiment mit dem nicht-zu-assoziierte Geruch bekannt gemacht, damit die beiden zu vergleichenden Gerüche sich rein durch ihre Assoziation mit der einen oder anderen Lernaufgabe unterschieden (s. Abschnitt 2.2.3). Ohne diese Bekanntmachung könnten Unterschiede in den EEG-Messungen auf verschiedene Bekanntheitsgrade der Gerüche zurückzuführen sein. Die Vorstellung des nicht-lernassoziierten Geruchs geschah in einem separaten Gebäude, um ihn nicht mit der Lernsituation der deklarativen Gedächtnisaufgabe zu verbinden. Dennoch könnte die Tatsache, dass dieser Geruch ebenfalls in einer Laborsituation, am selben Tag und mit der gleichen Experimentatorin eingeführt wurde, ausgereicht haben, um eine generelle Assoziation mit der Studie und somit auch mit der deklarativen Lernaufgabe auszulösen. Das Gefühl der Teilnahme an einem Experiment war in beiden Situationen gegeben und durch die starke emotionale Komponente bei der Assoziationsbildung mit Geruch könnte dies einen maßgeblichen Einfluss gehabt haben. Dies würde bedeuten, dass die Stimulationen mit dem nicht-lernassoziierten Geruch trotzdem eine Reaktivierung der deklarativen Lernaufgabe, eventuell des gesamten Studienablaufes, evoziert haben könnte. Somit könnte erklärt werden, warum sich die Gedächtnisleistung in beiden Bedingungen nicht unterscheidet. In Folgestudien sollte untersucht werden, ob Bekanntmachung mit Geruch in einem anderen Kontext, z.B. an einem anderen Tag mit anderer/m Experimentator/in, zu einem anderen Ergebnis führen und

demnach keine Gedächtnisreaktivierung der deklarativen Lernaufgabe auslösen würde.

Abschließend lassen sich die gewonnenen Erkenntnisse der beschriebenen Studie wie folgt zusammenfassen: Die Zeit im SWS trägt, wie vermutet, zur Bildung des deklarativen Gedächtnisses bei; externe Reaktivierungen scheinen den natürlichen Konsolidierungsprozess nur bis zu einem gewissen Grad zu beschleunigen und sind anschließend vermutlich vom REM-Schlaf abhängig; Geruch scheint ein sehr potenter Kontextreiz zu sein jedoch mit breitem Assoziationsspektrum. Noch zu klären bleibt, ob nach 60 Minuten Gesamtschlafzeit die Konsolidierungsprozesse mit und ohne externe Reaktivierung gleichauf sind, welche Prozesse im REM-Schlaf nach externer und interner Reaktivierung im Tiefschlaf stattfinden und wie weitreichend Assoziationen mit Geruch entstehen können. Zudem bieten die gewonnenen EEG-Daten weitere Auswertungsmöglichkeiten um z.B. die lokalen Erregungsmustern, die durch Geruchsstimulation entstanden sind oder die Konnektivität zwischen Hirnarealen die während des Lernens und anschließend bei der Reaktivierung im Schlaf aktiv waren genauer beurteilen zu können. Insgesamt erlauben die aufgezeichneten EEG-Daten weitere Einblicke in die Prozesse der Enkodierung, Reaktivierung und Konsolidierung beim Menschen.

5. Zusammenfassung

Schlaf fördert die Gedächtnisbildung (Rasch und Born 2013) indem er durch Reaktivierung, Stabilisierung und Integration der neuen Informationen in vorhandenes Wissen eine aktive Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung einnimmt (Born et al. 2006). Dabei werden insbesondere Slow Waves und Schlafspindeln als elektrophysiologische Mechanismen für die Konsolidierungsprozesse im Schlaf vermutet. Durch die Verwendung von lernassoziierten Schlüsselreizen, wie Töne oder Gerüche, können Reaktivierungsprozesse beeinflusst (Bendor und Wilson 2012) und somit eine Stabilisierung von spezifischen Erinnerungen bewirkt werden (Rasch et al. 2007). Hiermit werden Möglichkeiten eröffnet, Konsolidierungsvorgänge noch besser beurteilen und verstehen zu können.

In dieser Studie wurde untersucht, ob durch Geruchsstimulation im Tiefschlaf eine Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung hervorgerufen werden kann. Dabei wurden 24 Probanden in einer Experimentalnacht im Tiefschlaf mit einem Geruch, welcher zuvor mit einer räumlichen Lernaufgabe assoziiert wurde und zum Vergleich in einer zweiten Nacht mit einem nicht-lernassoziierten Geruch stimuliert. Der in vorherigen Studien beschriebene Effekt (vgl. Rasch et al. 2007, Diekelmann et al. 2011, Diekelmann et al. 2012) einer Verbesserung der Merkleistung durch Stimulation mit einem lernassoziierten Geruch konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Als mögliche Gründe für das Ausbleiben des Lerneffekts werden eine im Vergleich zu vorherigen Studien längere Schlafdauer und das Verwenden zweier unterschiedlicher Gerüche zur Stimulation diskutiert. Unabhängig davon bietet die Studie durch die Anfertigung anatomischer sowie engmaschiger elektrophysiologischer Aufnahmen nun die Möglichkeit, neue Einblicke in die neuronalen Mechanismen schlafabhängiger Gedächtniskonsolidierung zu gewinnen.

6. Literaturverzeichnis

Achermann, P. and Borbely, A. A. (1997). "Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram." *Neuroscience* 81(1): 213-222.

Ambrosini, M. V. and Giuditta, A. (2001). "Learning and sleep: the sequential hypothesis." *Sleep Med Rev* 5(6): 477-490.

Amzica, F. and Steriade, M. (1997). "The K-complex: its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves." *Neurology* 49(4): 952-959.

Atkinson, R. C. and Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. Psychology of Learning and Motivation. K. W. Spence and J. T. Spence, Academic Press. 2: 89-195.

Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R. and Ehmke, H. (2017a). "Physiologie". Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., Wagner, C. and Wischmeyer, E. (2017b). Physiologie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

Bendor, D. and Wilson, M. A. (2012). "Biasing the content of hippocampal replay during sleep." *Nat Neurosci* 15(10): 1439-1444.

Birbaumer, N.-P. and Schmidt, R. (2010). "Biologische Psychologie". Berlin, Heidelberg, Springer.

Born, J., Rasch, B. and Gais, S. (2006). "Sleep to remember." *Neuroscientist* 12(5): 410-424.

Brown, L. K. (2012). "Can sleep deprivation studies explain why human adults sleep?" *Curr Opin Pulm Med* 18(6): 541-545.

Carskadon, M. A. and Herz, R. S. (2004). "Minimal olfactory perception during sleep: why odor alarms will not work for humans." *Sleep* 27(3): 402-405.

Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., Devinsky, O., Kuzniecky, R., Doyle, W., Madsen, J. R., Bromfield, E., Eross, L., Halasz, P., Karmos, G., Csercsa, R., Wittner, L. and Ulbert, I. (2009). "The human K-complex represents an isolated cortical down-state." *Science* 324(5930): 1084-1087.

Daniels, J. K. and Vermetten, E. (2016). "Odor-induced recall of emotional memories in PTSD-Review and new paradigm for research." *Exp Neurol* 284(Pt B): 168-180.

Dement, W. and Kleitman, N. (1957a). "Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 9(4): 673-690.

Dement, W. and Kleitman, N. (1957b). "The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming." *J Exp Psychol* 53(5): 339-346.

Diekelmann, S. and Born, J. (2010). "The memory function of sleep." *Nat Rev Neurosci* 11(2): 114-126.

Diekelmann, S., Buchel, C., Born, J. and Rasch, B. (2011). "Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep." *Nat Neurosci* 14(3): 381-386.

Diekelmann, S., Biggel, S., Rasch, B. and Born, J. (2012). "Offline consolidation of memory varies with time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations." *Neurobiol Learn Mem* 98(2): 103-111.

Dudai, Y. (2004). "The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram?" *Annu Rev Psychol* 55: 51-86.

Ego-Stengel, V. and Wilson, M. A. (2010). "Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat." *Hippocampus* 20(1): 1-10.

Ellenbogen, J. M., Hulbert, J. C., Stickgold, R., Dinges, D. F. and Thompson-Schill, S. L. (2006a). "Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference." *Curr Biol* 16(13): 1290-1294.

Ellenbogen, J. M., Payne, J. D. and Stickgold, R. (2006b). "The role of sleep in declarative memory consolidation: passive, permissive, active or none?" *Curr Opin Neurobiol* 16(6): 716-722.

Fischer, S., Drosopoulos, S., Tsen, J. and Born, J. (2006). "Implicit learning -- explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction." *J Cogn Neurosci* 18(3): 311-319.

Fischer, S. and Born, J. (2009). "Anticipated reward enhances offline learning during sleep." *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 35(6): 1586-1593.

Gais, S., Molle, M., Helms, K. and Born, J. (2002). "Learning-dependent increases in sleep spindle density." *J Neurosci* 22(15): 6830-6834.

- Gilad, Y. and Lancet, D. (2003). "Population differences in the human functional olfactory repertoire." *Mol Biol Evol* 20(3): 307-314.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi Zucconi, G. and Vescia, S. (1995). "The sequential hypothesis of the function of sleep." *Behav Brain Res* 69(1-2): 157-166.
- Hars, B., Hennevin, E. and Pasques, P. (1985). "Improvement of learning by cueing during postlearning paradoxical sleep." *Behav Brain Res* 18(3): 241-250.
- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J. and Burgess, N. (2003). "The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans." *Neuron* 37(5): 877-888.
- Hasselmo, M. E. (1999). "Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation." *Trends Cogn Sci* 3(9): 351-359.
- Heide, W., Koenig, E., Trillenber, P., Kompf, D. and Zee, D. S. (1999). "Electrooculography: technical standards and applications. The International Federation of Clinical Neurophysiology." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52: 223-240.
- Herz, R. S. (1997). "Emotion Experienced during Encoding Enhances Odor Retrieval Cue Effectiveness." *Am J Psychol* 110(4): 489-505.
- Hobson, J. A. (2005). "Sleep is of the brain, by the brain and for the brain." *Nature* 437(7063): 1254-1256.
- Hoffmann, J. and Engelkamp, J. (2017). "Lern- und Gedächtnispsychologie". Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Hu, P., Stylos-Allan, M. and Walker, M. P. (2006). "Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory." *Psychol Sci* 17(10): 891-898.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. and Tononi, G. (2004). "Local sleep and learning." *Nature* 430(6995): 78-81.
- Jasper, H. H. (1958). "The ten twenty electrode system of the international federation." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10: 371-375.
- Kauer, J. S. and White, J. (2001). "Imaging and coding in the olfactory system." *Annu Rev Neurosci* 24: 963-979.
- Klinzing, J. G., Rasch, B., Born, J. and Diekelmann, S. (2016). "Sleep's role in the reconsolidation of declarative memories." *Neurobiol Learn Mem* 136: 166-173.

Maquet, P. (2000). "Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography." *J Sleep Res* 9(3): 207-231.

Maquet, P. (2001). "The Role of Sleep in Learning and Memory." *Science* 294(5544): 1048-1052.

Marshall, L., Molle, M., Hallschmid, M. and Born, J. (2004). "Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory." *J Neurosci* 24(44): 9985-9992.

Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M. and Born, J. (2006). "Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory." *Nature* 444(7119): 610-613.

Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S. and Tononi, G. (2004). "The sleep slow oscillation as a traveling wave." *J Neurosci* 24(31): 6862-6870.

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

Mednick, S. C., Cai, D. J., Shuman, T., Anagnostaras, S. and Wixted, J. T. (2011). "An opportunistic theory of cellular and systems consolidation." *Trends Neurosci* 34(10): 504-514.

Miller, E. K. (2000). "The prefrontal cortex and cognitive control." *Nat Rev Neurosci* 1(1): 59-65.

Molle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S. J. and Born, J. (2009). "The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats." *Eur J Neurosci* 29(5): 1071-1081.

Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S. K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J. and Axel, R. (1996). "Visualizing an olfactory sensory map." *Cell* 87(4): 675-686.

Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J. and Buzsaki, G. (1999). "Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus." *J Neurosci* 19(21): 9497-9507.

Nader, K. and Hardt, O. (2009). "A single standard for memory: the case for reconsolidation." *Nat Rev Neurosci* 10(3): 224-234.

Ngo, H. V., Claussen, J. C., Born, J. and Molle, M. (2013a). "Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation." *J Sleep Res* 22(1): 22-31.

Ngo, H. V., Martinetz, T., Born, J. and Molle, M. (2013b). "Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory." *Neuron* 78(3): 545-553.

- Parker, A., Ngu, H. and Cassaday, H. J. (2001). "Odour and Proustian memory: Reduction of context-dependent forgetting and multiple forms of memory." *Applied Cognitive Psychology* 15(2): 159-171.
- Pavrides, C. and Winson, J. (1989). "Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes." *J Neurosci* 9(8): 2907-2918.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A. and Maquet, P. (2004). "Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep?" *Neuron* 44(3): 535-545.
- Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., Wiener, S. I. and Battaglia, F. P. (2009). "Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep." *Nat Neurosci* 12(7): 919-926.
- Plihal, W. and Born, J. (1997). "Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory." *J Cogn Neurosci* 9(4): 534-547.
- Plihal, W. and Born, J. (1999). "Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory." *Psychophysiology* 36(5): 571-582.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O. and Williams, S. M. (2004). "Neuroscience., 3rd ed". Sunderland, MA, US, Sinauer Associates.
- Rasch, B. and Born, J. (2007). "Maintaining memories by reactivation." *Curr Opin Neurobiol* 17(6): 698-703.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S. and Born, J. (2007). "Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation." *Science* 315(5817): 1426-1429.
- Rasch, B. and Born, J. (2013). "About sleep's role in memory." *Physiol Rev* 93(2): 681-766.
- Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968). "A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Allan Rechtschaffen and Anthony Kales, editors.". United States, Bethesda, Md., U. S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network, 1968.
- Rechtschaffen, A. (1998). "Current perspectives on the function of sleep." *Perspect Biol Med* 41(3): 359-390.
- Riedner, B. A., Hulse, B. K., Murphy, M. J., Ferrarelli, F. and Tononi, G. (2011). "Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves." *Prog Brain Res* 193: 201-218.

- Rihm, J. S., Diekelmann, S., Born, J. and Rasch, B. (2014). "Reactivating memories during sleep by odors: odor specificity and associated changes in sleep oscillations." *J Cogn Neurosci* 26(8): 1806-1818.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A. and Press, D. Z. (2004). "Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep." *Curr Biol* 14(3): 208-212.
- Rosanova, M. and Ulrich, D. (2005). "Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train." *J Neurosci* 25(41): 9398-9405.
- Rudoy, J. D., Voss, J. L., Westerberg, C. E. and Paller, K. A. (2009). "Strengthening individual memories by reactivating them during sleep." *Science* 326(5956): 1079.
- Sanchez-Vives, M. V. and McCormick, D. A. (2000). "Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex." *Nat Neurosci* 3(10): 1027-1034.
- Schmidt, R., Lang, F. and Heckmann, M. (2010). "Physiologie des Menschen". Heidelberg, Springer-Verlag
- Scoville, W. B. and Milner, B. (1957). "LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20(1): 11-21.
- Sirota, A. and Buzsaki, G. (2005). "Interaction between neocortical and hippocampal networks via slow oscillations." *Thalamus Relat Syst* 3(4): 245-259.
- Skaggs, W. E. and McNaughton, B. L. (1996). "Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience." *Science* 271(5257): 1870-1873.
- Smith, C. and Weeden, K. (1990). "Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans." *Psychiatr J Univ Ott* 15(2): 85-90.
- Steinberg, R., Weeß, H.-G. and Landwehr, R. (2000). "Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis". Bremen, UNI-MED Verlag AG.
- Steriade, M., Dossi, R. C. and Nunez, A. (1991). "Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression." *J Neurosci* 11(10): 3200-3217.
- Steriade, M., McCormick, D. A. and Sejnowski, T. J. (1993). "Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain." *Science* 262(5134): 679-685.

Steriade, M., Nunez, A. and Amzica, F. (1993a). "A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components." *J Neurosci* 13(8): 3252-3265.

Steriade, M. (2006). "Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems." *Neuroscience* 137(4): 1087-1106.

Stickgold, R. (2005). "Sleep-dependent memory consolidation." *Nature* 437(7063): 1272-1278.

Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwarts, M. J., McNaughton, B. L. and Fernandez, G. (2006). "Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(3): 756-761.

Timofeev, I., Grenier, F., Bazhenov, M., Sejnowski, T. J. and Steriade, M. (2000). "Origin of Slow Cortical Oscillations in Deafferented Cortical Slabs." *Cerebral Cortex* 10(12): 1185-1199.

Tononi, G. and Cirelli, C. (2003). "Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis." *Brain Res Bull* 62(2): 143-150.

Tononi, G. and Cirelli, C. (2006). "Sleep function and synaptic homeostasis." *Sleep Med Rev* 10(1): 49-62.

Wagner, U., Gais, S. and Born, J. (2001). "Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep." *Learn Mem* 8(2): 112-119.

Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R. and Born, J. (2004). "Sleep inspires insight." *Nature* 427(6972): 352-355.

Zelano, C. and Sobel, N. (2005). "Humans as an animal model for systems-level organization of olfaction." *Neuron* 48(3): 431-454.

Zschocke, S. and Kubicki, S. (2002). "Klinische Elektroenzephalographie". Berlin; Heidelberg, Springer.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurologie der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Direktor Prof. Dr. Jan Born durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Dr. Susanne Diekelmann und Herrn Dr. Jens Klinzing. Herr Dr. Ralf Veit führte mit mir zusammen die MRT-Messungen durch.

Die eigentliche Datenerhebung (Probandensuche, Durchführung der Versuchsnächte, Lokalisierung der EEG-Elektroden, Aufnahme der Verhaltensdaten, Elektrophysiologie etc.), das anschließende Schlafscoring, sowie die statistische Auswertung wurde, nach Einarbeitung durch Herrn Jens Klinzing, von mir eigenständig durchgeführt.

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

Tübingen, den _____

Svenja Hinrichs

8. Anhang

A 1.	Medizinischer Fragebogen	61
A 2.	Sicherheitsfragen vor Durchführung einer MRT-Studie	67
A 3.	Fragebogen zu Probandendaten	69
A 4.	Protokoll Experimentalnacht	70
A 5.	Stanford Sleepiness Score	71
A 6.	Fragebogen zur Befindlichkeit	72
A 7.	Abschlussfragebogen	73

A 1. Medizinischer Fragebogen

Bisherige Erkrankungen und Behandlungen

Bei diesen Fragen geht es um Ihre aktuelle und frühere Gesundheit. Wenn Sie eine Frage mit „nein“ oder „weiß nicht“ beantworten, fahren Sie bitte mit der nächsten fort.

Sollten Sie bei der Beantwortung Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den Versuchsleiter/Arzt bzw. die Versuchsleiterin/Ärztin.

Besteht bei Ihnen oder litten Sie an einer der folgenden Erkrankungen:

Blutdruck: zu hoch / zu niedrig

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja: zu hoch → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> ja: zu niedrig → wann bzw. seit wann? _____ | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> nein _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | |

Herzinfarkt

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein _____ |

Andere Herzerkrankungen (z.B. Koronare Herzerkrankung (KHK), Bradykardie, ...)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein _____ |

Verengung der Blutgefäße

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein _____ |

Krampfadern oder Thrombosen

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein _____ |

Erhöhter Blutzucker

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein _____ |

Diabetes

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
- nein

Übergewicht

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
- nein

Hohe Blutfettwerte

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
- nein

Magen-, Gallenblasen- oder Lebererkrankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
- nein

Nierenerkrankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
- nein

Asthma oder chronische Lungenerkrankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
- nein

Heuschnupfen

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
- nein

Sulfitüberempfindlichkeit (Sulfite sind z.B. in Trockenobst oder Wein enthalten)

- ja → wann bzw. seit wann? _____
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche: _____
- nein

Sonstige Allergien (z.B. Hausstaubmilben, Lebensmittelunverträglichkeit)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Medikamentenunverträglichkeit

- | | |
|--|---------------------|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Welche Medikamente? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | _____ |

Neurodermitis

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Schlafstörungen

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Chronische Schmerzen

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Gelenk- oder Muskelerkrankungen

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Erkrankungen des Magen- Darm-Traktes

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Erkrankungen der Lunge

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Erkrankungen der Leber

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Erkrankungen der Knochen (z.B. Osteoporose)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Gicht oder Rheuma

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Pilzinfektionen

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Erkrankungen der ableitenden Harnwege und Prostata

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Erkrankungen der Schilddrüse (Über- / Unterfunktion)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |

Andere Hormonstörungen

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> ja → wann bzw. seit wann? _____ | Nehmen Sie Medikamente ein? |
| <input type="checkbox"/> weiß nicht | <input type="checkbox"/> ja → welche: _____ |
| <input type="checkbox"/> nein | <input type="checkbox"/> nein |
-

Infektionserkrankungen (z.B. Grippe, Fieber, Husten mit Auswurf, eitriger Schnupfen, Erbrechen, Durchfall, Herpes, Hepatitis)

in den letzten zwei Wochen, wenn ja, welche? _____

sehr häufig

selten

häufig

nie

Tropische Erkrankungen (z.B. Malaria)

ja → wann bzw. seit wann? _____

weiß nicht

nein

Welche? _____

Nehmen Sie Medikamente ein?

ja → welche: _____

nein

Schlaganfall

ja → wann bzw. seit wann? _____

weiß nicht

nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

ja → welche: _____

nein

Hirnblutung

ja → wann bzw. seit wann? _____

weiß nicht

nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

ja → welche: _____

nein

Epilepsie

ja → wann bzw. seit wann? _____

weiß nicht

nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

ja → welche: _____

nein

Krebserkrankung, Tumore

ja → wo und wann? _____

weiß nicht

nein

gutartig bösartig

Nehmen Sie Medikamente ein?

ja → welche: _____

nein

Schwangerschaft:

Besteht bei Ihnen eine Schwangerschaft / Verdacht auf eine Schwangerschaft?

ja → wann bzw. seit wann? _____

weiß nicht

nein

Psychische Störungen:

Depression, Stimmungsschwankungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Manische Phasen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Angststörungen, Panikattacken

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Schizophrenie; Wahnvorstellungen

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Nehmen Sie Medikamente ein?
 weiß nicht ja → welche: _____
 nein nein

Platzangst oder Angst vor engen Räumen (Klaustrophobie)

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Diagnose: _____
 weiß nicht
 nein

Waren Sie schon mal in psychotherapeutischer Behandlung?

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Diagnose: _____
 weiß nicht
 nein

Waren Sie schon einmal in stationärer psychiatrischer Behandlung?

- ja → wann bzw. seit wann? _____ Diagnose: _____
 weiß nicht
 nein

Sonstige Krankheiten, Besonderheiten, die hier nicht aufgeführt sind:

Tübingen, den _____ Unterschrift: _____

A 2. Sicherheitsfragen vor Durchführung einer MRT-Studie

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 oder andere Geräte ?	<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 etc. ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• orthopädische oder chirurgische Metallteile (Clips, Platten, Nägel, Drähte, Klammern, Nähte, etc.) ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• irgendwelche Prothesen (Einfache Zahnplomben sind ohne Belang) ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• andere Implantate, z.B. Gelenkimplantate, Intrauterinpeessar (Spirale), Insulinpumpe etc. ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• metallhaltige Teile anderer Art (z.B. abgebrochene Biopsienadeln, Dauerakupunktur-nadeln) ?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Tätowierungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Piercing	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Feste Zahnspange	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• 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?

• Zuckerkrankheit	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Bluthochdruck	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Lungen- oder Herzerkrankung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Nieren- oder Lebererkrankung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Blutarmut	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• neurologische Erkrankungen wie Epilepsie, Schlaganfall, etc.	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• sonstige Erkrankungen, die eine regelmäßige ärztliche Behandlung oder die Einnahme von Medikamenten erfordern	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Abhängigkeit (auch frühere) von Alkohol, Drogen oder Medikamenten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• bei Frauen: mögliche Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
• Klaustrophobie (Angstzuständen in engen Räumen)?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

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
- Handy
- 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.

(Name des Probanden)

Ort, Datum

(Unterschrift des Probanden)

A 3. Fragebogen zu Probandendaten

- Code:
 - Datum:
 - Bedingung: Probenacht Experimentalnacht
 - Eingewöhnungsnacht: Datum _____ † bei früherem Experiment
-

- Alter:
- Geschlecht: w m
- Brillenträger: ja nein
- Nichtraucher: ja nein
- Größe:
- Gewicht:
- Beruf/Studienfach:

- Gesundheit heute?
- Medikamente/Drogen heute?
- Nachtarbeit in letzten 6 Wochen?
- Wann zum letzten Mal Kaffee oder Cola getrunken?
- Heute besonderen Stress gehabt?

- Zu welcher Uhrzeit normalerweise abends zum Schlafen ins Bett?
- Wieviel Stunden Schlaf normalerweise pro Nacht?
- Üblicherweise auch Schlaf tagsüber? Wenn ja, wann, wie viel?

- Zu welcher Uhrzeit letzte Nacht zum Schlafen ins Bett?
- Wann heute aufgestanden?
- Wieviel Stunden Schlaf letzte Nacht?
- Heute Schlaf tagsüber? Wenn ja, wann, wie viel?
- Vorherige Schlafexperimente mitgemacht? Wenn ja, wann, welche, bei wem?

- Besonderheiten:

A 4. Protokoll Experimentalnacht

Study: **Reactivated Connectivity**

Subject ID:

Experimenter:

Used EEG cap:

Date Night 1:

Date Night 2:

Night 1

Night 2

	Time	Comments
Lights off		
Sleep onset		
SWS onset		
Lights on		

	Time	Comments

Minimal sleep requirements fulfilled (see below)?

Yes

No

Yes

No

Interf. Learning		
Recall		

Sleep requirements

	min	max
Time to sleep onset	-	1 h
Total sleep time	35 min	90 min
Time in SWS	20 min	40 min
Number of odor stims	40	80

A 5. Stanford Sleepiness Score

Probanden - Code:

Datum:

Uhrzeit:

Dies ist ein kurzer Fragebogen, um zu erfassen wie munter Sie sich fühlen. Bitte schätzen Sie ein, wie Sie sich jetzt im Moment fühlen, indem Sie die jeweilige Zahl ankreuzen (es ist nur ein Kreuz möglich)!

Grad der Schläfrigkeit	Einschätzung
Ich fühle mich aktiv, vital, aufmerksam und hellwach	1
Ich funktioniere sehr gut, aber nicht mit Spitzenleistung; ich kann mich konzentrieren	2
Ich bin wach, aber entspannt; ich kann reagieren, bin aber nicht voll aufmerksam	3
Ich bin etwas müde, fühle mich schlapp	4
Ich fühle mich müde und verlangsamt; habe keine Lust mehr wach zu bleiben	5
Ich fühle mich schläfrig, benebelt; kämpfe mit dem Schlaf; würde mich lieber hinlegen	6
Ich kann nicht länger gegen den Schlaf ankämpfen, werde bald einschlafen; habe traumähnliche Gedanken	7
Schlafen	X

A 6. Fragebogen zur Befindlichkeit

Probanden - Code:

Datum:

Uhrzeit:

Fragen zur aktuellen Befindlichkeit

Ich fühle mich jetzt gerade ...

- | | gar nicht | | | | sehr |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • aktiviert | <input type="checkbox"/> |
| • angespannt | <input type="checkbox"/> |
| • müde | <input type="checkbox"/> |
| • motiviert | <input type="checkbox"/> |
| • konzentriert | <input type="checkbox"/> |

9. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Jan Born für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Bereitstellung der für die Durchführung der Arbeit notwendigen Räumlichkeiten, Materialien und finanziellen Mittel bedanken.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an Jens Klinzing für die fabelhafte Betreuung meiner Arbeit. Angefangen bei der ausführlichen Einarbeitung in die Durchführung der Versuchsnächte, für Hilfestellungen bei der Auswertung von EEG- und statischen Daten und insbesondere für die Beratung zur Verfassung der Dissertationsschrift. Danke fürs allzeit erreichbar sein und fürs Beantworten meiner vielen Fragen.

Ein weiteres Dankeschön geht an Ralf Veit für die vielen und teils spontanen MRT-Termine, an Frau Dr. Susanne Diekelmann für Korrekturen und Anregungen und an Simone Feber für die Unterstützung bei den Eingewöhnungsnächten.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Moritz Gartiser, fürs Zuhören, Mitdenken, Mitfühlen und zu Rate stehen.

Ohne all diese Unterstützungen wäre ich nicht so weit gekommen.

Vielen Dank.