

Aus dem  
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Augenbewegungen als notwendige Bedingung für  
geruchsinduzierte Reaktivierung während des Schlafs**

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

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

**vorgelegt von  
Ferber, Simone  
2020**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Trauzettel-Klosinski

Tag der Disputation: 14.10.2020

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Schlaf .....	2
1.2 Gedächtnis.....	7
1.3 Schlaf und Gedächtnis.....	14
1.4 Geruchssinn.....	21
1.5 Augenbewegungen .....	28
1.6 Hypothese und Fragestellung .....	34
2 Material und Methoden.....	35
2.1 Probanden .....	35
2.2 Studienablauf und Studiendesign .....	36
2.3 Datenerhebung .....	41
2.4 Auswertung.....	48
3 Ergebnisse .....	49
3.1 Keine Auswirkung von Fixierung auf die Gedächtnisleistung.....	49
3.2 Schlafparameter .....	51
3.3 Geruchstest .....	52
3.4 Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB) .....	52
3.5 Fragebogen zur Schläfrigkeit (SSS) .....	54
3.6 Vigilanztest .....	55
4 Diskussion.....	58
4.1 Ergebnisüberblick .....	58

4.2 Integration in bisherige Forschungsergebnisse .....	60
4.3 Fazit und Ausblick.....	65
5 Zusammenfassung.....	67
6 Literaturverzeichnis .....	69
7 Anhang.....	85
7.1 Ablauf einer Experimentalnacht.....	85
7.2 Medizinischer Fragebogen.....	87
7.3 Fragebogen zu Probandendaten .....	92
7.4 Fragebogen zur Befindlichkeit .....	93
7.5 Stanford Schläfrigkeitsskala.....	94
7.6 Zeitraster .....	95
8 Erklärung zum Eigenanteil.....	96
9 Danksagung .....	97

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> : Zelluläre Mechanismen der Entstehung des EEG .....	3
<b>Abbildung 2</b> : Elektroenzephalographisches Profil.....	4
<b>Abbildung 3</b> : Hypnogramm .....	7
<b>Abbildung 4</b> : Einteilung des Langzeitgedächtnisses.....	9
<b>Abbildung 5</b> : Signalverarbeitung im Bulbus olfactorius.....	22
<b>Abbildung 6</b> : Signalwege der Geruchsinformation im Gehirn .....	23
<b>Abbildung 7</b> : Augenbewegung.....	29
<b>Abbildung 8</b> : Ablauf einer sakkadischen Augenbewegung .....	29
<b>Abbildung 9</b> : Schema des Ablaufs einer Experimentalnacht .....	37
<b>Abbildung 10</b> : Elektrodenposition .....	41
<b>Abbildung 11</b> : Keine Auswirkung der Fixierung während des Lernens auf die Gedächtnisleistung .....	50
<b>Abbildung 12</b> : Anteile der Schlafparameter .....	51
<b>Abbildung 13</b> : Interaktion „Messzeitpunkt“ mit den Haupteffekten „Fixierung“ und „Geruch“ .....	55
<b>Abbildung 14</b> : Keine Auswirkung der Fixierung während des Lernens auf die Reaktionszeit des Vigilanztests.....	57

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Experimentelles Design .....	40
<b>Tabelle 2:</b> Gedächtnisleistung bei dem visuell-räumlichen Gedächtnisspiel....	49
<b>Tabelle 3:</b> Schlafparameter und Geruchsstimulationen .....	52
<b>Tabelle 4:</b> Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB).....	53
<b>Tabelle 5:</b> Fragebogen zur Schläfrigkeit (SSS).....	54
<b>Tabelle 6:</b> Reaktionszeit und Fehlerrate beim Vigilanztest .....	56

## Abkürzungsverzeichnis

AMPA	AMPA-Rezeptor (engl.: $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-epropionic acid receptor)
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: analysis of variance)
BDNF	Wachstumsfaktor (engl.: Brain-derived neurotrophic factor)
BMI	Body-Mass-Index
C3-C4	Positionsbezeichnung für EEG-Elektroden
Ca <sup>2+</sup>	Calcium zweifach positiv geladen
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat (engl.: Cyclic adenosine monophosphat)
CREB	cAMP-Response-Element-Binding-Protein
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ESPS	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FZB	Fragebogen zur Befindlichkeit
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
IQR	Interquartilsabstand (engl.: interquartile range)
k $\Omega$	Kiloohm
kW	Kilowatt
M1-2	Positionsbezeichnung von EMG-Elektroden
MA	Bewegung im EEG (engl.: Movement Arousals)
MEG	Magnetoencephalographie
Mg <sup>2+</sup>	Magnesium zweifach positiv geladen
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MZP	Messzeitpunkt

µV	Mikrovolt
mV	Millivolt
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Säure
Non-REM	Begriff, der alle Schlafstadien außer REM zusammenfasst (engl.: non-REM)
P	p-Wert = Signifikanzwert (engl.: p-value von probability = Wahrscheinlichkeit)
PKA	Proteinkinase A
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
REF	Referenzelektrode des Elektroenzephalogramms
REM	Bezeichnung einer bestimmten Schlafphase (engl.: Rapid Eye Movement)
S1-S4	Schlafstadium 1–4
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (engl.: standard error of the mean)
SPSS	Name einer Software Firma
SOs	Bezeichnung für eine niedrige EEG-Frequenz während des Tiefschlafs (engl.: slow oscillations)
SSS	Stanford Schläfrigkeitsskala
SWS	Tiefschlaf (engl.: Slow-Wave-Sleep)
TST	Gesamtschlafzeit (engl. total sleep time)
WASO	Bezeichnung für die relative Wachzeit nach dem Schlafbeginn (engl.: wake after sleep onset)

## 1 Einleitung

*„Nächst der Wahrnehmung ist das Gedächtnis für ein denkendes Wesen das notwendigste. Seine Bedeutung ist so groß, dass, wo es fehlt, alle unsere übrigen Fähigkeiten größtenteils nutzlos sind, in unseren Gedanken, Schlussfolgerungen und Erkenntnissen könnten wir nicht über die gegenwärtigen Objekte hinauskommen, ohne den Beistand unseres Gedächtnisses“ (Locke 1690).*

Dieses Zitat von John Locke (englischer Philosoph und Politiker, 1632-1704) führt uns die Relevanz des intakten menschlichen Gedächtnisses vor Augen. Wie bedeutend die Funktion des Gedächtnisses für den Menschen ist, wird uns in der Medizin bei heute immer noch unheilbaren Krankheiten, wie zum Beispiel dem Morbus Alzheimer, bewusst. Dies ist eine Form der Demenz, die oft mit Verlust des Riechvermögens vorausgeht.

Die Funktionsweise und die mögliche positive Beeinflussung unseres Gedächtnisses stehen daher im Fokus der neurowissenschaftlichen Forschung. Ein zusätzlicher Schwerpunkt der neurowissenschaftlichen Forschung ist dem Schlaf gewidmet. Im Allgemeinen ist Schlaf nicht nur eine unabdingbare Voraussetzung für die Lebensfähigkeit unseres Organismus, sondern auch von grundlegender Bedeutung für die Gedächtnisbildung. Die Art und Weise, wie Schlaf die Gedächtnisbildung beeinflusst, ist im Zentrum des aktuellen Forschungsinteresses.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit einem Teilaspekt der Augenbewegungen, die eine Rolle bei der Interaktion von Schlaf und Gedächtnis spielen könnte. Sie hat den Anspruch, die Bedeutung der Augenbewegungen für das menschliche Gedächtnis, die eventuelle Beeinflussung durch olfaktorische Stimulation und die gegebenenfalls damit einhergehende Auswirkung auf die Gedächtniskonsolidierung und -leistung näher zu untersuchen. Damit kann an bestehende Forschungsergebnisse angeknüpft werden.

## 1.1 Schlaf

### 1.1.1 Die Schlüsselrolle des Schlafes

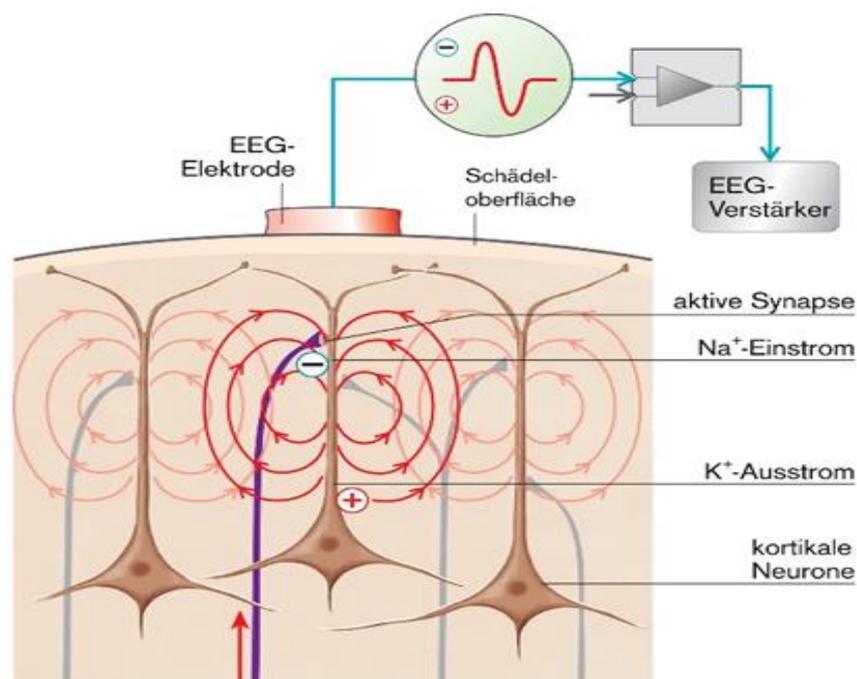
Der deutsche Philosoph Arthur Schopenhauer betonte schon vor über 200 Jahren die Bedeutung des Schlafes für den Menschen, in dem er folgendes sagte: *„Besonders aber gebe man dem Gehirn, das zur Reflexion nötige, volle Maß des Schlafes; denn der Schlaf ist für den Menschen, was das Aufziehen für die Uhr“* (Schopenhauer 1851).

Schlaf wird als ein natürlicher, reversibler und homöostatisch regulierter Zustand von Bewusstseinsverlust definiert. Er erfolgt in regelmäßigen Abständen. Dabei ist die Reaktionsbereitschaft auf externe Stimuli sowie Muskelaktivität, Körpertemperatur und Stoffwechselaktivität herabgesetzt (Borbély und Achermann 1999; Gillberg und Akerstedt 1982; Rasch und Born 2013). Schlaf erfolgt vermutlich bei allen Wirbeltieren, einschließlich Fischen, Reptilien und Vögeln. Zusätzlich werden schlaflose Zustände in ähnlicher Weise auch bei wirbellosen Tieren wie Bienen, Fliegen und Kakerlaken beobachtet (Cirelli und Tononi 2008). Bis zur Hälfte des 19. Jahrhunderts war die Sichtweise auf den Schlaf als einen eher passiven und homogenen Zustand, bei welchem nachts das Gehirn außer Funktion ist (Dement 1998). Danach wurde der Schlaf in erster Linie auf Prozesse der Regeneration und Regulation der Energieressourcen des Körpers, der Zellregeneration und Anpassungsprozesse des Immunsystems zurückgeführt. In den letzten Jahren der modernen Schlafforschung hat die Assoziation des Schlafes mit der Weiterverarbeitung und Konsolidierung von Gedächtnisinformationen zunehmend an Bedeutung gewonnen (Rasch und Born 2013; Walker und Stickgold 2004). Die Durchführung von experimentellem Schlafentzug unterstreicht die Bedeutsamkeit des Schlafes für den menschlichen Organismus. Schlafentzug und Schlafstörungen beeinflussen unsere kognitiven Funktionen, wie die Wachsamkeit und Aufmerksamkeit, emotionale Stabilität und das prozedurale, deklarative und emotionale Gedächtnis erheblich. Bei Menschen und Tieren treten infolge von Schlafdeprivation Wahrnehmungsstörungen und immunologische Störungen auf (Brown 2012; Killgore 2010; Rasch und Born 2013). Bei einem Tierversuch

mit Ratten zeigte ein Schlafentzug über mehrere Wochen Temperatur- und Gewichtsdysregulationen und verursachte letztendlich ein Sterben an Infektionen und Gewebeverletzungen (Rechtschaffen und Bergmann 1995).

### 1.1.2 Elektrophysiologie des Schlafes

Richard Caton gelang es erstmals 1875, Hirnstromwellen von Säugetieren abzuleiten (Neundörfer und Witzel 2001). Jahre später wurde durch den Neurologen Hans Berger (1924) die Elektroenzephalographie (EEG) entwickelt, welche erstmals die Aufzeichnung der unterschiedlichen Aktivität des Gehirns beim Menschen während des Schlafes ermöglichte (Berger 1931). Bei diesem Verfahren werden elektrische Potentialdifferenzen aufgezeichnet, die von oberflächennahen Nervenzellen des zerebralen Kortex generiert werden. Die Aufzeichnung der Hirnströme geschieht mithilfe von Elektroden, die auf der intakten Kopfhaut platziert werden (siehe Abbildung 1).

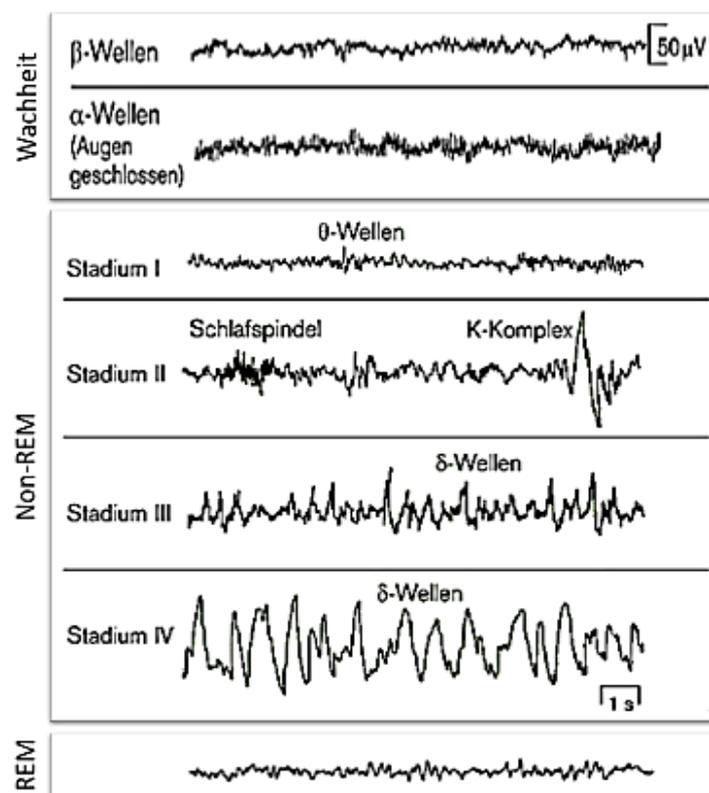


**Abbildung 1:** Zelluläre Mechanismen der Entstehung des EEG

Mit Unterstützung von Elektroden, die auf die Kopfhaut angebracht werden, erfolgt die Registrierung von Potenzialänderungen der oberflächennahen Nervenzellen (v.a. der Pyramidenzellen) des Kortex, die sogenannten Hirnströme. Je nach Ausprägung der Gehirnaktivität und folglich der Potentialdifferenzen lassen sich im aufgezeichneten EEG verschiedene Frequenzbänder erkennen (entnommen aus Pape et al. 2014).

Je nach Ausprägung der Gehirnaktivität und folglich der Potenzialdifferenzen lassen sich im aufgezeichneten EEG verschiedene Frequenzbänder erkennen.

Da der Schlaf keinen durchgehend homogenen Zustand darstellt, was im EEG anhand der unterschiedlichen Frequenzanteile verdeutlicht wird (siehe Abbildung 2), kann er in verschiedene Schlafstadien unterteilt werden. Während einer Nacht durchläuft ein Mensch im Schlaf Stadien von unterschiedlicher Tiefe und Art, die mit Hilfe der elektrischen Aktivität des Gehirns, des Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur und der Intensität der Augenbewegungen beschrieben werden können. Neben der Messung der Hirnströme durch das EEG, werden mittels des Elektromyogramms (EMG) der Muskeltonus und des Elektrookulogramms (EOG) die Augenbewegungen registriert.



**Abbildung 2** :Elektroenzephalographisches Profil

Dargestellt ist das Elektroenzephalogramm bei Wachheit, Non-REM- und REM-Schlaf. Zu beachten ist das vermehrte Auftreten von EEG-Wellen hoher Amplitude mit zunehmender Schlafentiefe (angelehnt an Pape et al. 2014).

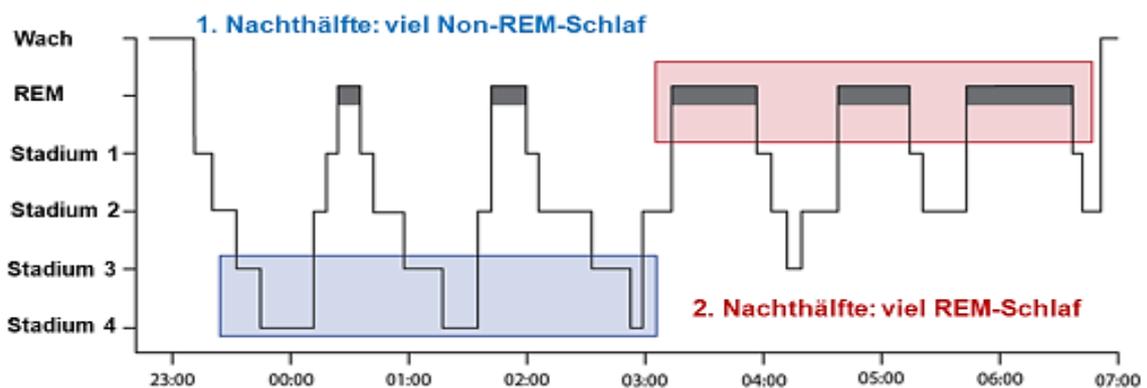
Die Einteilung eines Schlaf-EEGs in verschiedene Stadien, auch „Sleep Scoring“ genannt, erfolgt nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) und den ergänzenden Empfehlungen von der „American Academy of Sleep Medicine“ (Silber et al. 2007). Diese lassen sich in Wachheit, REM-Schlaf und Non-REM-Schlaf einteilen, wozu Letzterer noch in einen leichten (Stadium 1) bis sehr tiefen Schlaf (Stadium 4) unterteilt wird (siehe Abbildung 2). Im typischen Schlafverlauf einer Nacht werden die verschiedenen Schlafstadien der Reihe nach durchlaufen: zunächst mit jeweils zunehmender Schlaftiefe von S1 bis S4, dann in umgekehrter Reihenfolge bis zu einem Stadium leichteren Schlafes zurück, woran sich die erste REM-Phase anschließt.

Im ruhigen Wachzustand (W), bei geschlossenen Augen, herrschen bei einem Zeitintervall von 30 Sekunden über 50 %  $\alpha$ -Wellen mit einer Frequenz von 8-13 Hz vor. Hier zeigt das EMG im Vergleich zu den anderen Schlafstadien die höchsten Amplituden und somit eine hohe Muskelanspannung. Im EOG sind als Zeichen der Wachheit Augenbewegungen und Blinzeln sichtbar. Das frühe Schlafstadium 1 (S1) ist nur von kurzer Dauer. Der Schlaf ist noch instabil und es besteht eine sehr niedrige Weckschwelle. Nach Schlafbeginn verringert sich die Frequenz des EEG-Rhythmus (4-8 Hz) und die Amplitudenhöhe nimmt zu. Die  $\alpha$ -Aktivität beträgt weniger als 50 %. Im EMG herrscht eine geringere Amplitude als im Wachzustand vor, während im EOG langsame, rollende Augenbewegungen erscheinen können. Im Schlafstadium 2 (S2) treten charakteristische Schlafspindeln auf, die durch typische an- und abschwelkende Perioden mit einer Frequenz von 12-14 Hz und einer Dauer von 0,5 bis 2 Sekunden gekennzeichnet sind. Darüber hinaus treten K-Komplexe auf, welche nach steiler negativer Auslenkung (Amplitude  $> 75 \mu\text{V}$ ) zumeist eine direkte stark positive Auslenkung zeigen. Mit zunehmender Schlaftiefe nimmt die Amplitudenhöhe des EMGs sowie die Intensität der Augenbewegungen im EOG fortlaufend ab. Im Schlafstadium 3 (S3) werden langsame Deltawellen (0,5-4 Hz) mit hoher Amplitude generiert. Bezogen auf ein Zeitintervall von 30 Sekunden zeigt das EEG mehr als 20 % Deltawellen mit einer Amplitude von über  $75 \mu\text{V}$  und einer Länge von mindestens 0,5 Sekunden. Das Schlafstadium 4 (S4) wird von mehr als 50 % Deltawellen im EEG bestimmt und hat die höchste Weckschwelle. Die Schlafstadien 3 und 4

werden zusammen als „Slow-Wave-Sleep“ (SWS) bzw. Tiefschlaf bezeichnet. Der SWS ist auch Teil der vorliegenden Arbeit. Der REM („Rapid Eye Movement“)-Schlaf, der auch als paradoxer oder desynchronisierter Schlaf bezeichnet wird und von Aserinsky und Kleitman (1953) erstmals beschrieben wurde, ist durch seine charakteristischen schnellen Augenbewegungen im EOG gekennzeichnet. Hierbei weist das EMG die niedrigsten Amplituden auf, da die quergestreifte Muskulatur mit Ausnahme der Augenmuskeln maximal erschlafft. Im EEG ist ein gemischtes Bild mit einer Frequenz von ca. 2-7 Hz zu sehen, wobei auch  $\alpha$ -Aktivität möglich ist. Zusätzlich charakteristisch für den REM-Schlaf ist das mögliche Auftreten von sogenannten Sägezahnwellen zu Beginn und Ende der Phase. Als „Movement Arousals“ (MA) werden kurze Sequenzen von wenigen Sekunden bezeichnet, die mit einem Anstieg des EMG einhergehen und auch kurze Frequenzveränderungen von EEG und EOG beinhalten können. MA können einen Hinweis auf eine Änderung des jeweiligen Schlafstadiums sein.

Der beschriebene Schlafzyklus wird im Laufe einer Nacht normalerweise fünf bis sechs Mal durchlaufen. Die Dauer eines Schlafzyklus beträgt ungefähr 60 bis 90 Minuten. In der ersten Nachthälfte dominiert der Non-REM-Schlaf, wohingegen die REM-Schlaf-Phasen sehr kurz sind. Letztere nehmen jedoch im Laufe der Nacht zu Lasten des Non-REM-Schlafes zu (Klinke et al. 2010). Der Schlafverlauf einer Nacht lässt sich in einem so genannten Hypnogramm graphisch darstellen (siehe Abbildung 3). Schon ab der 30igsten Woche nach der Zeugung sind bei einem Fetus schlafähnliche Zustände mit motorischer Inaktivität und verringerter Stimulierbarkeit nachweisbar. Abhängig vom Lebensalter verändern sich die Gesamtschlafdauer sowie die Anteile von REM- und Non-REM-Schlaf. Während ein Neugeborenes durchschnittlich mehr als 18 Stunden am Tag schläft, nimmt die Gesamtschlafdauer danach stark ab, mit 2 Jahren beträgt sie ca. 13-16 Stunden und mit 18 Jahren ungefähr 8 Stunden. Im Alter kommt es gewöhnlich zu einer weiteren Reduzierung der Gesamtschlafdauer. Der REM-Anteil nimmt in den ersten beiden Lebensjahren stark zu und erreicht seine Maximalwerte zwischen dem 12. und 14. Lebensjahr. Es wird vermutet, dass dieser hohe REM-Schlafanteil die Reifung des ZNS unterstützt (Brandes et al. 2019). Während des Non-REM-Schlafes nehmen Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, allgemeine

Stoffwechselaktivität, neuronale Entladungsraten und zerebraler Blutfluss ab. Im Gegensatz dazu ist während des REM-Schlafes, die neuronale Aktivität, die Atmung und die Herzfrequenz erhöht, nur die Kerntemperatur sinkt ab (Bear et al. 2018; Hobson 2005).



**Abbildung 3:** Hypnogramm

Die obere Abbildung zeigt ein idealisiertes Hypnogramm, welches die durchlaufenen Schlafphasen einer Nacht verdeutlicht. In der ersten Nachthälfte dominiert der „Non-Rapid Eye Movement“ (Non-REM) Schlaf mit besonders dem „Slow Wave Sleep“, während die zweite Nachthälfte von „Rapid Eye Movement“ (REM) Schlaf dominiert wird. (CC BY 4.0 Jens Klinzing, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

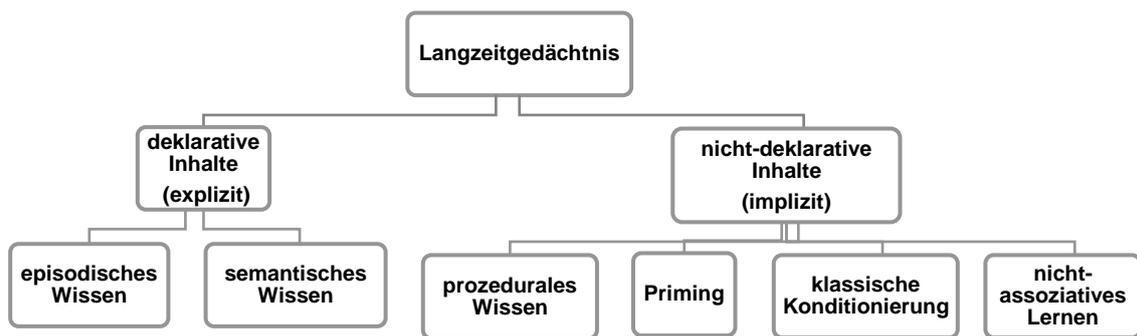
## 1.2 Gedächtnis

Gedächtnis bezeichnet die Fähigkeit, Informationen auf lange oder kurze Zeit zu speichern und wieder abzurufen. Seine Unversehrtheit stellt eine wichtige Voraussetzung für Lebewesen dar, sich in einem konstant ändernden Umfeld zu rechtfinden sowie sinnvoll agieren und kommunizieren zu können. Dabei spielen die Prozesse des Lernens (Enkodierung), der Speicherung (Konsolidierung) sowie deren Abruf (Dekodierung) eine wichtige Rolle.

Während der Enkodierung werden Informationen des Sinnesereignisses in eine mentale Repräsentation umgewandelt. Es entsteht ein sogenannter „neuronaler Code“, der auch als Engramm (Poo et al. 2016) bezeichnet wird und vom Gehirn weiterverarbeitet werden kann.

### 1.2.1 Einteilung in verschiedene Gedächtnissysteme

Das Gedächtnis kann in zeitliche und qualitative Kategorien eingeteilt werden. Die zeitlichen Kategorien bestehen aus dem sensorischen Gedächtnis, dem Kurzzeitgedächtnis sowie dem Langzeitgedächtnis, die anhand der Dauer der Informationsspeicherung unterschieden werden können (Klinke et al. 2010). Das sensorische Gedächtnis (Ultrakurzzeitgedächtnis) weist eine sehr kurze Speicherdauer (wenige hundert Millisekunden) auf. Es gliedert sich in ein ikonisches Gedächtnis, das für die Verarbeitung visueller Informationen zuständig ist, und in ein echoisches Gedächtnis für die auditorischen Informationen. Während der Großteil der aufgenommenen Informationen an dieser Stelle verloren geht, wird ein kleiner Teil ins Kurzzeit- oder auch Arbeitsgedächtnis transferiert. Hier können Informationen einige Sekunden bis Minuten gespeichert werden. Die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses, in dem durchschnittlich sieben Informationen parallel verarbeitet werden können, ist dabei jedoch sehr begrenzt, wie Miller (1956) feststellte. Die Speicherung ist instabil und anfällig von neu aufgenommenen Informationen höherer Priorität „überschrieben“ zu werden (Interferenz). Informationen des Kurzzeitgedächtnisses, die bewusst weiterverarbeitet oder wiederholt wurden, gelangen in das Langzeitgedächtnis. Dort ist die Speicherkapazität wesentlich größer und nahezu unbegrenzt, sodass Informationen im Langzeitgedächtnis über Monate bis Jahrzehnte gespeichert werden können. Die Weiterverarbeitung und Festigung der Gedächtnisinhalte werden als Konsolidierung bezeichnet. Mit jeder Wiedergabe (bzw. jedem Abruf) werden die Gedächtnisspuren verstärkt (Brandes et al. 2019). Die qualitative Komponente des Gedächtnisses kann in das deklarative (explizite) und das nicht-deklarative (implizite) Gedächtnis unterteilt werden (Klinke et al. 2010; Squire und Zola 1996). Nach Squire und Zola (1996) bezieht sich diese Einteilung auf das Langzeitgedächtnis (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Einteilung des Langzeitgedächtnisses

In der Abbildung ist die Differenzierung zwischen deklarativen und nicht-deklarativen Inhalten des Langzeitgedächtnisses dargestellt (vereinfacht nach Squire und Zola 1996).

Das nicht-deklarative Gedächtnis beinhaltet Handlungsabläufe und Fertigkeiten, die unbewusst abgerufen werden können. Sie sind unabhängig vom Hippocampus und beziehen sich vor allem auf die Interaktion zwischen Kortex, Basalganglien (Striatum) und Cerebellum (Rasch und Born 2013). Das nicht-deklarative Gedächtnis umfasst prozedurales Wissen, Priming, die klassische Konditionierung sowie nicht-assoziatives Lernen. Zum prozeduralen Gedächtnis gehört das Lernen von Fertigkeiten, Handlungsabläufen und Gewohnheiten. Nach Tulving und Schacter (1990) ist Priming (engl. für Bahnung) die verstärkte Wiedererkennungsreaktion, bzw. Aktivierung von zuvor unbewusst gespeicherten Vorerfahrungen und Gedächtnisinhalten. Mit der klassischen Konditionierung beschrieb Ivan Pavlov (2010) das Erlernen typischer Reiz-Reaktions-Muster. Die Pawlowschen Versuche wurden schon etwa im Jahr 1890 durchgeführt. Nicht-assoziatives Lernen beschreibt eine Verhaltensänderung, die im Laufe der Zeit nach einem einzelnen Reiz auftritt. Dabei werden die zwei Formen, Habituation und Sensitivierung, unterschieden (Bear et al. 2018).

Diese Arbeit fokussiert sich auf die Untersuchung des deklarativen Gedächtnisses. Deklarative Gedächtnisinhalte werden in episodisches und semantisches Wissen unterteilt, die vor allem vom Hippocampus abhängig gespeichert werden. Die Informationen können bewusst oder unbewusst enkodiert werden; der Abruf jedoch erfolgt bewusst (Rasch und Born 2013). Während das episodische Wis-

sen Ereignisse und persönliche Erfahrungen beinhaltet, beschreibt das semantische Gedächtnis, das Wissen von Fakten, wie zum Beispiel das Lernen von Memory-Karten, die in der vorliegenden Arbeit eine Rolle spielen.

Studien an dem berühmten Epilepsie Patienten H.M. erbrachten entscheidende Erkenntnisse zum Verständnis der Hippocampus abhängigen Speicherung von deklarativen Gedächtnisinhalten. Aufgrund einer Therapie-refraktären Temporallappenepilepsie wurde bei H.M. eine bilaterale Resektion des medialen Temporallappens durchgeführt, bei der die Hippocampi und beidseits Teile des entorhinalen Kortex entfernt wurden. Als Folge des Eingriffs entwickelte der Patient H.M. eine komplette anterograde Amnesie, das heißt die Langzeitspeicherung neuer Informationen war eingeschränkt bzw. nicht mehr möglich. Deklarative Gedächtnisinhalte, die bereits unabhängig vom Hippocampus waren, blieben unangetastet, sodass sich die retrograde Amnesie nur auf einen bestimmten Zeitraum vor dem Ereignis bezog (partielle retrograde Amnesie). Das implizite Gedächtnissystem, die Persönlichkeit und Intelligenz waren nicht betroffen (Scoville und Milner 1957).

Das Fallbeispiel von Herrn H.M. zeigt, dass der mediale Temporallappen für die Speicherung von neuen Informationen und für den Abruf bereits gespeicherter Gedächtnisinhalte eine große Rolle spielt. Hierbei ist der mediale Temporallappen und speziell der Hippocampus eine Art Zwischen- oder Arbeitsspeicher. Explizite Informationen werden vorübergehend gespeichert, bevor sie in einen Langzeitspeicher überführt werden oder im Rahmen anderer kognitiver Leistungen weiterverarbeitet werden (Bähr und Frotscher 2014).

### **1.2.2 Molekulare Grundlagen der Gedächtniskonsolidierung**

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts legte Hebb die neurophysiologischen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis. In seiner Theorie der synaptischen Plastizität sagte er voraus, dass die wiederholte simultane Aktivität einer Gruppe von Synapsen letztendlich zu einer Verstärkung des Einflusses jeder einzelnen Synapse aus dieser Gruppe auf die postsynaptischen Zellen führt. Synapsen, die diese Eigenschaft besitzen, werden Hebb-Synapsen genannt (Behrends et al. 2017).

Für eine erfolgreiche Gedächtniskonsolidierung ist die Fähigkeit der neuronalen Plastizität des Nervensystems eine wichtige Voraussetzung. Es wird daher angenommen, dass eine Nervenzelle die Fähigkeit besitzt, sich abhängig von der Häufigkeit ihrer Aktivität entsprechend anzupassen und zu verändern. Somit kommt es vermutlich schon während der Konsolidierungsphase zu Veränderungen bereits bestehender oder gar zur Ausbildung neuer synaptischer Verbindungen im Gehirn (Shimizu et al. 2000; Shors et al. 2001).

Im Rahmen der synaptischen Plastizität wird die andauernde Verstärkung und Aktivität der synaptischen Übertragung als Langzeitpotenzierung bezeichnet. Umgekehrt führt die wiederholte Abschwächung und Inaktivität von synaptischen Verbindungen zur Langzeitdepression.

Bei der Langzeitpotenzierung kommt es über ein Aktionspotential zur Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat. Dieser kann sich an die AMPA- und NMDA-Rezeptoren binden, die sich in der postsynaptischen Membran befinden, jedoch werden zunächst nur AMPA-Rezeptoren aktiviert. NMDA-Rezeptoren werden im Spannungsbereich um das Ruhemembranpotenzial durch extrazelluläre Magnesium-Ionen blockiert. Ein Natriumeinstrom führt zur Depolarisation des Neurons. Erst durch die gleichzeitige Aktivierung vieler synaptischer Eingänge im Kortex (ab ca. -40 mV) werden die extrazellulären  $Mg^{2+}$ -Ionen aus der Kanalpore des NMDA-Rezeptors gedrängt und es kommt zu einem massiven  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die Zelle. Der starke Einstrom von Kalzium führt zu einer Phosphorylierung von AMPA-Rezeptoren durch die  $Ca^{2+}$ -Calmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII). Dadurch erhöht sich die Offenwahrscheinlichkeit dieser Rezeptoren und zusätzlich werden neue AMPA-Rezeptoren, die in Vesikeln auf Vorrat gelagert waren, in die postsynaptische Membran eingebaut. Durch eine erhöhte Rezeptordichte kommt es zu einer Vergrößerung der ESPS („exzitatorisches postsynaptisches Potenzial“)-Amplitude. Die kurzzeitige funktionelle Verstärkung der Synapsen erreicht nach etwa 1-3 Stunden wieder das Ausgangsniveau. Hingegen kann die  $Ca^{2+}$ -abhängige Aktivierung der Adenylatzyklase eine deutlich länger anhaltende Veränderung verursachen. Die Adenylatzyklase stimuliert durch Bildung von cAMP die Proteinkinase A (PKA), woraufhin das so genannte „cAMP-Response-Element-Binding-Protein“ (CREB) aktiviert wird.

CREB stellt einen Transkriptionsfaktor dar, der wiederum eine Vielzahl von Proteinen aktiviert, sodass es letztendlich zum Synapsenwachstum und zur Aktivierung des „Brain-derived neurotrophic factors“ (BDNF) kommt. Dieser Faktor wird von postsynaptischen Pyramidenzellen sezerniert, wodurch eine vermehrte Glutamatfreisetzung vermittelt wird.

Wie bereits erwähnt, wird eine aktivitätsabhängige Abschwächung der synaptischen Verbindung als Langzeitdepression bezeichnet. Durch eine anhaltende asynchrone Aktivität mehrerer präsynaptischer Neuronen kommt es zur Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren (mGluR), die sich vor allem auf den Spines der hippocampalen Pyramidenzellen befinden. Es kommt zu einer G-Protein-vermittelten Stimulierung der Phospholipase C und letztendlich zur Aktivierung der Proteinkinase C. Dies führt zu einer Phosphorylierung der AMPA-Rezeptoren an entsprechenden Serin-Resten, die sich wiederum aus der postsynaptischen Membran herauslösen und folglich eine Reduktion der EPSP-Amplitude verursachen (Behrends et al. 2017).

### **1.2.3 Hippocampal-neokortikaler Dialog der Gedächtniskonsolidierung**

Die wechselseitige Beziehung zwischen Hippocampus und Neokortex, auch hippocampal-neokortikaler Dialog genannt, hat eine wichtige Bedeutung für das deklarative Gedächtnis (Eichenbaum 2000). Der bereits beschriebene Hippocampus, der als eine Art Zwischenspeicher agiert, befindet sich an der Innenseite des Temporallappens. Über den entorhinalen Kortex im Gyrus parahippocampalis bekommt er Informationen aus allen wichtigen kortikalen Assoziationsarealen und projiziert über den entorhinalen Kortex wieder zurück in den Neokortex. Der Hippocampus besitzt eine ausgeprägte Fähigkeit zur synaptischen Plastizität. Es ist die einzige Region des menschlichen Kortex, in der lebenslang eine Neubildung von Nervenzellen möglich ist. Durch diese neu gebildeten Neuronen, welche besonders erregbar sind, kommt es während ihrer Reifung zu vielen neuen assoziativen synaptischen Verbindungen (Behrends et al. 2017).

Der Hippocampus besitzt die Fähigkeit, Informationen schnell aufzunehmen, hat jedoch im Gegensatz zum Neokortex eine geringe Speicherkapazität. Dies erfordert eine zügige Weiterverarbeitung von Sinneseindrücken, um die Beeinflussung bereits bestehender Speicherinhalte (Interferenz) zu verhindern. In den assoziierten Arealen des Neokortex entstehen immer mehr interkortikale Verbindungen aufgrund der wiederholten Aktivierung der Gedächtnisrepräsentationen. Dies führt zu einer Verfestigung der gelernten Inhalte im Neokortex. Folglich wird eine Abhängigkeit der Gedächtnisinhalte vom Hippocampus zunehmend reduziert. Nach einiger Zeit können viele Informationen ohne Beteiligung des Hippocampus vollständig abgerufen werden (Frankland und Bontempi 2005). Zusätzlich ist ein Gedächtnisinhalt umso fester im Neokortex verankert, je länger die Informationsaufnahme zurückliegt und kann somit unabhängig von der Arbeit des Hippocampus abgerufen werden (Squire und Zola-Morgan 1991).

Erkenntnisse, die bereits durch Beobachtungen am Patienten H.M. gewonnen wurden, konnten in weiteren Studien durch bildgebende Verfahren, wie z.B. dem MRT, bestätigt werden. In Haist et al. (2001) wurde beispielweise beobachtet, dass beim Abrufen der Hippocampus umso mehr aktiviert wird, je aktueller die Erinnerungen sind und dass der entorhinale Kortex an der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten beteiligt sein könnte, die viele Jahre zurück liegen. Eine weitere Studie zeigte, dass 24 Stunden nach einer Konsolidierungsphase, in der in der Nacht geschlafen wurde, verstärkte Aktivierung kortikaler Bereiche während des Abrufs des Gelernten zu sehen war. Hingegen dominierte der Hippocampus noch 15 Minuten nach dem Lernen in seiner Aktivität (Takashima et al. 2009).

Die reziproke Kommunikation zwischen Hippocampus und Neokortex lässt sich auch in einem zweistufigen Modell der Gedächtniskonsolidierung darstellen. Hierbei dienen der Hippocampus und der Neokortex als zwei unterschiedliche Speicherorte. Die Enkodierung von neuen Gedächtnisinhalten erfolgt zunächst parallel in beide Orte. Der Neokortex fungiert als langsam lernender Langzeitspeicher, hingegen speichert der Hippocampus die Gedächtnisinhalte schneller, aber nur temporär. In nachfolgenden Konsolidierungsperioden werden die neu gespeicherten Informationen wiederholt im Hippocampus reaktiviert, was zu einer gleichzeitigen Reaktivierung, Umverteilung und Stärkung von Informationen

im Neokortex führt. Durch die wiederholte Reaktivierung neuer Erinnerungen in Verbindung mit verwandten und ähnlichen älteren Erinnerungen, agiert der Hippocampus wie ein interner „Trainer“ des langsam lernenden Speichers, dem Neokortex. Schrittweise werden die neuen Gedächtnisinhalte an das bestehende Netzwerk des Langzeitgedächtnisses angepasst. Dieser Prozess fördert auch die Extraktion und den Abgleich von ähnlichen älteren Gedächtnisinhalten. Da Informationen in beide Speicher integriert werden, erfolgt die erneute Aktivierung und Umverteilung von Erinnerungen während des Schlafes (also während des Ruhezustandes), wenn kein aktiver Enkodierungsprozess erfolgt, um Interferenzen zu vermeiden (Frankland und Bontempi 2005; Marr 1971; McClelland et al. 1995; Rasch und Born 2007).

Das Konzept der „aktiven Systemkonsolidierung“ beinhaltet einen Reorganisationsprozess, bei dem neu kodierte Gedächtnisinhalte in verschiedene neuronale Netzwerke transferiert werden, die als Langzeitspeicher dienen (Born und Wilhelm 2012). Ein wichtiger Teil der Systemkonsolidierung ist die Reaktivierung im Schlaf. Auf diese Reaktivierung wird in dem Kapitel 1.3.2 näher eingegangen.

## **1.3 Schlaf und Gedächtnis**

### **1.3.1 Bedeutung der einzelnen Schlafstadien**

Eine große Anzahl an Studien zeigt, dass der Schlaf eine positive Auswirkung auf die Gedächtniskonsolidierung hat und dass die Menge an vergessener Information durch eine Schlafphase zwischen Enkodierung und Abfrage reduziert werden kann (Backhaus und Junghanns 2006; Benson und Feinberg 1977; Gais et al. 2000; Mednick et al. 2003; Stickgold et al. 2000). Die bedeutende Wirkung von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung wurde in einem Review von Diekelmann und Born (2010) übersichtlich präsentiert. Gais et al. (2006) stellte fest, dass die zeitliche Relation zwischen Lernen und Schlafen eine große Bedeutung hat. Je kleiner der Abstand zwischen dem Lernzeitraum und der darauffolgenden Schlafphase, desto größer ist die Menge an gespeicherter Information. Bei einer Abfrage gelernter Vokabeln fiel das Ergebnis nach 24 Stunden besser aus, wenn direkt auf das Lernen eine Schlafphase folgte, als wenn der Schlafvorgang erst

nach einem Tag im Wachzustand stattfand. Die erste wissenschaftliche Studie, die auf einen positiven Effekt des Schlafes auf die Gedächtniskonsolidierung deklarativer Inhalte hinwies, stammte von Jenkins und Dallenbach (1924). In der Studie zeigten Probanden beim Lernen von Silben bei der Abfrage bessere Ergebnisse, wenn der Lernphase eine Schlafphase folgte, als wenn diese von Wachperioden gefüllt war. Die Leistung steigerte sich mit zunehmender Schlafdauer.

Lange Zeit wurde der REM-Schlaf aufgrund der dem Wachzustand ähnelnden EEG-Aktivität für die Verstärkung der Gedächtniskonsolidierung verantwortlich gemacht. In den vergangenen Jahrzehnten erbrachten neue Erkenntnisse, dass es in gewissem Maße möglich ist, die Schlafstadien den unterschiedlichen Gedächtnisarten zuzuordnen. Die erste Nachthälfte ist vom Tiefschlaf mit niederfrequenten EEG-Signalen gekennzeichnet, der vor allem die Speicherung deklarativer, Hippocampus-abhängiger Information fördert. Die späte REM-Schlaf-reiche Phase unterstützt besonders die Konsolidierung impliziter bzw. prozeduraler und emotionaler Sinneseindrücke (Marshall und Born 2007; Plihal und Born 1997). Trotz der aus diesen vielen Studien gewonnenen Erkenntnissen, kamen einige Kritiker zu dem Ergebnis, dass der Schlaf keinen Einfluss auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung habe oder zumindest zweifelhaft sei (Siegel 2001; Smith 2001; Vertes 2004). Eine Studie, welche den positiven Effekt einer Schlafperiode am Nachmittag sowohl an deklarativen als auch an prozeduralen Wissensinhalten testete, konnte nur eine signifikante Verbesserung für prozedurale Gedächtnisinhalte feststellen (Backhaus und Junghanns 2006).

Die angeblich fehlende Beteiligung des Schlafes an deklarativen Prozessen wird beispielsweise durch den Nachweis gestützt, dass die deutliche Unterdrückung oder der vollständige Verlust des REM-Schlafes bei Menschen, die Antidepressiva einnehmen oder an Hirnstammläsionen leiden, keine nachteiligen Auswirkungen auf das Lernen bzw. Gedächtnis hat. Eine Studie mit Antidepressiva (selektive Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer), die wie bereits erwähnt zur REM-Schlaf-Suppression führen, zeigte zum Beispiel keine Verschlechterung der Gedächtniskonsolidierung prozeduraler Inhalte. Überras-

schenderweise erfolgte eine Verstärkung der Genauigkeit im Finger-Tapping sowie das vermehrte Auftreten von S2-typischen Schlafspindeln im EEG (Rasch et al. 2009). In Diekelmann und Born (2010) wurde als Erklärung aufgezeigt, dass die Antidepressiva möglicherweise einen direkten positiven Einfluss auf die synaptische Plastizität haben könnten und somit einen Verlust des REM-Schlafes ausgleichen würden.

Es gibt Hinweise darauf, dass nicht nur einem Schlafstadium alleine die Verstärkung der Gedächtniskonsolidierung zugesprochen werden kann, sondern auch die ungestörte natürliche Abfolge der Schlafzyklen und der Anteil von SWS und REM-Schlafphasen entscheidend sind. In einer Studie von Mednick et al. (2003) verbesserte sich die Gedächtnisleistung in einem „visual texture discrimination task“ nach bereits 60 bis 90 Minuten SWS während eines Mittagsschlafs, wurde aber noch gesteigert, wenn der Schlaf SWS- und REM-Phasen enthielt. Somit kann eine Lernaufgabe vermutlich nur teilweise einem Gedächtnissystem zugeordnet werden. Die „sequential hypothesis“ besagt, dass sowohl die deklarative als auch die nicht-deklarative Gedächtniskonsolidierung durch aufeinanderfolgende SWS- und REM-Phasen verbessert werden kann (Gais et al. 2000; Ambrosini und Giuditta 2001; Giuditta et al. 1995). Ergebnisse aus solchen Studien unterstreichen die Annahme, dass es wahrscheinlich nicht ein bestimmtes Schlafstadium ist, das die Gedächtniskonsolidierung vermittelt, sondern die neurophysiologischen Mechanismen, die mit diesen Schlafstadien verbunden sind und dass diese von verschiedenen Schlafstadien geteilt werden (Diekelmann und Born 2010). Auf die aktive Rolle des Schlafes in Bezug auf die Gedächtniskonsolidierung wird in dem Kapitel 1.3.2 und 1.4.2. nochmals eingegangen.

### **1.3.2 Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf**

Bereits durch zahlreiche Studien der vergangenen Jahre konnte bestätigt werden, dass die verbesserte Gedächtniskonsolidierung im Schlaf nicht allein auf die reduzierte Enkodierung während des Schlafens zurückzuführen ist (Rasch und Born 2013). Neben dem Dialog zwischen Hippocampus und Neokortex, der bereits in Kapitel 1.2.3 erwähnt wurde, spielt für die Gedächtniskonsolidierung im

Schlaf auch eine unbewusste Reaktivierung von Neuronenpopulationen, die schon während des Lernens aktiv waren, eine Rolle (Gais und Born 2004; Maquet 2001; Marshall und Born 2007; Rasch und Born 2007; Stickgold et al. 2001). Diese Reaktivierungshypothese stützt sich ursprünglich auf Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien (Louie und Wilson 2001; Pavlides und Winson 1989; Qin et al. 1997). In einer Studie von Wilson und McNaughton (1994) lernten Ratten in einem Labyrinth Wege zu einer Futterstelle. Während des Lernvorgangs wurde die Aktivität anhand eines spezifischen Erregungsmusters von so genannten „place cells“ im Hippocampus abgeleitet. Dabei handelt es sich um eine Gruppe von Neuronen, die spezifisch für die Orientierung im Raum und die unmittelbare Umgebung des Tiers kodieren. In einer darauffolgenden Tiefschlafphase wurde dasselbe Erregungsmuster dieser Neuronenpopulation erneut aktiviert (Skaggs und McNaughton 1996). Somit konnte in diesen „place cells“ erstmals eine Reaktivierung gezeigt werden.

Die Wiedergabe von Erregungsmustern in den Neuronenverbänden des Hippocampus während des Schlafs, ist ein Hauptmerkmal der „aktiven Systemkonsolidierung“. Es wird davon ausgegangen, dass sich allmählich stabile Repräsentationen der Erinnerungsinhalte in Netzen außerhalb des Hippocampus bilden und dass diese durch die Reaktivierungen gestärkt werden. Eine solche Reaktivierung wurde größtenteils im SWS beobachtet (Klinzing et al. 2019). Der Reaktivierungsvorgang konnte jedoch auch in entspannter Wachsamkeit gezeigt werden (Atherton et al. 2015; O'Neill et al. 2010). Während des REM-Schlafs hingegen, konnte die Reaktivierung in den Neuronenverbänden nicht sicher nachgewiesen werden (Kudrimoti et al. 1999; Louie und Wilson 2001). Bildgebende Studien am Menschen (fMRT und EEG) erbrachten indirekte Beweise für eine Reaktivierung von Gedächtnisinhalten während des Schlafs und deren Bedeutung für die Gedächtniskonsolidierung (Piantoni et al. 2015; Schönauer et al. 2017). Weitere Erkenntnisse wurden mithilfe von intrakraniellen Aufzeichnungen bei Patienten mit Epilepsie gewonnen (Zhang et al. 2018).

Reaktivierungen von Neuronenverbänden können neben dem Hippocampus, auch in kortikalen und subkortikalen Hirnregionen beobachtet werden, wie beispielsweise dem präfrontalen (Peyrache et al. 2009), parietalen (Wilber et al.

2017), motorischen (Gulati et al. 2014) und visuellen Kortex (Ji und Wilson 2007). Gleichzeitige Aufzeichnungen von mehreren Hirnregionen zeigen, dass Reaktivierungen im Hippocampus in Koordination mit neuronalen Erregungsmustern im Neocortex, Striatum, Amygdala und VTA (ventrales tegmentales Areal des Mittelhirns) auftreten. Dies erfolgt häufig mit einer Verzögerung von 40-50 ms zwischen dem Hippocampus und den anderen Arealen. Diese Verzögerung kann ein Hinweis sein, dass sich die Gedächtnisreaktivierungen, die mit den „Ripples“ (siehe Kapitel 1.3.3) des Hippocampus assoziiert sind, auf die neokortikalen und striatalen Areale ausbreiten. Durch einen sich wiederholenden Prozess kann eine schrittweise Umverteilung von Gedächtnisrepräsentationen vermittelt werden, indem die Vernetzung der Neuronenverbände außerhalb des Hippocampus verbessert wird. Die Reaktivierung der Neuronenverbände außerhalb des Hippocampus kann jedoch auch unabhängig von der Reaktivierung des Hippocampus erfolgen. Dies kann selbst für Strukturen beobachtet werden, die eng mit den Ausgangssignalen des Hippocampus verknüpft sind (Klinzing et al. 2019). In einer Studie von O’Neill und Kollegen (2017) konnte diese unabhängige Reaktivierung im medialen entorhinalen Kortex nachgewiesen werden. Es wurde auch festgestellt, dass Reaktivierungen über mehrere neokortikale Bereiche hinweg synchronisiert werden (Hoffman und McNaughton 2002).

Der Reaktivierungsvorgang als Komponente der Gedächtniskonsolidierung basiert höchstwahrscheinlich auf einem komplexen Zusammenwirken verschiedener elektrophysiologischer und neuronaler Teilprozesse.

Es ist festzuhalten, dass Konsolidierung ein Prozess ist, der neu codierte Erinnerungsinhalte, die labil und anfällig für Zerfall sind, in stabilere Gedächtnisformen transferiert. Die „aktive Systemkonsolidierung“, bei der die Rolle des Schlafs im Vordergrund steht, ist für die Bildung des Langzeitgedächtnisses im Hippocampus-abhängigen Gedächtnissystem verantwortlich. Während des Schlafs wird die neuronale Gedächtnisrepräsentation des Hippocampus wiederholt reaktiviert. Dabei kommt es zu einer Ausbreitung dieser Reaktivierungen über die zugeordneten Gedächtnisnetzwerke. Des Weiteren erfolgt eine zeitgleiche Reaktivierung der verteilten neokortikalen Areale. Diese Koaktivierung initiiert synaptische Kon-

solidierungsprozesse, welche Gedächtnisrepräsentationen im Neocortex stärken. Zusätzlich wird in dem langsam lernenden Neokortex die Integration von Erinnerungsinhalten in bereits bestehende Gedächtnissysteme ermöglicht. Der Prozess der „Systemkonsolidierung“ führt zu einer Erhöhung der Langzeitstabilität der Gedächtnisinhalte (Klinzing et al. 2019). Es erfolgt zugleich im Neokortex eine Neuorganisation und Integration von verwandten, überlappenden Gedächtnisinhalten (Klinzing et al. 2019). Obwohl das Konzept der „aktiven Systemkonsolidierung“ ursprünglich den Hippocampus-abhängigen Gedächtnissystemen zugeordnet wurde, berücksichtigt es auch Gedächtnissysteme, die als „nicht-Hippocampus-abhängig“ klassifiziert sind (Squire 1992). Eine Beteiligung des Hippocampus an der schlafabhängigen Konsolidierung des nicht vom Hippocampus abhängigen Gedächtnisses, konnte vor kurzem in einer Studie mit Ratten (Sawangjit et al. 2018) und darüber hinaus auch in fMRT-Studien am Menschen (King et al. 2017) gezeigt werden.

Die Neuorganisation und -verteilung der Netzwerke in den Neuronenverbänden führt zu unterschiedlichen Veränderungen auf synaptischer Ebene. Das heißt, dass der Schlaf ein „synaptisches Upscaling“ als auch ein „synaptisches Downscaling“ fördert. Es kommt einerseits zu einer Schwächung und Verkleinerung von Synapsen, andererseits zu einer selektiven Verstärkung synaptischer Verbindungen. Darüber hinaus wird eine Bildung von neuen Synapsen ermöglicht (Klinzing et al. 2019).

Auf die Rolle der Hirnaktivität für die Gedächtniskonsolidierung wird in dem folgenden Kapitel eingegangen.

### **1.3.3 Bedeutung von „slow oscillations“, Spindeln und Ripples**

Im EEG sind während des Tiefschlafes neben der in Kapitel 1.1.2 genannten Deltaaktivität (1-2 Hz) so genannte „slow oscillations“ (SOs) zu sehen, deren Frequenzen unter 1 Hz liegen. Die im Neokortex generierten SOs bestehen aus einem Wechsel zwischen Phasen neuronaler Membrandepolarisation („Up-States“) und der darauffolgenden Membranhyperpolarisation („Down-States“). Während der Membrandepolarisation kommt es zu einer Erhöhung der Frequenz des

Aktionspotentials, die in der folgenden Hyperpolarisationsphase abnimmt. Die SOs sind insbesondere in Netzwerken zu finden, die vermutlich an der Enkodierung deklarativer Wissens Elemente während des Wachzustands beteiligt sind (Bazhenov et al. 2002; Chauvette et al. 2012; Timofeev 2011). Schlafspindeln treten vor allem in Stadium 2 des Non-REM-Schlafs auf, können sich jedoch in ähnlicher Form auch während des Tiefschlafs zeigen (Gennaro und Ferrara 2003). In Abhängigkeit der Frequenz können Spindeln in langsame (9-12 Hz) und schnelle Spindeln (12-15 Hz) unterteilt werden (Mölle et al. 2011). Schnelle Spindeln, die gehäuft über dem zentral-parietalen Kortex zu sehen sind und meist mit Up-States der „slow oscillations“ synchronisieren (Mölle et al. 2011), erhöhen die Aktivierung des Hippocampus und werden deshalb mit dem hippocampus-abhängigen Speicherungsprozess deklarativer Gedächtnisinhalte in Verbindung gebracht (Gais et al. 2002; Schmidt et al. 2006; van der Helm et al. 2011). Die Spindelaktivität entsteht im Thalamus, einem Teil des Zwischenhirns. Dabei kommt es zu einem Zusammenspiel zwischen GABAergen Neuronen des Nucleus reticularis, die als Schrittmacher fungieren, und glutamatergen thalamo-kortikalen Bahnen, die für die synchronisierte Ausbreitung der Spindeln in Richtung kortikaler Regionen zuständig sind (Rasch und Born 2013). Als Sharp-Wave Ripples werden kurze, schnelle, depolarisierende Ereignisse des Hippocampus (100-300 Hz) bezeichnet, die als Verstärker der hippocampalen Repräsentationen der zu speichernden Gedächtnisinformation gesehen werden können (Diekelmann und Born 2010; Rasch und Born 2013). Eine tragende Rolle der Gedächtniskonsolidierung spielen die SOs, die als Schrittmacher agieren und mittels Depolarisation die Informationsreaktivierung in den hippocampalen Strukturen initiieren. Dabei ist die Up-Phase der langsamen Oszillationen mit dem Auftreten der schnellen Spindeln assoziiert und die Tiefpunkte der SOs wiederum sind mit dem Auftreten der Sharp-wave Ripples gekoppelt. Die thalamo-kortikalen schnellen Spindeln werden für einen notwendigen Transfer von Gedächtnisinhalten vom Hippocampus zu den einzelnen extrahippocampalen Strukturen, wie z. B. dem Neokortex, in Verbindung gebracht. Es kann bei den Reaktivierungen im Hippocampus folglich ein sogenanntes Sharp-wave Ripples Erregungs-

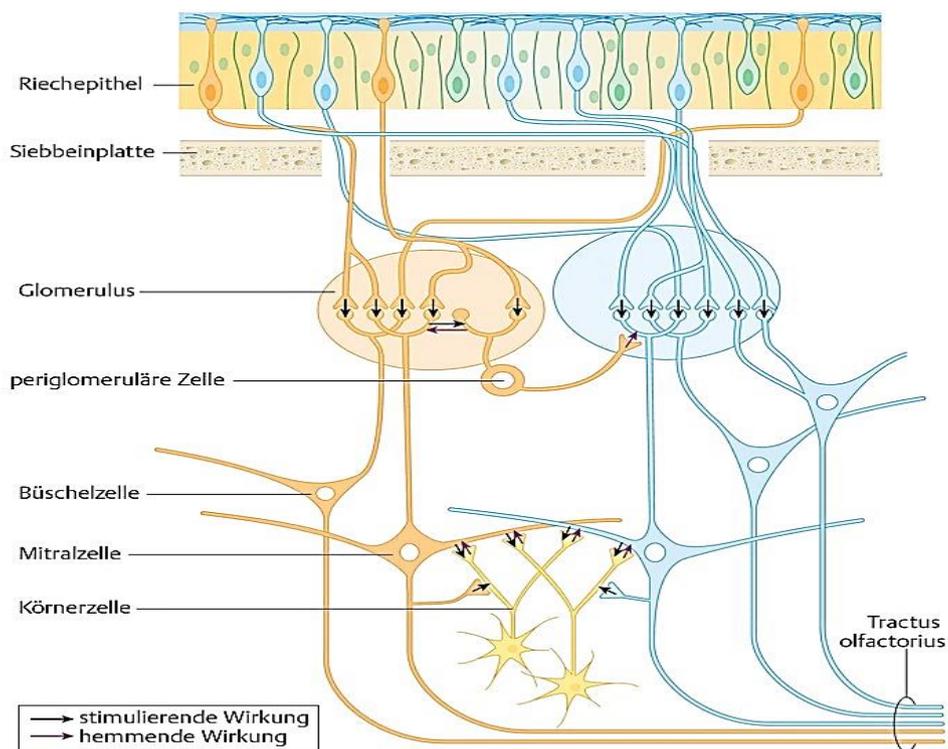
muster beobachtet werden, das zeitlich und räumlich koordiniert ist und Impulsmustern der zuvor stattgefundenen Enkodierungsphase ähnlich ist. Somit werden diese Reaktivierungen als Impuls für den Transfer über den Hippocampus in neokortikale Netzwerke gesehen (Born et al. 2006; Buzsáki 1998; Wilson und McNaughton 1994).

## **1.2 Geruchssinn**

### **1.4.1 Neuronale Verschaltung von Geruch**

Wie stark der Geruchssinn mit Emotionen und Erinnerungen verknüpft ist, war schon Friedrich Schiller bekannt. Er bewahrte in seiner Schreibtischschublade stets überreife Äpfel auf, die ihn beim Schreiben inspirierten (Klinke et al. 2010).

Mit Hilfe von Riechsinneszellen, die über 350 verschiedene Riechrezeptortypen besitzen, kann der Mensch fast eine Milliarde verschiedener Düfte unterscheiden. Über die ca. 30 Millionen primären, bipolaren Riechsinneszellen, die auf der oberen Conche der Nase lokalisiert sind, gelangen die Axone der Riechzellen gebündelt als Nervus olfactorius durch die Siebbeinplatte zum Bulbus olfactorius (Riechkolben).

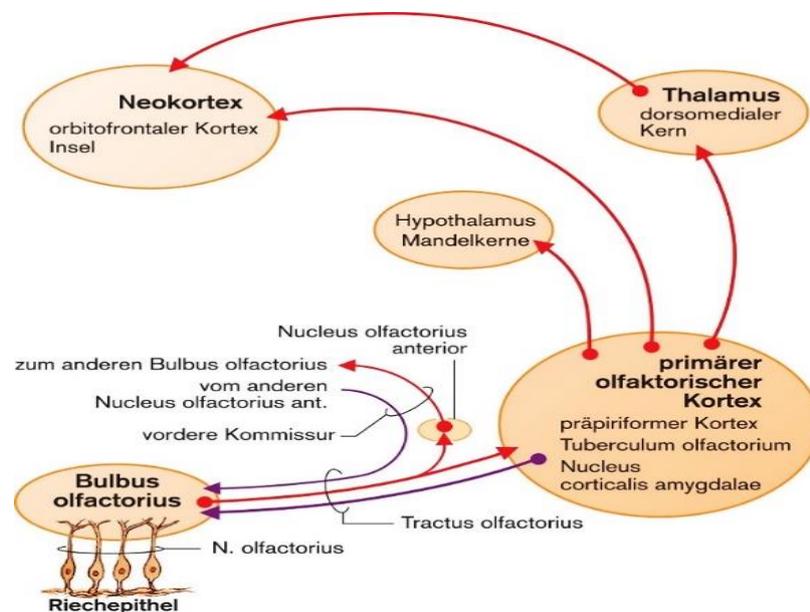


**Abbildung 5:** Signalverarbeitung im Bulbus olfactorius

Dargestellt ist die neuronale Schaltstelle des Bulbus olfactorius, die eine synaptische Verbindung zwischen den Riechrezeptorzellen und den Dendriten der Mitral- und Büschelzellen bildet. Durch die Verknüpfung mit den Körnerzellen, welche inhibierend wirken, kommt es neben erregenden Signalen auch zur hemmenden Wirkung (entnommen aus Behrends et al. 2017).

Der Bulbus olfactorius wird als vorgelagertes Hirnteil betrachtet. Es gibt nur eine synaptische Schaltstelle zwischen den Riechrezeptorzellen und der Hirnrinde. Diese befindet sich in den Glomeruli (rundliche Nervenfaserknäule) des Bulbus olfactorius. Die Synapsen werden aus den Endigungen der Rezeptorzellaxone und den Dendriten der Mitral- und Büschelzellen gebildet. Da alle Riechzellen, die den gleichen Rezeptor tragen, zu demselben Glomerulus projizieren (Konvergenz), kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Duftinformationskanäle im Bulbus olfactorius (Brandes et al. 2019). Neben den Riechzelleingängen enthalten die Glomeruli auch dendritische Verzweigungen von Interneuronen (periglomeruläre Zelle), die inhibierend wirken. Dadurch kommt es bei einer Riechwahrnehmung im Glomerulus sowohl zu erregenden als auch zu hemmenden Signalen. Da die Fasern des Nervus olfactorius spontan aktiv sind, besteht schon im Ruhezustand ein Gleichgewicht aus erregenden und hemmenden Impulsen. Wie

bei vielen anderen Sinnessystemen wirkt bei der Riechwahrnehmung das Prinzip der lateralen Hemmung. Eine wichtige Rolle spielen dabei die inhibitorischen Körnerzellen des Bulbus olfactorius. Durch die Körnerzellen erfolgt über eine rekurrente Verschaltung die Hemmung der Mitralzellen und benachbarter Glomeruli. Dadurch entsteht eine Kontrastverschärfung, indem aktuell aktivierte Glomeruli die Aktivität benachbarter, nicht aktivierter Glomeruli unterdrücken. Die Axone der Mitral- und ein Teil der Büschelzellen ziehen als Tractus olfactorius (teilweise kreuzend) zum primären Riechhirn.



**Abbildung 6:** Signalwege der Geruchsinformation im Gehirn  
 Dargestellt ist die neuronale Verschaltung des Bulbus olfactorius mit verschiedenen Hirnregionen. Zu betonen ist auch die Besonderheit des Riechsystems, dass ohne vorherige synaptische Verschaltung im Thalamus direkt in den Kortex projiziert wird (entnommen aus Pape et al. 2014).

Vom Tractus olfactorius ziehen Kollaterale zum Nucleus olfactorius, wodurch eine Hemmung des kontralateralen Tractus olfactorius erfolgt. Dem evolutionär alten Riechhirn ordnet man den präpiriformen Kortex, das Tuberculum olfactorium sowie Areale der Amygdala zu (Klinke et al. 2010). Die Besonderheit des Riechsystems ist, dass ohne vorherige synaptische Verschaltung im Thalamus direkt in den Kortex projiziert wird (Zelano und Sobel 2005). Von dem primären Riechhirn gibt es Verbindungen zu der Amygdala, zum Hypothalamus, dem orbitofrontalen Kortex und zur Insel. Insbesondere über die Amygdala, welche

emotionale Reaktionen vermittelt, erreichen Verbindungen den entorhinalen Kortex, der ein wichtiger polymodal integrierender Assoziationskortex des limbischen Systems ist und mit dem Hippocampus verknüpft ist, welcher langanhaltende Gedächtnisspuren hinterlassen kann. Dies deutet auf einen unmittelbareren Zugang zu Prozessen der Gedächtnisbildung und -erinnerung hin. Fasern vom Tuberculum olfactorium und dem primären Riechhirn ziehen zur Habenula und der Formatio reticularis des Mittelhirns; dadurch können durch Riecheindrücke Aufmerksamkeit und sogar Weckreaktionen erzeugt werden (Klinke et al. 2010). Verbindungen vom Tuberculum olfactorium mit dem Nucleus dorsalis medialis des Thalamus und dem orbitofrontalen Kortex vermitteln die bewusste Wahrnehmung von Gerüchen und die Integration mit gustatorischen, visuellen und anderen Reizen (Bear et al. 2018). Somit dient der Riechkortex als assoziativer Knotenpunkt, der Informationen aus Hirnregionen höherer Ordnung und andere sensorische Modalitäten integriert (Haberly 2001). Die Reaktivierung von Aktivitätsmustern im olfaktorischen System kann, wie im folgenden Kapitel erläutert, daher von sich aus die Gedächtnisassoziationen stärken und die Leistung bei Lernaufgaben verbessern.

Gerüche werden durch überlappende, kombinierte Muster (Ensemble-Codes) wahrgenommen (Malnic et al. 1999; Klinke et al. 2010), vermutlich ohne zeitliche Dimension. Larsson und Willander entdeckten, dass bestimmte autobiografische Episoden, die aus olfaktorischen Informationen bestehen, früher im Leben gebildet werden als jene, die verbale oder visuelle Informationen enthalten. Diese Beobachtung stützt sich auf die Forschung, die zeigt, dass assoziatives Geruchslernen sehr früh im Leben beginnt (Larsson und Willander 2009).

#### **1.4.2 Gedächtnisreaktivierung durch Geruch**

Unter dem Begriff „Memory Cuing“ wird in der aktuellen Forschung die gezielte Reaktivierung von Gedächtnisinhalten im Schlaf durch sensorische Hinweise (Cues) in Verbindung gebracht. Diese Cues, die in einem bestimmten Lernkontext stehen, verbessern die Gedächtnisleistung (Schouten et al. 2017; Oudiette und Paller 2013). Es wird davon ausgegangen, dass durch die Reaktivierung im

Schlaf mit den Cues bestimmte neuronale Feuermuster, vermutlich des Hippocampus, reaktiviert werden, die während der Encodierung (während des Lernens) ausgelöst wurden (siehe Kapitel 1.3.2).

Rasch und seine Kollegen erbrachten den ersten Nachweis über die Reaktivierung von deklarativen Erinnerungen beim Menschen mit Hilfe von Cues (sensorischen Hinweisen) während des SWS (Rasch und Born 2007). In Anwesenheit eines Rosenduft hatten die Probanden eine visuell-räumliche Lernaufgabe (Merken der Positionen von Kartenpaaren, ähnlich dem Spiel „Memory“) zu bewältigen. Erneutes Verabreichen von Rosenduft während des SWS führte zu einer Verstärkung der deklarativen Gedächtnisinhalte sowie einer im fMRT sichtbaren Hippocampusaktivierung. Weitere Kontrollsituationen zeigten, dass dieser Effekt spezifisch für das Ansprechen während des SWS war und dass die Präsentation des Geruchs sowohl während des REM-Schlafes als auch im Wachzustand das Gedächtnis nicht förderte und dass der Geruch keine Wirkung zeigte, wenn er nicht mit der Aufgabe während des Lernens verknüpft war. Auch ergab für dasselbe Verfahren eine Finger-Tapp Aufgabe, die mit dem prozeduralen Gedächtnis assoziiert war, keine Verbesserung der Gedächtnisleistung. Die Studie von Cordi et al. bestätigte die vorherigen Erkenntnisse in der Anwendung der Geruchsstimulation mit deklarativen Inhalten während des REM-Schlafes; auch hier konnte keine positive Wirkung durch Cues erzielt werden (Cordi et al. 2014). Somit kann der SWS für einen vorteilhaften Effekt der Gedächtnisstabilität bei der Reaktivierung während des Schlafs bezeichnet werden. Ein paar Jahre später konnte gezeigt werden, dass der Geruch, der im Schlaf präsentiert wird, tatsächlich der gleiche sein muss wie beim Lernen (Rihm et al. 2014). Diekelmann und Kollegen zeigten, dass es eine bestimmte Zeitskala für den Geruchseffekt bei der Gedächtnisreaktivierung gibt. Somit reichen 40 Minuten Schlaf nach einer Lernaufgabe mit lokalisierten Kartenpaaren ohne Geruchsstimulation nicht aus um das Gedächtnis im Vergleich zur Wachphase zu verbessern (Diekelmann et al. 2012). Jedoch fördert ein 40 Minuten Schlaf mit Geruchsstimulation die Gedächtnisstabilisierung und ist gleich wirksam wie 90 Minuten Schlaf ohne Geruchsstimulation. Eine Studie von Diekelmann und Kollegen ergab, dass die Geruchsstimulation des deklarativen Gedächtnisses im Schlaf und im Wachzustand

unterschiedliche Auswirkungen hat (Diekelmann et al. 2011). Es wurde gezeigt, dass die Präsentation des experimentellen Geruchs während des Wachzustandes die Erinnerungen anfällig für eine Interferenzaufgabe macht, was zu Leistungseinbußen führte, im Vergleich zu der Gruppe, die den Geruch während des SWS empfing. Jedoch zeigte eine klinische Studie ein negatives Ergebnis bei einem therapeutischen Ansatz zur Behandlung von Spinnenphobie (Rihm et al. 2016). Trotzdem ist die Aussicht auf die Anwendung mit Geruchs-Cues vielversprechend. Gerüche stören den Schlaf nicht (Carskadon und Herz 2004), wenn es sich um reine Geruchsstoffe ohne Trigeminuskomponente handelt (Grupp et al. 2008; Stuck et al. 2007), sie verändern die allgemeine Schlafarchitektur nicht und wirken sich vermutlich nicht negativ auf die subjektive Schlafqualität aus. Eine Verbesserung der Gedächtnisleistung bei deklarativen Aufgaben wurde auch bereits mithilfe von akustischer Stimulation in mehreren Studien nachgewiesen. Die Position von Tier- oder Objektbildern wurde zum Beispiel auf einer zweidimensionalen Matrix anhand des Geräusches des jeweiligen Tieres oder Objekts ermittelt, wie der Memory-Karte einer Katze, die mit dem Geräusch „Miau“ verknüpft war (z.B. Oudiette et al. 2013; Oyarzún et al. 2017; Rudoy et al. 2009). Interessanterweise kann für die auditive Stimulation die Zuordnung von Lerninhalten und den jeweiligen Cues objekt-spezifisch sein. Indem man im Schlaf nur eine Teilmenge der zugehörigen Geräusche wiedergibt, kann die Leistung für einige Elemente selektiv gegenüber anderen verbessert werden. Dagegen scheint die Verwendung eines einzelnen Klangs als allgemeiner Kontexthinweis, wie er in den meisten Geruchsstimulationsstudien durchgeführt wurde, unwirksam zu sein (Donohue und Spencer 2011). Brendon und Wilson konnten in einer Studie mit Ratten an „place cells“ des Hippocampus direkt zeigen, dass die Beteiligung des Hippocampus am Gedächtnis-Cueing eine echte Gedächtnisreaktivierung darstellt. Während Ratten eine räumliche assoziative Aufgabe unter akustischer Stimulation lernten, wurde währenddessen das Feuern der hippocampalen „place cells“ aufgezeichnet (Bendor und Wilson 2012). Das Präsentieren eines der Töne während des Non-REM-Schlafes nach der Lernphase, beeinflusste die fortlaufende Wiedergabe der Sequenz der „place cells“ des Hippocampus, die mit diesem Ton verknüpft war. In einigen Studien beim Menschen konnte

bereits eine Beteiligung des Hippocampus am deklarativen Gedächtnis-Cueing nachgewiesen werden. Es zeigten sich verstärkte BOLD („Blood Oxygenated Level Dependent“)-Signale im Hippocampus und zusätzlich in teilweise anderen parietalen Kortexregionen (Diekelmann et al. 2011; Rasch und Born 2007; Shanahan et al. 2018; van Dongen et al. 2012). In einer weiteren Studie von Fuentemilla und Kollegen konnte gezeigt werden, dass eine höhere strukturelle Integrität des Hippocampus den Grad des Nutzens von Gedächtnis-Cueing signifikant voraussagt. In der Studie wurde die Beteiligung des Hippocampus beim auditorischen Cueing bei einer Gruppe epileptischer Patienten mit uni- und bilateraler Hippocampus-sklerose sowie gesunden Kontrollpersonen getestet. Das Cueing war nur bei gesunden Probanden und Patienten mit einseitigen Läsionen erfolgreich. Bei Patienten mit bilateralen Hippocampusdefekten war es unwirksam; somit war die Gedächtnisstärke abhängig von dem Restvolumen des Hippocampus (Fuentemilla et al. 2013). In ein paar Studien beim Menschen konnte bereits unter Verwendung von nicht invasiver Elektrophysiologie das Gedächtnis-Cueing während des Schlafs mit Veränderungen der Oszillationsmuster in Verbindung gebracht werden. In einer Studie konnte neben dem Gedächtnis fördernden Effekt durch das Cueing mit Geruch eine signifikante Zunahme der frontalen Deltawellen (1,5-4,5 Hz) und der parietalen Spindeln (13,0-15,0) sowie eine gesteigerte Auslenkung der frontalen langsamen Oszillation vom negativen in den positiven Bereich in den ersten 10 s nach Geruchspräsentation beobachtet werden (Rihm et al. 2014). In einer anderen Studie von Cox et al. (2014) lernten Probanden eine Wort-assoziierte räumliche Lernaufgabe, die sowohl im linken als auch rechten Gesichtsfeld präsentiert wurde, bei der jeweils auf jeder Seite eine der beiden Gerüche appliziert wurde. Das Cueing mit jeweils einem von den beiden Gerüchen während des Schlafes, erhöhte die Spindelfrequenz und -amplitude in der parietal-occipitalen Kortexregion, welche kontralateral zu den mit diesem Geruch verbundenen Gegenständen auf dem jeweiligen Gesichtsfeld verknüpft war. Dies stützt sich auf die Annahme der engen Verbindungen der parietal-occipitalen Hemisphäre mit visuell räumlichen Aufgaben (Kravitz et al. 2011). In der bereits genannten Studie mit Patienten mit Spinnenphobie (Rihm et al. 2016) konnten bei

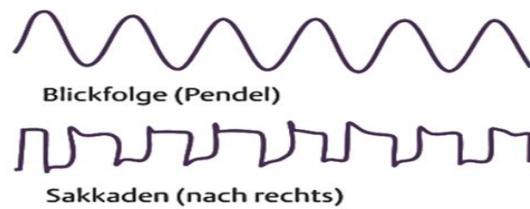
der Expositionstherapie die Symptome durch Geruchs-Cueing nicht weiter signifikant reduziert werden. Jedoch wurde bei der Geruchswiedergabe während des Schlafs eine erhöhte Aktivität der links lateralen frontalen langsamen Spindeln (11,0-13,0 Hz) und der rechts lateralen parietalen schnellen Spindeln (13,0-15,0 Hz) beobachtet. Dies könnte auf eine möglicherweise erfolgreiche Reaktivierung therapiebezogener Erinnerungen während des Schlafens schließen.

## **1.5 Augenbewegungen**

### **1.5.1 Funktion von Augenbewegungen**

Für die genaue Betrachtung von Objekten sind koordinierte Augenbewegungen notwendig. Diese bewirken, dass die Objekte in beiden Augen auf der Fovea centralis, der Stelle des schärfsten Sehens, abgebildet werden (Behrends et al. 2017). Es gibt verschiedene Augenbewegungen, die in ihrer zeitlichen Dynamik variieren. In der vorliegenden Arbeit werden die Sakkaden, die Fixationsperioden und die gleitenden Augenbewegungen erwähnt.

Unter Sakkaden versteht man schnelle, ruckartige Folgebewegungen von 10-80 ms Dauer, die beim freien Umherblicken entstehen (Brandes et al. 2019). Die Sakkaden erreichen Geschwindigkeiten von 600-700 °/s (Grad pro Sekunde) und wechseln sich mit Fixationsperioden ab. Die visuelle Wahrnehmung ist während der Sakkade unterdrückt (sakkadische Suppression). Sakkaden gehören zu den konjugierten Augenbewegungen, das heißt, die Blickachsen beider Augen sind gleichsinnig, sie können dabei willkürlich oder reflektorisch erfolgen. Nach dem Einsetzen eines Ziels für eine Sakkade dauert es ungefähr 200 ms, bis die Augenbewegung beginnt. Während dieser Verzögerung wird die Position des Ziels in Bezug auf die Fovea berechnet und die Differenz zwischen der anfänglichen und der beabsichtigten Position wird in einen Motorbefehl umgewandelt, der die Augenmuskeln aktiviert, um die Augen in die richtige Richtung zu bewegen.

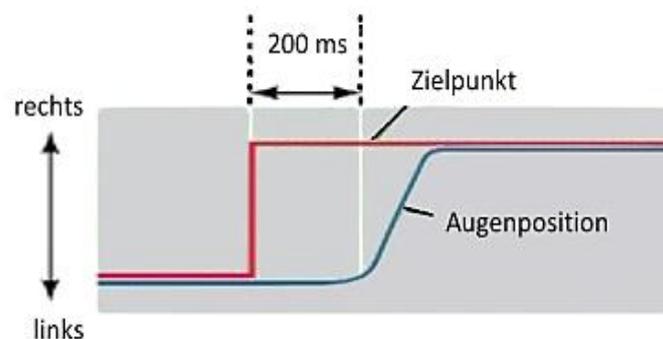


**Abbildung 7:** Augenbewegung

Dargestellt sind Blickfolgebewegungen und kleine Refixationssakkaden (angelehnt an Grehl und Reinhardt 2016).

Sakkaden werden auch als „ballistisch“ bezeichnet, da das Sakkaden erzeugende System nicht auf spätere Positionsänderungen des Ziels im Verlauf der Augenbewegung reagieren kann. Bewegt sich das Ziel in dieser Zeit erneut (in der Größenordnung von 15 bis 100 ms) und verfehlt die Sakkade das Ziel, muss eine zweite Sakkade durchgeführt werden, um den Fehler zu beheben (Purves und Williams 2001). Zusätzlich erfolgen bei Fixation eines Objektes mit den Augen unbewusste langsame Gleitbewegungen (sogenannte Drifts) und Microsakkaden von ca. einer Winkelminute (= 1/60 Grad) Auslenkung. Somit können ständig neue Photorezeptoren der Retina gereizt werden und so wird eine Adaptation der Photorezeptoren verhindert (Behrends et al. 2017).

Die schnellen Augenbewegungen, die während der REM-Schlafphase auftreten, sind ebenfalls Sakkaden.



**Abbildung 8:** Ablauf einer sakkadischen Augenbewegung

Die rote Linie zeigt die Position eines Fixierungsziels an und die blaue Linie zeigt die Position der Fovea. Wenn sich das Ziel plötzlich nach rechts bewegt, dauert es ungefähr 200 ms, bis sich das Auge zur neuen Zielposition bewegt (angelehnt an Purves und Williams 2001).

Ungefähr 10.000 Fixationsperioden von 0,2-0,6 s Dauer treten pro Stunde zwischen den Sakkaden auf. Im Verlauf dieser Perioden erfolgt die zur Objektwahrnehmung relevante retinale Signalaufnahme. Gleitende Augenfolgebewegungen werden ausgeführt, wenn ein bewegtes Objekt mit den Augen verfolgt wird. Diese willkürlichen und konjugierten Folgebewegungen haben eine Winkelgeschwindigkeit bis 100 °/s, die ungefähr dem verfolgten Objekt entspricht. Hierbei wird das Bild des bewegten Objektes auf 1° genau im Bereich der Fovea „gehalten“. Korrektursakkaden und Kopfbewegungen unterstützen die Verfolgung der bewegten Gegenstände bei höheren Geschwindigkeiten (Brandes et al. 2019).

Bei der Kontrolle der Augenbewegungen sind mehrere komplexe Strukturen beteiligt. Neben prämotorischen pontinen Hirnstammzentren spielen die Colliculi superiores des Mittelhirns, das frontale Augenfeld als Teil des prämotorischen Kortex und der parieto-temporale Assoziationskortex eine Rolle (Behrends et al. 2017).

### **1.5.2 Funktion der Sakkaden bei der Endkodierung von Gedächtnisinhalten**

Im täglichen Leben bewegen wir ständig unsere Augen, um visuelle Sinneseindrücke zu erfassen. Somit ist es unnatürlich, Augenbewegungen nicht machen zu dürfen.

Eine effiziente Erfassung visueller Informationen erfordert die Koordination von Augenbewegungen und fortlaufenden Gehirnoszillationen (Staudigl et al. 2017). Bereits in Studien aus den Sechzigerjahren wurde ein Zusammenhang zwischen Alpha-Oszillationen und Sakkaden entdeckt, die jedoch noch nicht in einen Zusammenhang mit Wahrnehmung und Gedächtnis gebracht wurden. In Garden et al. (1964) wurde festgestellt, dass die evozierte Reaktion eines Reizes bei Vorhandensein eines Alpha-Rhythmus eine Alpha ähnliche Aktivität zeigt, die immer die gleiche phasische Beziehung zu Beginn von Sakkaden beibehält. Es wurde vermutet, dass eine Komponente des Alpha-Rhythmus in Bezug auf das Einsetzen von Sakkaden Phasen-verriegelt sei (Gaarder et al. 1966). Wissenschaftler fanden heraus, dass die Abtastung visueller Informationen eher rhythmisch als kontinuierlich erfolgt (VanRullen und Koch 2003) und dass Sakkaden eng mit

selektiver Aufmerksamkeit verbunden sind (Fiebelkorn et al. 2013; Landau und Fries 2012). In einer Studie von Nobre und Kollegen (2000) wurde eine selektive Kopplung der Programmierung von Sakkaden und visueller Aufmerksamkeit an ein gemeinsames Zielobjekt beobachtet. Schon bereits vor fast vier Jahrzehnten konnte durch eine Studie mit Affen entdeckt werden, dass die Aufmerksamkeit für Reize schon vor Beginn von Sakkaden verlagert wird (Wurtz et al. 1982).

Eine spätere Studie bestätigte die Vermutung, dass Hirnrhythmen, die durch Oszillationen im Alpha-Bereich von 7 bis 14 Hz getaktet werden, die visuelle Abtastung beeinflussen. Die Gehirnfunktion beinhaltet Schwingungen bei verschiedenen Frequenzen. Dies könnte bedeuten, dass Wahrnehmung und Kognition periodisch als Folge von Zyklen ablaufen, die die zugrunde liegenden Schwingungen widerspiegeln. Im Gegensatz zu früheren Auffassungen von diskreter Wahrnehmung als einheitlichem Abtastrhythmus weisen neuere Erkenntnisse nicht auf einen, sondern auf mehrere Wahrnehmungsrhythmen hin, die von der sensorischen Modalität, der Aufgabe, den Reizeigenschaften oder der Gehirnregion abhängen könnten. In dieser Hinsicht kann beispielsweise ein sensorischer Alpha-Rhythmus von ca. 10 Hz mit mindestens einem weiteren Rhythmus koexistieren, der eine aufmerksame Abtastung bei etwa 7 Hz durchführt (VanRullen 2016). Studien unter Verwendung von nicht invasiver Elektrophysiologie beim Menschen (entweder EEG oder MEG) haben gezeigt, dass die vom Versuch jeweils abhängigen Schwankungen der visuellen Wahrnehmungsleistung von der Phase der Alpha-Oszillationen vor der Stimulus Präsentation abhängen könnten. Während die spontane Kraft neuronaler Schwingungen ohne Zweifel die visuelle Wahrnehmung beeinflusst, äußerten Busch und Kollegen (2009) die Vermutung, dass die Auswirkungen der Prestimulusphase eng mit der tatsächlichen Codierung und Verarbeitung visueller Informationen verknüpft sein könnte. In einer weiteren Studie wurde durch die Analyse der Alphaleistung und -phase in der Zeit vor dem Beginn eines Ziels bestätigt, dass der Gehirnzustand eine wichtige Rolle für die Zielerkennung spielt. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Phase der Alpha-Oszillationen systematisch beeinflusst, ob ein visueller Reiz das Bewusstsein erreicht (Mathewson et al. 2009). Eine Studie mit Affen unterstützt den Gedanken, dass die neuronale Aktivität, die bis zum Beginn der Sakkade getaktet

ist, für die visuelle Verarbeitung wichtig ist (Ito et al. 2011). Während Affen natürliche Szenenbilder betrachteten, konnten Sakkaden-bedingte Variationen der neuronalen Erregbarkeit beobachtet werden, welche die Synchronisation von visuell ausgelösten Spikes unterstützen.

Ergebnisse aus einer Studie von Hanslmayer et al. (2013) kamen zu der Erkenntnis, dass eine Prestimulusphase von 7 Hz die Wahrnehmungsleistung und den bidirektionalen Informationsfluss zwischen dem linken lateralen occipitalen Kortex und dem rechten intraparietalen Sulcus vorhersagt. In einer anderen Studie hingegen wurde eine Oszillation von ungefähr 10 Hz beobachtet (Dugué et al. 2011).

In den letzten Jahren stellten einige Forscher fest, dass eine erhöhte Fixierungsrate zu einer verbesserten Gedächtnisleistung führt (Kafkas und Montaldi 2011; Loftus 1972; Staudigl et al. 2017). In einer Studie von Tversky (1974) kam es jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Der Hippocampus und das okulomotorische System sind anatomisch über eine Vielzahl von synaptischen Verbindungen miteinander verknüpft. Neue Kenntnisse diesbezüglich erbrachte eine Studie mit Menschen, bei der während einer Gesichtsverarbeitungsaufgabe Gehirnreaktionen mit fMRT und Augenbewegungen mittels einem „eye-tracking“ System überwacht wurden. Es wurde beobachtet, dass die Anzahl der Augenfixierungen, die ein Teilnehmer bei der Betrachtung der Gesichter vornahm, signifikant mit der Aktivierung des Hippocampus korrelierte, sodass mehr Fixierungen mit einer stärkeren Aktivierung des Hippocampus assoziiert waren. Erstaunlicherweise konnte die Anzahl der Fixierungen, die mit einer verstärkten Hippocampusaktivierung verknüpft war, nur bei der Präsentation neuer Gesichter beobachtet werden, jedoch nicht, wenn die Gesichter wiederholt wurden (Liu et al. 2017). Es gibt Hinweise, dass Personen mit Hippocampusläsionen, die infolgedessen an Amnesie leiden, bei Gesichtsverarbeitungsaufgaben Veränderungen in ihren Augenbewegungsmustern aufweisen (Olsen et al. 2015).

Eine Studie mit Affen zeigte, dass Sakkaden auf Hippocampus-Schwingungen von ungefähr 10 Hz ausgerichtet sind (Jutras et al. 2013). Ergänzende Belege

für eine relevante Koordination von Sakkaden und Gehirnaktivität erbrachte eine Studie von Staudigl et al. (2017). In zwei separaten Experimenten lernten Studienteilnehmer, gesunde Probanden als auch Epilepsie Patienten, Bilder von natürlichen Szenen, bei denen ihre Augenbewegungen nicht eingeschränkt waren und sie somit frei herumschauen konnten. Die Ermittlung der Studiendaten erfolgte bei den gesunden Probanden an Hand von MEG-Analysen, bei den Epilepsie Patienten mit Hilfe von intrakraniellen Aufzeichnungen. Eine hohe präsak-kadische Phasenverriegelung erwies eine effektive Koordination der Sakkaden in Bezug auf die Gehirnoszillationen und somit auch eine verbesserte Gedächtnisleistung. Es wurde eine signifikant höhere Phasenverriegelung bei ungefähr 10 Hz für Szenen beobachtet, die bei der Abfrage von Probanden erinnert wurden, als für Szenen, die nicht mehr in Erinnerung gerufen werden konnten. Das gleiche bestätigte sich für die Anzahl der Sakkaden. Somit zeigten die Analysen der sowohl intrakraniellen als auch der MEG-Daten, dass die retinalen Eingaben, das heißt die sensorischen Sinneseindrücke zeitlich auf eine bevorzugte Alpha-Phase ausgerichtet sind. Des Weiteren wiesen die Ergebnisse auf eine aktive Einbeziehung des occipitalen Kortex, des parahippocampalen Gyrus und des retrosplenialen Kortex bei der Koordination von Sakkaden und Alpha-Phasen hin. Zusätzlich wurde bei den Daten der intrakraniellen Elektroden beobachtet, dass die Frequenzen im parahippocampalen Bereichen (8-10 Hz) etwas niedriger waren als in den okzipitalen Bereichen (12-14 Hz). Dieser Frequenzunterschied wurde in der Studie mit der Erklärung gedeutet, dass es sich möglicherweise um eine Hierarchieverschiebung der dominanten Häufigkeit der Hirnregionen handeln könnte, somit von den visuellen Netzwerken zu den Gedächtnisarealen. Staudigl et al. äußerte die Vermutung, dass Augenbewegungen bereits in der Phase ihrer Einleitung einen Einfluss auf die Gedächtnisleistung haben könnten, abhängig von ihrer Koordination mit Gehirnrhythmen, die bei der Abtastung visueller Informationen eine Rolle spielen.

## 1.6 Hypothese und Fragestellung

Frühere Erkenntnisse von Staudigl und Kollegen zeigen, dass Sakkaden für Gedächtnisprozesse eine Relevanz haben können. Zudem gibt es bereits bestätigte Hinweise über die positive Wirkung von Geruchsstimulation auf die Gedächtniskonsolidierung. Dies führte zur Konzeption und der Fragestellung dieser Arbeit, die besagt, dass Augenbewegungen eine notwendige Bedingung für geruchsinduzierte Reaktivierung während des Schlafs sind

Die Arbeitshypothese dieser Arbeit lautet demnach:

Freies Herumschauen während einer deklarativen Gedächtnisaufgabe führt zu einer erhöhten Empfänglichkeit der dabei aufgebauten Erinnerungen für anschließende Geruchsstimulation während des Schlafs. Werden Augenbewegungen hingegen minimiert, hat Geruchsstimulation einen reduzierten Einfluss auf die Konsolidierung.

Mit dem vorliegenden Versuchsdesign soll nun diese Hypothese überprüft werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

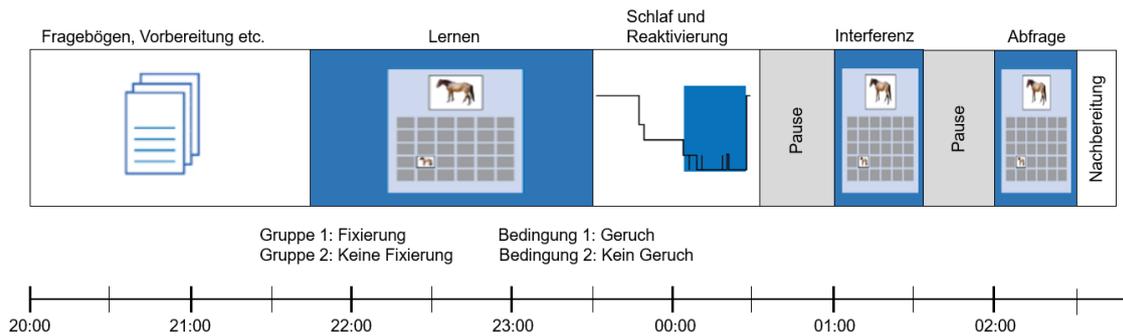
An der Studie nahmen 21 deutschsprachige Probanden zwischen 18 und 30 Jahren erfolgreich teil (11 männlich, 10 weiblich, Durchschnittsalter und SEM: 22,52 ± 0,68 Jahre). Insgesamt wurden 64 Probanden für die Studie rekrutiert. Aufgrund verschiedener Kriterien (Schlafprobleme mit der Geruchsmaske: 15 Probanden; schlechte Gedächtnisleistung bereits beim Lernen: 14 Probanden; Nichterreichen der Schlafkriterien: 11 Probanden, Ausfall aufgrund von Krankheit: 1 Proband; technische Probleme: 2 Probanden) mussten Teilnehmer von der Auswertung ausgeschlossen werden. Keiner der Probanden nahm zum Zeitpunkt des Experiments Medikamente ein (einschließlich Kontrazeptiva) und alle waren Nichtraucher. Die Probanden mussten für mind. 6 Wochen einen regelmäßigen Schlafrhythmus einhalten, ohne Schichtarbeit oder Nachtwachen. Des Weiteren durften in einem Zeitraum von acht Wochen vor Studienbeginn bis nach Ende der Teilnahme keine Reisen mit mehr als 6 Stunden Zeitdifferenz durchgeführt werden. Eine Voruntersuchung (siehe Medizinischer Fragebogen im Anhang), die vor dem Beginn des Experimentals teils stattfand, ergab bei keinen der Probanden einen klinischen Anhalt für physische oder psychiatrischen Erkrankungen. Anamnestisch wurde das Vorhandensein einer derartigen Erkrankung ermittelt und von allen Teilnehmern verneint. Zusätzlich war bei allen Probanden ein normaler Geruchssinn vorhanden. Eine Beeinträchtigung des Riechvermögens aufgrund von Erkältung wurde am Tag des Experiments ausgeschlossen. Alle Angaben der Probanden wurden besprochen und schriftlich dokumentiert. Keiner der Versuchspersonen litt unter einem starken Unter- oder Übergewicht (BMI 18-25). Keiner der Teilnehmer stand während des Studienzeitraums unter einer außergewöhnlichen physischen oder psychischen Belastung. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, am Abend vor den jeweiligen Versuchsnächten vor Mitternacht ins Bett zu gehen, am Morgen der jeweiligen Versuchsnacht vor 8 Uhr aufzustehen und keinen Mittagsschlaf zu halten. Am Tag des Experimentes durften keine alkoholischen Getränke mehr zu sich genommen werden und ab

mittags keine koffeinhaltigen Getränke bzw. Lebensmittel mit koffeinhaltiger Wirkung. Zu Beginn der Studie erhielten alle Versuchspersonen eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung und willigten durch ihre Unterschrift in die Teilnahme ein. Außerdem erhielten die Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung von 130 Euro.

## **2.2 Studienablauf und Studiendesign**

### **2.2.1 Studienablauf**

Die Studie beinhaltete eine Eingewöhnungsnacht und zwei experimentelle Nächte. Zwischen der Probenacht und der Experimentalnacht mussten mind. 24 Stunden liegen, aber max. 30 Stunden. Der Zeitraum zwischen den beiden Experimentalnächten betrug 13-25 Tage. Die Rekrutierung der Versuchsteilnehmer erfolgte über Aushänge und Rundmails an der Universität Tübingen. Die Studienteilnehmer verbrachten insgesamt drei Nächte im Schlaflabor. Die erste Nacht war der Eingewöhnung gewidmet und fand mit polysomnographischen Ableitungen, Geruchsmaske und Ohrstöpseln statt. Dies diente der Gewöhnung der Probanden an die Versuchsbedingungen und dem Ausschluss von Probanden mit Schlafproblemen im Labor. Vor jeder Experimentalnacht (siehe Abbildung 9) fanden sich die Probanden um ca. 21 Uhr im Institut ein: zum Ausfüllen verschiedener Fragebögen (zu den Probandendaten, der subjektiven Schläfrigkeit über die Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS) von (Hoddes et al. 1973), der Stimmungserfassung durch den Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB) von (Steyer et al. 1994)), zum Anbringen der EEG-Elektroden, der Polysomnographie und zur Anpassung der richtigen Schlafmaske. Im Anschluss an eine kurze private Vorbereitungszeit für die Versuchspersonen wurden die Elektroden angeschlossen, die Software gestartet und ein letztes Mal Versuchsaufbau und -einstellungen sowie alle Elektrodenwiderstände überprüft. Anschließend folgte gegen 21:45 Uhr ein Psychomotorischer Vigilanztest (PVT) am Computer, bei dem der Reaktionsstatus der Probanden ermittelt wurde. Der Vigilanztest wurde in konzeptionell gleicher Art verwendet wie beispielweise in Diekelmann et al. 2011.



**Abbildung 9:** Schema des Ablaufs einer Experimentalnacht

Dargestellt ist der zeitliche Ablauf für die Gruppen „Fixierung“/„Keine Fixierung“ und den Bedingungen „Geruch“/„Kein Geruch“. Am Abend einer Experimentalnacht lernten alle Probanden 30 Memory-Karten auf einer räumlich-visuellen 2 D Matrix unter der Anwesenheit von Geruch bzw. keinem Geruch (Luft). Die Gruppe „Fixierung“ schaute während des Lernens auf einen schwarzen Punkt auf der jeweiligen Memory-Karte, während die Gruppe „Keine Fixierung“ frei herum schauen konnte. Während den ersten 20 Minuten des SWS wurde in der jeweiligen Geruchsnacht derselbe Geruch verabreicht, der bereits beim Lernen präsentiert wurde. In der anderen Experimentalnacht wurde kein Geruch präsentiert, es handelte sich um Luft. Nach einer Schlafphase von ca. 40 min wurden die Probanden geweckt. Zwischen der Interferenzaufgabe und der Abfrage der gelernten Karten vor dem Schlaf wurde ein Zeichentrickfilm gezeigt. Interferenzaufgabe und Abfrage erfolgten ohne Geruch. (CC BY 4.0 Jens Klinzing, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Des Weiteren wurde eine Hirnaktivitätsaufzeichnung durchgeführt, bei der die Probanden einen Punkt auf dem Bildschirm fixierten, ohne dabei mit den Augen zu blinzeln. Vor und nach dem Lernen erfolgte ein Geruchserkennungstest. Bei diesem Test wurde über eine Geruchsmaske (Philips Respironics, Amsterdam Niederlande), die an einen Olfaktometer angeschlossen war, ein Geruch (Isobutyr aldehyd 99% gelöst in 1,2-Propanediol, Konzentration 1:200) präsentiert. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Studienteilnehmer eine normale Geruchsempfindlichkeit hatten. Ein ähnlicher Test wurde schon in vorherigen Studien durchgeführt (Diekelmann et al. 2012; Diekelmann et al. 2011; Klinzing et al. 2018; Rasch et al. 2007). Es folgte eine Kontrollaufgabe, bei der Durchgänge auf dem Monitor gezählt wurden und zusätzlich ein Punkt auf einer Karte fixiert werden musste. Daraufhin begann das Gedächtnisspiel: Es wurden insgesamt 30 Memory-Karten einzeln am Bildschirm in automatischem Ablauf auf einer visuell-räumlichen zwei-dimensionalen Matrix präsentiert, in jeweils drei Durchgängen. Das Lernen der Kartenpositionen war ähnlich wie in vorherigen Publikationen, wie etwa bei Diekelmann et al. 2012; Diekelmann et al. 2011; Klinzing et al. 2018; Rasch et al. 2007 etc., jedoch wurde in diesen Studien immer mit Kartenpaaren gelernt, wohingegen in der vorliegenden Arbeit nur die Position der Karte

auf der Matrix gelernt wurde. Vor dem Lernbeginn wurde den Probanden am Bildschirm mitgeteilt, dass eine Trefferquote von mindestens 40% erfüllt werden sollte. Die erste Abfrage erfolgte im direkten Anschluss an das Lernen, jedoch wurden die Teilnehmer informiert, dass eine weitere Abfrage nach dem Schlafen erfolgen würde. Je nach Zuordnung des Zufallsgenerators in der jeweiligen Gruppe wurde den Probanden mitgeteilt, während des Lernens den Punkt auf der jeweiligen Memory-Karte zu fixieren oder frei herumzuschauen. Während des Gedächtnisspiels wurde der Geruch zeitgebunden an die Lern-Stimuli verabreicht, dies begann mit dem Einsetzen der Präsentation der Karte auf der Matrix und endete mit der Präsentation der Karte auf der Matrix. In einer der Experimentnächte handelte es sich um den bereits beschriebenen Geruch (Isobutyraldehyd + 99% gelöst in 1,2-Propanediol, Konzentration 1:200), in der anderen Nacht war es kein Geruch (Luft). Der ungewohnte neutrale Geruch wurde gewählt, um eine robuste Assoziation zwischen Geruch und Lernmaterial herzustellen (siehe Diekelmann et al. 2011). Für die beiden experimentellen Nächte wurden zwei parallele Versionen der Aufgabe verwendet, die verschiedene Bilder an verschiedenen Orten zeigten. Die Lernphase erfolgte unter EEG-Aufzeichnungen. Nach dem Geruchstest wurde die Maske entfernt und die Pumpe ausgeschaltet. Die Hirnaktivitätsaufzeichnungen bei Fixierung eines Punktes wurden erneut am Monitor durchgeführt. Um ca. 23:30 Uhr wurden alle Elektroden-Widerstände überprüft, die Geruchsmaske aufgesetzt und die EEG-Aufnahme wiederholt gestartet. Augenbewegungen (rechts / links, oben / unten) und Zähneknirschen wurden kontrolliert und in der EEG-Aufzeichnung jeweils ein Marker gesetzt, zusätzlich beim Erlöschen des Lichts als „Licht-Aus“-Marker. Nun setzte der Proband Ohrstöpseln ein, um optimale Schlafbedingungen zu schaffen. Die EEG-Aufzeichnung wurde permanent beobachtet und registriert. Die Pumpe des Olfaktometers wurde gestartet. Anschließend schliefen die Probanden für ca. 40 Minuten (mind. 30 Minuten, max. 75 Minuten), wobei die Schlafstadien durch Standard-Polysomnographie (Rechtschaffen und Kales 1968) bestimmt wurden. Sobald sich die Versuchspersonen im Tiefschlaf (S3 oder S4) befanden, wurde die Geruchsstimulation bzw. Präsentation mit Luft für ca. 20 Minuten gestartet (mind. 16 Minuten, max. 24 Minuten). Jedes Mal, wenn sich das Schlafstadium änderte, wurde

die Stimulation sofort unterbrochen und erneut gestartet, sobald die Probanden wieder Tiefschlaf erreichten. Nach Erlangen der erforderlichen Schlafzeit wurden die Probanden um ca. 0:30 Uhr geweckt. Die Pumpe wurde ausgeschaltet. Die Probanden wurden aus dem SWS geweckt, um eine optimale Vergleichbarkeit mit vorherigen Studien zu gewährleisten (siehe z.B. Diekelmann et al. 2012; Diekelmann et al. 2011). Die Teilnehmer sahen nach dem Erwachen einen Zeichentrickfilm an, um sie für den Abruf der gelernten Karten vor dem Schlafen, der 1 ½ Stunden darauf erfolgte, wach zu halten. Zwischenzeitlich, etwa eine halbe Stunde nach dem Aufwachen um ca. 1:00 Uhr, lernten die Studienteilnehmer eine Interferenzaufgabe, (Version B des Memorys), um die Gedächtnisstabilität zu untersuchen (siehe z.B. Diekelmann et al. 2012; Diekelmann et al. 2011). Die Elektroden wurden angeschlossen, jedoch wurde keine EEG-Aufnahme gestartet. Im Anschluss an das Interferenzlernen und die Abfrage des Gedächtnisspiels, wurde wiederholt der Psychomotorische Vigilanztest (PVT) durchgeführt und über die Fragebögen SSS und FZB wurde erneut die Schläfrigkeit bzw. Stimmung eingeschätzt. Nun erfolgte um ca. 2:00 Uhr die Abfrage der Version A der Memory-Karten, die vor dem Schlafen gelernt wurden. Interferenzlernen und die Abfrage des Gedächtnisspiels vor dem Schlafen erfolgten ohne Geruch. Die Elektroden wurden entfernt und die Probanden konnten ungestört bis ca. 8 Uhr im Bett einer der Schlaflabore des Instituts schlafen. Die Experimentalnacht war somit beendet.

### **2.2.2 Studiendesign**

Das Experiment wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigt (Projektnummer 072 / 2015B02) und vom DFG-Sonderforschungsbereich „Plastizität und Schlaf“ (SFB 654) gefördert. Die Studie wurde nach einem doppelt-verblindetem Cross-Over-Design entworfen.

Die Teilnehmer wurden zufällig einer von zwei Gruppen „Lernen mit Fixierung“ oder „Lernen ohne Fixierung“ zugeordnet. In der ersten Gruppe fixierten sie während des Lernvorgangs einen Punkt auf den Memory-Karten. Die Probanden der

zweiten Gruppe lernten ohne Fixierung des Punktes auf den jeweiligen Gedächtniskarten. Ihnen wurde vor dem Lernvorgang gesagt, dass sie frei herumschauen können. Beiden Gruppen wurde in einer der zwei experimentellen Nächte ein Geruch über eine Atemmaske, sowohl während des Lernvorganges als auch während des Schlafens, verabreicht. In der jeweils anderen Versuchsnacht erhielten beide Gruppen beim Lernen und während des Schlafens keinen Geruch (Luft) (siehe Tabelle Experimentelles Design). Die Zuordnung dieser beiden Bedingungen wurde dabei ausbalanciert und doppelblind durch einen Algorithmus zugewiesen. Nach Abschluss der Versuchsnächte konnten die Probanden erfahren, welcher Bedingung sie zugeordnet waren.

**Tabelle 1:** Experimentelles Design

Gruppe 1: Lernen mit Fixierung	Gruppe 2: Lernen ohne Fixierung
Nacht A: Lernen und Tiefschlaf mit Geruch	Nacht A: Lernen und Tiefschlaf mit Geruch
Nacht B: Lernen und Tiefschlaf ohne Geruch	Nacht B: Lernen und Tiefschlaf ohne Geruch

Experimentelles Design der vorliegenden Arbeit mit den Gruppen „Fixierung“/„Keine Fixierung“ und den Bedingungen „Geruch“/„Kein Geruch“. Die Reihenfolge der Nächte A und B wurde balanciert.

### Fallzahl

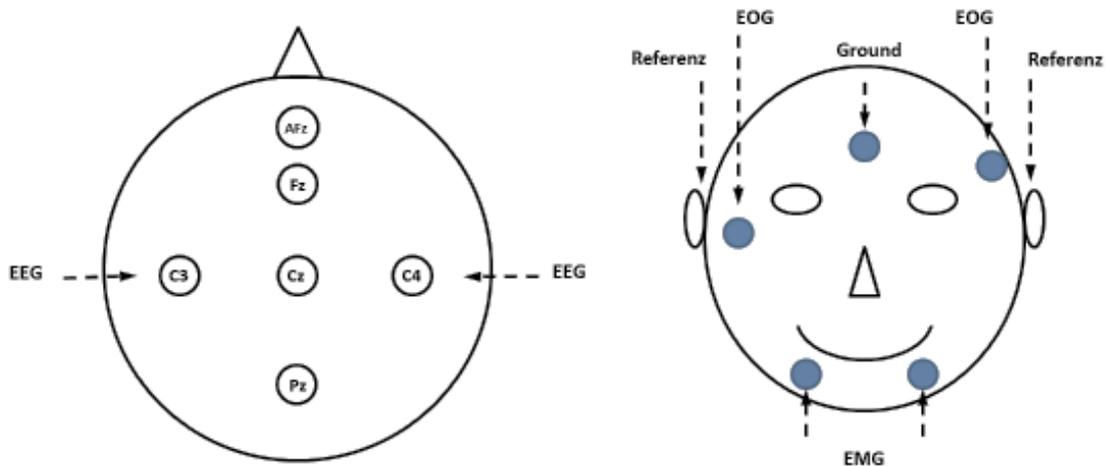
Die Anzahl der erfolgreichen Studienteilnehmer wurde ursprünglich auf 32 festgelegt (n = 16 pro Gruppe). Diese Gruppengröße ergab sich aus der statistischen Powerberechnung, mithilfe der in Vorläuferstudien erzielten Stärke des Verhaltenseffekts durch Geruchsaktivierung. Insgesamt nahmen 64 Probanden an der Studie teil. Aufgrund der bereits genannten Kriterien konnten schließlich nur 21 Probanden für die statistische Auswertung berücksichtigt werden.

## 2.3 Datenerhebung

Im folgenden Kapitel werden die zur Datengewinnung verwendeten Hilfsmittel und technischen Materialien aufgeführt sowie deren Anwendungsweise beschrieben.

### 2.3.1 Versuchsaufbau

Die Experimentalnächte wurden in den Schlaflaboren des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurologie der Universität Tübingen durchgeführt. Die abgeleiteten EEG-Signale und die Schläuche des Olfaktometers wurden in einen separaten Überwachungsraum geleitet, wo sich die entsprechende Hardware zur Signalverarbeitung und Stimulation und die Pumpe des Olfaktometers befand. Die Ableitpositionen C3 und C4 wurden nach dem international standardisierten 10-20-System gewählt und mit der Easycap (Herrsching Deutschland) bestimmt. Neun Ag / AgCl-Elektroden (C3, C4, EOG1, EOG2, EMG1, EMG2, REF1, REF2 und Ground) wurden mittels eines BrainAmp-Verstärkers (Brain Products, München Deutschland) verbunden.



**Abbildung 10:** Elektrodenposition

Dargestellt sind die jeweils mit einem Pfeil markierten verwendeten Elektroden der vorliegenden Studie. Zu sehen sind die zwei EEG-Elektroden C3 und C4, die beiden Mastoid-Referenzen, die zwei EOG-Elektroden, die Ground-Elektrode an der Stirn und die beiden EMG-Elektroden am Kinn.

Die Registrierung der Signale erfolgte über die Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products, München Deutschland). Die Ground Elektrode befand sich an der Stirn und als Referenzen dienten M1 und M2 an den Mastoiden beidseits. Zur Detektion der horizontalen Augenbewegungen (EOG, 2 Elektroden) sowie zur Messung der Muskelaktivität am Kinn (EMG, 2 Elektroden), wurden weitere Elektroden appliziert. Die EEG-Signale wurden mit 200 Hz abgetastet, durch einen Tiefpass zwischen 0,15 und 35 Hz gefiltert und in Verbindung mit den Detektions- und Stimulationsmarken für die spätere Analyse auf der Festplatte des angeschlossenen Computers gespeichert. Um die hirnelektrische Aktivität an der Schädeloberfläche zu erfassen, die sich im  $\mu\text{V}$  Bereich befindet, musste stets eine stabile leitende Verbindung mit geringem Widerstand zwischen Elektrode und Haut gewährleistet werden. Nach vorheriger Desinfektion der Haut (mit „Braun Softasept N“) und Entfernung der oberen Hautpartikel an den entsprechenden Stellen auf der Haut (mit „everi conductive and abrasive paste“ und Watte-Teststäbchen), wurden die Elektroden mit spezieller Elektrodenpaste („Genuine Grass EC2 Electrode Cream“) und Klebeband angebracht. Die verschiedenen Impedanzen wurden unter 5 k $\Omega$  gehalten.

## **2.2 Stimulationsprotokoll**

In der ersten Periode des nachfolgenden SWS wurde der Geruch bzw. kein Geruch (Luft) wieder verabreicht. „Geruch“/„Kein Geruch“ wurde über die Pumpe appliziert, sobald polysomnographische Aufzeichnungen, während eines Zeitraums von 30 Sekunden mehr als 20% Deltawellen (d.h. das Vorhandensein von Schlafstadium 3 oder 4) anzeigten. Die Stimulation erfolgte einem abwechselnden Muster von 30 s Ein Phase / 30 s Aus Phase (siehe vorherige Studien wie Klinzing 2018), um eine Gewöhnung zu verringern. Die Geruchspräsentation dauerte ca. 20 Minuten (mind. 16 Minuten und max. 25 Minuten). Diese Präsentationsdauer wurde gewählt, um sicherzustellen, dass der Geruchsweg zuverlässig Reaktivierungen hervorruft (Rasch et al. 2007). Die Stimulation wurde unterbrochen, wenn polysomnographische Anzeichen von Bewegung, Erwachen oder Veränderungen im Schlafstadium auftraten.

### **2.3.3 Olfaktometer**

In jeder Nacht erhielt der Olfaktometer sowohl Geruch als auch kein Geruch (Luft). Die Auswahl wurde automatisch durch einen vorprogrammierten Algorithmus durchgeführt, der dem Experimentator unbekannt war. Der experimentelle Geruch wurde über einen computergesteuerten 12-Kanal-Olfaktometer abgegeben. Die Raumluft wurde vor dem Eintritt in das System gefiltert und der Luftstrom wurde konstant bei 3 l / min gehalten. Der Olfaktometer war in einem separaten Raum (neben dem Raum der Versuchspersonen) aufgestellt und über Teflonschläuche mit der Maske der Probanden verbunden, wodurch die Geruchsstimulation reguliert werden konnte, ohne die Versuchspersonen zu stören. Die Probanden erhielten den Geruch über eine kleine Nasenmaske, die eine konstante Stimulation sicherstellte, aber eine normale Atmung erlaubte (Rasch et al. 2007).

### **2.3.4 Untersuchungsmethoden**

Vor jeder Experimentalnacht wurden die Einschlusskriterien der Studie erneut überprüft: durch eine Befragung zur aktuellen Gesundheit, der Einnahme von Medikamenten bzw. koffeinhaltigen Getränken, dem Durchführen von Nacharbeiten oder eines Mittagsschlafes und Angaben zu den Schlafenszeiten.

#### Psychometrische Beurteilung

Für die Erfassung psychometrischer Daten wurden Selbstbeurteilungsverfahren in Form von Fragebögen eingesetzt, die durch den Probanden während der Experimentalnacht ausgefüllt wurden. Die jeweiligen Fragebögen befinden sich im Anhang.

#### Standford Schläfrigkeitsskala (SSS)

Der subjektive Wachheitszustand der Versuchspersonen wurde über die Stanford Schläfrigkeitsskala von Hoddes et al. (1973) eingeschätzt. Hierfür erhielten die Probanden eine Skala, die sieben Aussagen mit einem jeweiligen Punktwert

von 1 („Ich fühle mich aktiv, vital, aufmerksam oder hellwach“) bis 7 („Ich kann nicht länger gegen den Schlaf ankämpfen, werde bald einschlafen, habe traumähnliche Gedanken“) umfasst.

#### Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB)

Um die Befindlichkeit der Versuchsteilnehmer beurteilen und vergleichen zu können, wurde der von Steyer et al. (1994) entwickelte Fragebogen eingesetzt, der mit fünf Kategorien verschiedene Gefühlsumschreibungen umfasst („Ich fühle mich aktiviert, angespannt, müde, motiviert, konzentriert“) und für die Bewertung eines jeden Adverbs 5 Abstufungen („Ich fühle mich... 1 = gar nicht bzw. 5 = sehr“) beinhaltet.

#### Psychologischer Kontrolltest

##### Vigilanztest

Zur Messung und Kontrolle der Wachheit und Aufmerksamkeit wurde ein Reaktionstest durchgeführt. Bei diesem mussten die Probanden so schnell wie möglich auf einen roten Punkt reagieren, der alle 2 bis 10 Sekunden in unregelmäßigen Abständen für insgesamt fünf Minuten und 80 Durchgängen auf der linken oder rechten Seite des Bildschirms erschien. Die Reaktionszeiten (in ms) wurden bewertet.

#### Physiologische Kontrollparameter

Die Hirnaktivitätsmessung, der Kontrolltest, das Gedächtnisspiel, die Interferenzaufgabe und die Abfrage (Retrieval) erfolgten über das Matlab-Programm (MathWorks R2016a, Natick Massachusetts USA).

### Hirnaktivitätsmessung (Eye open resting state)

Bei der Hirnaktivitätsmessung fixierten die Probanden für sechs Minuten einen schwarzen Punkt mit weißer Umrandung in der Mitte des Bildschirms, währenddessen so wenig wie möglich mit den Augen geblinzelt werden sollte. Die Auswertung der EEG-Aufzeichnungen ist für spätere Studien bestimmt.

### Geruchserkennungstest

Der fünfminütige Test erforderte die Angabe über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Geruchsstimulus bei 10 Durchgängen. Der Geruch war während des Tests immer derselbe. Bei fünf Durchgängen handelte es sich um einen Geruch, bei den anderen um keinen Geruch (Luft). Der Geruch musste mindestens sieben Mal richtig wahrgenommen werden, ansonsten wurde die Aufgabe wiederholt. Durch diesen Test wurde sichergestellt, dass alle Probanden den Geruch ausreichend stark wahrnahmen. Im Anschluss an den Test mussten die Probanden mit Hilfe einer Skala von null bis neun, den wahrgenommenen Geruch nach den Qualitäten: bekannt, stechend, anregend, angenehm, intensiv, bewerten.

### Kontrollaufgabe

Bei der Kontrollaufgabe sah der Proband in einer 13-minütigen Sitzung eine Matrix von 5 x 6 cm kleinen, hellgrauen Karten. Darüber befand sich eine große Karte mit einem Bild voller Glassplitter. Zuerst wurde die obere Karte über der Matrix angezeigt, danach erschien das gleiche Bild auf eine der hellgrauen Karten auf der Matrix, jedoch waren die Positionen jeweils unterschiedlich. Dieser Vorgang zählte als ein Durchgang. In zwölf Abfragen sollte der Teilnehmer die Anzahl dieser Durchgänge zählen. Jedes Mal, wenn eine der kleinen Karten ein Bild anzeigte, erschien auf ihr ein kleiner schwarzer Punkt mit weißer Umrandung. Es war derselbe schwarze Punkt wie bei der vorherigen Hirnaktivitätsaufnahme und dem nachfolgenden Gedächtnisspiel. Der Proband wurde gebeten, direkt auf diesen Punkt zu schauen, sobald er ihn sah und er sollte seine Augen dann während

des Durchgangs nicht mehr bewegen. Die Glassplitter auf den Karten entsprachen den Bildern des Gedächtnisspiels, nur waren diese gepixelt. Auch die Präsentation der Karten erfolgte wie bei dem Gedächtnisspiel und dem Interferenzlernen. Zwischen den Durchgängen hatte der Proband drei Sekunden Zeit zu blinzeln und die Augen zu entspannen. Die Kontrollaufgabe erfolgte nur in der ersten Versuchsnacht, ohne EEG-Aufzeichnungen und ohne Geruchsstimulus. Für zukünftige Studien soll das Lernen bzw. Nichtlernen (über „gescrante“ Bilder) elektroenzephalographisch ausgewertet werden.

### Gedächtnisspiel

Bei dem ca. 23-minütigen Gedächtnisspiel mussten sich die Teilnehmer die Positionen von 30 Karten, die in einer Matrix von 5 x 6 Positionen angeordnet waren, merken. Angelehnt an ein in früheren Studien verwendetes memoryartige Spiel wurde die Aufgabe für die Messung mit elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren optimiert (Rasch et al. 2007). Auf den Karten waren Tiere dargestellt, die aus einer veröffentlichten Bilderbibliothek (Moreno-Martínez und Montoro 2012) entnommen wurden. Nach einem Probelauf mit neun Karten erfolgte die Lernphase (Gedächtnisspiel A), bei der den Probanden in drei Durchläufen alle 30 Karten in unterschiedlicher Reihenfolge nacheinander an ihrem jeweiligen Ort auf der Matrix, präsentiert wurden. Die Karte wurde für 3 s zunächst über der Matrix angezeigt, gefolgt von der Präsentation der Karte in der Matrix für 3 weitere Sekunden. Nach einem Interstimulusintervall von 3 Sekunden wurde die nächste Karte auf die gleiche Weise präsentiert. Anschließend erfolgte die Abfrage, bei der jeweils immer eine Karte über der Matrix gezeigt wurde. Dabei sollten die Probanden angeben, an welcher Position sich die dazugehörige Karte in der Matrix befand. Auf den jeweiligen Karten befand sich im Zentrum ein schwarzer Punkt mit weißer Umrandung. Nach dem Schlaf lernten die Probanden eine Version B des Gedächtnisspiels im Rahmen eines Interferenzlernens, bei dem die gleichen Karten gezeigt wurden, sich nun jedoch an anderen Orten befanden. Das Interferenzlernen erfolgte ohne Maske oder Geruch, die Elektroden wurden angeschlossen, jedoch wurde keine EEG-Aufnahme gestartet.

### Abfrage (Retrieval)

In der Abfragephase wurden die Karten erneut nacheinander oberhalb der Matrix gezeigt und die Studienteilnehmer gaben die Position der Karte in Version A des Gedächtnisspiels in der Matrix an.

Der Ablauf der zweiten Experimentalnacht war identisch, es wurden lediglich 30 neue Karten gelernt.

## **2.4 Auswertung**

### **2.4.1 EEG-Analyse**

Die ermittelten EEG- und EOG-Daten wurden zunächst mithilfe eines Bandpassfilters von 0,15 bis 35 Hz gefiltert, die EMG-Daten unter Verwendung eines Hochpassfilters von 5 Hz. Die polysomnographischen Aufzeichnungen der Versuchsnächte wurden nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales (1968) mithilfe des Programmes SchlafAus Version 1.5.0.1 gescort. Das Schlafscoring basiert hierbei auf den EEG-Elektrodenableitungen C3 und C4. Der Schlaf der Probanden wurde in 30-Sekunden Epochen visuell ausgewertet und den jeweiligen Schlafstadien Wach, S1-S4, REM, Movement Time und Movement Arousal zugeordnet, wobei Epochen mit Artefakten von weiteren Analysen ausgeschlossen wurden.

### **2.4.2 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurde die SPSS Statistics Software (SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet. Es erfolgten Varianzanalysen mit wiederholten Messungen (ANOVA) mit dem Innersubjekt-Faktor „Geruch“/„Kein Geruch“ und dem Intersubjekt-Faktor „Fixierung“/„Keine Fixierung“ für folgende Parameter:

Die Gedächtnisleistung (Performance) wurde berechnet aus dem Verhältnis der korrekt abgerufenen Kartenpositionen bei der letzten Abfrage (Retrieval) in Bezug auf die Anzahl der korrekten Kartenpositionen beim Lernen. Bei Verletzung der Sphäritätsvermutung wurden die Ergebnisse Greenhouse-Geisser korrigiert. Die Kontrollvariablen wurden nicht für multiple Vergleiche korrigiert. Ein P-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als signifikant betrachtet. Die letztendliche Anzahl verwertbarer Datensätze betrug  $n = 11$  für die Gruppe mit Fixierung und  $n = 10$  für die Gruppe ohne Fixierung.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Keine Auswirkung von Fixierung auf die Gedächtnisleistung

Die Minimierung der Augenbewegung während des Lernens hatte keine Auswirkung auf die Gedächtnisleistung. Unsere Analysen zeigten weder einen Haupteffekt „Fixierung“ (Durchschnitt  $\pm$  SEM, „Fixierung“  $74,65 \pm 2,52$  %, „Keine Fixierung“  $70,62 \pm 3,45$  %;  $F(1,19) = 0,61$ ,  $p = 0,444$ ,  $\eta_p^2 = 0,03$ ) noch eine Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“ („Fixierung“: Geruch  $74,28 \pm 3,04$  %, Kein Geruch  $75,01 \pm 4,17$  %; „Keine Fixierung“: Geruch  $68,55 \pm 4,71$  %, Kein Geruch  $72,69 \pm 5,21$  %;  $F(1,19) = 0,28$ ,  $p = 0,605$ ,  $\eta_p^2 = 0,01$ ). Außerdem zeigte sich kein Effekt der Geruchsstimulation (Haupteffekt „Geruch“; Geruch  $73,91 \pm 3,23$  %, Kein Geruch  $71,55 \pm 2,75$  %;  $F(1,19) = 0,56$ ,  $p = 0,462$ ,  $\eta_p^2 = 0,03$ ). Die Gedächtnisleistung ist in Abbildung 11 dargestellt. Bei einer getrennten Betrachtung der Leistung beim initialen Lernen der Karten vor dem Schlafen, als auch beim Abruf der Karten nach dem Schlafen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 2).

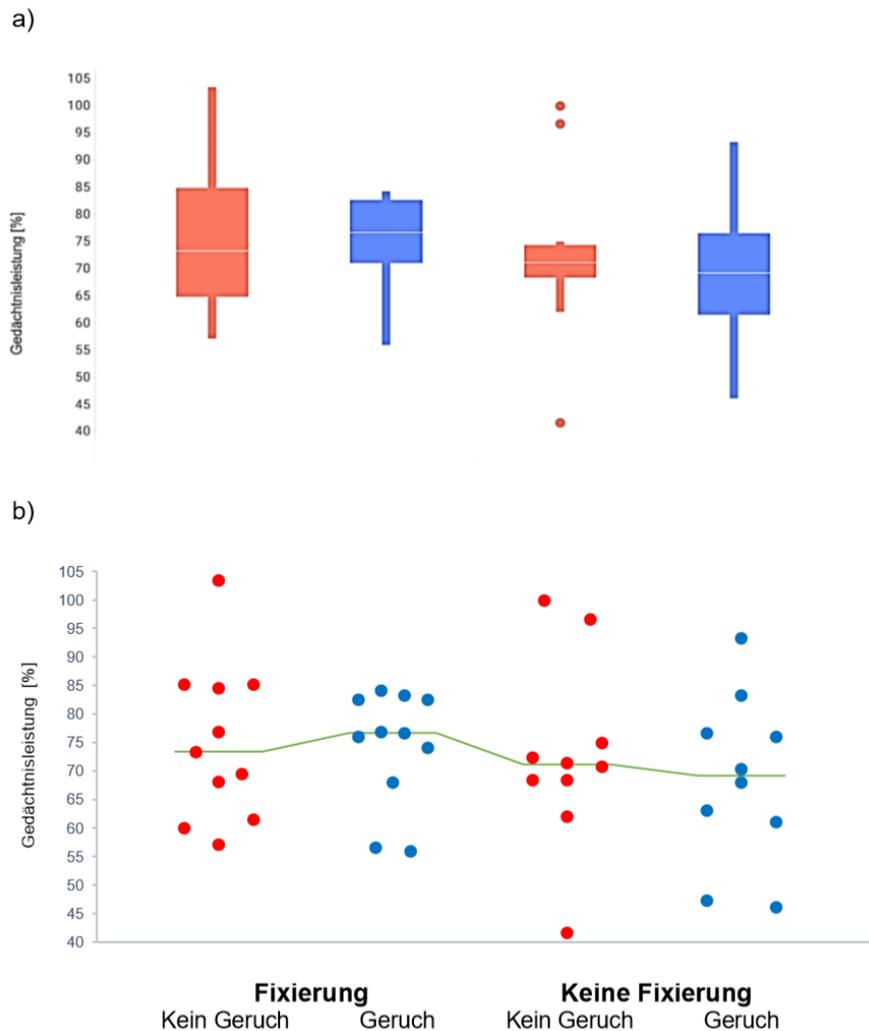
**Tabelle 2:** Gedächtnisleistung bei dem visuell-räumlichen Gedächtnisspiel

	Fixierung		Keine Fixierung	
	Kein Geruch	Geruch	Kein Geruch	Geruch
Karten beim Lernen	83,33 $\pm$ 4,33	83,94 $\pm$ 3,17	81,67 $\pm$ 4,90	83,00 $\pm$ 4,98
Karten beim Abruf	63,64 $\pm$ 5,89	61,82 $\pm$ 2,44	60,33 $\pm$ 7,09	58,33 $\pm$ 6,82
Gedächtnisleistung	75,01 $\pm$ 4,17	74,28 $\pm$ 3,04	72,69 $\pm$ 5,21	68,55 $\pm$ 4,71

Korrekt lokalisierte Karten beim Lernen (Anzahl der korrekten Karten beim Lernen in Prozent), Karten beim Abruf (Anzahl der richtigen Karten bei der Abfrage nach dem Schlafen in Prozent), Gedächtnisleistung (Anzahl der richtigen Karten beim Abruf im Verhältnis zur Anzahl der richtigen Karten beim Lernen in Prozent). Für jede Gruppe und Bedingung ist der Durchschnitt  $\pm$ SEM dargestellt.

Für das Lernen vor dem Schlafen ergaben sich folgende Ergebnisse für den Haupteffekt „Fixierung“ ( $F(1,19) = 0,06$ ,  $p = 0,808$ ), den Haupteffekt „Geruch“ ( $F(1,19) = 0,09$ ,  $p = 0,763$ ) und für die Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“

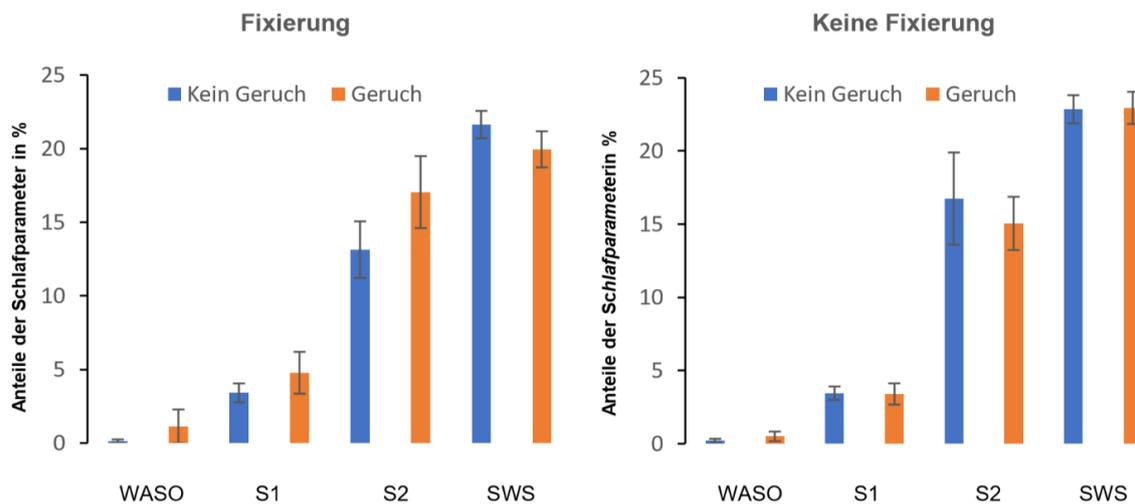
( $F(1, 19) = 0,01, p = 0,910$ ). Der Abruf der Karten nach dem Schlafen zeigte folgende Resultate für den Haupteffekt „Fixierung“ ( $F(1,19) = 0,22, p = 0,642$ ), den Haupteffekt „Geruch“ ( $F(1,19) = 0,25, p = 0,622$ ) und für die Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“ ( $F(1,19) = 0,00, p = 0,981$ ).



**Abbildung 11:** Keine Auswirkung der Fixierung während des Lernens auf die Gedächtnisleistung. Gedächtnisleistung (Verhältnis der Karten beim Abruf relativ zum Lernen) in Prozent für die Gruppen „Fixierung“/„Keine Fixierung“ und die Bedingungen „Geruch“/„Kein Geruch“. **a)** Die Länge einer Box repräsentiert den Interquartilsabstand („interquartile range“ IQR), dieser beinhaltet die mittleren 50% der Punktwerte innerhalb einer Probandengruppe, begrenzt durch den unteren Rand der Box (unteres Quartil bei 25%) und den oberen Rand (oberes Quartil bei 75%). Die horizontale Linie innerhalb der Box zeigt den Median aller Punktwerte innerhalb einer Probandengruppe. Durch die Antennen (Whisker) werden die Werte außerhalb der Box dargestellt. Der untere Whisker reicht bis  $25\% - 1,5 \text{ IQR}$  und der obere Whisker bis  $75\% + 1,5 \text{ IQR}$ . Alle Werte, die davon abweichen sind als Punkte (Ausreißer) dargestellt. Innerhalb der Whiskergrenzen liegen die Werte für das 95 % Konfidenzintervall. **b)** Gedächtnisleistung der Probanden in Prozent als Scatterplot. Die grüne Linie zeigt eine Trendlinie des Medianverlaufs. Es gab weder einen Haupteffekt „Fixierung“ ( $p = 0,444$ ), einen Haupteffekt „Geruch“ ( $p = 0,462$ ) noch eine Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“ ( $p = 0,605$ ).

### 3.2 Schlafparameter

Die Fixierung der Augenbewegung beim Lernen hatte keine Auswirkung auf die Schlafparameter (siehe Tabelle 3). Die Analysierung der einzelnen Schlafparameter für die Gesamtschlafzeit (TST), die Schlafstadien S1-S4 sowie die relative Wachzeit nach dem Schlafbeginn (WASO), zeigten weder einen Haupteffekt „Fixierung“ (alle  $p > 0,134$ ), einen Haupteffekt „Geruch“ (alle  $p > 0,085$ ) noch eine Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“ (alle  $p > 0,179$ ). Auch die Anzahl der Geruchsstimulationen während dem SWS ergab keinen signifikanten Unterschied (alle  $p > 0,006$ ).



**Abbildung 12:** Anteile der Schlafparameter

Die Fixierung der Augenbewegung beim Lernen hatte keine Auswirkung auf die Schlafparameter (alle  $p > 0,134$ ). In der Abbildung sind die Anteile der Schlafparameter WASO (relative Wachzeit nach dem Schlafbeginn) und die Schlafstadien: S1, S2 und SWS als Balkendiagramm in Prozent für die Gruppen „Fixierung“/„Keine Fixierung“ und den jeweiligen Bedingungen „Geruch“/„Kein Geruch“ dargestellt (siehe auch Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Schlafparameter und Geruchsstimulationen

	Fixierung		Keine Fixierung	
	Kein Geruch	Geruch	Kein Geruch	Geruch
TST (in min)	38,32 ± 2,18	42,91 ± 3,30	43,30 ± 3,01	41,95 ± 2,00
S1 (in %)	3,41 ± 0,64	4,77 ± 1,42	3,45 ± 0,46	3,40 ± 0,73
S2 (in %)	13,14 ± 1,92	17,05 ± 2,44	16,75 ± 3,15	15,05 ± 1,82
S3 (in %)	11,23 ± 1,18	12,50 ± 0,89	11,60 ± 1,65	13,25 ± 1,93
S4 (in %)	10,41 ± 1,61	7,45 ± 1,50	11,25 ± 2,14	9,70 ± 1,99
SWS (in%)	21,64 ± 0,93	19,95 ± 1,22	22,85 ± 0,96	22,95 ± 1,10
WASO (in%)	0,05 ± 0,05	1,14 ± 1,14	0,20 ± 0,13	0,50 ± 0,33
Stimulationen	22,64 ± 0,31	21,82 ± 0,63	22,40 ± 0,34	21,70 ± 0,34

TST (Gesamtschlafzeit), S1- S4 (relative Zeit, die in dem jeweiligen Schlafstadium verbracht wurde), SWS (Stadium 3 und 4), WASO (relative Wachzeit nach dem Schlafbeginn), Anzahl der Geruchsstimulationen. Für jede Gruppe und Bedingung ist der Durchschnitt ± SEM dargestellt (siehe Abbildung 12).

### 3.3 Geruchstest

Bei der Analyse des Geruchstests ergaben sich für alle Probanden und Testdurchgänge hinweg eine durchschnittliche Detektionsrate von  $89.64 \pm 1.25$  %. Der Geruch wurde als eher bekannt ( $6,45 \pm 0,29$ ), wenig anregend ( $3,74 \pm 0,22$ ), mittelmäßig intensiv ( $5,30 \pm 0,23$ ), wenig stechend ( $3,94 \pm 0,28$ ) und mittelmäßig angenehm ( $5,37 \pm 0,22$ ) empfunden.

### 3.4 Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB)

Zu drei verschiedenen Zeitpunkten wurde die subjektive Befindlichkeit der Probanden mit Hilfe eines Fragebogens erfasst. Der erste Zeitpunkt lag vor dem Beginn des Lernens, der zweite Zeitpunkt erfolgte nach dem Interferenzlernen und der letzte Zeitpunkt lag nach der Abfrage der gelernten Karten vor dem Schlafen (Siehe Tabelle 4 a) für die Gruppe „Fixierung“ und 4 b) für die Gruppe „Keine Fixierung“). Die Minimierung der Augenbewegung während des Lernens hatte keine Auswirkung auf die subjektive Befindlichkeit der Probanden. Unsere Ergebnisse zeigten weder einen Haupteffekt „Fixierung“ (alle  $p > 0,105$ ), einen Haupteffekt „Geruch“ (alle  $p = 0,144$ ), noch eine Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“ (alle

$p > 0,096$ ). Erstaunlicherweise gab es für den Messzeitpunkt bei vier verschiedenen Faktoren einen Unterschied (Faktor „Müde“:  $F(2,38) = 23,07$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,55$ ; Faktor „Motiviert“ :  $F(2, 38) = 37,76$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,67$ ; Faktor „Konzentriert“ :  $F(2,38) = 22,39$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,54$ ; Faktor „Aktiviert“ :  $F(2,38) = 19,96$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,51$ ). Der Faktor „Angespannt“ zeigte für den Messzeitpunkt keine Signifikanz ( $p = 0,820$ ).

**Tabelle 4:** Fragebogen zur Befindlichkeit (FZB)

**a) „Fixierung“**

	Kein Geruch			Geruch		
	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	3. Zeitpunkt	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	3. Zeitpunkt
AK*	3,27 ± 0,20	1,91 ± 0,21	2,64 ± 0,31	3,18 ± 0,30	2,27 ± 0,30	2,60 ± 0,41
AN	2,00 ± 0,36	1,64 ± 0,31	1,91 ± 0,32	1,64 ± 0,20	1,64 ± 0,28	1,64 ± 0,28
MÜ*	2,45 ± 0,31	3,73 ± 0,27	3,64 ± 0,28	2,82 ± 0,23	3,64 ± 0,20	3,45 ± 0,21
MO*	3,64 ± 0,24	2,73 ± 0,27	2,55 ± 0,34	3,55 ± 0,28	2,91 ± 0,29	2,73 ± 0,30
KO*	3,55 ± 0,25	2,36 ± 0,31	2,64 ± 0,34	3,27 ± 0,24	2,73 ± 0,20	2,73 ± 0,36

**b) „Keine Fixierung“**

	Kein Geruch			Geruch		
	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	3. Zeitpunkt	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	3. Zeitpunkt
AK*	3,20 ± 0,36	1,70 ± 0,26	1,80 ± 0,25	3,50 ± 0,17	2,50 ± 0,34	2,00 ± 0,26
AN	1,30 ± 0,21	1,80 ± 0,29	1,60 ± 0,27	2,10 ± 0,35	1,60 ± 0,22	1,50 ± 0,31
MÜ*	2,80 ± 0,34	4,30 ± 0,15	4,00 ± 0,15	2,40 ± 0,22	3,40 ± 0,31	4,00 ± 0,21
MO*	3,70 ± 0,26	2,00 ± 0,26	1,90 ± 0,31	3,40 ± 0,31	2,40 ± 0,22	1,80 ± 0,29
KO*	3,60 ± 0,22	2,30 ± 0,15	2,20 ± 0,20	3,40 ± 0,16	2,70 ± 0,26	2,10 ± 0,28

Faktoren AK (Aktiviert), AN (Angespannt), MÜ (Müde), MO (Motiviert) und KO (Konzentriert). Die subjektive Beurteilung erfolgte zu drei verschiedenen Zeitpunkten. 1. Zeitpunkt vor dem Lernen, 2. Zeitpunkt nach der Interferenzaufgabe, 3. Zeitpunkt nach der Abfrage der gelernten Karten vor dem Schlafen. Für jede Gruppe und Bedingung ist der Durchschnitt ± SEM dargestellt. \* $p < 0,001$  für den Haupteffekt „Messzeitpunkt“ für die Faktoren AK, MÜ, MO und KO.

### 3.5 Fragebogen zur Schläfrigkeit (SSS)

Die subjektive Schläfrigkeit der Probanden wurde mit Hilfe eines Fragebogens zu drei verschiedenen Zeitpunkten ermittelt. Der erste Zeitpunkt war vor dem Beginn des Lernens, der zweite Zeitpunkt erfolgte nach dem Interferenzlernen und der letzte Zeitpunkt lag nach der Abfrage der gelernten Karten vor dem Schlafen (siehe Tabelle 5 mit dem Durchschnitt  $\pm$  SEM).

Die Fixierung der Augenbewegung während des Lernens hatte keine Auswirkung auf die subjektive Schläfrigkeit der Probanden. Unsere Ergebnisse zeigten weder einen Haupteffekt „Fixierung“ ( $p = 0,067$ ), einen Haupteffekt „Geruch“ ( $p = 0,236$ ) noch eine Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“ (alle  $p = 0,753$ ).

**Tabelle 5:** Fragebogen zur Schläfrigkeit (SSS)

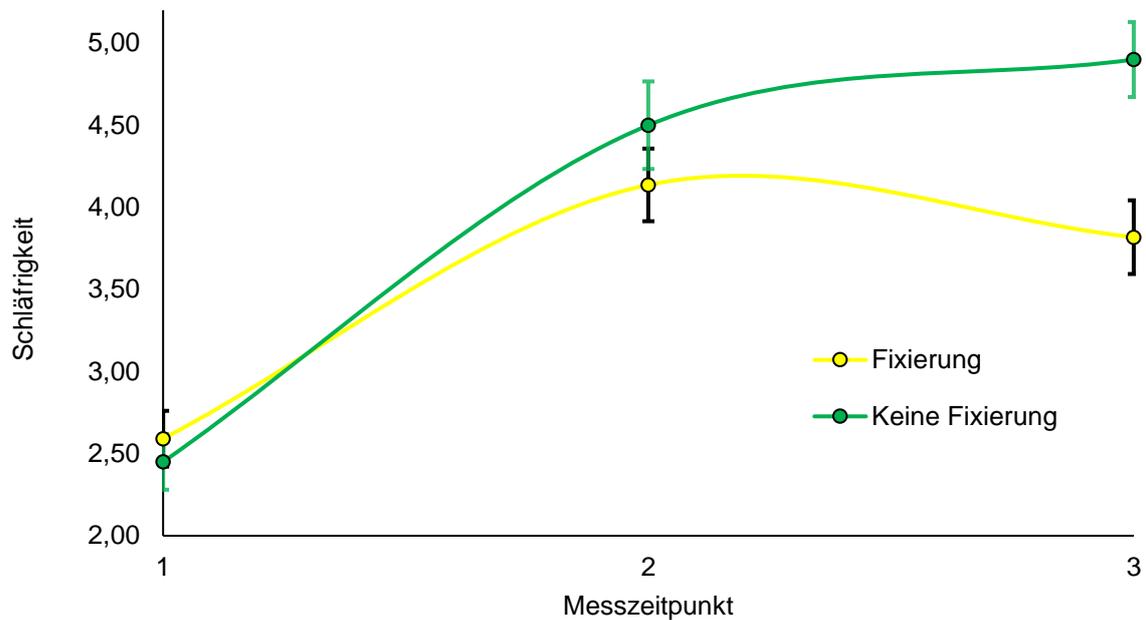
	Fixierung		Keine Fixierung	
	Kein Geruch	Geruch	Kein Geruch	Geruch
1. Zeitpunkt*	2,55 $\pm$ 0,28	2,64 $\pm$ 0,20	2,20 $\pm$ 0,25	2,70 $\pm$ 0,21
2. Zeitpunkt*	4,27 $\pm$ 0,36	4,00 $\pm$ 0,27	5,00 $\pm$ 0,30	4,00 $\pm$ 0,39
3. Zeitpunkt*	3,91 $\pm$ 0,31	3,73 $\pm$ 0,33	5,00 $\pm$ 0,30	4,80 $\pm$ 0,36

Die subjektive Beurteilung der Schläfrigkeit erfolgte zu drei verschiedenen Zeitpunkten. 1. Zeitpunkt nach dem Lernen, 2. Zeitpunkt nach der Interferenzaufgabe, 3. Zeitpunkt nach der Abfrage der gelernten Karten vor dem Schlafen. Für jede Gruppe und Bedingung ist der Durchschnitt  $\pm$  SEM. dargestellt. \* $p < 0,01$  für den Haupteffekt „Messzeitpunkt“; Interaktion „Messzeitpunkt“ x „Fixierung“ ( $p = 0,028$ ); Interaktion „Geruch“ x „Messzeitpunkt“ ( $p = 0,039$ ).

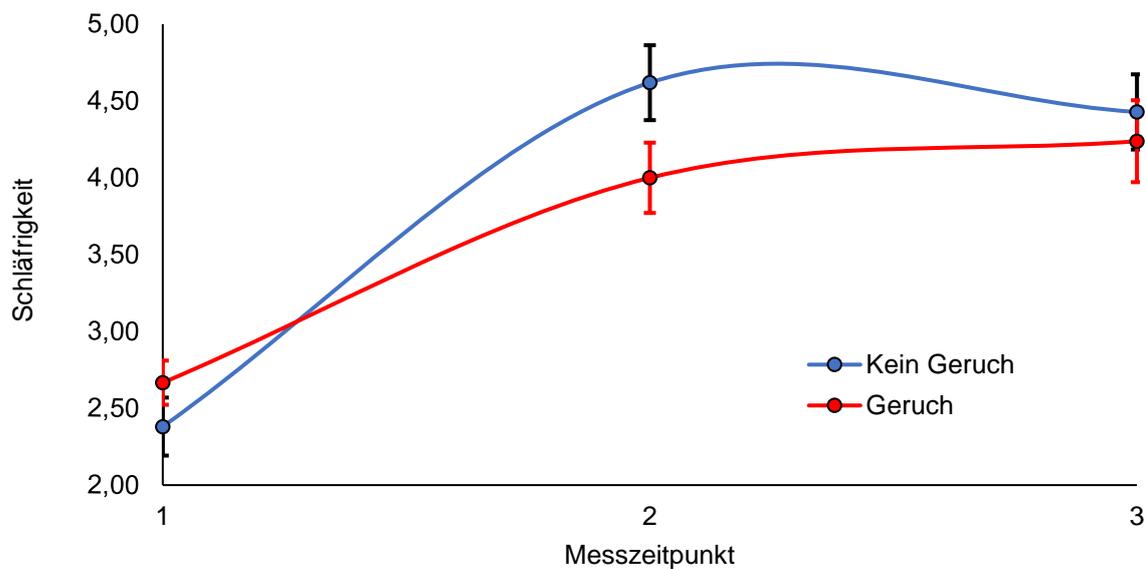
Jedoch gab es beim Schläfrigkeitsgrad der Probanden für den Haupteffekt „Messzeitpunkt“ einen Unterschied ( $F(2,38) = 46,69$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,71$ ).

Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl für die Interaktion „Geruch“ x „Messzeitpunkt“ ( $F(2,38) = 3,61$ ,  $p = 0,039$ ,  $\eta_p^2 = 0,16$ ; siehe Abbildung 13 a) als auch für die Interaktion „Messzeitpunkt“ x „Fixierung“ ( $F(2,38) = 4,00$ ,  $p = 0,028$ ,  $\eta_p^2 = 0,17$ ; siehe Abbildung 13 b).

a)



b)



**Abbildung 13:** Interaktion „Messzeitpunkt“ mit den Haupteffekten „Fixierung“ und „Geruch“  
Durchschnittlicher Schläfrigkeitsgrad  $\pm$  SEM abgebildet für die drei verschiedenen Messzeitpunkte getrennt nach a) Gruppe („Fixierung“/„Keine Fixierung“) und b) Bedingung („Geruch“/„Kein Geruch“). Es ergab sich eine signifikante Unterscheidung für den „Messzeitpunkt“ x „Fixierung“ ( $p = 0,028$ ) und für „Geruch“ x „Messzeitpunkt“ ( $p = 0,039$ ).

### 3.6 Vigilanztest

Mit Hilfe des Aufmerksamkeitstests wurde die objektive Wachheit und Aufmerksamkeit der Versuchsteilnehmer ermittelt. Dies erfolgte zu drei verschiedenen

Zeitpunkten. Der erste Zeitpunkt war vor dem Beginn des Lernens, der zweite Zeitpunkt erfolgte im Anschluss an das Interferenzlernen und der dritte Zeitpunkt war nach der Abfrage der gelernten Karten vor dem Schlafen. Bei dem Aufmerksamkeitstest wurde die Reaktionszeit und die Fehlerrate der Probanden ausgewertet (Durchschnitt und SEM siehe Tabelle 6 a) für die Gruppe „Fixierung“ und Tabelle 6 b) für die Gruppe „Keine Fixierung“).

**Tabelle 6:** Reaktionszeit und Fehlerrate beim Vigilanztest

**a) „Fixierung“**

	Kein Geruch		Geruch	
	Reaktionszeit in ms	Fehlerrate in %	Reaktionszeit in ms	Fehlerrate in %
1. Zeitpunkt	436,64 ± 8,68	3,41 ± 0,97	423,57 ± 6,28	1,82 ± 0,49
2. Zeitpunkt	473,06 ± 14,71	2,05 ± 0,57	441,75 ± 10,95	2,27 ± 0,53
3. Zeitpunkt	467,85 ± 16,71	3,64 ± 0,62	449,29 ± 10,28	2,27 ± 0,92

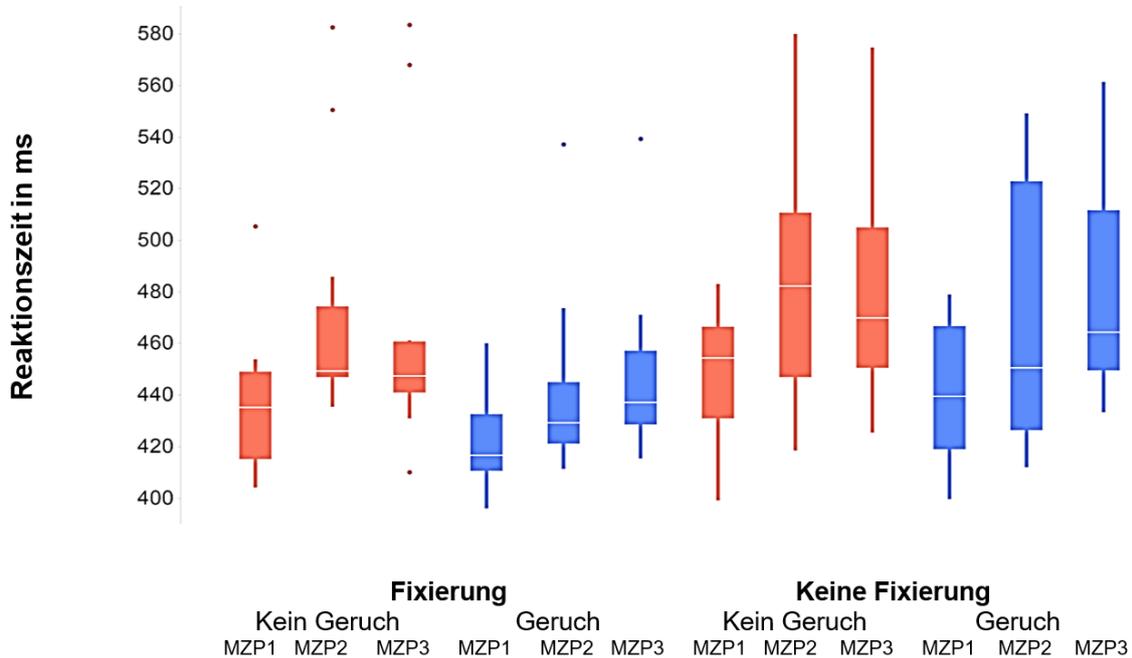
**b) „Keine Fixierung“**

	Kein Geruch		Geruch	
	Reaktionszeit in ms	Fehlerrate in %	Reaktionszeit in ms	Fehlerrate in %
1. Zeitpunkt	447,60 ± 8,66	3,25 ± 1,18	441,48 ± 8,80	2,75 ± 0,95
2. Zeitpunkt	485,26 ± 16,07	2,00 ± 0,73	470,69 ± 16,79	2,00 ± 0,62
3. Zeitpunkt	479,21 ± 14,75	3,50 ± 1,13	481,20 ± 14,01	3,50 ± 1,13

Reaktionszeit in ms und Fehlerrate in % für den Aufmerksamkeitstest. 1. Zeitpunkt vor dem Lernen, 2. Zeitpunkt nach der Interferenzaufgabe, 3. Zeitpunkt nach der Abfrage der gelernten Karten vor dem Schlafen. Für jede Gruppe und Bedingung ist der Durchschnitt ± SEM dargestellt.  $p < 0,001$  bei der Reaktionszeit für den Haupteffekt „Messzeitpunkt“;  $p = 0,001$  für den Haupteffekt „Geruch“.

Die Minimierung der Augenbewegung während des Lernens hatte weder eine Auswirkung auf das Reaktionsvermögen der Studienteilnehmer noch auf die Fehlerrate bei der Durchführung des Tests. Unsere Analysen zeigten weder einen Haupteffekt „Fixierung“ (alle  $p > 0,235$ ) noch eine Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“ (alle  $p > 0,057$ ). Hingegen zeigte sich bei der Reaktionszeit für den Haupteffekt „Geruch“ ein Unterschied ( $F(1,19) = 13,82$ ,  $p = 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,42$ ), nicht jedoch für die Fehlerrate ( $p = 0,114$ ). Zusätzlich gab es eine Signifikanz bei der

Reaktionszeit für den Haupteffekt „Messzeitpunkt“ ( $F(2,38) = 18,42, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,49$ ; siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Keine Auswirkung der Fixierung während des Lernens auf die Reaktionszeit des Vigilanztests. Dargestellt sind die Messzeitpunkte (MZP) der Reaktionszeit für die Gruppen „Fixierung“/„Keine Fixierung“ und die Bedingungen „Geruch“/ „Kein Geruch“. Die Länge einer Box repräsentiert den Interquartilsabstand („interquartile range“ IQR), dieser beinhaltet die mittleren 50% der Punktwerte innerhalb einer Probandengruppe, begrenzt durch den unteren Rand der Box (unteres Quartil bei 25%) und den oberen Rand (oberes Quartil bei 75%). Die horizontale Linie innerhalb der Box zeigt den Median aller Punktwerte innerhalb einer Probandengruppe. Durch die Antennen (Whisker) werden die Werte außerhalb der Box dargestellt. Der untere Whisker reicht bis  $25\% - 1,5 \text{ IQR}$  und der obere Whisker bis  $75\% + 1,5 \text{ IQR}$ . Alle Werte, die davon abweichen sind als Punkte (Ausreißer) dargestellt. Innerhalb der Whiskergrenzen liegen die Werte für das 95 % Konfidenzintervall. Es gab weder einen Haupteffekt „Fixierung“ ( $p > 0,235$ ), noch eine Interaktion „Fixierung“ x „Geruch“ ( $p > 0,057$ ). Jedoch gab es eine Signifikanz für den „Messzeitpunkt“ ( $p < 0,001$ ) und für den Haupteffekt „Geruch“ ( $p = 0,001$ ).

## **4 Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war es, an den aktuellen Wissensstand der Forschung auf dem Gebiet der positiven Beeinflussung deklarativer Gedächtniskonsolidierung im Tiefschlaf, anzuknüpfen. Dabei stand die Bedeutung der Augenbewegungen im Fokus, da diese eine zentrale Rolle in dem zugrundeliegenden Prozess der Gedächtniskonsolidierung spielen könnte. Durch das Paradigma der Augenbewegungen, das sogenannte freie Herumschauen während des Gedächtnisspiels, wurde gezielt versucht, die Empfänglichkeit des Gedächtnisses für Geruchsstimulation während der nächtlichen Konsolidierung zu verstärken und damit eine Verbesserung der Gedächtnisleistung deklarativer Inhalte zu ermöglichen.

### **4.1 Ergebnisüberblick**

#### Beeinflussung der Gedächtniskonsolidierung

Wider Erwarten hatte die Minimierung der Augenbewegung während des Lernens keine Auswirkung auf die Gedächtnisleistung, weder im Vergleich des Intersubjekt-Faktors „Fixierung“/„Keine Fixierung“ noch im Vergleich mit dem Innersubjekt-Faktor „Geruch“/„Kein Geruch“. Ausgehend von der Hypothese hätten wir erwartet, dass die Gruppe „Keine Fixierung“, die beim Lernen frei herum schauen konnte, eine bessere Gedächtnisleistung erzielt, als die Gruppe „Fixierung“. Wir sind von einer erhöhten Empfänglichkeit des Gedächtnisses für die Geruchsstimulation während der nächtlichen Konsolidierung ausgegangen. Jedoch zeigte sich auch zwischen den verschiedenen Geruchsnächten „Geruch“/„Kein Geruch“ kein Effekt. Mögliche Erklärungsansätze, weshalb die Gedächtniskonsolidierung von den verschiedenen Versuchsbedingungen unbeeinflusst blieb, werden in den nachfolgenden Ausführungen erörtert. Bei einer Betrachtung der Schlafarchitektur während der Stimulationsperiode ist zu erkennen, dass sich diese zwischen den jeweiligen Versuchsbedingungen und Gruppen nicht signifikant unterscheidet. Dies beruht auf der Annahme, dass die allgemeinen Schlafeigenschaften von der Geruchsstimulation unberührt bleiben und stützt sich auf Kenntnisse vorheriger Studien (Carskadon und Herz 2004; Grupp

et al. 2008; Stuck et al. 2007). Des Weiteren wurden mögliche persönliche Gegebenheiten näher betrachtet, welche die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen könnten. Hierbei wurden die Ergebnisse der psychologischen Fragebögen zur Befindlichkeit (FZB), dem Schläfrigkeitssbogen (SSS) und dem Vigilanztest näher betrachtet. Daraus resultierend ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und Bedingungen hinsichtlich des Schläfrigkeitsgrads und den emotionalen Gemütszuständen. Erstaunlicherweise konnte ein Unterschied beim Faktor „Messzeitpunkt“ hinsichtlich der unterschiedlichen Abfragezeitpunkte, vor dem Schlaf und nach dem Schlaf, festgestellt werden. Die nahezu durchgehend schlechteren Angaben zur Leistungsfähigkeit beim Schläfrigkeitssbogen, dem Befindlichkeitsbogen, als auch bei der gemessenen Reaktionszeit zum späteren Messzeitpunkt im Vergleich zum früheren Zeitpunkt sind nicht überraschend und vermutlich dem natürlichen Vigilanzverlauf innerhalb einer Nacht geschuldet. Überraschenderweise konnte bei der Analyse des Schläfrigkeitsgrades der Probanden ein Unterschied, sowohl für die Interaktion „Geruch“ x „Messzeitpunkt“ als auch für die Interaktion „Messzeitpunkt“ x „Fixierung“, festgestellt werden. Zusätzlich zeigte sich bei der Reaktionszeit des Aufmerksamkeitstests für den Haupteffekt „Geruch“ eine Signifikanz (siehe Kapitel 3.5 und 3.6). Eine plausible Erklärung für die vereinzelt signifikanten Ergebnisse ist schwer abzuleiten. Vermutlich beruhen sie auf einem Zufallsprinzip bei der statistischen Auswertung. Des Weiteren ist der Grad der Motivation der Versuchspersonen, den sie zur Bewältigung des Lernens und des Abrufes aufbringen, ein nicht objektiv einschätzbarer Störfaktor. Eventuell haben weniger motivierte Probanden, unabhängig von den schlafspezifischen Effekten auf die Gedächtniskonsolidierung, eine schlechtere Leistung erzielt als motivierte Teilnehmer. Eine zusätzliche Betrachtung wären die Bedingungen der Lernaufgabe. Es ist naheliegend, dass bei dem Gedächtnisspiel der Schwierigkeitsgrad auch eine Rolle für die Gedächtniskonsolidierung spielen könnte. Es stellt sich die Frage, ob das Niveau des memoryartigen Gedächtnisspieles zu hoch war. Dies ist jedoch eher unwahrscheinlich. Die Probanden konnten beim Gedächtnisspiel in drei Durchgängen die Position der 30 Karten auf der Matrix lernen und es wurde zudem nur eine Trefferquote von 40% bei der anschließenden Abfrage erwartet.

Auch könnte die Anzahl an lokalisierten Memory-Karten, die den Probanden angeboten wurde, die Gedächtnisleistung beeinflusst haben. Man könnte vermuten, dass eine Aufnahme von weniger Lernmaterial möglicherweise besser im Gedächtnis gespeichert wird, als eine größere Menge. Zusätzlich könnte ein mangelndes Feedback der korrekten Kartenpositionen bei der Abfrage eine Auswirkung auf die Gedächtnisleistung gehabt haben. In dem folgenden Kapitel wird ein Vergleich der Lernaufgabe mit vorherigen Studien dargestellt.

#### **4.2 Integration in bisherige Forschungsergebnisse**

Wie in der Hypothese der vorliegenden Arbeit behauptet, ist das explorative Sehen, das heißt das freie Betrachten, ein starker Prädiktor für eine erfolgreiche Gedächtnisbildung, im Besonderen für komplexe Reizdarbietungen (Voss et al. 2017). Bei einer Studie für freies Betrachten durften Probanden beim Lernen von unbekanntem Gesichtern ihre Augen auf natürliche Weise bewegen, während ihre Augenbewegungen aufgezeichnet wurden. Unter eingeschränkten Lernbedingungen blieben Teilnehmer in einer Kontrollgruppe beim Lernen der Gesichter an einen zentralen Ort fixiert, ihre Augenbewegung wurde somit minimiert. Bei einer anschließenden Abfragerunde zeigten Versuchsteilnehmer, die beim Lernen der Gesichter ihre Augen frei bewegen konnten, eine höhere Erkennungsrate als Probanden, die angehalten wurden, ihre Fixierung bei der Betrachtung der Gesichter stetig zu halten (Henderson et al. 2005). Folglich zeigt die Studie, dass exploratives Sehen einen gedächtnissteigernden Effekt hat. Es gibt darüber hinaus auch Hinweise von Studien, die zeigen, dass Augenbewegungen auch bei der Abfrage von Wissensinhalten eine Rolle spielen könnten. Das Verhalten des freien Herumschauens bei der Abfrage führte zu einer besseren Gedächtnisleistung als bei der Minimierung der Augenbewegungen (Johansson und Johansson 2014; Laeng et al. 2014)

Dass Augenbewegungen für das räumliche Lernen eine wichtige Rolle spielen, wurde zudem in einer vor kurzem veröffentlichten Studie verdeutlicht. An der Studie nahmen Schlaganfallpatienten mit lädiertem rechten posterior-parietalen Kor-

tex sowie gesunde Probanden teil. Die Studienteilnehmer lernten die Position eines präsentierten Objektes unter Durchführung von Sakkaden. Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine Schädigung des posterior-parietalen Kortex nicht zu blickrichtungsspezifischen Beeinträchtigungen des trans-sakkadischen Gedächtnisses führten, sondern zu allgemeinen räumlichen Gedächtnisbeeinträchtigungen (Brink et al. 2019). Eine weitere Studie am Menschen verdeutlichte, dass Defekte am Hippocampus die visuelle Erkundung von Szenen beeinträchtigen und die vorteilhaften Auswirkungen der Erkundung auf die späteren Gedächtnisprozesse verhindern (Yee et al. 2014), im Gegensatz zu Beobachtungen bei gesunden Probanden (Olsen et al. 2016; Voss et al. 2011).

Eine vor nicht langer Zeit veröffentlichte wissenschaftliche Arbeit kam zu der Erkenntnis, dass Muster von Augenbewegungen beim freien Betrachten ein wesentlicher Bestandteil der visuellen Darstellung des Arbeitsgedächtnisses sind (Meghanathan et al. 2019).

Die positive Wirkung von Geruchsstimulation bei der nächtlichen Gedächtniskonsolidierung von deklarativen Lerninhalten, konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden (Diekelmann et al. 2012; Diekelmann et al. 2011; Klinzing et al. 2018; Rihm et al. 2014; Rasch et al. 2007; Seibold et al. 2018). In den Studien wurde jeweils ein fast identisches Lerndesign verwendet. Bei diesem Design lernten die Studienteilnehmer die Lokalisation von 15 Kartenpaaren, die auf einer 2D-Matrix präsentiert wurden. Die Kartenpaare, welche Tiere und Alltagsgegenstände darstellten, wurden in zwei Durchgängen präsentiert. Während der anschließenden Abfrage erschien die erste Karte des jeweiligen Paares und die Probanden mussten den Ort der zweiten Karte mit der Computermouse lokalisieren. Unabhängig von der Antwort der Versuchspersonen wurde erneut die korrekte Position beider Karten angezeigt. Die Abfrage der Kartenpaare wurde wiederholt, bis die Probanden ein Kriterium von 60% der korrekten Antworten erreichten. Teilnehmer, die das Kriterium nach einer bestimmten Anzahl von Versuchen nicht erzielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Das dargestellte Design unterscheidet sich somit auf mehrere Arten von dem der vorliegenden Arbeit. In dieser lernten die Teilnehmer, wie schon beschrieben, in drei Lerndurchgängen die Position von 30 einzelnen memoryartigen Karten auf einer 2D-

Matrix (siehe Kapitel 2.3.4). In einer einmaligen Abfragerunde und ohne ein Feedback der korrekten Positionen, erfuhren die Probanden am Ende des Abrufes ihre Leistung in Prozent. Vergleichsweise mussten die Probanden nur ein Kriterium von 40% der korrekten Karten erreichen.

Eine vor kurzem veröffentlichte Studie von Shanahan et al. (2018) präsentierte eine neuartige Lernaufgabe. In dieser Studie wurde erstmals eine positive Wirkung von Geruchsstimulation bei der Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten für das Lernen von Kartenpositionen in Kategorien nachgewiesen. Die zuvor genannten Studien verwendeten bei dem Geruchs-Cueing der nächtlichen Konsolidierung nur einen einzelnen Geruch, um die gesamte Gedächtnisaufgabe zu reaktivieren. Shanahan und Kollegen gelang jedoch ein Geruchs-Cueing mit zwei verschiedenen Gerüchen, die mit verschiedenen Objektkategorien assoziiert waren.

Bei der Studie lernten Probanden in drei Durchgängen die Positionen von Objektkarten auf einer Matrix, die vier verschiedenen Kategorien zugeordnet waren, während sie sich in einem fMRT-Scanner befanden. Im Anschluss trainierten die Studienteilnehmer in einem separaten Testraum, jede der vier Objekt-Kategorien mit einem anderen Hintergrundgeruch zu verknüpfen. In einer anschließenden Lernsitzung lernten die Probanden erneut die Positionen der Objektkarten auf der Matrix, jedoch in Anwesenheit der Kategorien spezifischer Gerüche. In einer Abfragerunde erhielten die Teilnehmer Feedback über die korrekten Kartenpositionen. Nach Ausstattung mit einer MRT-kompatiblen EEG-Elektrodenkappe erfolgte eine letzte Abfragerunde, bei dieser die Versuchspersonen kein Feedback erhielten. In einer nachfolgenden Schlafrunde im fMRT-Scanner wurde den Probanden während den Schlafstadien 2 und 3 erneut zwei der vier Kategorie-bezogenen Gerüche präsentiert. Am nächsten Morgen erinnerten sich die Versuchspersonen besser an die Positionen der Objekte aus den beiden Kategorien, die mit dem nächtlichen Geruchs-Cueing verknüpft wurden.

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es vermutlich die fehlende Assoziationskomponente bei diesem Gedächtnisspiel ist, die einen Geruchseffekt

verhindert. In den bereits genannten Studien lernten die Probanden die Lokalisation von Kartenpaaren bzw. wie in der Studie von Shanahan und Kollegen in Kategorien. In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Position der einzelnen Karten gelernt. Vermutlich spielen im Hippocampus Assoziationen zwischen Positionen, bzw. Kategorien für den Geruchseffekt eine große Rolle.

Wir kamen zu dem wichtigen Erkenntnis, dass vermutlich die Paarung von Karten oder das Lernen in Kategorien für den Geruchseffekt eine notwendige Voraussetzung ist. Folglich ist dies die wahrscheinlichste Erklärung für die nicht bestätigte Hypothese der präsentierten Arbeit.

Wie bereits ausgeführt, variiert das Betrachtungsverhalten zwischen verschiedenen Arten von Stimuli und zwischen verschiedenen experimentellen Kontexten. Diese Varianten bringen folglich auch viele interpretatorische Herausforderungen mit sich (Voss et al. 2017). Durch die Verwendung von komplexeren Materialien in fMRT-Gedächtnisstudien kamen Wissenschaftler zu der Schlussfolgerung, dass die Aktivierung des Hippocampus von der Art und Komplexität der Informationen abhängt, die in den zu codierenden Reizen enthalten sind (Stern et al. 1996). In einer Studie konnten unter Anwendung von komplexen grafischen Lernaufgaben (Paare von Objekten und Szenen), verstärkte Gedächtniseffekte in der fMRT-Bildgebung vom Hippocampus nachgewiesen werden. Hingegen waren die Effekte im Hippocampus geringer bei Verwendung von einfachen grafischen Informationsinhalten, wie einzelnen Objekten. Den geringsten Effekt hatten Wörter (Kim 2011). Es wird vermutet, dass das Muster der Hippocampusaktivität die höheren Anforderungen an das assoziative Gedächtnis widerspiegelt, die für Stimuli höherer Komplexität erforderlich sind. Allerdings erfordern komplexe visuelle Reize auch eine verstärkte explorative Betrachtungsweise. Die Aktivität in der fMRT Bildgebung in diesen Studien kann daher vermutlich nicht auf das Gedächtnis zurückgeführt werden, sondern auf die explorative Betrachtungsweise. Diese Variablen standen in starker Beziehung zu den Ebenen der Stimulus Komplexität (Voss et al. 2017).

Wie schon aufgezeigt wurde, profitiert die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten, die Hippocampus-abhängig sind, insbesondere vom SWS

(Rasch et al. 2007). In einer Studie von Peigneux et al. (2004) konnte erstmals beim Menschen mit Hilfe von Positronenemissionstomographie eine Reaktivierung des Hippocampus während des SWS nach einer visuell räumlichen Lernaufgabe gezeigt werden. Die Erkenntnis der Beteiligung des Hippocampus an visuell-räumlichen Gedächtnisaufgaben (deklarativen Lerninhalten) erbrachte eine Studie von Sommer et al. (2005). Bereits durch viele Studien wurde verdeutlicht, dass die Resultate des „Memory Cuing“ von der Art des untersuchten Gedächtnisses, der jeweiligen Lernaufgabe, der verwendeten Cues, dem Zeitpunkt der Applikation der jeweiligen Cues und dem spezifischen Schlafstadium der Stimulation abhängig sind (Cellini und Capuozzo 2018). Es konnte keine Auswirkung der geruchsinduzierten Gedächtnisreaktivierung während des REM-Schlafes auf die deklarative Gedächtnisstabilität nachgewiesen werden. Das „Memory Cuing“ war nur von Vorteil, wenn es im SWS durchgeführt wurde (Cordi et al. 2014). Dass die kontextbezogene Geruchsstimulation die Gedächtniskonsolidierung visueller Sinneseindrücke verbessern kann, beruht wahrscheinlich auf der Tatsache, dass Geruchsinformationen direkt vom Riechkolben zum Hippocampus und zur Amygdala weitergeleitet werden.

Es ist festzuhalten, dass Studien mit olfaktorischen Stimuli durchweg positive Auswirkungen auf deklarative und emotionale Gedächtnisinhalte hatten (mit Abweichung der Angstkonditionierung). Dies konnte jedoch nicht für prozedurale Erinnerungen gezeigt werden. Gerüche können die Aktivität des Hippocampus voraussichtlich direkt beeinflussen und die Verarbeitung von Hippocampus-abhängigen Informationen begünstigen. Folglich können Geruchs-Cues die bestmögliche Wahl für die Verbesserung deklarativer Informationen sein. Das Cueing mit vereinzelt Objekten unter Verwendung verschiedener Geruchsstoffe, ist jedoch aufgrund des Risikos einer olfaktorischen „Ermüdung“ eher ungünstig (Cellini und Capuozzo 2018). Tatsächlich hat noch keine Studie Gerüche verwendet, um einzelne Objekte zu reaktivieren, sondern es erfolgte eine Reaktivierung auf eine Gruppe von Objekten, wie z.B. in der Studie von Shanahan et al. (2018). Die Geruchsstimulation erlaubt auch keine klare zeitliche Präzision bei der Stimulusabgabe, wie dies beispielsweise der Fall ist bei dem Cueing mit Tönen (Cellini und Capuozzo 2018).

### 4.3 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Hippocampus-abhängigen Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten im Tiefschlaf gewonnen werden konnten. Durch das in dieser Studie verwendete Konzept der Augenbewegung während des Lernens, war es nicht möglich, eine erhöhte Empfänglichkeit des Gedächtnisses für die Geruchsstimulation während der nächtlichen Konsolidierung herbeizuführen und folglich die Gedächtnisleistung zu verstärken. Allerdings konnte die Erkenntnis gewonnen werden, die vermuten lässt, dass für den Hippocampus Assoziationen zwischen Positionen bzw. Kategorien für den Geruchseffekt eine große Rolle spielen sowie für eine positive Gedächtniskonsolidierung eine wichtige Voraussetzung sind.

In den meisten vorherigen Gedächtnisstudien wurde das Sehverhalten während der Enkodierung nicht erfasst. Dies ist jedoch eines der wichtigsten zu untersuchenden Verhaltensweisen, da es die für das Gedächtnis verfügbaren Informationen grundlegend bestimmt und während der visuellen Erkundung auftritt, was ein entscheidender Aspekt der Gedächtnisbildung ist (Meister und Buffalo 2015; Voss et al. 2017).

Im Rahmen weiterer Forschungsarbeiten mit Schwerpunkt auf der Registrierung der Augenbewegungen während der Enkodierung und in Verbindung mit nächtlicher Geruchsstimulation, könnten weitere Aufschlüsse über die Zusammenhänge und deren Einwirkung auf das deklarative Gedächtnis in Erfahrung gebracht werden. Dabei könnten Verhaltenseffekte in erweiterten Bildverfahren, wie MRT, überprüft werden.

Aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung in der Bevölkerung sind Gedächtnisstörungen ein immer größer werdendes Problem. Es bedarf daher einer Entwicklung von zuverlässigen Therapiemöglichkeiten zur Verlangsamung oder Verhinderung des Gedächtnisverlusts bei Patienten mit Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer. Die Verwendung von Geruchsstimulationen während des Schlafes könnte eine Möglichkeit sein, das Gedächtnis von Patienten mit Ge-

dächtnisverlust und Demenz zu verbessern, aber auch das von gesunden Personen (Shanahan et al. 2018). Dabei könnten auch die Erfassung der Augenbewegungen zur Anwendung kommen, da die Gedächtnisbildung und das explorative Sehen eng miteinander verbunden sind (Voss et al. 2017).

Wissenschaftliche Studien haben bereits frühe Manifestationen der Alzheimer Erkrankung identifiziert, die oft Jahre vor der Diagnose auftreten. Dabei unterscheiden sich beispielsweise bei der Durchführung von Aufgaben die Augenbewegungen von Menschen mit Morbus Alzheimer von denen der gesunden Kontrollpersonen. Mit einer Entwicklung von Eyetracking-Technologie und Computertechniken könnte über eine Analyse der Augenbewegungen eine Frühdiagnose der Alzheimer Erkrankung ermöglicht werden. Infolgedessen könnten Symptome verhindert oder gemindert werden und die Lebensqualität von Alzheimer Patienten gesteigert werden (Beltrán et al. 2018).

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, an den aktuellen Wissensstand der Forschung auf dem Gebiet der positiven Beeinflussung deklarativer Gedächtniskonsolidierung im Tiefschlaf anzuknüpfen. An der Studie nahmen 21 Probanden erfolgreich teil. Die Studie beinhaltete eine Eingewöhnungsnacht und zwei experimentelle Nächte. Am Abend vor jeder Experimentalnacht wurden 30 memoryartige Karten auf einer 2D-Matrix gelernt und abgefragt. In der ersten Gruppe („Lernen mit Fixierung“) schauten die Teilnehmer während des Lernvorgangs auf einen Punkt der jeweiligen Memory-Karte. Probanden der zweiten Gruppe („Lernen ohne Fixierung“) konnten während des Gedächtnisspiels frei herumschauen. Beiden Gruppen wurde während des Tiefschlafs in einer der zwei experimentellen Nächte ein Geruch über eine Atemmaske verabreicht, sowohl während des Lernvorganges als auch während des Schlafes. In der jeweiligen anderen Versuchsnacht erhielten beide Gruppen beim Lernen und während des Schlafes keinen Geruch (Luft). Die Probanden wurden nach einer bestimmten Zeit im Tiefschlaf geweckt. Im Anschluss an eine Interferenzaufgabe erfolgte eine zweite Überprüfung der Gedächtnisleistung. Die Auswertung der gewonnenen Daten zeigte wider Erwarten keine Auswirkung der Minimierung der Augenbewegung während des Lernens auf die Gedächtnisleistung, weder im Vergleich der Gruppen „Fixierung“/„Keine Fixierung“ noch im Vergleich mit den Bedingungen „Geruch“/„Kein Geruch“. Zudem zeigte sich auch zwischen den verschiedenen Geruchsnächten „Geruch“/„Kein Geruch“ keine Signifikanz. Die Hypothese, dass das freie Herumschauen während des Lernens zu einer erhöhten Empfänglichkeit des Gedächtnisses für die Geruchsstimulation während der nächtlichen Konsolidierung führt und dadurch zu einer erhöhten Gedächtnisleistung, konnte in dieser Arbeit nicht verifiziert werden. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind nicht im Einklang mit vorherigen Studien. Es ist bei diesem Gedächtnisspiel vermutlich die fehlende Assoziationskomponente, das heißt das Lernen der einzelnen Karten, die einen Geruchseffekt verhindert. In vorherigen Studien lernten Probanden die Lokalisation von Kartenpaaren oder in Kategorien. Vermutlich spielen im Hippocampus Assoziationen zwischen Positionen bzw. Kategorien für den Geruchseffekt eine

große Rolle. Wir kamen zu der wichtigen Erkenntnis, dass vermutlich die Paarung von Karten oder das Lernen in Kategorien für den Geruchseffekt eine notwendige Voraussetzung ist. Folglich ist dies die wahrscheinlichste Erklärung für die nicht bestätigte Hypothese der präsentierten Studie.

## 6 Literaturverzeichnis

Ambrosini, M. V.; Giuditta, A. (2001): Learning and sleep: the sequential hypothesis. In: *Sleep medicine reviews* 5 (6), S. 477–490. DOI: 10.1053/smr.2001.0180.

Aserinsky, Eugene; Kleitman, Nathaniel (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. In: *Science* 118 (3062), S. 273–274. DOI: 10.1126/science.118.3062.273.

Atherton, Laura A.; Dupret, David; Mellor, Jack R. (2015): Memory trace replay: the shaping of memory consolidation by neuromodulation. In: *Trends in neurosciences* 38 (9), S. 560–570. DOI: 10.1016/j.tins.2015.07.004.

Backhaus, Jutta; Junghanns, Klaus (2006): Daytime naps improve procedural motor memory. In: *Sleep medicine* 7 (6), S. 508–512. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.04.002.

Bähr, Mathias; Frotscher, Michael (2014): *Neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie; Funktion; Klinik*. 10. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG.

Bazhenov, Maxim; Timofeev, Igor; Steriade, Mircea; Sejnowski, Terrence J. (2002): Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated States. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (19), S. 8691–8704.

Bear, Mark F.; Connors, Barry W.; Paradiso, Michael A. (2018): *Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. 4. Aufl. 2018. Hg. v. Andreas K. Engel. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Behrends, Jan; Bischofberger, Josef; Deutzmann, Rainer; Ehmke, Heimo; Frings, Stephan (2017): *Physiologie*. 3.,vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).

Beltrán, Jessica; García-Vázquez, Mireya S.; Benois-Pineau, Jenny; Gutierrez-Robledo, Luis Miguel; Dartigues, Jean-François (2018): Computational Techniques for Eye Movements Analysis towards Supporting Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Review. In: *Computational and mathematical methods in medicine* 2018, S. 2676409. DOI: 10.1155/2018/2676409.

Bendor, Daniel; Wilson, Matthew A. (2012): Biasing the content of hippocampal replay during sleep. In: *Nature neuroscience* 15 (10), S. 1439–1444. DOI: 10.1038/nn.3203.

Benson, K.; Feinberg, I. (1977): The beneficial effect of sleep in an extended Jenkins and Dallenbach paradigm. In: *Psychophysiology* 14 (4), S. 375–384. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1977.tb02967.x.

Berger, Hans (1931): Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. In: *Archiv f. Psychiatrie* 94 (1), S. 16–60. DOI: 10.1007/BF01835097.

Borbély, A. A.; Achermann, P. (1999): Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: *Journal of biological rhythms* 14 (6), S. 557–568.

Born, Jan; Rasch, Björn; Gais, Steffen (2006): Sleep to remember. In: *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 12 (5), S. 410–424. DOI: 10.1177/1073858406292647.

Born, Jan; Wilhelm, Ines (2012): System consolidation of memory during sleep. In: *Psychological research* 76 (2), S. 192–203. DOI: 10.1007/s00426-011-0335-6.

Brandes, Ralf; Lang, Florian; Schmidt, Robert F. (2019): *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. 32. Auflage (Springer-Lehrbuch).

Brink, Antonia F.; Brink, Ten; Fabius, Jasper H.; Weaver, Nick A.; Nijboer, Tanja C. W.; van der Stigchel, Stefan (2019): Trans-saccadic memory after right parietal brain damage. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 120, S. 284–297. DOI: 10.1016/j.cortex.2019.06.006.

Brown, Lee K. (2012): Can sleep deprivation studies explain why human adults sleep? In: *Current opinion in pulmonary medicine* 18 (6), S. 541–545. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283596740.

Busch, Niko A.; Dubois, Julien; VanRullen, Rufin (2009): The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (24), S. 7869–7876. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0113-09.2009.

Buzsáki, G. (1998): Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. In: *Journal of sleep research* 7 Suppl 1, S. 17–23.

Carskadon, Mary A.; Herz, Rachel S. (2004): Minimal olfactory perception during sleep: why odor alarms will not work for humans. In: *Sleep* 27 (3), S. 402–405.

Cellini, Nicola; Capuozzo, Alessandra (2018): Shaping memory consolidation via targeted memory reactivation during sleep. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. DOI: 10.1111/nyas.13855.

Chauvette, Sylvain; Seigneur, Josée; Timofeev, Igor (2012): Sleep oscillations in the thalamocortical system induce long-term neuronal plasticity. In: *Neuron* 75 (6), S. 1105–1113. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.08.034.

Cirelli, Chiara; Tononi, Giulio (2008): Is sleep essential? In: *PLoS biology* 6 (8), e216. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060216.

Cordi, Maren J.; Diekelmann, Susanne; Born, Jan; Rasch, Björn (2014): No effect of odor-induced memory reactivation during REM sleep on declarative memory stability. In: *Frontiers in systems neuroscience* 8, S. 157. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00157.

Cox, Roy; Hofman, Winni F.; Boer, Marieke de; Talamini, Lucia M. (2014): Local sleep spindle modulations in relation to specific memory cues. In: *NeuroImage* 99, S. 103–110. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.028.

Dement, W. C. (1998): The study of human sleep: a historical perspective. In: *Thorax* 53 Suppl 3, S2-7.

Diekelmann, Susanne; Biggel, Simon; Rasch, Björn; Born, Jan (2012): Offline consolidation of memory varies with time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations. In: *Neurobiology of learning and memory* 98 (2), S. 103–111. DOI: 10.1016/j.nlm.2012.07.002.

Diekelmann, Susanne; Born, Jan (2010): The memory function of sleep. In: *Nature reviews. Neuroscience* 11 (2), S. 114–126. DOI: 10.1038/nrn2762.

Diekelmann, Susanne; Büchel, Christian; Born, Jan; Rasch, Björn (2011): Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. In: *Nature neuroscience* 14 (3), S. 381–386. DOI: 10.1038/nn.2744.

Donohue, Kelly C.; Spencer, Rebecca M. C. (2011): Continuous re-exposure to environmental sound cues during sleep does not improve memory for semantically unrelated word pairs. In: *Journal of cognitive education and psychology: JCEP* 10 (2), S. 167–177. DOI: 10.1891/1945-8959.10.2.167.

Dugué, Laura; Marque, Philippe; VanRullen, Rufin (2011): The phase of ongoing oscillations mediates the causal relation between brain excitation and visual perception. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (33), S. 11889–11893. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1161-11.2011.

Eichenbaum, H. (2000): A cortical-hippocampal system for declarative memory. In: *Nature reviews. Neuroscience* 1 (1), S. 41–50. DOI: 10.1038/35036213.

Fiebelkorn, Ian C.; Saalman, Yuri B.; Kastner, Sabine (2013): Rhythmic sampling within and between objects despite sustained attention at a cued location. In: *Current biology: CB* 23 (24), S. 2553–2558. DOI: 10.1016/j.cub.2013.10.063.

Frankland, Paul W.; Bontempi, Bruno (2005): The organization of recent and remote memories. In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (2), S. 119–130. DOI: 10.1038/nrn1607.

Fuentemilla, Lluís; Miró, Júlia; Ripollés, Pablo; Vilà-Balló, Adrià; Juncadella, Montserrat; Castañer, Sara et al. (2013): Hippocampus-dependent strengthening of targeted memories via reactivation during sleep in humans. In: *Current biology: CB* 23 (18), S. 1769–1775. DOI: 10.1016/j.cub.2013.07.006.

Gaarder, K.; Koresko, R.; Kropfl, W. (1966): The phasic relation of a component of alpha rhythm to fixation saccadic eye movements. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 21 (6), S. 544–551. DOI: 10.1016/0013-4694(66)90173-8.

Gaarder, Kenneth; Krauskopf, John; Graf, Virgil; Kropfl, Walter; Armington, John C. (1964): Averaged brain activity following saccadic eye movement. In: *Science* 146 (3650), S. 1481–1483. DOI: 10.1126/science.146.3650.1481.

Gais, S.; Plihal, W.; Wagner, U.; Born, J. (2000): Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. In: *Nature neuroscience* 3 (12), S. 1335–1339. DOI: 10.1038/81881.

Gais, Steffen; Born, Jan (2004): Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (7), S. 2140–2144. DOI: 10.1073/pnas.0305404101.

Gais, Steffen; Lucas, Brian; Born, Jan (2006): Sleep after learning aids memory recall. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 13 (3), S. 259–262. DOI: 10.1101/lm.132106.

Gais, Steffen; Mölle, Matthias; Helms, Kay; Born, Jan (2002): Learning-dependent increases in sleep spindle density. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (15), S. 6830–6834.

Gennaro, Luigi de; Ferrara, Michele (2003): Sleep spindles: an overview. In: *Sleep medicine reviews* 7 (5), S. 423–440.

Gillberg, M.; Akerstedt, T. (1982): Body temperature and sleep at different times of day. In: *Sleep* 5 (4), S. 378–388. DOI: 10.1093/sleep/5.4.378.

Giuditta, A.; Ambrosini, M. V.; Montagnese, P.; Mandile, P.; Cotugno, M.; Grassi Zucconi, G.; Vescia, S. (1995): The sequential hypothesis of the function of sleep. In: *Behavioural brain research* 69 (1-2), S. 157–166. DOI: 10.1016/0166-4328(95)00012-i.

Grehl, Holger; Reinhardt, Frank (2016): *Checkliste Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Grupp, Kathrin; Maurer, Joachim T.; Hörmann, Karl; Hummel, Thomas; Stuck, Boris A. (2008): Chemosensory induced arousals during sleep in premenopausal women. In: *Neuroscience letters* 444 (1), S. 22–26. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.08.018.

Gulati, Tanuj; Ramanathan, Dhakshin S.; Wong, Chelsea C.; Ganguly, Karunesh (2014): Reactivation of emergent task-related ensembles during slow-wave sleep after neuroprosthetic learning. In: *Nature neuroscience* 17 (8), S. 1107–1113. DOI: 10.1038/nn.3759.

Haberly, L. B. (2001): Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. In: *Chemical senses* 26 (5), S. 551–576. DOI: 10.1093/chemse/26.5.551.

Haist, F.; Bowden Gore, J.; Mao, H. (2001): Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. In: *Nature neuroscience* 4 (11), S. 1139–1145. DOI: 10.1038/nn739.

Hanslmayr, Simon; Volberg, Gregor; Wimber, Maria; Dalal, Sarang S.; Greenlee, Mark W. (2013): Prestimulus oscillatory phase at 7 Hz gates cortical information flow and visual perception. In: *Current biology: CB* 23 (22), S. 2273–2278. DOI: 10.1016/j.cub.2013.09.020.

Hebb, D.O: *The organization of behaviour*. In: Wiley, New York.

Henderson, John M.; Williams, Carrick C.; Falk, Richard J. (2005): Eye movements are functional during face learning. In: *Memory & cognition* 33 (1), S. 98–106. DOI: 10.3758/bf03195300.

Hobson, J. Allan (2005): Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. In: *Nature* 437 (7063), S. 1254–1256. DOI: 10.1038/nature04283.

Hoddes, E.; Zarcone, V.; Smythe, H.; Phillips, R.; Dement, W. C. (1973): Quantification of sleepiness: a new approach. In: *Psychophysiology* 10 (4), S. 431–436. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1973.tb00801.x.

Hoffman, K. L.; McNaughton, B. L. (2002): Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. In: *Science (New York, N.Y.)* 297 (5589), S. 2070–2073. DOI: 10.1126/science.1073538.

Ito, Junji; Maldonado, Pedro; Singer, Wolf; Grün, Sonja (2011): Saccade-related modulations of neuronal excitability support synchrony of visually elicited spikes. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 21 (11), S. 2482–2497. DOI: 10.1093/cercor/bhr020.

Jenkins, John G.; Dallenbach, Karl M. (1924): Obliviscence during Sleep and Waking. In: *The American Journal of Psychology* 35 (4), S. 605. DOI: 10.2307/1414040.

Ji, Daoyun; Wilson, Matthew A. (2007): Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. In: *Nature neuroscience* 10 (1), S. 100–107. DOI: 10.1038/nn1825.

Johansson, Roger; Johansson, Mikael (2014): Look here, eye movements play a functional role in memory retrieval. In: *Psychological science* 25 (1), S. 236–242. DOI: 10.1177/0956797613498260.

Jutras, Michael J.; Fries, Pascal; Buffalo, Elizabeth A. (2013): Oscillatory activity in the monkey hippocampus during visual exploration and memory formation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (32), S. 13144–13149. DOI: 10.1073/pnas.1302351110.

Kafkas, Alexandros; Montaldi, Daniela (2011): Recognition memory strength is predicted by pupillary responses at encoding while fixation patterns distinguish recollection from familiarity. In: *Quarterly journal of experimental psychology (2006)* 64 (10), S. 1971–1989. DOI: 10.1080/17470218.2011.588335.

Killgore, William D. S. (2010): Effects of sleep deprivation on cognition. In: *Progress in brain research* 185, S. 105–129. DOI: 10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5.

Kim, Hongkeun (2011): Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: a meta-analysis of 74 fMRI studies. In: *NeuroImage* 54 (3), S. 2446–2461. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.045.

King, Bradley R.; Hoedlmoser, Kerstin; Hirschauer, Franziska; Dolfen, Nina; Albouy, Genevieve (2017): Sleeping on the motor engram: The multifaceted nature of sleep-related motor memory consolidation. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 80, S. 1–22. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.026.

Klinke, Rainer; Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan; Baumann, Rosemarie; Brenner, Bernhard et al. (2010): *Physiologie*. 6., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Klinzing, Jens G.; Kugler, Sabine; Soekadar, Surjo R.; Rasch, Björn; Born, Jan; Diekelmann, Susanne (2018): Odor cueing during slow-wave sleep benefits memory independently of low cholinergic tone. In: *Psychopharmacology* 235 (1), S. 291–299. DOI: 10.1007/s00213-017-4768-5.

Klinzing, Jens G.; Niethard, Niels; Born, Jan (2019): Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. In: *Nature neuroscience* 22 (10), S. 1598–1610. DOI: 10.1038/s41593-019-0467-3.

Kravitz, Dwight J.; Saleem, Kadharbatcha S.; Baker, Chris I.; Mishkin, Mortimer (2011): A new neural framework for visuospatial processing. In: *Nature reviews. Neuroscience* 12 (4), S. 217–230. DOI: 10.1038/nrn3008.

Kudrimoti, H. S.; Barnes, C. A.; McNaughton, B. L. (1999): Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 19 (10), S. 4090–4101.

Laeng, Bruno; Bloem, Ilona M.; D'Ascenzo, Stefania; Tommasi, Luca (2014): Scrutinizing visual images: the role of gaze in mental imagery and memory. In: *Cognition* 131 (2), S. 263–283. DOI: 10.1016/j.cognition.2014.01.003.

Landau, Ayelet Nina; Fries, Pascal (2012): Attention samples stimuli rhythmically. In: *Current biology: CB* 22 (11), S. 1000–1004. DOI: 10.1016/j.cub.2012.03.054.

Larsson, Maria; Willander, Johan (2009): Autobiographical odor memory. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1170, S. 318–323. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03934.x.

Liu, Zhong-Xu; Shen, Kelly; Olsen, Rosanna K.; Ryan, Jennifer D. (2017): Visual Sampling Predicts Hippocampal Activity. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (3), S. 599–609. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2610-16.2016.

Locke, John (1690): *An essay concerning human understanding*. London.

Loftus, Geoffrey R. (1972): Eye fixations and recognition memory for pictures. In: *Cognitive Psychology* 3 (4), S. 525–551. DOI: 10.1016/0010-0285(72)90021-7.

Louie, K.; Wilson, M. A. (2001): Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. In: *Neuron* 29 (1), S. 145–156. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00186-6.

Malnic, Bettina; Hirono, Junzo; Sato, Takaaki; Buck, Linda B. (1999): Combinatorial Receptor Codes for Odors. In: *Cell* 96 (5), S. 713–723. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80581-4.

Maquet, P. (2001): The role of sleep in learning and memory. In: *Science* 294 (5544), S. 1048–1052. DOI: 10.1126/science.1062856.

Marr, D. (1971): Simple memory: a theory for archicortex. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 262 (841), S. 23–81. DOI: 10.1098/rstb.1971.0078.

Marshall, Lisa; Born, Jan (2007): The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. In: *Trends in cognitive sciences* 11 (10), S. 442–450. DOI: 10.1016/j.tics.2007.09.001.

Mathewson, Kyle E.; Gratton, Gabriele; Fabiani, Monica; Beck, Diane M.; Ro, Tony (2009): To see or not to see: prestimulus alpha phase predicts visual awareness. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (9), S. 2725–2732. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3963-08.2009.

McClelland, James L.; McNaughton, Bruce L.; O'Reilly, Randall C. (1995): Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. In: *Psychological Review* 102 (3), S. 419–457. DOI: 10.1037/0033-295X.102.3.419.

Mednick, Sara; Nakayama, Ken; Stickgold, Robert (2003): Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. In: *Nature neuroscience* 6 (7), S. 697–698. DOI: 10.1038/nn1078.

Meghanathan, Radha Nila; Nikolaev, Andrey R.; van Leeuwen, Cees (2019): Refixation patterns reveal memory-encoding strategies in free viewing. In: *Attention, perception & psychophysics*. DOI: 10.3758/s13414-019-01735-2.

Meister, Miriam L. R.; Buffalo, Elizabeth A. (2015): Getting directions from the hippocampus: The neural connection between looking and memory. In: *Neurobiology of learning and memory* 134 (Pt A), S. 135–144. DOI: 10.1016/j.nlm.2015.12.004.

Miller, George A. (1956): The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. In: *Psychological Review* 63 (2), S. 81–97. DOI: 10.1037/h0043158.

Mölle, Matthias; Bergmann, Til O.; Marshall, Lisa; Born, Jan (2011): Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. In: *Sleep* 34 (10), S. 1411–1421. DOI: 10.5665/SLEEP.1290.

Moreno-Martínez, Francisco Javier; Montoro, Pedro R. (2012): An ecological alternative to Snodgrass & Vanderwart: 360 high quality colour images with norms for seven psycholinguistic variables. In: *PLoS one* 7 (5), e37527. DOI: 10.1371/journal.pone.0037527.

Neundörfer, Bernhard; Witzel, Klaus (2001): EEG-Fibel. Das EEG in der ärztlichen Praxis; 8 Tabellen. 4., überarb. und erw. Aufl., Nachdruck. München: Urban & Fischer.

Nobre, A. C.; Gitelman, D. R.; Dias, E. C.; Mesulam, M. M. (2000): Covert visual spatial orienting and saccades: overlapping neural systems. In: *NeuroImage* 11 (3), S. 210–216. DOI: 10.1006/nimg.2000.0539.

Olsen, Rosanna K.; Lee, Yunjo; Kube, Jana; Rosenbaum, R. Shayna; Grady, Cheryl L.; Moscovitch, Morris; Ryan, Jennifer D. (2015): The role of relational binding in item memory: evidence from face recognition in a case of developmental amnesia. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 35 (13), S. 5342–5350. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3987-14.2015.

Olsen, Rosanna K.; Sebanayagam, Vinoja; Lee, Yunjo; Moscovitch, Morris; Grady, Cheryl L.; Rosenbaum, R. Shayna; Ryan, Jennifer D. (2016): The relationship between eye movements and subsequent recognition: Evidence from individual differences and amnesia. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 85, S. 182–193. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.10.007.

O'Neill, J.; Boccarda, C. N.; Stella, F.; Schoenenberger, P.; Csicsvari, J. (2017): Superficial layers of the medial entorhinal cortex replay independently of the hippocampus. In: *Science* 355 (6321), S. 184–188. DOI: 10.1126/science.aag2787.

O'Neill, Joseph; Pleydell-Bouverie, Barty; Dupret, David; Csicsvari, Jozsef (2010): Play it again: reactivation of waking experience and memory. In: *Trends in neurosciences* 33 (5), S. 220–229. DOI: 10.1016/j.tins.2010.01.006.

Oudiette, Delphine; Antony, James W.; Creery, Jessica D.; Paller, Ken A. (2013): The role of memory reactivation during wakefulness and sleep in determining which memories endure. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 33 (15), S. 6672–6678. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5497-12.2013.

Oudiette, Delphine; Paller, Ken A. (2013): Upgrading the sleeping brain with targeted memory reactivation. In: *Trends in cognitive sciences* 17 (3), S. 142–149. DOI: 10.1016/j.tics.2013.01.006.

Oyarzún, Javiera P.; Morís, Joaquín; Luque, David; Diego-Balaguer, Ruth de; Fuentemilla, Lluís (2017): Targeted Memory Reactivation during Sleep Adaptively Promotes the Strengthening or Weakening of Overlapping Memories. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (32), S. 7748–7758. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3537-16.2017.

Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan (2014): *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Pavlidis, C.; Winson, J. (1989): Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 9 (8), S. 2907–2918.

Pavlov, P. Ivan (2010): Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. In: *Annals of neurosciences* 17 (3), S. 136–141. DOI: 10.5214/ans.0972-7531.1017309.

Peigneux, Philippe; Laureys, Steven; Fuchs, Sonia; Collette, Fabienne; Perrin, Fabien; Reggers, Jean et al. (2004): Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? In: *Neuron* 44 (3), S. 535–545. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.10.007.

Peyrache, Adrien; Khamassi, Mehdi; Benchenane, Karim; Wiener, Sidney I.; Battaglia, Francesco P. (2009): Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. In: *Nature neuroscience* 12 (7), S. 919–926. DOI: 10.1038/nn.2337.

Piantoni, Giovanni; van der Werf, Ysbrand D.; Jensen, Ole; van Someren, Eus J. W. (2015): Memory traces of long-range coordinated oscillations in the sleeping human brain. In: *Human brain mapping* 36 (1), S. 67–84. DOI: 10.1002/hbm.22613.

Plihal, W.; Born, J. (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. In: *Journal of cognitive neuroscience* 9 (4), S. 534–547. DOI: 10.1162/jocn.1997.9.4.534.

Poo, Mu-Ming; Pignatelli, Michele; Ryan, Tomás J.; Tonegawa, Susumu; Bonhoeffer, Tobias; Martin, Kelsey C. et al. (2016): What is memory? The present state of the engram. In: *BMC biology* 14, S. 40. DOI: 10.1186/s12915-016-0261-6.

Purves, Dale; Williams, Stephen Mark (Hg.) (2001): *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates.

Qin, Y. L.; McNaughton, B. L.; Skaggs, W. E.; Barnes, C. A. (1997): Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 352 (1360), S. 1525–1533. DOI: 10.1098/rstb.1997.0139.

Rasch, Björn; Born, Jan (2007): Maintaining memories by reactivation. In: *Current opinion in neurobiology* 17 (6), S. 698–703. DOI: 10.1016/j.conb.2007.11.007.

Rasch, Björn; Born, Jan (2013): About sleep's role in memory. In: *Physiological reviews* 93 (2), S. 681–766. DOI: 10.1152/physrev.00032.2012.

Rasch, Björn; Büchel, Christian; Gais, Steffen; Born, Jan (2007): Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. In: *Science (New York, N.Y.)* 315 (5817), S. 1426–1429. DOI: 10.1126/science.1138581.

Rasch, Björn; Pommer, Julian; Diekelmann, Susanne; Born, Jan (2009): Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. In: *Nature neuroscience* 12 (4), S. 396–397. DOI: 10.1038/nn.2206.

Rechtschaffen, A.; Bergmann, B. M. (1995): Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. In: *Behavioural brain research* 69 (1-2), S. 55–63. DOI: 10.1016/0166-4328(95)00020-t.

Rechtschaffen, A.; Kales, A. (1968): *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*.

Rihm, Julia S.; Diekelmann, Susanne; Born, Jan; Rasch, Björn (2014): Reactivating memories during sleep by odors: odor specificity and associated changes in sleep oscillations. In: *Journal of cognitive neuroscience* 26 (8), S. 1806–1818. DOI: 10.1162/jocn\_a\_00579.

Rihm, Julia S.; Sollberger, Silja B.; Soravia, Leila M.; Rasch, Björn (2016): Representation of Olfactory Exposure Therapy Success Cues during Non-Rapid Eye Movement Sleep did not Increase Therapy Outcome but Increased Sleep Spindles. In: *Frontiers in human neuroscience* 10, S. 340. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00340.

Rudoy, John D.; Voss, Joel L.; Westerberg, Carmen E.; Paller, Ken A. (2009): Strengthening individual memories by reactivating them during sleep. In: *Science (New York, N.Y.)* 326 (5956), S. 1079. DOI: 10.1126/science.1179013.

Sawangjit, Anuck; Oyanedel, Carlos N.; Niethard, Niels; Salazar, Carolina; Born, Jan; Inostroza, Marion (2018): The hippocampus is crucial for forming non-hippocampal long-term memory during sleep. In: *Nature* 564 (7734), S. 109–113. DOI: 10.1038/s41586-018-0716-8.

Schmidt, Christina; Peigneux, Philippe; Muto, Vincenzo; Schenkel, Maja; Knoblauch, Vera; Münch, Mirjam et al. (2006): Encoding Difficulty Promotes Postlearning Changes in Sleep Spindle Activity during Napping. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (35), S. 8976–8982. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2464-06.2006.

Schönauer, M.; Alizadeh, S.; Jamalabadi, H.; Abraham, A.; Pawlizki, A.; Gais, S. (2017): Decoding material-specific memory reprocessing during sleep in humans. In: *Nature communications* 8, S. 15404. DOI: 10.1038/ncomms15404.

Schopenhauer, Arthur (1851): *Parerga und Paralipomena*. Erster Band. 2 Bände. Berlin.

Schouten, Daphne I.; Pereira, Sofia I. R.; Tops, Mattie; Louzada, Fernando M. (2017): State of the art on targeted memory reactivation: Sleep your way to enhanced cognition. In: *Sleep medicine reviews* 32, S. 123–131. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.04.002.

Scoville, William Beecher; Milner, Brenda (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 20 (1), S. 11–21. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.11.

Seibold, Mitja; Rasch, Björn; Born, Jan; Diekelmann, Susanne (2018): Reactivation of interference during sleep does not impair ongoing memory consolidation. In: *Memory (Hove, England)* 26 (3), S. 377–384. DOI: 10.1080/09658211.2017.1329442.

Shanahan, Laura K.; Gjorgieva, Eva; Paller, Ken A.; Kahnt, Thorsten; Gottfried, Jay A. (2018): Odor-evoked category reactivation in human ventromedial prefrontal cortex during sleep promotes memory consolidation. In: *eLife* 7. DOI: 10.7554/eLife.39681.

Shimizu, E.; Tang, Y. P.; Rampon, C.; Tsien, J. Z. (2000): NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. In: *Science* 290 (5494), S. 1170–1174. DOI: 10.1126/science.290.5494.1170.

Shors, Tracey J.; Miesegaes, George; Beylin, Anna; Zhao, Mingrui; Rydel, Tracy; Gould, Elizabeth (2001): Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. In: *Nature* 410 (6826), S. 372–376. DOI: 10.1038/35066584.

Siegel, J. M. (2001): The REM sleep-memory consolidation hypothesis. In: *Science* 294 (5544), S. 1058–1063. DOI: 10.1126/science.1063049.

Silber, Michael H.; Ancoli-Israel, Sonia; Bonnet, Michael H.; Chokroverty, Sudhansu; Grigg-Damberger, Madeleine M.; Hirshkowitz, Max et al. (2007): The visual scoring of sleep in adults. In: *Journal of clinical sleep medicine: JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 3 (2), S. 121–131.

Skaggs, W. E.; McNaughton, B. L. (1996): Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. In: *Science* 271 (5257), S. 1870–1873. DOI: 10.1126/science.271.5257.1870.

Smith, C. (2001): Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. In: *Sleep medicine reviews* 5 (6), S. 491–506. DOI: 10.1053/smrv.2001.0164.

Sommer, Tobias; Rose, Michael; Gläscher, Jan; Wolbers, Thomas; Büchel, Christian (2005): Dissociable contributions within the medial temporal lobe to encoding of object-location associations. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 12 (3), S. 343–351. DOI: 10.1101/lm.90405.

Squire, L. R. (1992): Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. In: *Psychological Review* 99 (2), S. 195–231. DOI: 10.1037/0033-295x.99.2.195.

Squire, L. R.; Zola, S. M. (1996): Structure and function of declarative and non-declarative memory systems. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (24), S. 13515–13522. DOI: 10.1073/pnas.93.24.13515.

Squire, L. R.; Zola-Morgan, S. (1991): The medial temporal lobe memory system. In: *Science* 253 (5026), S. 1380–1386. DOI: 10.1126/science.1896849.

Staudigl, Tobias; Hartl, Elisabeth; Noachtar, Soheyl; Doeller, Christian F.; Jensen, Ole (2017): Saccades are phase-locked to alpha oscillations in the occipital and medial temporal lobe during successful memory encoding. In: *PLoS biology* 15 (12), e2003404. DOI: 10.1371/journal.pbio.2003404.

Stern, C. E.; Corkin, S.; González, R. G.; Guimaraes, A. R.; Baker, J. R.; Jennings, P. J. et al. (1996): The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (16), S. 8660–8665. DOI: 10.1073/pnas.93.16.8660.

Steyer, R.; Schwenkmezger, P.; Notz, P.; Eid, M. (1994): Test-theoretical analyses of the multidimensional mood state questionnaire (MDBF) *Diagnostica*, 70:320–328.

Stickgold, R.; Hobson, J. A.; Fosse, R.; Fosse, M. (2001): Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. In: *Science* 294 (5544), S. 1052–1057. DOI: 10.1126/science.1063530.

Stickgold, R.; Whidbee, D.; Schirmer, B.; Patel, V.; Hobson, J. A. (2000): Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. In: *Journal of cognitive neuroscience* 12 (2), S. 246–254.

Stuck, Boris A.; Stieber, Kathrin; Frey, Sabine; Freiburg, Christopher; Hörmann, Karl; Maurer, Joachim T.; Hummel, Thomas (2007): Arousal responses to olfactory or trigeminal stimulation during sleep. In: *Sleep* 30 (4), S. 506–510. DOI: 10.1093/sleep/30.4.506.

Takashima, Atsuko; Nieuwenhuis, Ingrid L. C.; Jensen, Ole; Talamini, Lucia M.; Rijpkema, Mark; Fernández, Guillén (2009): Shift from hippocampal to neocortical centered retrieval network with consolidation. In: *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 29 (32), S. 10087–10093. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0799-09.2009.

Timofeev, Igor (2011): Neuronal plasticity and thalamocortical sleep and waking oscillations. In: *Progress in brain research* 193, S. 121–144. DOI: 10.1016/B978-0-444-53839-0.00009-0.

Tulving, E.; Schacter, D. L. (1990): Priming and human memory systems. In: *Science* 247 (4940), S. 301–306. DOI: 10.1126/science.2296719.

Tversky, B. (1974): Eye fixations in prediction of recognition and recall. In: *Memory & cognition* 2 (2), S. 275–278. DOI: 10.3758/BF03208995.

van der Helm, Els; Gujar, Ninad; Nishida, Masaki; Walker, Matthew P. (2011): Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. In: *PloS one* 6 (11), e27421. DOI: 10.1371/journal.pone.0027421.

van Dongen, Eelco V.; Takashima, Atsuko; Barth, Markus; Zapp, Jascha; Schad, Lothar R.; Paller, Ken A.; Fernández, Guillén (2012): Memory stabilization with targeted reactivation during human slow-wave sleep. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (26), S. 10575–10580. DOI: 10.1073/pnas.1201072109.

VanRullen, Rufin (2016): Perceptual Cycles. In: *Trends in cognitive sciences* 20 (10), S. 723–735. DOI: 10.1016/j.tics.2016.07.006.

VanRullen, Rufin; Koch, Christof (2003): Is perception discrete or continuous? In: *Trends in cognitive sciences* 7 (5), S. 207–213.

Vertes, Robert P. (2004): Memory consolidation in sleep; dream or reality. In: *Neuron* 44 (1), S. 135–148. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.034.

Voss, Joel L.; Bridge, Donna J.; Cohen, Neal J.; Walker, John A. (2017): A Closer Look at the Hippocampus and Memory. In: *Trends in cognitive sciences* 21 (8), S. 577–588. DOI: 10.1016/j.tics.2017.05.008.

Voss, Joel L.; Gonsalves, Brian D.; Federmeier, Kara D.; Tranel, Daniel; Cohen, Neal J. (2011): Hippocampal brain-network coordination during volitional exploratory behavior enhances learning. In: *Nature neuroscience* 14 (1), S. 115–120. DOI: 10.1038/nn.2693.

Walker, Matthew P.; Stickgold, Robert (2004): Sleep-dependent learning and memory consolidation. In: *Neuron* 44 (1), S. 121–133. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.031.

Wilber, Aaron A.; Skelin, Ivan; Wu, Wei; McNaughton, Bruce L. (2017): Laminar Organization of Encoding and Memory Reactivation in the Parietal Cortex. In: *Neuron* 95 (6), 1406-1419.e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.08.033.

Wilson, M.; McNaughton, B. (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. In: *Science* 265 (5172), S. 676–679. DOI: 10.1126/science.8036517.

Wurtz, R. H.; Goldberg, M. E.; Robinson, D. L. (1982): Brain mechanisms of visual attention. In: *Scientific American* 246 (6), S. 124–135. DOI: 10.1038/scientificamerican0682-124.

Yee, Lydia T. S.; Warren, David E.; Voss, Joel L.; Duff, Melissa C.; Tranel, Daniel; Cohen, Neal J. (2014): The hippocampus uses information just encountered to guide efficient ongoing behavior. In: *Hippocampus* 24 (2), S. 154–164. DOI: 10.1002/hipo.22211.

Zelano, Christina; Sobel, Noam (2005): Humans as an animal model for systems-level organization of olfaction. In: *Neuron* 48 (3), S. 431–454. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.10.009.

Zhang, Hui; Fell, Juergen; Axmacher, Nikolai (2018): Electrophysiological mechanisms of human memory consolidation. In: *Nature communications* 9 (1), S. 4103. DOI: 10.1038/s41467-018-06553-y.

## 7 Anhang

### 7.1 Ablauf einer Experimentalnacht

<p><b>21:00 Uhr</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ankunft und Begrüßung der Probanden</li> <li>-Fragebogen zu Probandendaten</li> <li>-Stanford Schläfrigkeitstest (SSS)</li> <li>-Fragebogen zur Befindlichkeit (MOOD)</li> <li>-private Vorbereitung der Probanden für die Nacht</li> </ul>
<p><b>21:45 Uhr</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anbringen von Elektroden (EEG, EMG, EOG)</li> <li>-Überprüfung des Versuchsaufbaus (Widerstände, Versuchsaufbau, Software, usw.)</li> <li>-Vigilanztest (Aufmerksamkeitstest)</li> <li>-Hirnaktivitätsmessung</li> <li>-Maske anbringen, Pumpe anschalten</li> <li>-Gerucherkennungstest</li> <li>-Kontrollaufgabe (nur für die 1 Experimentalnacht)</li> <li>-Gedächtnisspiel</li> <li>-Gerucherkennungstest</li> <li>-Pumpe ausschalten, Maske entfernen</li> <li>-Hirnaktivitätsmessung</li> </ul>
<p><b>23:30 Uhr</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Probanden gehen zu Bett</li> <li>-Anschluss der Elektroden, Maske aufsetzen</li> <li>-erneute Überprüfung des Versuchsaufbaus (Widerstände, Versuchsaufbau, Software, usw.)</li> <li>-Überprüfung von EOG (rechts / links, oben / unten) und EMG (Zähneknirschen)</li> <li>-Einsetzen der Ohrstöpsel</li> <li>-Licht aus, EEG-Aufzeichnungen werden gestartet, Pumpe des Olfaktometers wird angeschaltet</li> <li style="text-align: center;">----- <b>Schlaf</b> -----</li> <li>-Stimulationsbeginn sobald stabiler SWS vorhanden ist</li> <li>-Stimulationsende: Nach Erfüllung der Schlafkriterien</li> <li>-Probanden werden aus dem SWS geweckt</li> <li>-Pumpe wird ausgeschaltet</li> </ul>
<p><b>00:30 Uhr</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Licht an, Maske wird entfernt, Elektroden werden diskonnektiert</li> <li>-Zeichentrickfilm wird gezeigt</li> </ul>

<b>01:00 Uhr</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anschluss der Elektroden, keine EEG- Aufzeichnungen</li> <li>-Interferenzaufgabe ohne Maske /Geruch</li> <li>-Vigilanztest (Aufmerksamkeitstest)</li> <li>-Standford Schläfrigkeitsbogen (SSS)</li> <li>-Fragebogen zur Befindlichkeit (MOOD)</li> <li>-Zeichentrickfilm wird gezeigt</li> </ul>
<b>02:00 Uhr</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Abfrage der gelernten Karten vor dem Schlaf (Retrieval) ohne Maske/Geruch</li> <li>-Vigilanztest (Aufmerksamkeitstest)</li> <li>-Standford Schläfrigkeitsbogen (SSS)</li> <li>-Fragebogen zur Befindlichkeit (MOOD)</li> <li>-Entfernung der Elektroden</li> </ul>
<b>02:15 Uhr</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Probanden können erneut schlafen</li> <li>-Licht aus</li> </ul>
<b>07:00 Uhr</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Probanden werden zur gewünschten Zeit wecken</li> <li>-Verabschiedung der Probanden</li> <li>-Aufräumen</li> </ul>

## 7.2 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

- |   |   |
|---|---|
| <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               |

### **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

### **Nierenerkrankung**

---

- 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 (Hausstaubmilben, Lebensmittelunverträglichkeit)**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Medikamentenunverträglichkeit**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

Welche Medikamente?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### **Neurodermitis**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Schlafstörungen**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Chronische Schmerzen**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Gelenk- oder Muskelerkrankungen**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Erkrankungen der Lunge**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Erkrankungen der Leber**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Erkrankungen der Knochen (z.B. Osteoporose)**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Gicht oder Rheuma**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

### **Pilzinfektionen**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - 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 Erkrankung (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? \_\_\_\_\_  
 gutartig  bösartig
- weiß nicht
- nein

- 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? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

#### **Manische Phasen**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

#### **Angststörungen, Panikattacken**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

- Nehmen Sie Medikamente ein?
- ja → welche? \_\_\_\_\_
  - nein

**Schizophrenie; Wahnvorstellungen**

---

- ja →wann bzw. seit wann? \_\_\_\_\_
- weiß nicht
- nein

Nehmen Sie Medikamente ein?

- ja → welche? \_\_\_\_\_
- 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 mal in stationärer psychiatrischer Behandlung?**

---

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

**Sonstige Krankheiten, Besonderheiten, die hier nicht aufgeführt sind:**

Tübingen, den \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

### 7.3 Fragebogen zu Probandendaten

- Code:
  - Datum:
  - Bedingung:            Probenacht O            Experimentalnacht O
  - Eingewöhnungsnacht:    Datum \_\_\_\_\_    bei früherem Experiment
- 

- Alter: zu
- 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:

## 7.4 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"/> |

## 7.5 Stanford Schläfrigkeitsskala

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)!

<b>Grad der Schläfrigkeit</b>	<b>Einschätzung</b>
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

## 7.6 Zeitraster

Studie: Fixation Memory

Proband ID:

Experimentator:

### Nacht 1

Zeit                      Kommentare

Licht aus		
Schlaf- beginn		
SWS-Be- ginn		
Licht aus		

### Nacht 2

Zeit                      Kommentare


Minimale Schlafkriterien erfüllt (siehe unten)?

Ja

Nein

Ja

No

Interferenz Lernen		
Abruf		


### Schlafkriterien

	min	best	max
<b>Einschlafzeit</b>	-	-	1 h
<b>Zeit bis zum SWS</b>	16 min	20 min	24 min
<b>Gesamtschlafzeit</b>	35 min	40 min	75 min
<b>Geruchsstimulationen (Anzahl)</b>	16	20	25

## 8 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Direktor Prof. Dr. Jan Born durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. Jens Gerrit Klinzing, PD Dr. Susanne Diekelmann und Prof. Dr. Jan Born, wissenschaftliche Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Tübingen.

Die Datenerhebung für die Studie erfolgte nach Einarbeitung durch und unter Anleitung von Herrn Dr. Jens Gerrit Klinzing.

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte nach Anleitung von sowie in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Jens Gerrit Klinzing.

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

Tübingen, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Simone Ferber

## 9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Jan Born, Leiter des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie Tübingen, danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die Bereitstellung der für die Durchführung der Arbeit notwendigen Räumlichkeiten, Materialien und finanziellen Mittel.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Jens Gerrit Klinzing für die durchgehend ausgezeichnete Betreuung und Hilfsbereitschaft bei meiner Arbeit, für die ausführliche Einarbeitung in die Durchführung der Versuchsnächte, für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung sowie für die kompetente Beratung zur Verfassung der Dissertationsschrift. Auch für die mühselige Arbeit des Korrekturlesens bedanke ich mich herzlich. Er war mir stets ein hilfreicher und zuverlässiger Ansprechpartner.

Dem gesamten Team des Schlaflabors danke ich für die freundliche und kollegiale Zusammenarbeit.

Ein herzliches Dankeschön an meine Familie und meinen Freunden, die mir immerzu liebevoll und unterstützend zur Seite standen. Ohne eure Hilfe hätte ich es nicht soweit gebracht!