

Aus dem  
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie  
der Universität Tübingen

**Die Auswirkung phasenabhängiger auditorischer Stimulation  
auf die Gedächtniskonsolidierung bei Erwachsenen höheren  
Alters**

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

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

**vorgelegt von**

**Koester, Dominik**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born  
2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Rüttiger

Tag der Disputation: 24.07.2025

# Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis .....	V
II.	Tabellenverzeichnis .....	VI
III.	Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1	Einleitung .....	1
1.1	Schlaf .....	3
1.1.1	Definition und Funktion .....	3
1.1.2	Polysomnographie .....	3
1.1.3	Elektrophysiologie .....	6
1.2	Gedächtnis .....	10
1.2.1	Die verschiedenen Gedächtnissysteme .....	10
1.3	Gedächtniskonsolidierung im Schlaf .....	12
1.3.1	Physiologie der Gedächtnisbildung .....	12
1.3.2	Der hippocampale-neokortikale Dialog .....	13
1.4	Anatomie und Funktion des auditorischen Systems .....	15
1.5	Vorstellung der Studie von Ngo et al. 2013 .....	17
1.6	Hypothesen .....	18
2	Material und Methoden .....	19
2.1	Probandenkollektiv .....	19
2.2	Die Studie von Ngo et al. 2013 .....	20
2.3	Studiendesign und -ablauf .....	21
2.4	Datenerhebung .....	23
2.4.1	Versuchsaufbau .....	23
2.4.2	Detektionsalgorithmus & Stimulationsprotokolle .....	24
2.4.3	Kognitive Verhaltenstests .....	26
2.4.4	Kontrolltests (PVT, Digit Span, SSS, SF-A) .....	29
2.5	Datenanalyse .....	31
2.5.1	Vorverarbeitung und Schlaf-Scoring .....	31
2.5.2	Evozierte Potenziale .....	31
2.5.3	Statistische Auswertung .....	32
3	Ergebnisse .....	33
3.1	Auswirkung der Stimulation auf die Gedächtnisleistung .....	33
3.2	Evozierte Potentiale .....	37

3.3	Spindelaktivität .....	39
3.4	Schlafarchitektur .....	41
3.5	Kontrolltests .....	43
3.5.1	SSS.....	43
3.5.2	Digit Span .....	43
3.5.3	PVT .....	44
3.5.4	SF-A.....	44
4	Diskussion .....	46
5	Zusammenfassung .....	51
6	Literaturverzeichnis.....	52
7	Anhang .....	57
7.1	Aushang Probandenakquise .....	57
7.2	Wortpaarlisten .....	58
7.3	Zahlennachsprechen (Digit Span).....	62
7.4	Datensatz PAL .....	66
7.5	Datensatz PVT .....	70
8	Lizenz und Einverständniserklärung .....	71
8.1	Einverständniserklärung der Coautoren .....	71
8.2	Lizenzbedingung des Verlags .....	72
9	Erklärung zum Eigenanteil .....	76
10	Danksagung.....	77

# I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip der EEG-Messung .....	4
Abbildung 2: Prinzip der EOG-Messung .....	5
Abbildung 3: Hypnogramm .....	9
Abbildung 4: Kommunikation zwischen Neokortex und Hippocampus. ....	14
Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung des auditiven Systems.....	16
Abbildung 6: Ablauf einer Experimentalnacht.....	21
Abbildung 7: Versuchsaufbau.....	23
Abbildung 8: Schematische Darstellung des Stimulationsprotokolls .....	26
Abbildung 9: Relative Retention der Wortpaar-Aufgabe .....	34
Abbildung 10: Differenz der Finger-Tapping Aufgabe .....	35
Abbildung 11: Wiedererkennungsrates in der Picture-Encoding-Aufgabe.....	36
Abbildung 12: Gemitteltes EEG-Signal der SO .....	38
Abbildung 13: Gemitteltes Spindelsignal .....	40

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Schlafstadien .....	6
Tabelle 2: Ergebnisse der Finger-Tapping Aufgabe .....	35
Tabelle 3: Verteilung der Schlafphasen.....	42
Tabelle 4: Auswertung der Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS).....	43
Tabelle 5: Auswertung Digit Span. ....	44
Tabelle 6: Auswertung PVT.....	44
Tabelle 7: Auswertung SF-A.....	45
Tabelle 8: Datensatz PAL Anzahl korrekt angegebener Wortpaare .....	66
Tabelle 9: Datensatz PAL Summe .....	67
Tabelle 10: Datensatz PAL Differenz .....	68
Tabelle 11: Datensatz PAL relativer Anstieg .....	69
Tabelle 12: Datensatz PVT.....	70

### III. Abkürzungsverzeichnis

<b>µV</b>	Mikrovolt
<b>Ag</b>	Silber (lat. argentum)
<b>AgCl</b>	Silberchlorid
<b>CLAS</b>	Closed-Loop Auditory Stimulation
<b>dB</b>	Dezibel
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EMG</b>	Elektromyographie
<b>EOG</b>	Elektrookulographie
<b>Hz</b>	Hertz
<b>ms</b>	Millisekunde
<b>Non-REM</b>	Non-Rapid Eye Movement
<b>PAL</b>	Paired-Associate Learning
<b>PVT</b>	Psychomotorischer Vigilanztest
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>S1</b>	Schlafstadium 1
<b>S2</b>	Schlafstadium 2
<b>S3</b>	Schlafstadium 3
<b>S4</b>	Schlafstadium 4
<b>SEM</b>	Standard Error of the Mean (engl.) Standardfehler des Mittelwerts
<b>SF-A</b>	Fragebogen A zur Schlafqualität
<b>SO</b>	Slow Oscillation (engl.) langsame Oszillation
<b>SQ</b>	Schlafqualität
<b>SSS</b>	Stanford-Schläfrigkeits-Skala
<b>SWA</b>	Slow Wave-Aktivität
<b>SWS</b>	Slow Wave Sleep (engl.) Tiefschlaf
<b>W</b>	Wachzustand

# 1 Einleitung

Wieso brauchen wir Schlaf? Eine Frage, die die Menschheit schon seit jeher beschäftigt. Bereits in der Antike sorgte das Mysterium um den Schlaf für zahlreiche Sagen und Legenden. So beschrieb bereits der römische Dichter Publius Ovidius Naso (geb. 43 v.Chr.) den Schlaf als „Abbild des Todes“ und schrieb in seinen Texten, dass dieser „in einer Höhle am Ufer des Lethebaches wohne wohin niemals die Sonne gelange“ und das Land zur Nacht mit den Schlummersäften befeuchte, welcher er aus Mohn und tausenderlei Kräuter am Eingang seiner Höhle gewinne (Kuhlen, 1983). Des Weiteren waren in der antiken griechischen Mythologie der sanfte Schlaf (Hypnos) und der mitleidlose Tod (Thanatos) beides Söhne der Nachtgöttin Nyx. Hierdurch wird deutlich, dass Schlaf und Tod eng miteinander assoziiert wurden und welche Faszination der Schlaf mit all seinen Mysterien mit sich bringt. Auch wenn in der Antike der Schlaf nur Gegenstand von philosophischen Gedanken und literarischer Texte war, wissen wir etwa zwei Jahrtausende später dank moderner Forschung deutlich mehr, auch wenn noch längst nicht alle Fragen zu diesem Thema beantwortet sind.

Erst etwa in der Mitte des 20. Jahrhunderts brach durch die Entwicklung der Elektroenzephalographie und die dadurch resultierenden Forschungsarbeiten, wie etwa der erstmaligen Beschreibung des K-Komplexes, das Zeitalter der modernen Schlafforschung an (Colrain, 2005). Simultan beschäftigte sich die Wissenschaft mit dem Vorgang der Gedächtnisbildung, welche schließlich in die Entwicklung eines zweistufigen Gedächtnismodells mündete, bei dem das Kurzzeitgedächtnis vom Langzeitgedächtnis unterschieden wird (Squire, 2007; Marr et al., 1991). Die Aufschlüsselung wie jedoch Schlaf und Gedächtnis miteinander interagieren erfolgte erst Ende des 20. / Anfang des 21. Jahrhundert (Philal & Born 1997; Rasch & Born 2013) und bleibt bis heute Gegenstand der Forschung. Betrachtet man nun jedoch das Probandenkollektiv im Gebiet „Schlaf und Gedächtnisbildung“, fällt auf, dass hier hauptsächlich junge gesunde Probanden in Forschungsarbeiten eingeschlossen werden (Wunderlin et al., 2021). Aber wie verändert sich die Gedächtniskonsolidierung im höheren Alter?

Dass sich das Schlafverhalten im Laufe des Lebens verändert, ist bereits durch Studien belegt (Ohayon et al., 2004; Hornung et al., 2005), daher ist es auch in Bezug auf die demographische Altersverschiebung in unserer Gesellschaft eine interessante Frage, welche Veränderungen zu bestimmen sind und wie sich diese beeinflussen lassen. Mit dieser Frage im Hintergrund beschäftigen wir uns in der vorliegenden Arbeit mit Schlaf und Gedächtnisbildung bei Probanden im fortgeschrittenen Alter und wie wir diese mit akustischen Signalen beeinflussen können.

# 1.1 Schlaf

## 1.1.1 Definition und Funktion

Schlaf ist definiert als ein reversibler Zustand, welcher dem Organismus zur Erholung und Entspannung dient, bei dem die Augen in der Regel geschlossen sind und das Bewusstsein sowie die Wahrnehmung externer Stimuli eingeschränkt ist (Rasch & Born, 2013). Unter Erholung sind in diesem Fall Prozesse zusammengefasst, welche die Regulation von Ressourcen, des Energiehaushaltes, Stoffwechsels, Hormon- und Immunsystems sowie die Zell-/Regeneration beinhalten (Birbaumer & Schmidt, 2010).

## 1.1.2 Polysomnographie

Unter Polysomnographie werden verschiedene Verfahren zur Untersuchung und Messung biologischer Parameter des schlafenden Menschen zusammengefasst; sie beinhaltet die Elektroenzephalographie (EEG), die Elektroofukulographie (EOG) und die Elektromyographie (EMG), welche nachfolgend genauer erklärt werden.

Das Verfahren der EEG wurde 1929 von dem Neurologen Hans Berger in Jena entwickelt und gewann in den Neurowissenschaften schnell an Bedeutung, da es ein einfach applizierbares und nicht invasives Verfahren zur Beurteilung zerebraler Aktivität darstellte. Hierfür werden Elektroden auf der Kopfhaut appliziert und die elektrischen Potentialdifferenzen, welche von oberflächennahen Nervenzellen des Kortex stammen, aufgezeichnet (siehe Abbildung 1). Aufgrund der nun messbaren, verschiedenen Frequenzen wurde deutlich, dass beim Schlafen verschiedene Stadien durchlaufen werden und es sich nicht um einen monotonen Zustand handelte (Wellach, 2011).

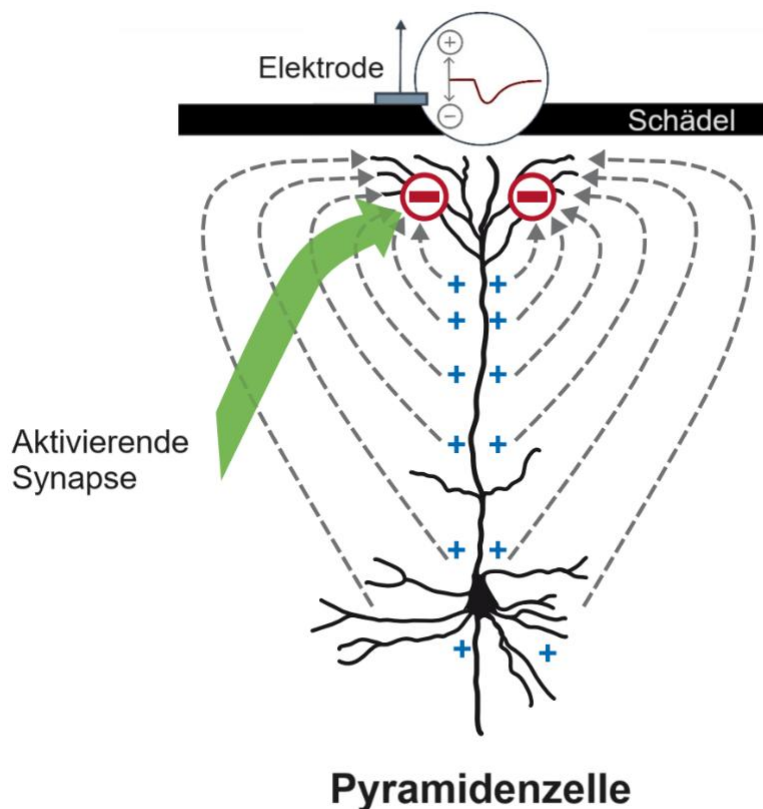


Abbildung 1: Prinzip der EEG-Messung

Werden die oberflächennahen Pyramidenzellen des Cortex aktiviert, kommt es durch einen Natrium-Einstrom, entlang des Spannungsgefälles zu einer Depolarisation der Nervenzelle. Diese Potenzialänderung kann von einer auf der Kopfhaut angebrachten Elektrode aufgezeichnet und als EEG-Ausschlag wiedergegeben werden (Abbildung angelehnt an Zoschke & Hansen, 2012).

Bei der EOG werden über Elektroden elektrische Potenziale gemessen, welche sich im Pigmentepithel der Netzhaut (Retina) und zu beiden Seiten der Membrana limitans externa hin ausbreiten. Die daraus entstehende elektrische Potentialdifferenz ergibt einen Dipol zwischen Retina und Cornea, woraus sich ein Summenvektor ableiten lässt, welcher der Augenachse entspricht und mit seinem positiven Pol zur Hornhaut hin ausgerichtet ist. An den zuständigen Elektroden lassen sich nun Potenzialänderungen messen, welche durch Augenbewegungen und somit durch Änderung des elektrischen Feldes des Dipols entstehen. Während Elektroden, welche die vertikale Bewegung des Dipols messen (V-EOG) ober- und unterhalb eines Auges platziert werden,

befestigt man die Elektroden für die horizontale Augenbewegungen (H-EOG) jeweils an beiden Schläfen (siehe Abbildung 2) (Zschocke & Hansen, 2012).

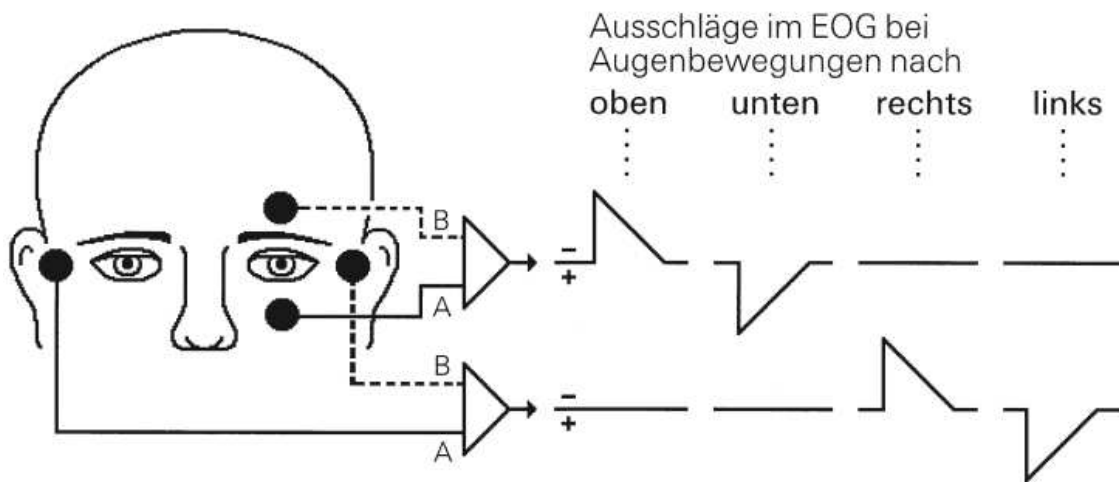


Abbildung 2: Prinzip der EOG-Messung

Schematische Darstellung des Elektrookulogramms - Während Elektroden, welche ober- und unterhalb des Auges platziert werden, die vertikalen Augenbewegungen ableiten, leiten Elektroden an den Schläfen die horizontalen Augenbewegungen ab. Entsprechend der Verschaltung werden die Ausschläge im EOG angezeigt (Abbildung aus Zschocke & Hansen, 2012).

Die EMG befasst sich mit der Änderung von Membranpotenzialen der Muskelzellen. In der folgenden Arbeit leiten wir das Membranpotenzial für die Überwachung der Muskelaktivität der Kiefermuskulatur mit Hilfe von Elektroden direkt über die Haut ab. Hierfür wurde jeweils eine Elektrode links und rechts am Kinn befestigt. Die Ableitung der Muskelaktivität dient als zusätzliches Hilfsmittel, um die verschiedenen Schlafstadien zu identifizieren. Die EMG zeigt in Wachphasen eine hohe Aktivität, wohingegen die Muskelaktivität im REM-Schlaf stark reduziert ist. Zusätzlich können somit Arousals (kurze Bewegungsartefakte, bzw. Aufwachmomente) erkannt und entsprechend darauf reagiert werden (z.B. mit kurzzeitigem Unterbrechen der akustischen Stimulation) (Behrends, 2010; Kramme, 2011; Zschocke & Hansen, 2012).

### 1.1.3 Elektrophysiologie

Die über die Kopfhaut abgeleiteten EEG-Signale lassen sich je nach Abhängigkeit ihrer Frequenz und Amplitude in verschiedene Schlaf- und Wachzustände einordnen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Schlafstadien

Stadium		EEG			EOG	EMG
		Frequenz	Amplitude	Besonderheit		
wach, Augen sind	auf	$\beta$ -Aktivität > 13 Hz	sehr niedrig	$\alpha$ -Blockade	tlw. scharfe Augenbewegung	hoch
	zu	gemischt, > 50% $\alpha$ -Aktivität	niedrig		tlw. scharfe Augenbewegung	hoch
Non- REM- Schlaf	S1	gemischt, vorwiegend 2-7 Hz, < 50% $\alpha$ - Aktivität	50-75 $\mu$ V		langsame, rollende Augenbewegung	geringere Aktivität als im Wachzustand
	S2	gemischt		Schlafspindeln, K-Komplexe		geringere Aktivität als im Wachzustand
	S3	$\delta$ -Wellen (1-4 Hz) > 20 %	tlw. > 75 $\mu$ V	Langsame Oszillationen (< 1 Hz)		geringere Aktivität als im Wachzustand
	S4	$\delta$ -Wellen (1-4 Hz) > 50 %	> 75 $\mu$ V	Langsame Oszillationen (< 1 Hz)		geringere Aktivität als im Wachzustand
REM		ähnlich dem Wachzustand	niedrig	wenig Spindeln und K- Komplexe	schnelle, scharfe Augenbewegung	niedrigste Amplitude

Unter physiologischen Bedingungen lassen sich bei einer wachen, entspannten Person mit geschlossenen Augen über das EEG Alpha-Wellen mit einer Frequenz von 8-13 Hz ableiten. Dieser Alpha Grundrhythmus weist über dem Okzipitallappen den stärksten Ausschlag auf. Auch wenn Amplituden je nach Ableitungsposition leichte Unterschiede aufweisen, sind Frequenz und

Phasenbeziehung an diesen Positionen ähnlich (global synchronisiertes EEG). Sind die Augen der gesunden Person nun geöffnet und konzentriert sich diese, werden die Alpha-Wellen von höherfrequenten Beta-Wellen, welche eine Frequenz von 14-30 Hz haben, abgelöst (Alpha-Blockade, auch Berger-Effekt genannt). Im Gegensatz zu Alpha-Wellen gibt es bei Beta-Wellen keine globale Synchronisation, denn es werden große Unterschiede in Frequenz und Amplitude an verschiedenen Ableitungspositionen deutlich. Die nächst höherfrequenten Oszillationen sind Gamma-Wellen mit einer Frequenz von 30-80 Hz. Sie können mit verschiedenen kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht werden, wie z. B. das Zusammenfügen von getrennt dargebotenen Eigenschaften eines wahrgenommenen Objekts (Gesellschaft für Neuropsychologie, 1995; Ayoub et al., 2012).

Eine schlafende Person durchläuft in einer Nacht mehrere Schlafstadien, welche sich in ihrer Schlaftiefe und ihren Ableitungsmustern im EEG unterscheiden und grob in REM-Schlaf (REM = Rapid Eye Movement) und Non-REM-Schlaf unterteilt werden können (siehe Tabelle 1). Für das sog. Scoring (Einteilung des Schlafs in Schlafstadien) des EEGs richtet man sich nach dem Regelwerk der „Association for the Psychophysiological Study of Sleep“, welches 1968 von Rechtschaffen und Kales publiziert wurde (Rechtschaffen & Kales, 1968). Schlafstadium 1 des Non-REM-Schlafs ist erreicht, wenn in einem 30-sekündigen Schlafenster (sog. Schlafepoche) weniger als 50% der Zeit Alpha-Aktivität ersichtlich ist. Meistens wird Schlafstadium 1 von langsamem Augenrollen im EOG begleitet. Sobald im EEG K-Komplexe und Schlafspindeln auftreten, liegt das Schlafstadium 2 vor. Dieses Stadium macht ca. 50-60% der gesamten Schlafdauer aus. Bei K-Komplexen handelt es sich um einzelne biphasische Oszillationen mit einer Amplitude von  $> 75 \mu\text{V}$  und einer Dauer von mindestens 0,5 s, während sich Schlafspindel im EEG als schnell aufeinander folgende Ausschläge mit einer Frequenz von 9-15 Hz und dauern zwischen 0,5 und 3 s präsentieren (De Gennaro & Ferrara, 2003). Mit einer weiteren Verlangsamung der EEG-Frequenz findet ein Wechsel vom leichten bis mittleren Schlaf (Schlafstadium 1 und 2) in den Tiefschlaf (SWS = Slow Wave Sleep, Schlafstadium 3 und 4) statt. Der Tiefschlaf wird vor allem von Delta-Wellen

dominiert, welche eine Frequenz von 1-4 Hz, eine Amplitude von mindestens 75  $\mu\text{V}$  und eine Mindestdauer von 0,5 s aufweisen. Als dominantestes Merkmal der EEG-Ableitung im Tiefschlaf gelten die Slow Oscillations (SOs), welche mit einer Amplitude von  $> 75 \mu\text{V}$  und einer Frequenz von 0,5 – 1 Hz auftreten. Schlafstadium 3 ist ab 20% Delta-Wellen definiert. Im Schlafstadium 4 müssen Delta-Wellen mindestens zu 50% vertreten sein. Nach jedem durchlaufenen Non-REM-Zyklus (S1-S4) folgt eine REM-Schlaf-Phase. Letztere ist durch ihre schnellen Augenbewegungen gekennzeichnet, bei ansonsten atoner Skelettmuskulatur, weswegen sie auch als paradoxer Schlaf bezeichnet wird. Der REM-Schlaf weist im EEG schnelle, niederamplitudige Gehirnaktivitäten auf, welche dem Wachzustand ähneln.

Bei Probanden höheren Alters weist das Schlafverhalten im Vergleich zu Probanden jüngeren Alters einige Veränderungen auf, welche zum physiologischen Prozess des Alterns zählen (Ohayon et al., 2004; Mander et al., 2017). So benötigen ältere Probanden beispielsweise eine größere Zeitspanne zum Einschlafen oder zeigen eine verstärkte Tendenz zum nächtlichen Erwachen, was oftmals von anschließenden Einschlafschwierigkeiten und längeren nächtlichen Wachphasen begleitet wird (Schlaffragmentierung). Allerdings steigt teilweise zur nächtlich versäumten Schlafzeit, die Zeit, welche tagsüber zum Schlafen genutzt wird. Alle diese Faktoren begünstigen eine reduzierte nächtliche Gesamtschlafdauer im Alter und somit auch einen verminderten Anteil des Non-REM-Schlafes, vor allem der Schlafstadien 3 und 4 (Hornung et al., 2005).

Sobald der Proband also eingeschlafen ist, werden die verschiedenen Schlafphasen der Reihe nach, bis zum Erreichen des Schlafstadium 4 des Non-REM-Schlafes, durchlaufen. Pro Nacht läuft dieser Zyklus ungefähr vier bis fünf Mal ab und dauert ca. 60 bis 90 Minuten (Zoschke & Hansen, 2012). Aufgrund des Schlafdrucks überwiegt zu Beginn noch der Non-REM-Schlaf, während die REM-Schlaf-Phasen von eher kurzer Dauer sind. In der zweiten Nachthälfte werden die Non-REM-Schlaf-Phasen jedoch deutlich kürzer, was reflektorisch zu einer Zunahme des REM-Schlafes führt. Der graphische Verlauf der

verschiedenen Schlafphasen lässt sich optisch gut in einem Hypnogramm darstellen (siehe Abbildung 3).

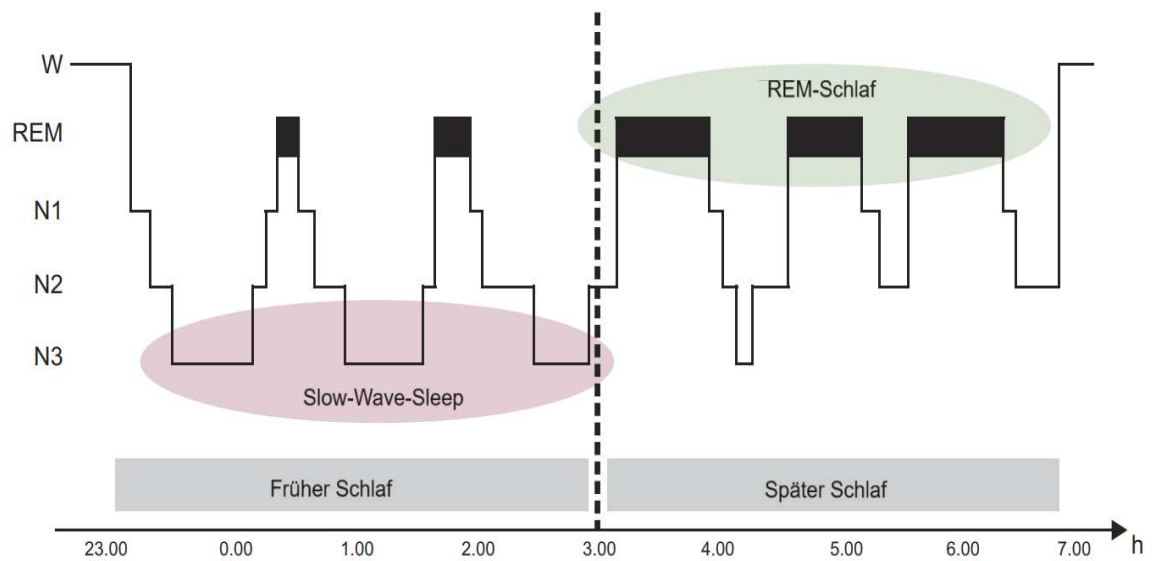


Abbildung 3: Hypnogramm

Schematische Darstellung der verschiedenen Schlafphasen einer Nacht. Während in der ersten Nachthälfte der Non-REM-Schlaf überwiegt, dominiert in der zweiten Nachthälfte der REM-Schlaf (Abbildung aus Rasch & Born, 2013).

## 1.2 Gedächtnis

Als Gedächtnisbildung bezeichnet man die Fähigkeit eines Lebewesens bestimmte Informationen aufzunehmen und zu verarbeiten (Enkodierung), zu speichern (Konsolidierung) und zu einem späteren Zeitpunkt wiedergeben zu können (Abruf/Dekodierung) (Rasch & Born 2013). Diese Fähigkeit stellt für jedes Individuum eine lebenswichtige Funktion dar, um adäquat mit der Umwelt agieren und kommunizieren zu können. Im folgenden Abschnitt setzen wir uns mit den unterschiedlichen Gedächtnissystemen auseinander und erklären, wie Informationen vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis übertragen werden.

### 1.2.1 Die verschiedenen Gedächtnissysteme

#### 1.2.1.1 *Deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis*

Das Langzeitgedächtnis lässt sich in zwei thematische Bereiche aufteilen. Dabei werden Fakten und Ereignisse im deklarativen Gedächtnis gespeichert und können dort bewusst oder unbewusst enkodiert werden. Der Abruf jener Informationen erfolgt allerdings immer bewusst (Rasch & Born, 2013; Eger et al., 2010). Informationen, welche im nicht-deklarativen Gedächtnis gespeichert werden, beeinflussen unser Verhalten unbewusst. Ein Beispiel hierfür ist das Priming. Hierbei werden aus vorangegangenen Situationen ähnliche Ereignisse unterbewusst beeinflusst, was zu schnelleren Entscheidungen führt. Das nicht-deklarative Gedächtnis dient vor allem der Konditionierung, dem Priming und dem Erlernen und Wiederholen motorischer Fähigkeiten (z. B. Fahrradfahren). Dieser Ablauf geschieht weitestgehend unbewusst und beruht auf der Interaktion zwischen Kortex, Basalganglien und dem Kleinhirn und ist somit unabhängig vom Hippocampus.

Zum deklarativen Gedächtnis zählt das episodische Gedächtnis, das perzeptionelle Gedächtnis, sowie das semantische Gedächtnis. Eigene Erfahrungen sowie deren zeitliche Zuordnung werden autobiografisch angelegt und im episodischen Gedächtnis gespeichert. Das Erkennen von Gesichtern sowie deren Verbindung mit einem Namen werden über das perzeptionelle Gedächtnis geregelt. Das semantische Gedächtnis ist für die Speicherung von

allgemein erlerntem Wissen zuständig, weswegen man es auch als Faktengedächtnis bezeichnet (Squire & Zola, 1996).

#### *1.2.1.2 Wiedererkennungsgedächtnis*

Bei der Wiedererkennung handelt es sich um eine kognitive Fähigkeit, welche es uns ermöglicht zuvor wahrgenommene Reize wiederzuerkennen. Darunter zählen z. B. Gegenstände, Situationen, Personen und Orte. Diese Fähigkeit ist notwendig, um bereits gespeicherte Informationen aus dem Gedächtnis abzurufen und mit der dargebotenen aktuellen Situation zu vergleichen (Montaldi et al., 2006; Murray et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007; Squire et al., 2007).

## 1.3 Gedächtniskonsolidierung im Schlaf

In verschiedenen Arbeiten wurde bereits gezeigt, dass Schlaf essenziell für die Bildung von neuen Gedächtnisinhalten ist (Stickgold, 2005). Hierfür muss unser Gehirn eine gezielte Synchronisation der synaptischen Verbindung zwischen dem Neokortex und dem Hippocampus gewährleisten, welche im folgenden Abschnitt genauer beschrieben wird. Das Mittel dieser synchronisierten Kommunikation stellen die  $< 1\text{Hz}$  SOs sowie Schlafspindel dar, welche charakteristisch für den Slow Wave Sleep sind und in direkter Verbindung mit der Aneignung neuer deklarativer Gedächtnisinhalte stehen. Durch verschiedene Methoden (z. B. transkranielle oder akustische Stimulation) ist es möglich das Auftreten von SO sowie Schlafspindel zu beeinflussen und dadurch ebenfalls direkt auf die Gedächtnisleistung Einfluss zu nehmen (Ngo et al., 2013; Marshall et al., 2004; Tononi et al., 2010).

### 1.3.1 Physiologie der Gedächtnisbildung

Reize bzw. Informationen aus der Umwelt werden zunächst als neuronale Signale enkodiert, anschließend erfolgt die Speicherung und selektive Weiterverarbeitung im sensorischen Gedächtnis, dem sog. Ultrakurzzeitgedächtnis. Dieses gliedert sich in ein ikonisches und ein echonisches Gedächtnis. Das ikonische Gedächtnis besitzt eine Speicherzeit von max. 1 s und ist für die Verarbeitung visueller Informationen zuständig (Long, 1980). Das echonische Gedächtnis hat eine Speicherzeit von max. 2 s und ist für die Verarbeitung auditorischer Informationen zuständig (Clark, 1987). Ein Großteil der aufgenommenen Informationen geht bereits im Ultrakurzzeitgedächtnis verloren. Der Teil, der jedoch für informativ gehalten wird, wird ins Arbeitsgedächtnis verlagert, welches ebenfalls Teil des Kurzzeitgedächtnisses ist. Das Arbeitsgedächtnis besitzt die Eigenschaft eine bestimmte Menge an Informationen über einen Zeitraum von wenigen Sekunden bis Minuten zu speichern, während komplexere Aufgaben wie z. B. Argumentationen, Verständnis- und Lernaufgaben mit den gespeicherten Informationen ablaufen (Baddeley, 2010; Raisch & Born, 2013). Da das

Kurzzeitgedächtnis durchschnittlich jedoch nur sieben Informationen gleichzeitig verarbeiten kann, können bereits vorhandene Informationen durch neu aufgenommene, wichtigere Informationen überschrieben werden (Miller, 1967). Durch bewusste Wiederholung, bzw. Weiterverarbeitung, können Informationen vom Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis verlagert werden. Dieses hat eine nahezu unbegrenzte Speicherkapazität und kann Informationen von Monaten bis hin zu mehreren Jahrzehnten speichern.

### 1.3.2 Der hippocampale-neokortikale Dialog

Der hippocampale-neokortikale Dialog (reziproke Verbindung zwischen Hippocampus und Neokortex) spielt für die Konsolidierung von Informationen während des Tiefschlafs eine entscheidende Rolle und ist die neuronale Grundlage, um deklarative Gedächtnisinformationen über einen längeren Zeitraum zu speichern (Eichenbaum, 2000; Squire, 2004). Im Kortex werden neu gelernte Inhalte über die Bildung neuer Neurone und deren synaptischer Verbindungen zu weiteren Neuronen gespeichert (Behrends, 2010; Deng et al., 2010). Da der Hippocampus aus allen wichtigen kortikalen Assoziationsarealen Informationen erhält, besitzt er die Möglichkeit Informationen schnell aufzunehmen, was ihn zu einem idealen Zwischenspeicher macht. Da er allerdings nur eine geringe Speicherkapazität aufweist, müssen Inhalte schnell weiterverarbeitet werden können, bevor seine Speicherkapazität erschöpft ist. Ziel der Gedächtnisbildung ist es, Informationen ohne Beteiligung des Hippocampus vollständig abzurufen, um Interferenzen zu vermeiden (McClelland, 1995). Dies ist nur durch wiederholte Aktivierung der Informationen möglich, was wiederum zur Bildung neuer synaptischer Verbindungen im Neokortex führt (Frankland & Bontempi, 2005). Voraussetzung für die Speicherung von Informationen mit ihrem zeitlichen und räumlichen Zusammenhang für mehr als 15 Minuten ist die Intaktheit des hippocampalen Schaltkreises (Eger et al., 2010). Um neu gelernte deklarative Informationen in den Langzeitspeicher zu überführen, müssen die neuronalen Spuren der Informationen gefestigt werden. Um diesen Vorgang gewährleisten zu können, dienen die vom Neokortex ausgehenden SOs als Taktgeber. Die

depolarisierende (Verminderung des Membranpotentials, d.h. des Ladungsunterschieds der Nervenzellmembran) Up-Phase der SOs ist mit dem Auftreten von thalamo-kortikalen schnellen Spindeln assoziiert, das so genannte SO-Spindel-Coupling. Die Tiefpunkte der Spindel wiederum stehen mit dem Auftreten von hippocampalen Sharp Wave Ripples (schnelle depolarisierende Oszillationen mit einer Frequenz von 100 – 300 Hz) in Verbindung. Das gemeinsame Auftreten der Spindelaktivität und der Sharp Wave Ripples wird als Spindel-Ripple Ereignis bezeichnet und dient der Verstärkung der hippocampalen Repräsentation der zu speichernden Informationen (siehe Abbildung 4) (Rasch & Born 2013). Das SO-Spindel-Coupling und deren Manipulation formen die theoretische Grundlage der vorliegenden Arbeit.

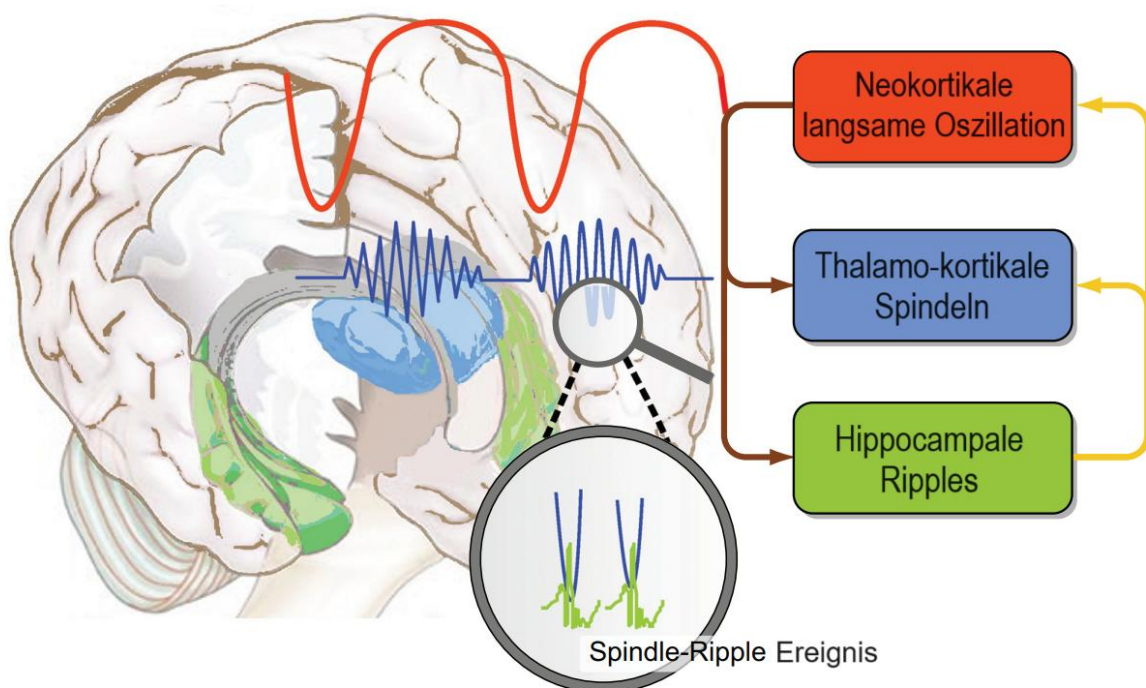


Abbildung 4: Kommunikation zwischen Neokortex und Hippocampus.

Die während des SWS vom Neokortex ausgehenden SOs (rot) koordinieren durch die depolarisierende Up-Phase thalamo-kortikale Spindel (blau) und initiieren durch das Spindel-Ripple Ereignis die wiederholte Reaktivierung der hippocampalen Gedächtnisinformationen (Abbildung aus Rasch & Born 2013).

## 1.4 Anatomie und Funktion des auditorischen Systems

Um akustische Signale aus der Umwelt wahrzunehmen, muss unser Ohr in der Lage sein Schallwellen in neuronale Signale umwandeln zu können. Hierzu werden Schallwellen über unsere Ohrmuschel und den äußeren Gehörgang zu dem Trommelfell geleitet. Dieses funktioniert als gespannte Membran, welche durch externe akustische Schallwellen in Schwingung versetzt wird und leitet diese an die im luftgefüllten Mittelohr befindlichen Gehörknöchelchen – Hammer, Amboss und Steigbügel – weiter. Der Steigbügel wiederum ist durch eine weitere Membran (das Ovale Fenster) mit dem flüssigkeitsgefüllten Innenohr verbunden. Wird das ovale Fenster durch die Steigbügelplatte in Bewegung gesetzt, breitet sich eine Schallwelle, auch Wanderwelle genannt, innerhalb des kochleären Gangsystems aus. Durch die sich ausbreitende Wanderwelle wird nun die in der Cochlea befindliche Basilarmembran in wellenartige Schwingungen versetzt. Die Basilarmembran ist in ihrer Struktur und Dicke so angelegt, dass sie unterschiedliche Schallfrequenzen entlang ihrer Länge selektiv stimuliert. Dies bedeutet, dass höhere Frequenzen eher die Basis der Membran stimulieren, während tiefere Frequenzen die apikalen Regionen stimulieren. Diese feine Unterscheidung ermöglicht eine präzise Kodierung von Tonhöhen und Frequenzen. Durch die Wanderwelle werden die an der Basilarmembran befindlichen Haarzellen seitlich umgebogen. Durch diesen Prozess öffnen oder schließen sich Ionenkanäle an der Oberfläche der Haarzellen, was zu einer Veränderung des Membranpotenzials und letztendlich zur Freisetzung von Neurotransmittern führt, welche die angeschlossenen Nervenfasern erregen. Diese Nervenfasern verbinden sich zu dem Nervus cochlearis und leiten nun akustische Signale aus der Umwelt als elektrische Impulse zu unserer Hörrinde des Temporallappens (siehe Abbildung 5) (Myers, 2015).

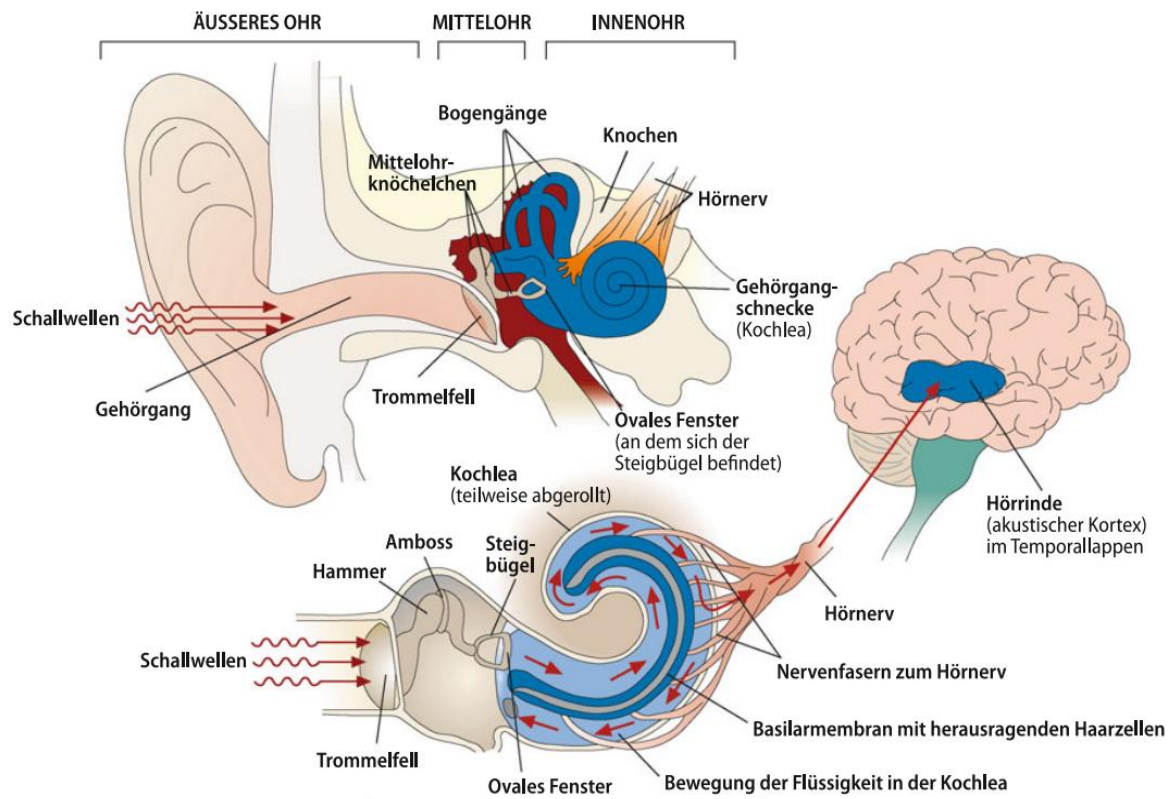


Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung des auditiven Systems

Schallwellen aus der Umwelt werden über das Trommelfell und die Hörknöchelchen in das Innenohr weitergeleitet und in elektrische Signale umgewandelt, welche über den Hörnerv in die Hörrinde des Temporallappens weitergeleitet werden (Abbildung aus Myers, 2015).

## 1.5 Vorstellung der Studie von Ngo et al. 2013

Wie wir bereits festgehalten haben, sind wir im Schlaflabor durch direkte Manipulation in der Lage, das Auftreten von SOs sowie Schlafspindel zu beeinflussen und damit auch auf die Gedächtnisleistung Einfluss zu nehmen. Hierzu bedienen wir uns in der vorliegenden Arbeit der Closed-Loop Auditory Stimulation (CLAS). CLAS beschreibt eine nicht invasive Stimulationsmethode, bei der durch auditorische Stimulation während der Up-Phase der SOs im SWS die Slow Wave-Aktivität (SWA) und durch das SO-Spindel-Coupling, ebenfalls auch die Spindelaktivität während des Stimulationszeitraumes verstärkt wird (Ngo et al., 2015).

Um im weiteren Verlauf dieser Arbeit die Auswirkung der Stimulation bei Probanden fortgeschrittenen Alters besser beurteilen zu können, wird an dieser Stelle eine Studie von Ngo et al. aus dem Jahre 2013 vorgestellt, welche in Kapitel 2.2 genauer beschrieben wird. Ngo et al. haben bewiesen, dass durch auditorische 2-Klick-Stimulation im Non-REM-Schlaf SOs und Spindelaktivität gezielt verstärkt werden können und dadurch eine verbesserte Gedächtnisleistung erzielt werden kann, ohne dass es hierbei zu einer Beeinflussung der Schlafarchitektur kommt.

## 1.6 Hypothesen

In der Vergleichsstudie von Ngo et al. (2013), sowie in den meisten anderen CLAS-Studien, wird das Lernverhalten lediglich bei jungen gesunden Probanden untersucht, während es in der Literatur vergleichsweise wenige Studien zum Lernverhalten bei älteren Probanden gibt. Diese Studie widmet sich daher der Frage, welche Auswirkung die phasenabhängige auditorische Stimulation auf die Gedächtniskonsolidierung in einer gesunden Probandengruppe fortgeschrittenen Alters hat. Um die gesammelten Ergebnisse besser auswerten und in Relation bringen zu können, werden diese im Verlauf der Arbeit mit einem Datensatz der jüngeren Probandengruppe aus der Studie von Ngo et al. von 2013 verglichen.

Hypothese 1:

Durch auditorische 2-Klick-Stimulation kann in der älteren Probandengruppe eine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung in der Stimulationsnacht im Kontrast zur Kontrollnacht erzielt werden, wie bereits bei der jüngeren Probandengruppe unter Stimulation beobachtet werden konnte.

Hypothese 2:

Durch auditorische 2-Klick-Stimulation lässt sich im EEG dieselbe elektrophysiologische Antwort reproduzieren, welche bereits bei jüngeren Probanden unter auditorischer Stimulation in der EEG-Ableitung beobachtet werden konnte.

Hypothese 3:

Durch Stimulation ergeben sich bei Probanden fortgeschrittenen Alters keine Änderungen der Schlafarchitektur im Vergleich zur Kontrollnacht, in der keine akustische Stimulation stattgefunden hat.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probandenkollektiv

An der Studie haben insgesamt 17 gesunde Probanden im Alter zwischen 49 und 63 Jahren (Durchschnittsalter  $55.7 \pm 1.0$  Jahre) teilgenommen, darunter 9 Frauen und 8 Männer. Anamnestisch hatte keiner der Probanden psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen sowie Schlafstörungen. Alle Probanden sprachen Deutsch als Muttersprache, waren Nichtraucher, nahmen keine Medikamente ein, die den Schlaf dauerhaft beeinflussen, und hatten in den vorangegangenen 4 Wochen einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus. Alle Probanden wurden auf eine ausreichende Hörleistung (3-Digit Hearing Test, Smits et al., 2003) sowie auf das Vorhandensein leichter kognitiver Einschränkungen ( $\geq 24/30$  Punkte im Montreal Cognitive Assessment, Nasreddine et al., 2005) getestet. Während des Aufklärungsgesprächs wurden die Teilnehmer angewiesen, 24 Stunden vor der jeweiligen Experimentalnacht, sowie vor der Eingewöhnungsnacht, keinen Alkohol mehr zu trinken. An Versuchstagen selbst wurden die Probanden angehalten um 07:00 Uhr aufzustehen, keinen Mittagsschlaf zu halten und nach 14:00 Uhr keine koffeinhaltigen Getränke oder Speisen zu sich nehmen. Alle Probanden willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein und wurden mit einer Aufwandsentschädigung von 120€ vergütet. Die Durchführung der Studie wurde vorab von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Projekt-Nr.: 676/2014BO2).

## 2.2 Die Studie von Ngo et al. 2013

Um im weiteren Verlauf dieser Arbeit eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch die Auswirkung der Stimulation bei älteren Probanden zu erzielen, wollen wir, wie bereits im Kapitel 1.4 erwähnt, nun detaillierter auf die Studie von Ngo et al. (2013) eingehen.

Bei dieser Studie wurde anhand von 11 Probanden im Alter von  $24.2 \pm 0.9$  Jahren bewiesen, dass durch auditorische 2-Klick-Stimulation (d.h. CLAS) im Non-REM-Schlaf eine verbesserte Gedächtnisleistung erzielt werden kann. Die Probanden verbrachten nach einer Eingewöhnungsnacht jeweils eine Stimulations- und eine Kontrollnacht im Schlaflabor. Die Stimulation begann nachdem sich ein stabiler Non-REM-Schlaf eingestellt hat und dauerte 210 Minuten. Hierfür wurden in der Stimulationsnacht bei Detektion der negativen Halbwelle einer SO zwei auditorische Stimuli (50ms, Pink Noise) so dargeboten, dass diese mit der positiven Halbwelle der endogenen und mit der darauffolgenden evozierten SO übereinstimmen. Nach einer Detektionspause von 2.5 s nach dem zweiten auditorischen Stimulus wurde die SO-Detektion wieder aufgenommen. Im Vergleich zur Kontrollnacht, bei der mögliche Stimulationszeitpunkte im EEG lediglich markiert wurden, konnten durch Stimulation im Durchschnitt drei weitere SO-Zyklen induziert werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass durch auditorische Stimulation die Schlafarchitektur nicht beeinflusst wurde. Die deklarative Gedächtnisleistung wurde hier anhand des bereits etablierten Wort-Paar-Lernen (Paired Associate Learning - PAL) geprüft, bei dem Wortpaare nach einmaliger visueller Darbietung möglichst gut auswendig zu lernen waren, welche eine deutliche Verbesserung unter Stimulationsbedingung zeigte.

## 2.3 Studiendesign und -ablauf

In der vorliegenden Studie wurde die akustische Stimulation von SO-Signalen mit einer Experimentalnacht verglichen, in welcher keine Stimulation stattgefunden hat. Von den insgesamt 17 Probanden haben 8 mit der Experimentalnacht begonnen, in welcher stimuliert wurde. Die anderen 9 Probanden wurden zuerst der Experimentalnacht ohne Stimulation zugeführt. Hierdurch konnten potenzielle Reihenfolgeeffekte minimiert werden. Der Abstand zwischen den Experimentalnächten betrug mindestens sieben Tage. Der Ablauf einer Experimentalnacht ist in Abbildung 6 dargestellt und wurde über alle Probanden hinweg in der Reihenfolge der Versuchsanordnung unverändert beibehalten. Jeder Proband verbrachte insgesamt drei Nächte im Schlaflabor. Die erste Nacht (Eingewöhnungsnacht) sollte den Probanden helfen, sich an die Bedingungen in den darauffolgenden Experimentalnächten zu gewöhnen und fand daher unter Versuchsbedingungen statt (EEG-, EOG- und EMG-Ableitungen, In-Ear-Kopfhörer, usw.). Des Weiteren konnte hier zum einen geprüft werden, ob ausreichend SWS für eine Stimulation vorliegt, anhand dessen die Bestimmung der individuellen Stimulationsparameter erfolgte (s. u.), und zum anderen konnten unentdeckte Schlafstörungen ausgeschlossen werden.

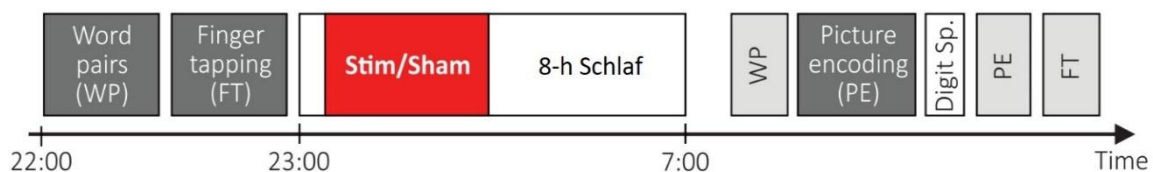


Abbildung 6: Ablauf einer Experimentalnacht

Graphische Darstellung einer Experimentalnacht (Abbildung aus Schneider et al., 2020).

Vor jeder Experimentalnacht trafen die Probanden um ca. 20:00 Uhr im Schlaflabor ein und bekamen eine angemessene Zeit, um sich in den Räumlichkeiten zu akklimatisieren. Im Anschluss wurden die Elektroden für die Polysomnographie nach dem 10-20-Positionssystem angebracht. Um 21:15 Uhr erfolgte der psychomotorische Vigilanztest (PVT), gefolgt von der Lernphase bestehend aus dem PAL und prozeduralem Finger-Tapping (FT). Nach einer

kurzen Pause für die Probanden wurden die Anschlüsse der Elektroden in der entsprechenden Reihenfolge und Position im EEG-System angeschlossen, die Software über den Computer im Vorraum gestartet und ein letztes Mal Versuchsaufbau und -einstellungen, sowie alle Elektroden-Widerstände überprüft. Zum Schluss füllten die Probanden noch einen Schläfrigkeitsfragebogen aus (SSS).

Mit dem Starten der Aufnahme wurde um ca. 23.00 Uhr das Licht gelöscht und das EEG beobachtet und registriert. Zur exakten Bestimmung dieses Zeitpunktes wurde hier in der EEG-Aufzeichnung ein „Licht-Aus“-Marker gesetzt. Sobald die Probanden in einer stabilen Schlafphase (S2-Übergangsphase bis S3) waren und innerhalb von 30 Sekunden ca. 5 SOs detektiert wurden, wurde bis zum Beginn der Stimulation weitere 10 Minuten gewartet. Je nach Einstellung wurde während einer Stimulationsnacht detektiert und stimuliert, während in einer Kontrollnacht lediglich detektiert, jedoch nicht stimuliert wurde.

Die Probanden wurden am nächsten Morgen um ca. 07:00 Uhr in einer leichten Non-REM-Phase geweckt und die Elektroden entfernt. Nach der Möglichkeit sich frisch zu machen, wurde den Probanden wieder der Befindlichkeitsfragebogen (SSS), sowie ein Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A) vorgelegt. Nach dem Ausfüllen der Fragebögen und ca. 30 Minuten nach dem Erwachen wurde der psychomotorische Vigilanztest wiederholt, danach folgte die Testung der deklarativen Gedächtnisinhalte (PAL) und anschließend wurde die Enkodierungsaufgaben (Picture Encoding) geprüft. Zum Schluss erfolgte die Wiederholung des prozeduralen Finger-Tapping. Gegen 08:30 Uhr war die Experimentnacht beendet.

## 2.4 Datenerhebung

### 2.4.1 Versuchsaufbau

Über Kabelverbindungen wurden alle abgeleiteten Signale vom „Schlafraum“ in einen vorgeschalteten Überwachungsraum geleitet, in welchem sich die entsprechenden Geräte zur Signalverarbeitung sowie ein wissenschaftlicher Mitarbeiter zur Überwachung der Schlafstadien und Steuerung der Stimulation befanden (siehe Abbildung 7). Die Applikation des akustischen Signals erfolgte binaural über In-Ear-Kopfhörer (MDR-EX 35, Sony Deutschland, Berlin).

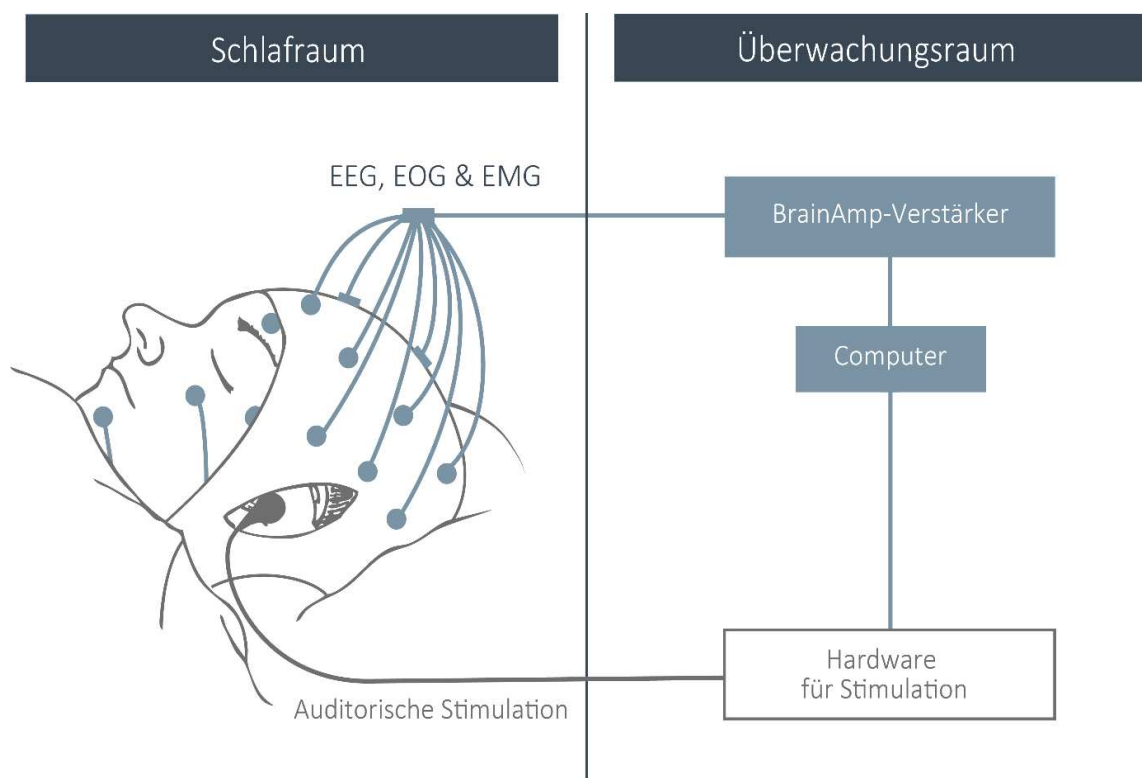


Abbildung 7: Versuchsaufbau

Die Signale von EEG, EMG und EOG werden über Kabelverbindungen vom Schlafraum an den Computer im Überwachungsraum übertragen. Über die unten genannte Software werden die Signale registriert, verarbeitet und gespeichert (Abbildung erstellt durch H.-V. V. Ngo-Dehning).

Über Ag/AgCl-Ringelektroden erfolgte die kontinuierliche polysomnographische Ableitung entsprechend dem internationalen 10-20-System an F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz und P4 über einen BrainAmp-Verstärker (Brain Products,

München, Deutschland). Die Ground-Elektrode wurde an der Stirn und zwei gekoppelte Referenzelektroden an den beiden Mastoiden befestigt. Zur Detektion der SOs wurde das Signal über die Afz Elektrode und einem weiteren Aufnahmesystem, welches sich aus einem D360-Verstärker (Digitimer, Hertfordshire, UK) und einer digitalen Schnittstelle Power 1401mk-II (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) zusammensetzt, abgeleitet und in der Spike2 Software (CED, UK) verarbeitet. Die dadurch gewonnenen Informationen konnten nun verwendet werden, um die Stimulation zu kontrollieren (vgl. Ngo et al., 2013). Des Weiteren wurden 6 Elektroden zur Ableitung der vertikalen und horizontalen Elektroofokulografie, sowie der Elektromyografie angebracht. Um zu gewährleisten, dass bei der EEG-Ableitung eine hohe Signalqualität erreicht wird, muss während der gesamten Nacht eine ausreichend stabile Verbindung zwischen den Elektroden und der Kopfhaut bestehen. Hierfür wurde die Kopfhaut zunächst mit einem Desinfektionsmittel (Braun Softasept N Farblos) gereinigt. Anschließend wurde die obere Hornschicht der Haut mit einer abrasiven Paste (EVERI abrasive Hautvorbereitungspaste, Spes Medica) entfernt bevor die Elektroden mit einem leitenden Elektodengel (Abralyt HiCl Abrasive Electrolyte Gel, Easycap) und Klebeband (Leukosilk Rollenpflaster) fixiert wurden. Hierdurch wurden die Impedanzen unter 5 k $\Omega$  gehalten. Mit der Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products, München, Deutschland) wurden die elektrischen Signale eingelesen, mit 500 Hz gesampled und zur späteren Auswertung auf der Festplatte des Versuchscomputers gespeichert.

#### 2.4.2 Detektionsalgorithmus & Stimulationsprotokolle

Um eine möglichst akkurate Echtzeit-Antwort auf detektierte SOs zu gewährleisten, lief ein selbsterstelltes Skript, welches unter der Spike2-Software (Version 7, Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, UK) lief und in Verbindung mit dem Ausgabesequenzler von Power 1401 stand. Sobald das EEG-Signal einen standardmäßig, vorbestimmten adaptiven Schwellenwert von -80  $\mu$ V unterschritt, wurde das akustische Signal ausgelöst und über die In-Ear-Kopfhörer des Probanden übertragen. Alle 0,5 s wurde der Schwellenwert auf die geringste (bzw. am stärksten negative) EEG-Amplitude der vorangegangenen 5

s verschoben – vorausgesetzt, der negative Grenzwert von  $-80 \mu\text{V}$  wurde überschritten. Dieser Algorithmus bietet eine zuverlässige Möglichkeit, kontinuierlich SOs mit ansteigenden und fallenden Amplituden zu detektieren. Um ein Maximum der darauffolgenden positiven Halbwelle zu erreichen, wurde nach einer für jeden Probanden individuell bestimmten Verzögerung stimuliert (Verzögerung 1: Mittel aller Probanden  $583.24 \pm 26.50 \text{ ms SEM}$ ). Die zweite Stimulation erfolgte ebenfalls durch einen Klick-Stimulus, welcher ebenfalls nach einer individuellen Verzögerung (Verzögerung 2: Mittel aller Probanden  $1'091.47 \pm 21.06 \text{ ms SEM}$ ) auf die erste Stimulation folgte, so dass sie mit dem induzierten Maximum der ersten Stimulation übereinstimmte. Anschließend erfolgte eine Detektionspause von 2,5 Sekunden (siehe Abbildung 8). Die Verzögerung des zweiten auditorischen Stimulus richtet sich nach der evozierten Antwort, welche für jeden Probanden in der Eingewöhnungsnacht individuell ermittelt wurde.

Zur Bestimmung der individuellen Verzögerung zwischen detektierter negativer und darauffolgender positiver Halbwelle, wurden jeweils die EEG-Daten der ersten SWS-Phase aus der Eingewöhnungsnacht ausgewertet, in der nicht stimuliert wurde. Sowohl bei Stimulationsnächten als auch bei nicht-Stimulationsnächten wurden die exakten Zeitpunkte aller stimulierten SOs, bzw. potenziell stimulierbaren SOs, anhand der Zeitachse in beiden EEG-Aufzeichnungen für weiterführende Analysen markiert. Obwohl streng darauf geachtet wurde, dass die Stimulation unterbrochen wird, sobald es im EEG oder Polysomnographie zu Anzeichen von REM-Schlaf, Bewegungsartefakte etc. kam, berichteten 3 Probanden Geräusche wahrgenommen zu haben.

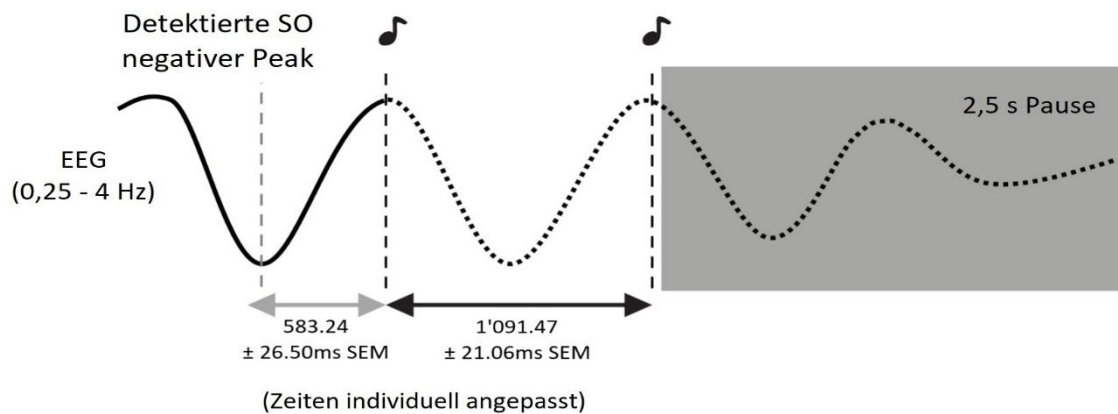


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Stimulationsprotokolls

Nach Detektion des negativen Peaks einer SO wurde der erste und zweite Klick jeweils nach einem für jeden Probanden individuellen Zeitintervall (Zeitintervall 1: „583.24 ± 26.50 ms SEM“, Zeitintervall 2: „1'091.47 ± 21.06 ms SEM“) abgespielt. Anschließend erfolgte eine Detektionspause von 2.5 Sekunden (Abbildung aus Schneider et al., 2020).

Die Klick-Applikation erfolgte, wie oben bereits erwähnt über In-Ear-Kopfhörer, wobei als akustisches Signal ein 1/f-Rauschen (sog. Rosa Rauschen) verwendet wurde, welches 50 ms andauerte. Die Lautstärke wurde bei jedem Probanden individuell in der Probenacht ermittelt (Mean 54.53 ± 1.17 dB), hierzu wurde die Lautstärke so lange in 3 dB Schritten erhöht, bis eine messbare Reaktion reproduziert werden konnte, ohne dass es zu einer Veränderung des Schlafstadiums kam. Wurden von der Software potenzielle SOs in der EEG-Aufzeichnung des Probanden detektiert, so wurden sie über eine Markierung auf der Zeitachse vermerkt, um diese mit der Stimulationsnacht zu vergleichen und Rückschlüsse über das physiologische Auftreten der SOs des Probanden treffen zu können. In der Kontrollnacht wurde nach demselben Schema wie bei der Experimentnacht mit der Stimulation vorgegangen.

## 2.4.3 Kognitive Verhaltenstests

### 2.4.3.1 Wortpaar-Lernen (Paired Associate Learning, PAL)

Um die deklarative Gedächtniskonsolidierung der Probanden zu beurteilen, wurden den Probanden Wortpaare in pseudorandomisierter Abfolge präsentiert

(Plihal & Born, 1997; Marshall et al., 2004; Ngo et al., 2013). Ziel der Aufgabe war es, die Wortpaare nach einmaliger visueller Darbietung möglichst gut auswendig zu lernen, um diese bei einer späteren Abfrage wiederzugeben.

Dafür sollten die Probanden in jeder Experimentalnacht vor dem Schlafengehen 80 Wortpaare lernen. Die Listen enthielten deutsche Substantive, die in einem ähnlichen begrifflichen Wortkontext standen (z. B.: Vulkan – Explosion, Tier – Frosch) und auf einem Bildschirmmonitor präsentiert wurden. Jedes Wortpaar wurde für 4 Sekunden angezeigt, gefolgt von einem Interstimulus-Intervall von einer Sekunde.

Die erste Abfrage erfolgte in erneuter pseudorandomisierter Reihenfolge unmittelbar nach dem Lernen. Dafür wurden den Probanden das (erste) Signalwort auf dem Monitor für einen unbestimmten Zeitraum präsentiert, worauf diese mit dem (zweiten) Zielwort antworten mussten (Cued Recall). Nachdem vom Probanden eine Lösung genannt wurde, unabhängig ob richtig oder falsch, erschien das richtige Zielwort für zwei Sekunden mit dem dazugehörigen Signalwort auf dem Bildschirm, daraufhin folgte das nächste Wortpaar.

Die zweite Abfrage erfolgte am nächsten Morgen ungefähr 30 Minuten nachdem die Probanden geweckt wurden. Die Bedingungen der Abfrage waren ähnlich der Ersten, jedoch erneut mit pseudorandomisierter Reihenfolge und ohne Feedback. Nach Nennung einer Lösung erschien somit direkt das Interstimulus-Intervall für eine Sekunde, bevor das nächste Signalwort angezeigt wurde.

Über die Differenz zwischen den korrekt wiedergegebenen Wörtern der morgendlichen und der abendlichen Abfrage konnte der Konsolidierungsprozess beurteilt werden.

#### *2.4.3.2 Finger-Tapping*

Bei diesem Test wurden die Probanden aufgefordert, eine fünfstellige Zahlenkombination (z. B. 4-3-2-1-4) mit der nicht-dominanten Hand in einem vorgegebenen Zeitraum von 30 Sekunden möglichst oft fehlerfrei abzutippen. Hierfür sollte ein z. B. rechtshändiger Proband vier Finger (der Daumen wurde

bei beiden Händen vernachlässigt) seiner nicht-dominanten linken Hand auf die Ziffern 1-4 auf einer Tastatur legen. Der Proband durchlief insgesamt 12 Zyklen á 30 Sekunden. Nach jedem Zyklus wurde dem Probanden durch Feedback gezeigt, wie oft er die Zahlenabfolge insgesamt und wie oft er sie korrekt getippt hat. Nach einer 30-sekündigen Pause folgte der nächste Zyklus. Am nächsten Morgen wurden die Probanden erneut dazu aufgefordert die zuvor erlernte Zahlenkombination abzutippen, dieses Mal jedoch nur in drei Zyklen. Als Maß für die prozedurale Performanz wurden die mittlere Anzahl vollständiger Sequenzen sowie die mittlere Anzahl korrekter Sequenzen der letzten drei Zyklen am Vorabend und der drei Zyklen von der morgendlichen Sitzung verglichen (Walker et al., 2002).

#### 2.4.3.3 *Bildererkennung (Picture-Encoding)*

Dieser Test erfolgte ausschließlich morgens nach der Kontroll- bzw. Stimulationsnacht. Den Probanden wurden über den Computer insgesamt 50 Fotos von Landschaften oder Häusern für jeweils 2,5 s präsentiert. Um die Enkodierung zu fördern, sollten die Probanden nach Ablauf der Darbietungszeit jedes Stimulus über die Tastatur entscheiden, ob es sich bei dem jeweiligen Bild um ein Wohnhaus oder eine tropische Landschaft handelt. Die Reihenfolge der Fotos wurde randomisiert und mit einem Interstimulus-Intervall von 0,6 – 1,4 s präsentiert. Um die weitere geistige Auseinandersetzung mit den dargebotenen Bildern zu verhindern, folgte eine 5-minütige Digit-Span-Aufgabe nach der Enkodierungsphase. Um anschließend die Enkodierung beurteilen zu können, wurden den Probanden nun insgesamt 100 Fotos präsentiert, von denen 50 die bereits bekannten Fotos waren. Die Aufgabe der Probanden bestand darin zu entscheiden, ob das angezeigte Foto bereits gesehen wurde oder nicht. Hierfür erfolgte über die Tastatur die Einteilung in „ja“, „vielleicht ja“, „vielleicht nein“ oder „nein“. Für die Auswertung wurden die Antworten „ja“ und „vielleicht ja“ als auch „nein“ und „vielleicht nein“ jeweils in „ja gesamt“ und „nein gesamt“ zusammengefasst. Anschließend wurde die Wiedererkennungspersormance ( $d'$ ) über die „Signal Detection Theorie“ berechnet. Hierfür wurde von der

Rate der alten (bzw. bekannten) Bilder, welche richtigerweise als „alt“ klassifiziert wurden (Hits) die Rate an neuen Bildern, welche fälschlicherweise als „alt“ (False Alarm) klassifiziert wurden, abgezogen (Van Der Werf et al., 2009).

#### 2.4.4 Kontrolltests (PVT, Digit Span, SSS, SF-A)

##### 2.4.4.1 *Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)*

Dieser Test diente als Aufmerksamkeitstest zur Beurteilung der psychomotorischen Vigilanz (Wilkinson & Houghton, 1982). Hierfür saß der Proband vor einem schwarzen Bildschirm, auf dem eine LED-Siebensegmentanzeige dargestellt wurde. Diese fing in einem zufällig festgelegtem Zeitintervall (2 – 10 Sekunden) an im Millisekunden-Takt aufsteigend zu zählen. Sobald dies geschah, sollten die Probanden durch Betätigen der Leertaste auf der Tastatur den Vorgang stoppen. Die Zeit vom Aufleuchten der Zahl bis zum Stoppen des Vorgangs wurde gespeichert, wobei die als erste gemessene Zeit als Adaptation zählt und bei keinem Probanden gewertet wurde.

##### 2.4.4.2 *Digit Span*

Der Digit Span Test untersucht die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses und besteht aus zwei Untertests - dem Digit Span vorwärts und dem Digit Span rückwärts (Baddeley, 1992). Im Digit Span vorwärts wurden die Probanden aufgefordert drei bis neun vorgesprochene Ziffern in vorgegebener Reihenfolge zu wiederholen. War die Wiedergabe des Probanden fehlerfrei, wurde mit der nächsten Zeile fortgefahren, welche um eine Ziffer länger war als die Zeile davor. Im Digit Span rückwärts musste der Proband die vorgesprochene Zeile in umgekehrter Reihenfolge wiederholen, wobei mit zwei Ziffern begonnen wurde. Sollte die Wiedergabe des Probanden beim Digit Span vorwärts als auch bei dem Digit Span rückwärts jedoch falsch gewesen sein, wurde auf eine zweite, gleichlange Zeile zurückgegriffen. Konnte der Proband die zweite Zeile korrekt

wiedergeben, wurde mit der nächst längeren ersten Zahlenreihe fortgefahren. Sollte die zweite Wiedergabe ebenfalls fehlerhaft sein, wurde der Test beendet. Für jede erste fehlerfrei genannte Reihe erhielt der Teilnehmer zwei Punkte, für die korrekte Wiedergabe des zweiten Versuchs derselben Länge einen Punkt.

#### *2.4.4.3 Stanford Sleepiness Scale (SSS)*

Abends vor dem Schlafengehen und morgens nach dem Wecken wurde den Probanden die Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) vorgelegt, um ihre subjektive Müdigkeit zu beurteilen und einen Vergleich über die Nacht sowie zwischen den beiden Experimentnächten zu ermöglichen (Hoddes et al., 1972). Hierfür wurde den Probanden eine Skala vorgelegt, welche acht Aussagen mit einem jeweiligen Punktwert von 1 (= „Ich fühle mich aktiv, lebhaft, aufmerksam oder sehr wach.“) bis 8 (= „Ich schlafe.“) umfasst.

#### *2.4.4.4 Schlaffragebogen A (SF-A)*

Der Schlaffragebogen-A stellt ein Selbstbeurteilungsverfahren für den Probanden dar (Görtelmeyer, 1986). Hierdurch konnten nach dem Aufstehen verschiedene Kriterien wie die Länge der Einschlafzeit, Anzahl und Dauer nächtlicher Wachperioden, Schlafqualität und die Befindlichkeit aus der Sicht der Probanden erfasst werden. Die Auswertung erfolgte in zwei übergeordneten Kategorien: „Schlafqualität“ (SQ) und „Gefühl des Erholtseins nach dem Schlafen“ (GES).

## 2.5 Datenanalyse

### 2.5.1 Vorverarbeitung und Schlaf-Scoring

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm MatLab (Version R2016b, MathWorks, USA) sowie der Fieldtrip-Toolbox (MathWorks, USA). Um die aufgezeichneten Daten adäquat beurteilen zu können, wurden die Daten aus EEG und EOG jeweils mit einem Bandpassfilter von 0,3 bis 30 Hz und die EMG-Daten mit einem Hochpassfilter von 5 Hz versehen. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Schlafstadien in 30-s Fenstern nach den internationalen AASM-Regeln (Rechtschaffen & Kales, 1968). Hierfür wurde das Programm „SchlafAus“ (Steffen Gais, 2005) benutzt. Zur Bestimmung des jeweiligen Schlafstadiums wurde die Gesamtschlafzeit (TST – Total Sleep Time) auf die verschiedenen Schlafstadien (Wach, Non-REM (S1, S2, SWS (= S3, S4)), REM-Schlaf, sowie Arousals (Bewegungsartefakte) aufgeteilt. Hierdurch konnte der prozentuale Anteil jedes Schlafstadiums in Relation zur Gesamtschlafzeit angegeben werden.

### 2.5.2 Evozierte Potenziale

Zur Berechnung der stimulationsbezogenen evozierten Potenziale wurden im EEG im SWS die SOs mit dazugehörigen auditorischen Antworten in Zeitfenstern von 5 s mit einem 2 s Pre-Stimulus-Offset in Bezug auf den ersten Stimulus betrachtet und segmentiert. Für jeden Stimulationszeitpunkt erhält man dadurch einen Kurvenverlauf als Reaktionen auf den dargebotenen Stimulus. Werden die Kurvenverläufe des gesamten Stimulationszeitraumes anschließend gemittelt, erhält man das durchschnittliche evozierte Potenzial.

Zur Beurteilung der evozierten Antwort im Spindelband wurde eine zusätzliche Bandpassfilterung zwischen 12 und 15 Hz sowie eine Basislinienkorrektur zwischen  $-2$  und  $-1,5$  s angewendet. Anschließend berechnet man für jeden Zeitpunkt der Kurve das quadratische Mittel. Hierfür legt man ein 200 ms-Fenster über den Kurvenverlauf des gefilterten EEGs. Alle in diesem Fenster enthaltenden Werte werden quadriert, aufsummiert und durch die Anzahl der Werte geteilt und anschließend die Wurzel berechnet. Dadurch ist es möglich,

den zeitlichen Verlauf der Spindelaktivität zu extrahieren. Zur Bestimmung der Refraktärität ermittelten wir das Verhältnis des größten Peaks im RMS-Signal der schnellen Spindel zwischen 0,5 und 1,5 s nach jedem Stimulus zu einem Basiswert, der zwischen -0,5 und 0,5 s um den ersten auditorischen Stimulus erfasst wurde. Um eine mögliche Auswirkung der Stimulation auf die Refraktärität der Spindel zu beurteilen, berechneten wir zudem den Unterschied der gemittelten Spindelaktivität über das quadratische Mittel, gemessen an einem prä-Stimulus Intervall zwischen -2 und -1,5 s sowie an einem späten post-Stimulus Intervall zwischen 2,5 und 3 s, in Bezug auf den ersten auditorischen Stimulus.

### 2.5.3 Statistische Auswertung

Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  SEM dargestellt. Die statistischen Analysen basierten im Allgemeinen auf Student's t-Tests mit gepaarten Stichproben oder Varianzanalysen mit Messwiederholung (ANOVA, engl. Analyses of Variance). Zusätzlich wurden der Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung der Normalverteilung der Daten sowie der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als nicht-parametrische Alternative bei Abweichungen von der Normalverteilung eingesetzt. Als Innersubjekt-Faktor wurde „Stimulationsbedingung“ (Stimulation vs. Sham (Kontrollbedingung)) und „SO-Tal oder Spindelspitze“ (erste und zweite evozierte Reaktion) ausgewählt. Falls notwendig wurde zur Korrektur der Freiheitsgrade die Greenhouse-Geisser-Methode angewendet. Die Signifikanzschwelle wurde auf einen p-Wert  $< 0,05$  festgelegt. Bei fehlenden Einzeldatenwerten aufgrund technischer Fehler ( $n = 1$  in PVT) oder Probanden unter Weglassung von Fragebogenitems ( $n = 2$  in SQ) wurden die jeweiligen Personen von entsprechenden Analysen ausgeschlossen.

## 3 Ergebnisse

Die im folgenden Kapitel dargestellten Ergebnisse wurde bereits 2020 publiziert:

Schneider, J., Lewis, P.A., Koester, D., Born, J. & Ngo, H.V. (2020). Susceptibility to auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations changes with age. *Sleep*, 43(12):zsaa111. [https://doi: 10.1093/sleep/zsaa111](https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa111)

### 3.1 Auswirkung der Stimulation auf die Gedächtnisleistung

„Durch Stimulation kam es nicht zu einer verbesserten Gedächtnisleistung. Während Probanden unter Stimulationsbedingung vor dem Schlafengehen  $31.18 \pm 3.06$  Wortpaare korrekt angaben, waren dies am Morgen  $36.47 \pm 3.35$  Wortpaare. Daraus ergibt sich ein absoluter Zuwachs von  $5.29 \pm 1.55$  Wortpaaren, was einem relativen Anstieg um  $18.68 \pm 6.22$  % ergibt. In der Kontrollnacht ohne Stimulation betrug die korrekt angegebenen Wortpaare abends  $28.94 \pm 3.22$  und in der morgendlichen Abfrage  $37.29 \pm 3.31$ , was einem absoluten Zuwachs von  $8.35 \pm 1.21$ , sowie einem relativen Zuwachs von  $39.48 \pm 8.76$  % Wortpaaren entspricht (siehe Abbildung 9). Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Verschlechterung unter Stimulation im Vergleich zur Kontrollnacht ( $W = 34$ ,  $p = 0.045$ ). Hervorzuheben ist hier, dass unter beiden Bedingungen eine Verbesserung der Gedächtnisleistung bei der morgendlichen Abfrage im Vergleich zur abendlichen Abfrage zu verzeichnen ist, was am ehesten durch einen generellen Konsolidierungseffekt zu erklären ist, welcher durch die erneute Darbietung der korrekten Wortpaar-Kombination bei der abendlichen Abfrage zustande kam“ (Schneider et al., 2020).



Abbildung 9: Relative Retention der Wortpaar-Aufgabe

Mittelwert ( $\pm$  SEM) der relativen Retention in der Wortpaar-Aufgabe (d.h. erinnerte Wortpaare am Morgen minus der Wortpaare am Abend) unter Stimulationsbedingung (Rot) und Kontrollbedingung (Schwarz) (Abbildung aus Schneider et al., 2020).

„Des Weiteren hatte die Stimulation eine negative Auswirkung auf das Fingertapping, wodurch das prozedurale Gedächtnis beurteilt werden sollte (siehe Tabelle 2). So betrug die Anzahl korrekt eingegebener Reihenfolgen in der Stimulationsnacht vor dem Schlafen  $15.08 \pm 0.93$  und morgens  $14.78 \pm 1.15$ , was eine Differenz von  $-0.29 \pm 0.56$  ergibt. Unter Kontrollbedingung hingegen betrug die Anzahl korrekt eingegebener Reihenfolgen abends  $15.18 \pm 0.98$ , während diese am Morgen bei  $15.51 \pm 1.38$  lag, was eine Differenz von  $0.33 \pm 0.62$  entspricht (siehe Abbildung 10). Die Differenzen sind somit nicht signifikant ( $t(16) = -1.01, p = 0.328$ )“ (Schneider et al., 2020).

Tabelle 2: Ergebnisse der Finger-Tapping Aufgabe.

Dargestellt sind Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der Anzahl richtig getippter Finger-Tapping Sequenzen.

FT	Stim	Sham	$p$ -Wert
	Mean $\pm$ SEM	Mean $\pm$ SEM	
Abends	15.08 $\pm$ 0.93	15.18 $\pm$ 0.98	0.889
Morgens	14.78 $\pm$ 1.15	15.51 $\pm$ 1.38	0.400
Differenz	-0.29 $\pm$ 0.56	0.33 $\pm$ 0.62	0.328

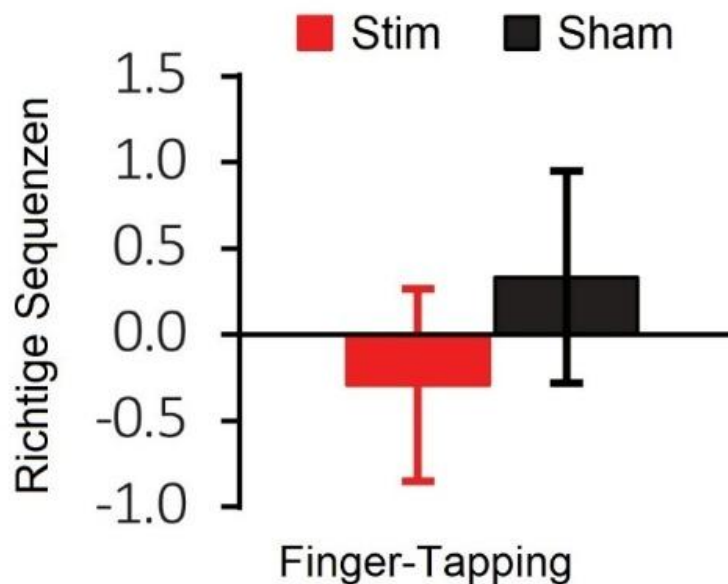


Abbildung 10: Differenz der Finger-Tapping Aufgabe

Mittelwert ( $\pm$  SEM) der Differenz in der Finger-Tapping Aufgabe (d.h. Änderung der Anzahl richtig getippter Sequenzen morgens zu abends) unter Stimulationsbedingung (Rot) und Kontrollbedingung (Schwarz) (Abbildung aus Schneider et al., 2020).

„Schlussendlich konnte durch Stimulation auch bei dem Wiedererkennungsgedächtnis keine verbesserte Gedächtnisleistung verzeichnet werden. So betrug die Auswertung unter Stimulationsbedingung  $d' = 2.04 \pm 0.19$ , während diese für die Kontrollbedingung  $d' = 1.85 \pm 0.17$  betrug. In der statistischen Auswertung ergibt sich hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied

zwischen beiden Bedingungen ( $t(16) = 1.62, p = 0.125$ )“ (Schneider et al., 2020) (siehe Abbildung 11).

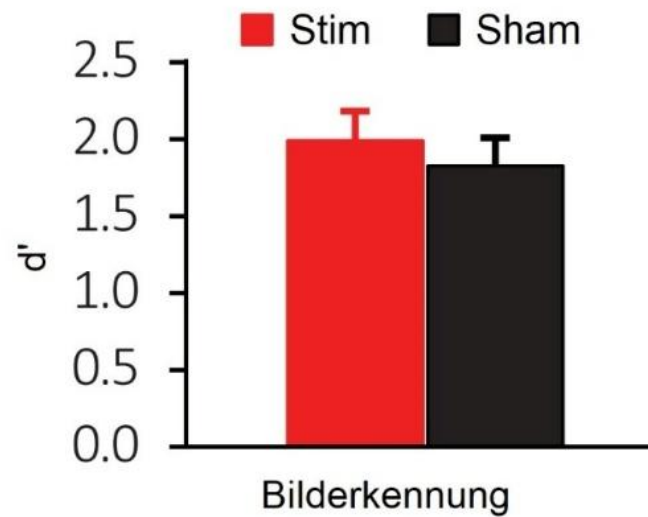


Abbildung 11: Wiedererkennungsrates in der Picture-Encoding-Aufgabe

Mittelwert ( $\pm$  SEM) der Wiedererkennungsrates in der Picture-Encoding-Aufgabe, d.h. Änderung der Anzahl richtig wieder erkannter Bilder unter Stimulationsbedingung (Rot) und Kontrollbedingung (Schwarz) (Abbildung aus Schneider et al., 2020).

## 3.2 Evozierte Potentiale

Um die elektrophysiologische Auswirkung der Stimulation auf die evozierten Potenziale sowie die Spindelaktivität besser auswerten zu können, bedienten wir uns für die Auswertung an einem bereits existierenden EEG-Datensatz aus der zuvor erwähnten Studie mit jungen Erwachsenen von Ngo et al. (2013). Hierdurch lässt sich der Effekt der Stimulation zwischen den zwei Altersgruppen direkt miteinander vergleichen.

„Nach dem die evozierten Potenziale der Probanden fortgeschrittenen Alters um den ersten auditorischen Stimulus gemittelt wurden, wird deutlich, dass durch Stimulation der SO-Zyklus um zwei Wiederholungen prolongiert wird. Eine ähnliche Reaktion ist bei jüngeren Probanden messbar, mit dem Unterscheid, dass die Stärke der Reaktion (sprich die Amplitude) bei jüngeren Probanden in etwa der Größe von endogenen SO entspricht (siehe Abbildung 12). Um diese Beobachtung zu quantifizieren, wurde zunächst der Unterscheid zwischen endogener und evozierter SO-Amplitude bezogen auf den ersten und zweiten akustischen Stimulus unter Stimulationsbedingung in beiden Altersgruppen bestimmt und anschließend miteinander verglichen. Hierdurch wird ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Signalantwort zwischen beiden Altersgruppen deutlich ( $F(1,26) = 5.91, p = 0.022$ ). Eine Nachuntersuchung für beide Altersgruppen zeigte bei den jüngeren Probanden keinen Unterschied der Amplituden zwischen der endogenen und evozierten SO-Amplitude ( $F(1,10) < 0.747, p > 0.408$ ). Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei der älteren Probandengruppe eine um ca. 50% kleinere Amplitude der evozierten SO im Vergleich zu der endogenen SO-Amplitude ( $F(1,16) < 62.01, p < 0.001$ ). Dieses Muster der verminderten Signalantwort bei älteren, jedoch nicht bei jüngeren Probanden, deutet auf eine unterschiedliche Empfänglichkeit für auditorische Stimulation bei älteren Probanden hin“ (Schneider et al., 2020).

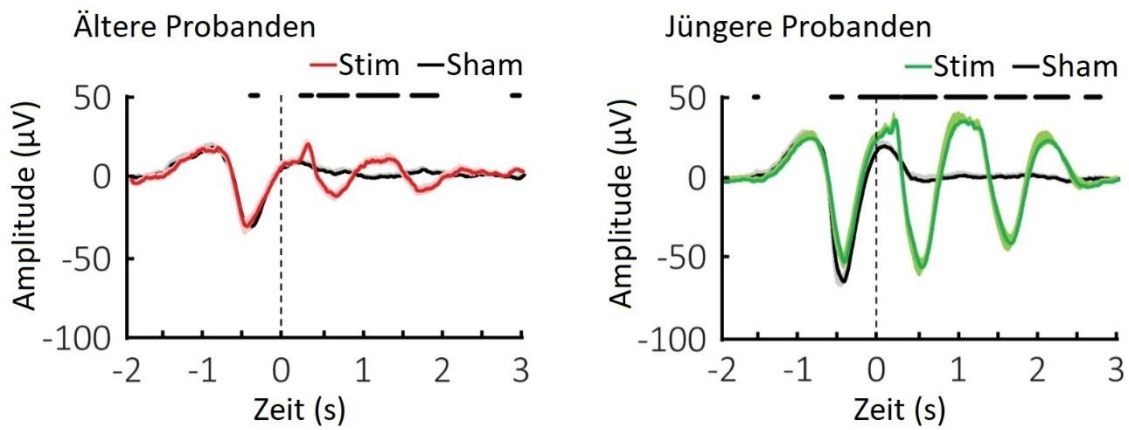


Abbildung 12: Gemittelttes EEG-Signal der SO

Gemittelttes EEG-Signal der SO Mittelwerte ( $\pm$  SEM) des EEGs bei älteren (links) und jüngeren (rechts) Probanden während Stimulation (rot) und unter Kontrollbedingung (schwarz) abgeleitet über Cz. Die gestrichelte vertikale Linie markiert jeweils den ersten abgegebenen Stimulus als Zeitpunkt „Null“, der zweite Stimulus erfolgt bei ca. einer Sekunde (individuell angepasst). Es zeigt sich eine verminderte Reaktion der ersten induzierten SO bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden, während die Reaktion auf den zweiten Stimulus bei älteren Probanden im Vergleich auf den ersten Stimulus um ca. die Hälfte vermindert ist. Die horizontale dick unterlegte Linie markiert Zeitpunkte mit signifikantem Unterschied zwischen den Konditionen (Abbildung aus Schneider et al., 2020).

### 3.3 Spindelaktivität

„Da die Spindelaktivität bekanntermaßen auf die Depolarisation der SO fällt, betrachteten wir als nächstes die Auswirkung der Stimulation auf das Spindelband. Hierfür wurde das EEG im 12-15 Hz Bereich gefiltert und die Spindelaktivität aus der Wurzel des quadratischen Mittels (RMS – Root Mean Square) isoliert. Betrachtet in einem 5 s-Fenster, mit dem ersten Stimulus als Zeitpunkt „0“, wurden alle Werte über den Stimulationszeitraum gemittelt. Hierdurch wird deutlich, dass es durch Stimulation zu einem Anstieg der gemessenen Spindelaktivität kommt, welche zeitlich auf die Depolarisation der evozierten SO fällt. Ein ähnliches Verhalten konnte bereits in der oben genannten Studie von Ngo et al. (2013) beschrieben werden. Allerdings verhält es sich bei der evozierten Spindelaktivität ähnlich zu den evozierten SO-Potenzialen, hier zeigt sich bei älteren Probanden eine generell geringere Antwort auf die Stimulation als bei jüngeren Probanden (siehe Abbildung 13). Durch diese Auswertung wird ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen (Haupteffekt „Altersgruppe“ mit  $F(1,26) = 4.46$ ,  $p = 0.044$ ) deutlich“ (Schneider et al., 2020).

„Betrachtet man als nächstes die unterschiedlichen Stärken der endogenen Spindelaktivität zum Zeitpunkt des ersten Stimulus mit der darauf induzierten Spindelaktivität wird deutlich, dass sich die induzierte Spindelaktivität bei älteren Probanden nicht wesentlich von der Stärke der endogenen Spindelaktivität unterscheidet ( $F(1,16) = 0.017$ ,  $p = 0.899$ ). Bei jüngeren Probanden hingegen zeigt sich die induzierte Spindelantwort fast doppelt so stark wie die endogene Reaktion ( $F(1,10) = 6.87$ ,  $p = 0.026$ )“ (Schneider et al., 2020) (siehe Abbildung 13).

„Bei der Spindelantwort auf den zweiten Stimulus verhält es sich bei beiden Probandengruppen ähnlich; ein Anstieg der Spindelaktivität lässt sich nicht messen. Betrachtet man hingegen die Refraktärität nach der Spindelaktivität, welche bei beiden Probandengruppen ausgeprägt ist, zeigt der Kurvenverlauf der Abbildung 13, dass dieser Effekt bei älteren Probanden zum einen auch unter

der Kontrollbedingung ausgeprägt ist und zum anderen ebenfalls länger anhält als bei jüngeren Probanden“ (Schneider et al., 2020).

„Hierdurch wurde deutlich, dass es bei älteren Probanden zu einer signifikanten Abnahme der Spindelaktivität sowohl unter Stimulations- ( $F(1,16) = 7.81, p = 0.013$ ) als auch unter Kontrollbedingung kommt ( $F(1,16) = 13.96, p = 0.002$ ). Bei jüngeren Probanden lässt sich diese Abnahme hingegen nicht beobachten (Stim:  $F(1,10) = 2.64, p = 0.135$ , Sham:  $F(1,10) = 1.25, p = 0.291$ ). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass ältere Probanden eine deutlich geringere Antwort auf auditorische Stimulation als jüngere Probanden zeigen. Des Weiteren lässt sich durch die ausgeprägtere Refraktärität rückschließend vermuten, dass es bei älteren Probanden zu einer Veränderung des thalamokortikalen Systems kommt, welche für die Spindelexpression verantwortlich ist“ (Schneider et al., 2020).

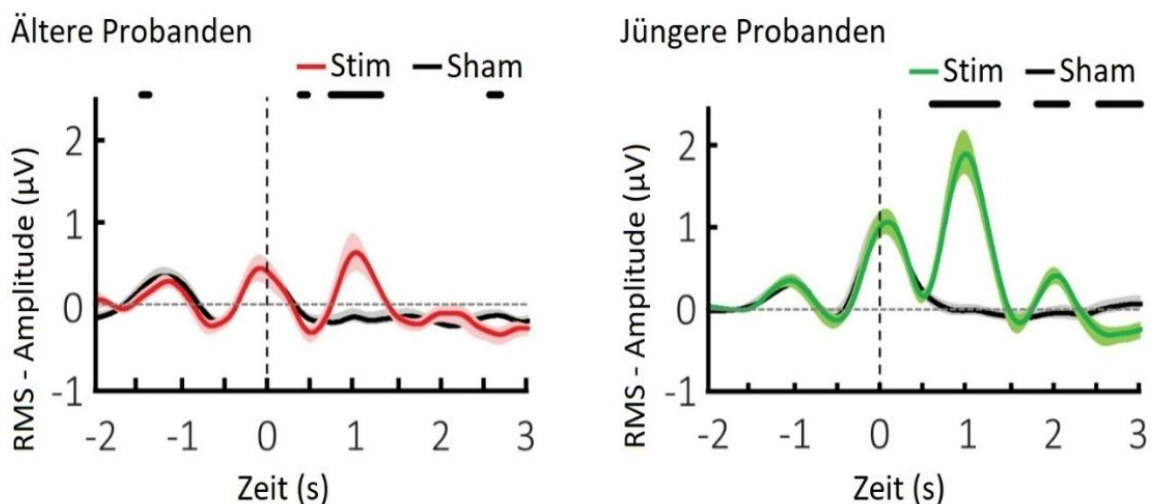


Abbildung 13: Gemitteltetes Spindelsignal

Bandpass-gefiltertes Spindelsignal berechnet aus dem quadratischen Mittel ( $\pm$  SEM) bei älteren (links) und jüngeren (rechts) Probanden während Stimulation (rot) und unter Kontrollbedingung (schwarz) abgeleitet über Cz. Die gestrichelte vertikale Linie markiert jeweils den ersten abgegebenen Stimulus als Zeitpunkt „Null“, der zweite Stimulus erfolgt bei ca. einer Sekunde (individuell angepasst). Die horizontale dick unterlegte Linie markiert Zeitpunkte mit signifikantem Unterschied zwischen den Konditionen. Bei den älteren Probanden zeigt sich nach dem ersten Stimulus nur eine geringe Zunahme der Spindelaktivität mit anschließend ausgeprägter Refraktärität bei Stim-/ und Sham-Bedingung, während die Spindelaktivität bei jüngeren Probanden deutlich zunimmt mit anschließend geringerer Refraktärität. Eine Zunahme der Spindelaktivität auf den zweiten Stimulus lässt sich bei keiner der Gruppen beobachten (Abbildung aus Schneider et al., 2020).

### 3.4 Schlafarchitektur

„Die Auswertung beider Experimentalnächte zeigt, dass es durch Stimulation zu keiner signifikanten Veränderung der Schlafarchitektur während der Zeit der Stimulation ( $p \geq 0.193$ ) als auch auf die gesamte Nacht bezogen ( $p \geq 0.266$ ) kommt. Zur besseren Auswertung der einzelnen Schlafphasen betrachten wir diese zum einen während der Dauer der Stimulation (bzw. des potenziellen Stimulationszeitraumes der Kontrollnacht) und zum anderen bezogen auf die Dauer der gesamten Nacht. Während in der Stimulationsnacht die gesamte Schlafzeit (TST)  $449.32 \pm 10.05$  min betrug, lag diese in der Kontrollnacht bei  $443.85 \pm 13.56$  min ( $t(16) = 0.55$ ,  $p = 0.588$ ). Die Einschlafzeit in der Stimulationsnacht betrug  $10.91 \pm 2.31$  min während hierfür in der Kontrollnacht  $11.26 \pm 2.13$  min benötigt wurden, woraus sich kein signifikanter Unterschied ergibt ( $t(16) = -0.17$ ,  $p = 0.865$ ). Des Weiteren zeigte sich durch die auditorische Stimulation über beide Experimentalnächte hinweg kein signifikanter Unterschied bezüglich des Arousal-Index ( $t(16) = -1.27$ ,  $p = 0.216$ ). Die genauere Aufteilung der einzelnen Schlafstadien beider Experimentalnächte kann in Tabelle 3 eingesehen werden“ (Schneider et al., 2020).

Tabelle 3: Verteilung der Schlafphasen

TST: total sleep time; S1: Schlafstadium 1; S2: Schlafstadium 2; SWS: Slow Wave Sleep; REM: Rapid Eye Movement. Dargestellt sind Mittelwerte ( $\pm$  SEM).

	<b>Stim</b>	<b>Sham</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>Mean <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SEM</b>	
<b>TST (min)</b>	449.32 $\pm$ 10.05	443.85 $\pm$ 13.56	0.588
<b>Einschlafzeit (min)</b>	10.91 $\pm$ 2.31	11.26 $\pm$ 2.13	0.867
<b>Stimulationszeitraum</b>			
<b>Wach (%)</b>	9.75 $\pm$ 3.15	11.07 $\pm$ 3.15	0.552
<b>S1 (%)</b>	3.55 $\pm$ 0.59	3.84 $\pm$ 0.60	0.623
<b>S2 (%)</b>	56.95 $\pm$ 3.64	60.57 $\pm$ 3.27	0.242
<b>SWS (%)</b>	13.31 $\pm$ 2.91	11.85 $\pm$ 2.46	0.462
<b>REM (%)</b>	16.25 $\pm$ 1.86	12.48 $\pm$ 2.13	0.193
<b>Arousal Index (%)</b>	7.01 $\pm$ 0.64	8.17 $\pm$ 1.18	0.388
<b>Gesamte Nacht</b>			
<b>Wach (%)</b>	12.07 $\pm$ 2.97	9.83 $\pm$ 1.70	0.423
<b>S1 (%)</b>	5.17 $\pm$ 0.54	5.67 $\pm$ 0.54	0.375
<b>S2 (%)</b>	56.08 $\pm$ 2.89	59.13 $\pm$ 2.10	0.266
<b>SWS (%)</b>	8.17 $\pm$ 1.64	7.38 $\pm$ 1.69	0.508
<b>REM (%)</b>	17.89 $\pm$ 1.52	17.68 $\pm$ 1.94	0.912
<b>Arousal Index (%)</b>	6.64 $\pm$ 0.77	8.22 $\pm$ 0.91	0.216

## 3.5 Kontrolltests

### 3.5.1 SSS

Wie bereits beschrieben, wurde durch die Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) die subjektive Müdigkeit der Probanden morgens und abends bestimmt. „Vergleicht man den Unterschied zwischen der morgendlichen und abendlichen Selbstbeurteilung beider Experimentalnächte, ergibt sich durch Stimulation kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.334$ )“ (Schneider et al., 2020) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Auswertung der Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS).

Dargestellt sind Mittelwerte ( $\pm$  SEM).

<b>SSS</b>	<b>Stim</b>	<b>Sham</b>	<b><i>p</i>-Wert</b>
	<b>Mean <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SEM</b>	
<b>Abends</b>	3.65 $\pm$ 0.35	4.41 $\pm$ 0.34	0.103
<b>Morgens</b>	2.59 $\pm$ 0.24	2.74 $\pm$ 0.26	0.611
<b>Differenz</b>	-1.06 $\pm$ 0.39	-1.68 $\pm$ 0.45	0.334

### 3.5.2 Digit Span

„Die Digit-Span-Aufgabe diente als eine Art „Ablenkungsaufgabe“ nach der Enkodierungsphase der Bilderkennungsaufgabe und erfolgte dementsprechend nur morgens. Die Summe der Punkte ergab sich aus der Anzahl korrekt wiedergegebener Zahlenreihen (siehe Kapitel 2.3.4 – Digit Span). Aus der Summe der erreichten Punkte beider Experimentalnächte ergibt sich kein signifikanter Unterschied durch Stimulation ( $p = 0.460$ )“ (Schneider et al., 2020) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Auswertung Digit Span.

Dargestellt sind Mittelwerte ( $\pm$  SEM).

<b>Digit Span</b>	<b>Stim</b>	<b>Sham</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>Mean <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SEM</b>	
<b>Vorwärts</b>	8.88 $\pm$ 0.49	9.29 $\pm$ 0.45	0.436
<b>Rückwärts</b>	7.35 $\pm$ 0.59	7.53 $\pm$ 0.5	0.704
<b>Insgesamt</b>	16.24 $\pm$ 0.88	16.82 $\pm$ 0.84	0.460

### 3.5.3 PVT

Wie schon beschrieben wurde durch den psychomotorischen Vigilanz-Test die aktuelle Aufmerksamkeit der Probanden gemessen. Der Test wurde an beiden Experimentalnächten unmittelbar vor der Wortpaar-Übung abends und morgens durchgeführt. Die Reaktionszeiten morgens und abends wurden über den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen, hierbei zeigte sich unter Stimulation sowie in der Kontrollnacht keine signifikanten Unterschiede (Stim:  $p=1.0$ , Sham:  $p=0.78$ ) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Auswertung PVT.

Dargestellt sind Mittelwerte ( $\pm$  SEM).

<b>PVT</b>	<b>Abends</b>	<b>Morgens</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Stim</b>	349.05 $\pm$ 9.67	348.14 $\pm$ 11.44	1.00
<b>Sham</b>	347.01 $\pm$ 8.83	350.48 $\pm$ 13.16	0.78

### 3.5.4 SF-A

„Durch die morgendliche Selbstbeurteilung der Probanden durch den Schlafragebogen-A sollte Auskunft zu verschiedenen Kriterien bezüglich „Schlafqualität“ (SQ) und dem „Gefühl des Erholtseins nach dem Schlafen“ (GES) gegeben werden. Weder bei der SQ ( $p = 0.882$ ) noch bei dem GES ( $p = 0.677$ ) zeigen sich signifikante Unterschiede“ (Schneider et al., 2020) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Auswertung SF-A

Tabellarische Auswertung des Schlaffragebogen-A, SQ = Schlafqualität, GES = Gefühl des Erholtseins nach dem Schlafen. Dargestellt sind Mittelwerte ( $\pm$  SEM).

<b>SF-A</b>	<b>Stim</b>	<b>Sham</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>Mean <math>\pm</math> SEM</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SEM</b>	
<b>SQ</b>	3.75 $\pm$ 0.18	3.81 $\pm$ 0.17	0.882
<b>GES</b>	3.73 $\pm$ 0.16	3.68 $\pm$ 0.16	0.677

## 4 Diskussion

Anhand der gesammelten Informationen kann bestätigt werden, dass durch auditorische Stimulation im Non-REM-Schlaf bei Probanden fortgeschrittenen Alters gezielt SOs stimuliert werden können. Jedoch kann hierdurch keine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung erzielt werden. Entgegen der Erwartung kommt es durch Stimulation sogar zu einer Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtnisleistung. Die neurophysiologische Antwort bei älteren Probanden auf Stimulation ist deutlich vermindert und zeigt im Vergleich zu jüngeren Probanden ein unterschiedliches Muster an SOs und Spindelaktivität, was auf eine veränderte Empfänglichkeit für Stimulation im fortgeschrittenen Alter hindeutet. Das EEG der älteren Probanden zeigt eine deutliche Antwort auf auditorische Stimuli, welche in einem geschlossenen System ohne Störungen des Schlafs dargeboten werden. Mögliche Störungen könnten hier z. B. durch die auditorischen Stimuli hervorgerufen werden, welche in einem seichteren Schlaf zum Erwachen der Probanden führen könnten.

Vergleicht man jedoch die Auswirkung der Stimulation zwischen der jüngeren und der älteren Probandengruppe, stellt man fest, dass die Amplitude der evozierten SO bei älteren Probanden im Vergleich zu einer vorausgegangenen endogenen SO etwa halbiert ist, was bei der jüngeren Probandengruppe nicht beobachtet werden konnte (Ngo et al., 2013).

Da das langsame EEG-Muster, insbesondere die negative Halbwelle nach einem auditorischen Stimulus, einer weitreichenden neuronalen Hyperpolarisation (Erhöhung des Ruhemembranpotenzials, welche die Erregbarkeit von Nervenzellen herabsetzt) zugrunde liegt und die Generierung endogener SOs auf dem gleichen Mechanismus basiert (Ngo et al., 2013; Colrain & Campbell, 2007), kann die beobachtete verminderte Antwort auf auditorische Reize unserer älteren Probandengruppe als ein Maß für eine Gesamtveränderung der Fähigkeit SOs zu generieren, interpretiert werden. Die ältere Probandengruppe zeigte unter Stimulation ebenfalls keine anhaltende Steigerung bezüglich SO-Eigenschaften, wie z. B. bei der Amplitude. Dies konnte hingegen bei der jüngeren

Probandengruppe unter Stimulation beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass die stimulationsinduzierten Effekte im Vergleich bei älteren Probanden eine kürzere Halbwertszeit haben. Mögliche Gründe hierfür können von kleineren aktivierten kortikalen Bereichen und zeitlich unangepasster kortikaler neuronaler Reaktivität über eine herabgesetzte thalamokortikale Konnektivität sein, was im Zusammenspiel mit einer länger andauernden Refraktärität den physiologischen und grundlegenden Schlafrhythmus verhindert. Die Kombination dieser Einflussfaktoren könnte dafür sorgen, dass das alternde Gehirn nicht mehr in derselben Intensität auf aufgenommene Reize antworten kann, wie das Gehirn eines jüngeren Probanden (Carrier et al., 2011; Halász et al., 2014). Durch die unterschiedlichen SO-Eigenschaften bei älteren Probanden, wird es notwendig werden, die Stimulationsbedingung noch weiter an das alternde Gehirn anzupassen. Eine Möglichkeit wäre es, den Zeitpunkt der akustischen Stimulation so zu verschieben, dass eine größtmögliche Stimulus-induzierte Reaktion ausgelöst wird. Ob der individuell angepasste Zeitabstand zwischen detektierter negativer Halbwelle und dargebotenem auditorischem Stimulus bei Probanden fortgeschrittenen Alters förderlich für die Gedächtnisbildung war, oder diese doch eher behindert hat, bleibt Thema für zukünftige Forschungsarbeiten - denn auch andere Studien haben gezeigt, dass das optimale zeitliche Fenster zur akustischen Stimulation bei älteren Probanden deutlich kleiner ausfällt als bei jüngeren Probanden (Navarrete et al., 2020). Dass die herabgesetzte Reaktion auf auditorische Stimulation bei Probanden fortgeschrittenen Alters jedoch auf einer zu geringen Stimulationslautstärke beruht, kann ausgeschlossen werden, da für jeden Probanden die Lautstärke so kalibriert wurde, dass ein weiterer Anstieg der Lautstärke zu einer sichtbaren Reaktion im EEG, im Sinne eines „Arousals“, geführt hätte.

Wie schon bei der jüngeren Probandengruppe beobachtet werden konnte, kam es auch bei den Probanden fortgeschrittenen Alters durch Stimulation zu einer Zunahme der Spindelaktivität während der ersten, jedoch nicht der zweiten induzierten positiven SO-Halbwelle (Ngo et al., 2015). Ähnlich wie bei der insgesamt verminderten Reaktionsantwort auf Stimulation zeigte sich auch die

Stärke endogener und evozierter Spindel bei den Probanden fortgeschrittenen Alters im Vergleich zur jüngeren Probandengruppe um ca. die Hälfte vermindert. Während sich in beiden Altersgruppen eine Refraktärität nach Spindelaktivität unter Stimulation präsentiert hat, zeigte sich diese ausgeprägter bei älteren Probanden unter Kontrollbedingungen nach endogener Spindelaktivität. Diese Eigenschaft impliziert eine veränderte Dynamik im thalamokortikalen Netzwerk des älteren Gehirns. Denn sobald es zur Expression von Spindelaktivität kommt, wird bei älteren Probanden durch die verlängerte Refraktärität mehr Zeit benötigt, um auf zellulärer Ebene ein neues Ruhepotenzial aufzubauen. Diese altersbedingte Veränderung in der Spindelexpression, bezogen vor allem auf die verlängerte Refraktärität auch ohne Stimulation, scheint ein physiologischer, kritisch limitierender Faktor auf die Beeinflussbarkeit des Lernverhaltens zu sein.

Interessanterweise zeigte sich bei der älteren Probandengruppe keine Entkopplung zwischen SO und Spindelaktivität, respektive keine Verschiebung der Spindelaktivität innerhalb der SO, welches in anderen Studien nachgewiesen und als ein kritischer Faktor für schlafabhängige Gedächtnisleitung bei älteren Probanden bestimmt wurde (Helfrich et al., 2018; Muehlroth et al., 2019).

Der lediglich kurzzeitige Effekt der verstärkten SO-Aktivität und die nicht beeinflussbare Spindelaktivität während der Depolarisation bieten eine weitere mögliche Erklärung, warum die Stimulation bei älteren Probanden kontraproduktiv für die generelle Gedächtnisleistung ist. Ähnlich wie in anderen Studien (Diep et al., 2020), zeigt sich durch Stimulation ebenfalls keine Verbesserung der deklarativen Gedächtnisaufgaben. Ganz im Gegenteil, durch Stimulation kommt es sogar zu einem verschlechterten Abruf von deklarativen Gedächtnisinhalten.

Ob eine akustische Stimulation außerhalb der depolarisierenden Up-Phase der SOs zu einer verbesserten Gedächtnisleistung bei älteren Probanden führen könnte, ist ebenfalls kritisch zu hinterfragen. Diesem Ansatz sind Ngo et al. in der Studien aus 2013 bei jüngeren Probanden nachgegangen, ohne dass hierdurch

eine verbesserte Gedächtnisleistung bei jüngeren Probanden zu verzeichnen war. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass es durch Stimulation außerhalb der Up-Phase der SOs zu einer Unterbrechung derselben kommt.

Da bezüglich auf unsere Studie bei beiden Probandengruppen keine Steigerung der Spindelaktivität nach dem zweiten Klick der Stimulation zu verzeichnen war, könnte eine weitere Möglichkeit die Stimulation für ältere Probanden zu verbessern sein, die Stimulation vom akustischen 2-Klick auf 1-Klick zu reduzieren (Leminen 2017). Ob es durch die reduzierte Darbietung akustischer Reize auf zellulärer Ebene zu einer Verkürzung der Refraktärität, und dadurch zu einer Verbesserung der Stimulation kommt ist ebenfalls zu hinterfragen, da bei älteren Probanden eine ausgeprägte Refraktärität ebenfalls unter Kontroll-Bedingung zu verzeichnen war.

In ihren Studien aus 2019 beschreiben Kim et al. und Ngo et al. die unterschiedlichen Effekte von SOs und Delta-Wellen auf die Gedächtnisbildung, wobei SOs positive und Delta-Wellen negative Auswirkung diesbezüglich aufweisen. Es besteht also auch die Möglichkeit, dass in unserer Studie mit älteren Probanden durch Stimulation ein verstärktes Auftreten von Delta-Wellen hervorgerufen wurde, welche sich bekanntermaßen durch kleinere Down-State Amplituden zu SOs unterscheiden. Des Weiteren war in der vorliegenden Studie auch nach dem Schlaf keine veränderte Leistung im Picture-Encoding zu verzeichnen. Am ehesten ist der Grund hierfür eine nicht adäquate Steigerung der SO-Dichte während des Stimulationszeitraumes, um eine ausreichende hippocampale Retentionskapazität während der Nacht wiederherzustellen. Dies lässt sich besonders gut an einer Studie von Antonenko et al. verdeutlichen. Hierbei wurde gezeigt, dass durch transkranielle Stimulation von langsamen Oszillationen (tSOS) während des Non-REM-Schlafs in einem Nachmittagsschlaf verstärkt SWA induziert - und dadurch eine signifikante Verbesserung der Lernfähigkeit hippocampusabhängiger deklarativer Gedächtnisaufgaben (Bildern, Wortpaaren und Wortlisten) in einer nachfolgenden Wachphase erzielt werden konnte, während das Training einer prozeduralen

Fingerfertigkeitstask (Finger-Tapping) unbeeinflusst blieb (Antonenko et al. 2013).

Da ältere Probanden dazu neigen durch kleine Schlafeinheiten das nächtliche Schlafdefizit tagsüber teilweise auszugleichen (Hornung et al., 2005), könnte man die Stimulation auf alle möglichen Stimulationszeiträume ausweiten, um somit eine maximale Auswirkung auf die Gedächtnisbildung zu erzielen. Ob dieses Vorgehen einen generellen Nutzen und eine praktische Durchführbarkeit im täglichen Leben bietet oder für kürzere Schlafeinheiten doch eher kontraproduktiv ist, bleibt Gegenstand von zukünftigen Forschungsarbeiten.

Da es aufgrund einer vorabdefinierten Schwelle von  $-80 \mu\text{V}$  erst beim Überschreiten dieser zur Stimulation kommt, ergeben sich bei älteren Probanden durch die altersbedingte Verminderung der Amplitude und generell verminderten Anzahl von endogenen SOs weniger Stimulationsmöglichkeiten (Garcia-Molina et al., 2018). Für diesen Fall kann eine angepasste Detektionsschwelle hilfreich sein. In einer Studie aus 2017 konnten Papalambros et al. die positive Auswirkung von phasenabhängiger auditorischer Stimulation auf die deklarative Gedächtnisleistung durch eine Steigerung der Slow-Wave-Aktivität bei älteren Probanden nachweisen. In dieser Studie wurde jedoch zum einen mit einem Detektionsalgorithmus gearbeitet, welcher bereits ab einer Reizschwelle von  $-40 \mu\text{V}$  die Stimulation ausgelöst hat. Durch diese leichter zu überschreitende Stimulationsschwelle, welche nur die Hälfte der unseren betrug, besteht die Möglichkeit, dass eine Stimulation bereits durch Hirnaktivität ausgelöst wurde, welche auf Grundlage des Amplitudenkriteriums streng genommen nicht als SO zu definieren ist (Iber, 2007). Zum anderen erfolgte die Stimulation über die ganze Nacht hinweg und nicht wie in unserer Studie lediglich über einen Zeitraum von 180 Minuten. Unter den genannten Bedingungen ist es wahrscheinlich, dass eine proportional größere Anzahl an SOs zur Stimulation beigetragen haben.

## 5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse sagen, dass phasenabhängige auditorische Stimulation auch bei Erwachsenen fortgeschrittenen Alters angewandt werden kann, ohne dass es dabei zu einer Veränderung der Schlafarchitektur kommt. Jedoch zeigen die Ergebnisse durch Stimulation erhebliche Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden auf. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Chancen auf eine induzierbare Verbesserung der Gedächtnisleistung mit zunehmendem Alter geringer werden, ein Ergebnis, welches bereits in anderen Studien veröffentlicht wurde (Garcia-Molina et al., 2018; Eggert et al., 2013; Paßmann et al., 2017; Wunderlin et al., 2021).

Die Erkenntnis, dass bei älteren Probanden eine fehlende Beeinflussbarkeit der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung vorliegt, ist womöglich auf eine Kombination verschiedener Faktoren zurückzuführen. Diese setzen sich aus einer altersbedingten Veränderung des grundlegenden Schlafrhythmus sowie zellulären Einschränkungen zusammen, welche in einer veränderten Generierung der SO und einer veränderten Dynamik der Spindel-generierenden neuronalen Netzwerke resultieren.

Auch wenn wir durch unsere Studie keinen positiven Effekt auf die Gedächtnisleistung in einem älteren Probandenkollektiv nachweisen konnten, zeigen andere Studien (Papalambros, et al., 2017), dass es wohl möglich ist mit ähnlichen Stimulationsbedingungen positive Ergebnisse zu erzielen. Es besteht also die Hoffnung, dass durch zukünftige Forschungen Stimulationsprotokolle für die verschiedenen Altersgruppen entwickelt werden, welche schlussendlich auch mögliche Anwendung im klinischen Alltag finden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., & Mölle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience*, 37(7), 1142-1151. <https://doi.org/10.1111/ejn.12118>
- Ayoub, A., Mölle, M., Preissl, H., & Born, J. (2012). Grouping of MEG gamma oscillations by EEG sleep spindles. *Neuroimage*, 59(2), 1491-1500.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current biology*, 20(4), R136-R140.
- Behrends, J. C. (2010). *physiologie: 93 Tabellen*. Georg Thieme Verlag.
- Behrends, J. C. (2010). *Molekulare Mechanismen der synaptischen Plastizität*. Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. (2010). *Biologische Psychologie*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., ... & Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), 758-766.
- Clark, T. (1987). *Echoic memory explored and applied*. *Journal of services marketing*, 1(2), 41-48.
- Colrain, I. M. (2005). The K-complex: a 7-decade history. *Sleep*, 28(2), 255-273.
- Colrain, I. M., & Campbell, K. B. (2007). The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep medicine reviews*, 11(4), 277-293.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep medicine reviews*, 7(5), 423-440.
- Deng, W., Aimone, J. B., & Gage, F. H. (2010). *New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?*. *Nature reviews neuroscience*, 11(5), 339-350
- Diep, C., Ftouni, S., Manousakis, J. E., Nicholas, C. L., Drummond, S. P., & Anderson, C. (2020). Acoustic slow wave sleep enhancement via a novel, automated device improves executive function in middle-aged men. *Sleep*, 43(1), zsz197.
- Eger, K., Delank, H.-W., & Gehlen, W. (2010). *Neurologie: 96 Tabellen* (12., vollständig überarb. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Eggert, T., Dorn, H., Sauter, C., Nitsche, M. A., Bajbouj, M., & Danker-Hopfe, H. (2013). No effects of slow oscillatory transcranial direct current stimulation

- (tDCS) on sleep-dependent memory consolidation in healthy elderly subjects. *Brain stimulation*, 6(6), 938-945.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nature reviews neuroscience*, 1(1), 41-50.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 30(1), 123-152.
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature reviews neuroscience*, 6(2), 119-130.
- Garcia-Molina, G., Tsoneva, T., Jasko, J., Steele, B., Aquino, A., Baher, K., ... & White, D. P. (2018). Closed-loop system to enhance slow-wave activity. *Journal of neural engineering*, 15(6), 066018.
- Görtelmeyer, R. (1986). Schlafragebogen A und B. *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Beltz, Weinheim.
- Halász, P., Bódizs, R., Parrino, L., & Terzano, M. (2014). Two features of sleep slow waves: homeostatic and reactive aspects—from long term to instant sleep homeostasis. *Sleep medicine*, 15(10), 1184-1195.
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Walker, M. P. (2018). Old brains come uncoupled in sleep: slow wave-spindle synchrony, brain atrophy, and forgetting. *Neuron*, 97(1), 221-230.
- Hoddes, E., Zarcone, V., & Dement, W. (1972). Stanford Sleepiness Scale. In *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Stuttgart: Springer Verlag.
- Hornung, O. P., Danker-Hopfe, H., & Heuser, I. (2005). Age-related changes in sleep and memory: commonalities and interrelationships. *Experimental gerontology*, 40(4), 279-285.
- Iber, C. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules. *Terminology and Technical Specification*.
- Kim, J., Gulati, T., & Ganguly, K. (2019). Competing roles of slow oscillations and delta waves in memory consolidation versus forgetting. *Cell*, 179(2), 514-526.
- Kramme, R. (Ed.). (2016). *Medizintechnik: Verfahren-Systeme- Informationsverarbeitung*. Springer-Verlag.
- Kuhlen, F. J. (1983). *Zur Geschichte der Schmerz-, Schlaf- und Betäubungsmittel im Mittelalter und in der frühen Neuzeit*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Leminen, M. M., Virkkala, J., Saure, E., Paajanen, T., Zee, P. C., Santostasi, G., ... & Paunio, T. (2017). Enhanced memory consolidation via automatic sound stimulation during non-REM sleep. *Sleep*, 40(3), zsx003.
- Long, G. M. (1980). Iconic memory: a review and critique of the study of short-term visual storage. *Psychological bulletin*, 88(3), 785.

- Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, 94(1), 19-36.
- Marshall, L., Mölle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004). Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *Journal of Neuroscience*, 24(44), 9985-9992.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review*, 102(3), 419.
- Meyer, D. (2014). *Lehrbuch Psychologie* (3. Aufl.). Springer Verlag.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*, 63(2), 81.
- Montaldi, D., Spencer, T. J., Roberts, N., & Mayes, A. R. (2006). The neural system that mediates familiarity memory. *Hippocampus*, 16(5), 504-520.
- Muehlroth, B. E., Sander, M. C., Fandakova, Y., Grandy, T. H., Rasch, B., Shing, Y. L., & Werkle-Bergner, M. (2019). Precise slow oscillation–spindle coupling promotes memory consolidation in younger and older adults. *Scientific reports*, 9(1), 1940.
- Murray, E. A., O'Doherty, J. P., & Schoenbaum, G. (2007). What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. *Journal of Neuroscience*, 27(31), 8166-8169.
- Myers, D. G. (2015). *Lehrbuch Psychologie* (3. Aufl.). Springer Verlag.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Navarrete, M., Schneider, J., Ngo, H. V. V., Valderrama, M., Casson, A. J., & Lewis, P. A. (2020). Examining the optimal timing for closed-loop auditory stimulation of slow-wave sleep in young and older adults. *Sleep*, 43(6), zsz315.
- Gesellschaft für Neuropsychologie. (1995). *Zeitschrift für Neuropsychologie; zugleich Organ der Gesellschaft für Neuropsychologie; mit Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neuropsychologie*. Bern, Göttingen.
- Ngo, H. V. V., & Born, J. (2019). Sleep and the balance between memory and forgetting. *Cell*, 179(2), 289-291.
- Ngo, H. V. V., Martinetz, T., Born, J., & Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78(3), 545-553.

- Ngo, H. V. V., Miedema, A., Faude, I., Martinetz, T., Mölle, M., & Born, J. (2015). Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation—a self-limiting process. *Journal of Neuroscience*, *35*(17), 6630-6638.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273.
- Papalambros, N. A., Santostasi, G., Malkani, R. G., Braun, R., Weintraub, S., Paller, K. A., & Zee, P. C. (2017). Acoustic enhancement of sleep slow oscillations and concomitant memory improvement in older adults. *Frontiers in human neuroscience*, *11*, 247563.
- Paßmann, S., Külzow, N., Ladenbauer, J., Antonenko, D., Grittner, U., Tamm, S., & Flöel, A. (2016). Boosting slow oscillatory activity using tDCS during early nocturnal slow wave sleep does not improve memory consolidation in healthy older adults. *Brain stimulation*, *9*(5), 730-739.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of cognitive neuroscience*, *9*(4), 534-547.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological reviews*, *93*(2), 681-766.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute
- Schneider, J., Lewis, P. A., Koester, D., Born, J., & Ngo, H. V. V. (2020). Susceptibility to auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations changes with age. *Sleep*, *43*(12), zsa111.
- Smits, C., Kapteyn, T. S., & Houtgast, T. (2004). Development and validation of an automatic speech-in-noise screening test by telephone. *International journal of audiology*, *43*(1), 15-28.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, *82*(3), 171-177.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(24), 13515-13522.
- Squire, L. R., Wixted, J. T., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(11), 872-883.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, *437*(7063), 1272-1278.

- Tononi, G., Riedner, B. A., Hulse, B. K., Ferrarelli, F., & Sarasso, S. (2010). Enhancing sleep slow waves with natural stimuli. *Medicamundi*, 54(2), 73-79.
- Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., & Van Someren, E. J. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature neuroscience*, 12(2), 122-123.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205-211..
- Wellach, I. (2011). *Praxisbuch EEG: Einführung in die Befundung, Beurteilung und Differenzialdiagnose*. Georg Thieme Verlag.
- Wilkinson, R. T., & Houghton, D. (1982). Field test of arousal: a portable reaction timer with data storage. *Human factors*, 24(4), 487-493.
- Wunderlin, M., Züst, M. A., Hertenstein, E., Fehér, K. D., Schneider, C. L., Klöppel, S., & Nissen, C. (2021). Modulating overnight memory consolidation by acoustic stimulation during slow-wave sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 44(7), zsaa296.
- Zschocke, S., & Hansen, H. C. (Eds.). (2011). *Klinische elektroenzephalographie*. Springer-Verlag.

## 7 Anhang

### 7.1 Aushang Probandenakquise

EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



**Inst. für Med. Psychologie &  
Verhaltensneurobiologie**  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Str. 25  
72076 Tübingen

## **Probanden mittleren Alters für eine Schlafstudie mit akustischer Stimulation gesucht**

### **Die Studie beinhaltet**

- 3 Nächte im Schlaflabor (ca. 20-9 Uhr, 1 Eingewöhnungsnacht und 2 Versuchsnächte mit Gedächtnistests und Fragebögen)
- Keine Medikamentengabe oder Blutentnahme

### **Voraussetzungen zur Teilnahme:**

- Gesunde, normalgewichtige Frauen und Männer
- Zwischen 50 und 65 Jahre
- Deutsch als Muttersprache
- Nichtraucher
- Keine akuten und chronischen Erkrankungen, keine Medikamenteneinnahme
- Normaler Schlaf-Wach-Rhythmus (keine Schlafstörungen, Schichtarbeit etc.)

Eine erfolgreiche Teilnahme wird mit einer Aufwandsentschädigung von 120,- € vergütet

Kontakt:

Dominik Koester

Tel.: [REDACTED]

E-mail: dominik.koester@student.uni-tuebingen.de

## 7.2 Wortpaarlisten

Proband / Session: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Liste 1a

Datum: \_\_\_\_\_

### Liste 1a

1. Recall		R	F	Recall - Morning		R	F
Wort 1	Wort 2			Wort 1	Wort 2		
GIFT	MORD			GEIST	FLASCHE		
VULKAN	EXPLOSION			PROFIL	PHOTOGRAPHIE		
TÄUSCHUNG	ECHTHEIT			ALKOHOL	OPIUM		
STUHL	SESSEL			PUDDING	SÜSSIGKEITEN		
INDUSTRIE	BRANCHE			STUHL	SESSEL		
BESITZ	ANTEIL			GEDÄCHTNIS	ELEFANT		
NORM	MORAL			PAPIER	BRIEF		
MEINEID	EHRENHAFTIGKEIT			CHANCE	BEGEGNUNG		
ANSICHT	MEINUNG			ZEIT	URSPRUNG		
LEIDENSCHAFT	KUSS			NORM	MORAL		
APFEL	PFIRSICH			WOLLE	KLEIDUNG		
DAMPF	LOKOMOTIVE			GIFT	MORD		
HELDENMUT	TAPFERKEIT			SEGEN	SCHÖPFER		
FORDERUNG	GEHALT			HELDENMUT	TAPFERKEIT		
PAPIER	BRIEF			RICHTER	GERECHTIGKEIT		
GEBÄUDE	HOTEL			DAMPF	LOKOMOTIVE		
GEIST	FLASCHE			VERGLEICH	GLEICHNIS		
GEDÄCHTNIS	ELEFANT			DEFINITION	KONZEPT		
GESUNDHEIT	IMPfung			BESITZ	ANTEIL		
LARVE	RAUPE			BEWEIS	TATSACHE		
STOLZ	RUHM			GESCHREI	PANIK		
ZEIT	URSPRUNG			FORDERUNG	GEHALT		
ARMUT	ELEND			ERDGESCHOSS	DACHBODEN		
RICHTER	GERECHTIGKEIT			APFEL	PFIRSICH		
ZWIELICHT	UNTERWELT			TÄUSCHUNG	ECHTHEIT		
BEWEIS	TATSACHE			TAT	ABSICHT		
ALKOHOL	OPIUM			MEINEID	EHRENHAFTIGKEIT		
SEGEN	SCHÖPFER			ZWIELICHT	UNTERWELT		
PUDDING	SÜSSIGKEITEN			INDUSTRIE	BRANCHE		
TAT	ABSICHT			ANSICHT	MEINUNG		
VERGLEICH	GLEICHNIS			STOLZ	RUHM		
CHANCE	BEGEGNUNG			LARVE	RAUPE		
AUTO	PRESTIGE			GESUNDHEIT	IMPfung		
ERDGESCHOSS	DACHBODEN			LEIDENSCHAFT	KUSS		
PROFIL	PHOTOGRAPHIE			GEBÄUDE	HOTEL		
JUNGE	MÄDCHEN			ARMUT	ELEND		
WOLLE	KLEIDUNG			AUTO	PRESTIGE		
DEFINITION	KONZEPT			JUNGE	MÄDCHEN		
GESCHREI	PANIK			VULKAN	EXPLOSION		
PLAN	GROSSSTADT			PLAN	GROSSSTADT		
	Summe				Summe		

Liste 1b

1. Recall		R	F
Wort 1	Wort 2		
PELZ	FUCHS		
MASCHINE	APPARAT		
STILLE	EINSAMKEIT		
STURM	WINDHAUCH		
BERUF	ANERKENNUNG		
CHAOS	STRUKTUR		
ZEITUNG	DRUCK		
BARGELD	WERT		
FORM	KREIS		
ABSPRACHE	VERTRAG		
GEHIRN	BEWUSSTSEIN		
NUTZEN	KOSTEN		
KUGEL	QUADRAT		
STERN	WEIHNACHTEN		
BECHER	KAFFEE		
VOGEL	KATZE		
STAUB	SAUBERKEIT		
TRINKSPRUCH	SPRICHWORT		
ERDE	STEIN		
INFORMATION	INHALT		
DEMOKRATIE	SYSTEM		
LÖSUNG	PROBLEM		
SÄNGER	KÜNSTLER		
BEDÜRFNIS	WERBUNG		
SPASS	FEIER		
SKLAVE	KÖNIG		
GRUNDRECHT	VERFASSUNG		
URHEBER	KAUSALITÄT		
MANGEL	VERZICHT		
BEGRIFF	BEDEUTUNG		
NÄSSE	GEWITTER		
EINGEBUNG	IDEE		
RÜSTUNG	ANGRIFF		
EMPFEHLUNG	RAT		
FIGUR	BRETT		
RÜCKSCHRITT	VERGANGENHEIT		
ANEKDOTE	WITZ		
FÄHIGKEIT	VERANLAGUNG		
SCHAMGEFÜHL	KÖRPER		
PUPPE	KIND		
<b>Summe</b>			

Recall - Morning		R	F
Wort 1	Wort 2		
BARGELD	WERT		
ABSPRACHE	VERTRAG		
GRUNDRECHT	VERFASSUNG		
NÄSSE	GEWITTER		
ZEITUNG	DRUCK		
TRINKSPRUCH	SPRICHWORT		
BEDÜRFNIS	WERBUNG		
SKLAVE	KÖNIG		
LÖSUNG	PROBLEM		
STURM	WINDHAUCH		
SÄNGER	KÜNSTLER		
CHAOS	STRUKTUR		
MASCHINE	APPARAT		
STAUB	SAUBERKEIT		
EINGEBUNG	IDEE		
VOGEL	KATZE		
FIGUR	BRETT		
KUGEL	QUADRAT		
SPASS	FEIER		
GEHIRN	BEWUSSTSEIN		
BECHER	KAFFEE		
PUPPE	KIND		
INFORMATION	INHALT		
SCHAMGEFÜHL	KÖRPER		
EMPFEHLUNG	RAT		
ANEKDOTE	WITZ		
PELZ	FUCHS		
DEMOKRATIE	SYSTEM		
FÄHIGKEIT	VERANLAGUNG		
NUTZEN	KOSTEN		
URHEBER	KAUSALITÄT		
MANGEL	VERZICHT		
RÜCKSCHRITT	VERGANGENHEIT		
BEGRIFF	BEDEUTUNG		
RÜSTUNG	ANGRIFF		
BERUF	ANERKENNUNG		
FORM	KREIS		
STILLE	EINSAMKEIT		
STERN	WEIHNACHTEN		
ERDE	STEIN		
<b>Summe</b>			

Liste 2a

1. Recall		R	F
Wort 1	Wort 2		
GRUPPE	VERSAMMLUNG		
SCHÜLER	DOZENT		
SALAT	GARTEN		
ANGEBOT	MARKT		
MÖNCH	NONNE		
STIRN	KINN		
HIMMEL	FIRMAMENT		
GLÜCK	ZUFALL		
LAUNE	HUMOR		
ZIEL	RICHTUNG		
AUFGABE	ERLEDIGUNG		
THEORIE	AUSNAHME		
NAGEL	METALL		
ERGÄNZUNG	ZUSATZ		
MOOR	SUMPF		
ERFORSCHUNG	PATENT		
KLIPPE	ABGRUND		
BESESSENHEIT	TEUFEL		
BETRAG	WECHSEL		
ANDEUTUNG	VERDACHT		
DIAMANT	GOLD		
ZIMMER	ECKE		
GEDICHT	LIEBE		
LABYRINTH	SUCHE		
BETTLER	UNGLÜCK		
DICKICHT	WALD		
VERRAT	TREUE		
GÖTTIN	GEBET		
ANFÜHRER	CHEF		
MUSIKER	AKKORDEON		
MERKMAL	DETAIL		
DIENER	HALTUNG		
BEGABUNG	VERERBUNG		
SCHLEMMER	LECKERBISSEN		
FAHNE	EROBERUNG		
POLIZIST	WACHE		
ANGST	SCHLANGE		
SAUERSTOFF	LUFT		
GESCHICHTE	ENTWICKLUNG		
GENUSS	ZIGARRE		
Summe			

Recall - Morning		R	F
Wort 1	Wort 2		
ZIMMER	ECKE		
LAUNE	HUMOR		
VERRAT	TREUE		
GENUSS	ZIGARRE		
DIENER	HALTUNG		
ERFORSCHUNG	PATENT		
MOOR	SUMPF		
SAUERSTOFF	LUFT		
KLIPPE	ABGRUND		
AUFGABE	ERLEDIGUNG		
BEGABUNG	VERERBUNG		
ANDEUTUNG	VERDACHT		
SCHLEMMER	LECKERBISSEN		
BETRAG	WECHSEL		
THEORIE	AUSNAHME		
FAHNE	EROBERUNG		
GÖTTIN	GEBET		
MUSIKER	AKKORDEON		
DICKICHT	WALD		
LABYRINTH	SUCHE		
ZIEL	RICHTUNG		
STIRN	KINN		
GLÜCK	ZUFALL		
BETTLER	UNGLÜCK		
ANFÜHRER	CHEF		
DIAMANT	GOLD		
GRUPPE	VERSAMMLUNG		
SALAT	GARTEN		
ERGÄNZUNG	ZUSATZ		
GESCHICHTE	ENTWICKLUNG		
MÖNCH	NONNE		
HIMMEL	FIRMAMENT		
NAGEL	METALL		
MERKMAL	DETAIL		
BESESSENHEIT	TEUFEL		
GEDICHT	LIEBE		
ANGST	SCHLANGE		
ANGEBOT	MARKT		
SCHÜLER	DOZENT		
POLIZIST	WACHE		
Summe			

Liste 2b

1. Recall		R	F
Wort 1	Wort 2		
BLICK	PERSPEKTIVE		
MALER	PIANIST		
VERLUST	ABNAHME		
KRITIK	ZWEIFEL		
FREUND	VERTRAUEN		
ZUWACHS	FORTSCHRITT		
GRAS	VIEH		
BERG	HÜTTE		
GESPENST	ERSCHEINUNG		
ILLUSION	WAHRNEHMUNG		
EHE	VERLOBUNG		
KOMÖDIE	DRAMA		
TIER	FROSCH		
HAUT	BLUT		
SEEGANG	DAMPFER		
KRITERIUM	AUSWAHL		
VERSCHLEIERUNG	KOPFTUCH		
SCHMETTERLING	BLÜTE		
GEISEL	GEFANGENER		
BEGRÜSSUNG	FREUNDLICHKEIT		
ANSTAND	SITTE		
MACHT	HERRSCHER		
BUNGALOW	SIEDLUNG		
GNADE	BARMHERZIGKEIT		
DISZIPLIN	GEHORSAM		
FRAGE	EINWAND		
SCHICKSAL	IRONIE		
UHR	KIRCHE		
TAL	WIESE		
SPRACHE	AKUSTIK		
HÄRTE	KRAFT		
TRAUM	WIRKLICHKEIT		
ERLÖSUNG	HIMMELREICH		
PRÜFUNG	MISSERFOLG		
ANFORDERUNG	SCHWIERIGKEIT		
AUSWERTUNG	ERGEBNIS		
DÄMMERUNG	MORGENGRAUEN		
NEFFE	GROSSMUTTER		
FASS	KELLER		
POSTKUTSCHE	PFERD		
<b>Summe</b>			

Recall - Morning		R	F
Wort 1	Wort 2		
BEGRÜSSUNG	FREUNDLICHKEIT		
MACHT	HERRSCHER		
DÄMMERUNG	MORGENGRAUEN		
GESPENST	ERSCHEINUNG		
HÄRTE	KRAFT		
KRITIK	ZWEIFEL		
TIER	FROSCH		
SCHICKSAL	IRONIE		
SPRACHE	AKUSTIK		
PRÜFUNG	MISSERFOLG		
GEISEL	GEFANGENER		
BLICK	PERSPEKTIVE		
POSTKUTSCHE	PFERD		
ANFORDERUNG	SCHWIERIGKEIT		
GRAS	VIEH		
HAUT	BLUT		
MALER	PIANIST		
EHE	VERLOBUNG		
FASS	KELLER		
ANSTAND	SITTE		
ILLUSION	WAHRNEHMUNG		
TAL	WIESE		
ERLÖSUNG	HIMMELREICH		
UHR	KIRCHE		
DISZIPLIN	GEHORSAM		
BUNGALOW	SIEDLUNG		
FRAGE	EINWAND		
AUSWERTUNG	ERGEBNIS		
SCHMETTERLING	BLÜTE		
VERSCHLEIERUNG	KOPFTUCH		
KOMÖDIE	DRAMA		
VERLUST	ABNAHME		
ZUWACHS	FORTSCHRITT		
FREUND	VERTRAUEN		
TRAUM	WIRKLICHKEIT		
NEFFE	GROSSMUTTER		
SEEGANG	DAMPFER		
KRITERIUM	AUSWAHL		
GNADE	BARMHERZIGKEIT		
BERG	HÜTTE		
<b>Summe</b>			

## 7.3 Zahlennachsprechen (Digit Span)

Proband: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### **Zahlennachsprechen Version 1: Vorwärts**

**„Ich werde jetzt einige Zahlen sagen. Hören Sie bitte aufmerksam zu und wiederholen Sie diese richtig, wenn ich fertig bin.“**

Der Versuchsleiter liest dann die ersten Zahlen aus dem Protokollbogen vor: „neun-fünf-sieben“, in einem zeitlichen Abstand von etwa einer Sekunde. Der Testleiter sollte am Ende jeder Zahlenreihe die Stimme senken. **Die zweite Zahlenreihe wird nur vorgelesen, wenn die erste falsch wiederholt wurde.**

**Abbruch:** Wenn der Proband bei beiden Durchgängen ein und derselben Aufgabe versagt hat.

#### **Bewertung:**

2 Punkte, wenn der Proband beim ersten Versuch einer Aufgabe erfolgreich war,

1 Punkt, wenn der Proband nur bei 2. Versuch richtig wiederholt hat,

0 Punkte, wenn der Proband bei beiden Zahlenreihen versagt hat.

#### **Aufgabe:**

- |                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| 1.) 9 5 7             | 2 3 7             |
| 2.) 7 8 6 4           | 2 1 8 5           |
| 3.) 1 8 2 7 4         | 7 4 2 6 8         |
| 4.) 5 7 8 5 2 6       | 8 5 7 2 3 8       |
| 5.) 3 5 9 1 4 6 2     | 8 1 5 9 4 6 3     |
| 6.) 3 6 1 9 7 4 2 5   | 4 9 1 6 4 8 3 2   |
| 7.) 7 6 2 9 3 8 4 3 5 | 8 7 1 5 2 9 6 4 3 |

Datum: \_\_\_\_\_

## **Zahlennachsprechen Version 1: Rückwärts**

**„Ich werde jetzt einige Zahlen sagen. Hören Sie bitte aufmerksam zu und wiederholen Sie diese richtig, aber in umgekehrter Reihenfolge, wenn ich fertig bin.“**

Der Versuchsleiter liest dann die ersten Zahlen aus dem Protokollbogen **rückwärts** vor: „eins-drei“, in einem zeitlichen Abstand von etwa einer Sekunde. Der Testleiter sollte am Ende jeder Zahlenreihe die Stimme senken. **Die zweite Zahlenreihe wird nur vorgelesen, wenn die erste falsch wiederholt wurde.**

**Abbruch:** Wenn der Proband bei beiden Durchgängen ein und derselben Aufgabe versagt hat.

### **Bewertung:**

2 Punkte, wenn der Proband beim ersten Versuch einer Aufgabe erfolgreich war,

1 Punkt, wenn der Proband nur bei 2. Versuch richtig wiederholt hat,

0 Punkte, wenn der Proband bei beiden Zahlenreihen versagt hat.

### **Aufgabe:**

- |                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| 1.) 3 1             | 2 6             |
| 2.) 3 7 2           | 8 5 4           |
| 3.) 5 9 7 4         | 6 1 4 7         |
| 4.) 1 4 3 2 9       | 7 2 6 7 8       |
| 5.) 3 8 4 3 2 9     | 3 9 2 5 6 3     |
| 6.) 2 9 3 8 4 7 9   | 2 8 3 5 1 2 6   |
| 7.) 8 7 3 1 2 7 4 6 | 5 1 6 9 1 4 2 5 |

Proband: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## **Zahlennachsprechen Version 2: Vorwärts**

**„Ich werde jetzt einige Zahlen sagen. Hören Sie bitte aufmerksam zu und wiederholen Sie diese richtig, wenn ich fertig bin.“**

Der Versuchsleiter liest dann die ersten Zahlen aus dem Protokollbogen vor: „acht-vier-fünf“, in einem zeitlichen Abstand von etwa einer Sekunde. Der Testleiter sollte am Ende jeder Zahlenreihe die Stimme senken. **Die zweite Zahlenreihe wird nur vorgelesen, wenn die erste falsch wiederholt wurde.**

**Abbruch:** Wenn der Proband bei beiden Durchgängen ein und derselben Aufgabe versagt hat.

### **Bewertung:**

2 Punkte, wenn der Proband beim ersten Versuch einer Aufgabe erfolgreich war,

1 Punkt, wenn der Proband nur bei 2. Versuch richtig wiederholt hat,

0 Punkte, wenn der Proband bei beiden Zahlenreihen versagt hat.

### **Aufgabe:**

- |                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| 1.) 8 4 5             | 4 2 9             |
| 2.) 8 7 6 3           | 8 5 3 9           |
| 3.) 9 6 8 5 3         | 4 3 8 9 1         |
| 4.) 1 4 7 6 5 2       | 6 1 7 5 3 7       |
| 5.) 6 9 2 4 6 8 5     | 6 8 5 7 8 9 1     |
| 6.) 2 5 6 9 4 8 2 1   | 7 2 5 9 1 2 3 5   |
| 7.) 3 1 7 3 9 2 8 1 6 | 9 4 7 2 4 8 3 6 5 |

Datum: \_\_\_\_\_

## **Zahlennachsprechen Version 2: Rückwärts**

**„Ich werde jetzt einige Zahlen sagen. Hören Sie bitte aufmerksam zu und wiederholen Sie diese richtig, aber in umgekehrter Reihenfolge, wenn ich fertig bin.“**

Der Versuchsleiter liest dann die ersten Zahlen aus dem Protokollbogen **rückwärts** vor: „eins-sieben“, in einem zeitlichen Abstand von etwa einer Sekunde. Der Testleiter sollte am Ende jeder Zahlenreihe die Stimme senken. **Die zweite Zahlenreihe wird nur vorgelesen, wenn die erste falsch wiederholt wurde.**

**Abbruch:** Wenn der Proband bei beiden Durchgängen ein und derselben Aufgabe versagt hat.

### **Bewertung:**

2 Punkte, wenn der Proband beim ersten Versuch einer Aufgabe erfolgreich war,

1 Punkt, wenn der Proband nur bei 2. Versuch richtig wiederholt hat,

0 Punkte, wenn der Proband bei beiden Zahlenreihen versagt hat.

### **Aufgabe:**

- |                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| 1.) 7 1             | 2 4             |
| 2.) 9 6 1           | 5 1 3           |
| 3.) 9 6 8 3         | 5 7 8 2         |
| 4.) 2 9 1 5 7       | 4 2 6 9 1       |
| 5.) 1 8 6 3 5 4     | 3 7 2 5 6 3     |
| 6.) 9 7 1 9 8 4 2   | 9 6 4 2 1 6 8   |
| 7.) 8 5 4 6 8 1 3 5 | 9 2 5 3 7 2 1 6 |

\*Aufgrund des Urheberrechtes können die Stanford-Schläfrigkeits-Skala sowie der Schlaffragebogen-A nicht im Original in diesem Kapitel angegeben werden.

## 7.4 Datensatz PAL

Tabelle 8: Datensatz PAL Anzahl korrekt angegebener Wortpaare

Dargestellt ist die Anzahl der korrekt angegebenen Wortpaare zu den einzelnen Abfragezeitpunkten, die für die statistische Analyse in Kapitel 3.1 verwendet wurden.

Proband	Stim				Sham			
	Abends		Morgens		Abends		Morgens	
	List A	List B	List A	List B	List A	List B	List A	List B
1	10	9	14	12	16	27	16	34
2	12	8	12	18	12	7	16	12
3	13	11	18	20	11	8	15	13
4	22	22	23	26	25	22	26	23
5	12	11	11	14	13	11	14	15
6	15	13	22	20	10	14	14	17
7	6	5	5	2	9	5	9	9
8	16	21	15	15	21	15	20	20
9	26	18	24	20	16	12	19	19
10	16	29	25	31	27	23	25	28
11	25	15	24	25	11	6	22	14
12	19	14	21	22	20	11	27	22
13	14	22	18	16	12	12	13	17
14	24	30	25	29	31	22	32	36
15	20	17	24	21	15	11	19	18
16	6	3	6	5	2	3	10	2
17	14	12	21	16	14	18	18	20

Tabelle 9: Datensatz PAL Summe

Dargestellt sind die Summen der korrekt angegebenen Wortpaare zu den einzelnen Abfragezeitpunkten, die für die statistische Analyse in Kapitel 3.1 verwendet wurden.

Proband	Summe			
	Stim		Sham	
	Abends	Morgens	Abends	Morgens
1	19	26	43	50
2	20	30	19	28
3	24	38	19	28
4	44	49	47	49
5	23	25	24	29
6	28	42	24	31
7	11	7	14	18
8	37	30	36	40
9	44	44	28	38
10	45	56	50	53
11	40	49	17	36
12	33	43	31	49
13	36	34	24	30
14	54	54	53	68
15	37	45	26	37
16	9	11	5	12
17	26	37	32	38
<b>Mean</b>	31,18	36,47	28,94	37,29
<b>SEM</b>	3,06	3,35	3,22	3,31

Tabelle 10: Datensatz PAL Differenz

Dargestellt ist die Differenz (Morgens – Abends) der korrekt angegebenen Wortpaare für Stim und Sham, die für die statistische Analyse in Kapitel 3.1 verwendet wurde.

Proband	Differenz der korrekt angegebenen Wortpaare	
	Stim	Sham
1	7	7
2	10	9
3	14	9
4	5	2
5	2	5
6	14	7
7	-4	4
8	-7	4
9	0	10
10	11	3
11	9	19
12	10	18
13	-2	6
14	0	15
15	8	11
16	2	7
17	11	6
<b>Mean</b>	5,29	8,35
<b>SEM</b>	1,55	1,21



## 7.5 Datensatz PVT

Tabelle 12: Datensatz PVT

Dargestellt sind die Reaktionszeiten des PVT zu den einzelnen Testzeitpunkten, die für die statistische Analyse in Kapitel 3.5.3 verwendet wurden.

Proband	Abends		Morgens	
	Stim	Sham	Stim	Sham
1	325,125	334	340,2857	293,7692
2	332,3846	354,6111	317,2703	454,8205
3	310,3095	316,2927	340,1316	328,7368
4	402,5676	391,5882	373,9143	339,3846
5	321,0541	292,8649	308,575	301,5128
6	335,5385	314,4359	319,0263	338,2162
7	462,0811	411,5676	483,2683	432,1795
8	341,0732	322,5882	296,3333	273,6875
9	319,7692	329,4634	339,7179	324,3846
10	324,7	340,2727	309,4615	311,4595
11	339,4	337,0526		331,9167
12	352,725	327,439	358,0769	343,7222
13	313,2821	301,8158	306,814	320,4146
14	348,7692	382,8974	367,3846	351,95
15	385,0769	403,5	388,3429	459,6757
16	328	391,093	378,2973	392,2368
17	391,9737	347,7143	343,3684	360,0263

## 8 Lizenz und Einverständniserklärung

### 8.1 Einverständniserklärung der Coautoren

#### Request for Permission to Re-Use Parts of Publication in Dissertation

We, the undersigned, hereby grant our permission for Mr. Dominik Koester, co-author of the following publication

Schneider J, Lewis PA, Koester D, Born J, Ngo HVV (2020) Susceptibility to auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations changes with age. *Sleep*, 43 (12), doi.org/10.1093/sleep/zsaa111

to re-use and publish German translations of text excerpts, figures and tables of said publication in his doctoral dissertation. All parts taken from the paper will be appropriately cited, referenced and credited to the original publication following the relevant academic guidelines of Eberhard Karls Universität Tübingen.

Author Name	Date, Location	Signature
Dr. Jules Schneider		
Prof. Dr. Penelope A. Lewis		
Prof. Dr. Jan Born		
Dr. Hong-Viet V Ngo-Dehning		

## 8.2 Lizenzbedingung des Verlags

21.11.24, 21:26

RightsLink Printable License

### OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 21, 2024

---

This Agreement between Dominik Koester ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number	5913790647408
License date	Nov 21, 2024
Licensed content publisher	Oxford University Press
Licensed content publication	SLEEP
Licensed content title	Susceptibility to auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations changes with age
Licensed content author	Schneider, Jules; Lewis, Penelope A
Licensed content date	Jun 2, 2020
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	
Title of your work	Die Auswirkung phasenabhängiger auditorischer Stimulation auf die Gedächtniskonsolidierung bei Erwachsenen höheren Alters
Publisher of your work	Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen
Expected publication date	Feb 2025
Permissions cost	0.00 EUR

<https://s100.copyright.com/CustomAdmin/PLF.jsp?ref=d422df0b-0fa6-4987-b29d-4498914740a0>

1/4

Value added tax	0.00 EUR
Total	0.00 EUR
Title of new work	Die Auswirkung phasenabhängiger auditorischer Stimulation auf die Gedächtniskonsolidierung bei Erwachsenen höheren Alters
Institution name	Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen
Expected presentation date	Feb 2025
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Dominik Koester
Specific Languages	German
Requestor Location	Mr. Dominik Koester Birkenstraße 22 Leipzig, 04177 Germany
Publisher Tax ID	GB125506730
Billing Type	Invoice
Billing Address	Universitätsklinikum Leipzig Birkenstraße 22 Leipzig, Germany 04177
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

**STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL**

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.

2. This permission covers the use of the material in the **English** language in the following territory: *world*. If you have requested additional permission to translate this material, the terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.
3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.
4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission **must** be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.
5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society **must** be included in the credit line.
6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from [www.oxfordjournals.org](http://www.oxfordjournals.org) Should there be a problem clearing these rights, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)
7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.
8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.
10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

12. Unless otherwise specified, inclusion under a Creative Commons license or any other Open Access license allowing onward reuse is prohibited.

13. Where permission to translate has been agreed, the credit line and any copyright/disclaimer notices provided by OUP shall be included on the same page as the Material, translated into the language of the new work, except for trademark names:

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the <Society Name>. Translation Disclaimer: OUP and the <Society Name> are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

14. Other Terms and Conditions:

v1.5

**Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com).**

---

---

## 9 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, sowie durch Co-Betreuung durch Dr. Hong-Viet V. Ngo-Dehning durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Dr. Hong-Viet V. Ngo-Dehning, Frau Dr. Jules Schneider, Frau Prof. Dr. Penelope A. Lewis und Herrn Prof. Dr. Jan Born. Der überwiegende Teil der Experimentalnächte wurde (nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Hong-Viet V. Ngo-Dehning) von mir eigenständig durchgeführt. Einzelne Experimentalnächte wurden von Frau Dr. Jules Schneider im Rahmen der Studie am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie übernommen. Die statistische Auswertung erfolgte durch Herrn Dr. Hong-Viet V. Ngo-Dehning sowie Frau Dr. Jules Schneider.

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

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Dezember 2020 in der Fachzeitschrift „Sleep“ (Band 43, Ausgabe 12) veröffentlicht.

Leipzig, den 16.01.2025

---

Dominik Koester

## 10 Danksagung

Bedanken möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Jan Born, welcher mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Dissertation am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen zu absolvieren. Vor allem gilt mein Dank Herrn Dr. Hong-Viet V. Ngo-Dehning, welcher mich von Anfang an mit viel Geduld betreut hat und auch nach einigen Jahren der Schreibpause weiterhin meine Betreuung übernommen hat. Des Weiteren möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie danken, welche mir mein Medizinstudium erst ermöglicht und währenddessen immer an mich geglaubt hat.

Danke.