

Aus dem Institut für  
Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

Die Auswirkung der auditorischen Stimulation langsamer  
Tiefschlaf- EEG-Oszillationen auf die Gedächtnisleistung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Sauter, Marie Babette

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid

2.Berichterstatter: Professor Dr. V. Nieratschker

Tag der Disputation: 16.10.2019

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	i
Abbildungsverzeichnis.....	ii
Tabellenverzeichnis.....	ii
1 Einleitung.....	1
1.1 Schlaf.....	2
1.1.1 Definition und Funktionen des Schlafes .....	2
1.1.2 Schlafphasen und Elektrophysiologie des Schlafes.....	3
1.2 Gedächtnis .....	8
1.2.1 Einteilung der Gedächtnissysteme.....	8
1.2.2 Sensorisches-, Kurz- und Langzeitgedächtnis .....	8
1.2.3 Langzeitgedächtnis – Deklaratives- und nicht-deklaratives Gedächtnis.....	10
1.3 Gedächtnis und Schlaf .....	11
1.3.1 Schlafabhängige Konsolidierung deklarativer Inhalte .....	12
1.3.2 Schlafabhängige Konsolidierung nicht-deklarativer Inhalte .....	14
1.4 Schlafabhängige Enkodierung von Gedächtnisinhalten.....	16
1.5 Langsame Oszillationen und Schlafspindeln .....	17
1.5.1 Langsame Oszillationen .....	18
1.5.2 Schlafspindeln .....	19
1.6 Methoden zur Beeinflussung des Tiefschlafes.....	21
1.6.1 Aufnahme der auditorischen Stimulation durch das auditorische System .....	21
1.6.2 Einfluss akustischer Stimulation auf den Tiefschlaf .....	23
2 Fragestellung.....	25
3 Material und Methoden.....	27
3.1 Probanden.....	27
3.2 Studiendesign und -ablauf.....	30
3.3 Experimentalnächte.....	31
3.4 Datenerhebung.....	33
3.4.1 Versuchsaufbau.....	33
3.4.2 Polysomnographie.....	35
3.4.3 Auditorische Stimulation .....	37
3.5 Gedächtnistests.....	39
3.5.1 Fingertapping.....	39
3.5.2 Wortpaarlernen.....	39
3.6 Kontrolltests.....	40
3.6.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF).....	40
3.6.2 Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) .....	40
3.6.3 Psychomotorischer-Vigilanz-Test (PVT) .....	41

3.6.4	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT).....	41
3.7	Auswertung.....	41
3.7.1	Elektrophysiologische Auswertung.....	41
3.7.2	Schlafarchitektur.....	42
3.7.3	Evozierte Potentiale und Spektralanalyse.....	42
3.8	Statistische Auswertung.....	43
4	Ergebnisse.....	44
4.1	Verteilung der Schlafphasen.....	44
4.2	Auswirkungen auf die langsamen Oszillationen.....	46
4.3	Verhaltensergebnisse.....	47
4.3.1	Fingertapping.....	47
4.3.2	Wortpaarlernen.....	51
4.4	Kontrolltests.....	52
5	Diskussion.....	55
5.1	Elektrophysiologische Wirkungen.....	56
5.2	Prozedurale Gedächtnisaufgabe.....	56
5.3	Deklaratives Gedächtnis.....	57
5.4	Kontrollparameter.....	59
5.5	Limitationen.....	60
5.6	Fazit und Ausblick.....	61
6	Zusammenfassung.....	64
7	Literaturverzeichnis.....	66
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	73
9	Danksagung.....	74
10	Anhang.....	75

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
EKG	Elektrokardiogramm
AP	alkalische Phosphatase
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
CRP	C-reaktives Protein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
PTT	Partielle Thromboplastin-Zeit
HbA1c	Glykohämoglobin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
PVT	psychomotorischer Vigilanztest
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SSS	Stanford-Schläfrigkeits-Skala
SPL	Schalldruckpegel (Sound Pressure Level)
REM	Rapid Eye Movement
NREM	Non-Rapid Eye Movement
S1	Schlafstadium 1
S2	Schlafstadium 2
S3	Schlafstadium 3
S4	Schlafstadium 4
W	Wachzustand
SWS	Deltaschlaf (Slow Wave Sleep)
SWA	Slow Wave-Aktivität
TST	Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time)
FFT	Fast Fourier-Transformation
AEP	auditorisch evoziertes Potential
SEM	Standardfehler des Mittelwertes

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Hypnogramm eines Probanden.....	4
Abbildung 2	Gehirnwellen eines Erwachsenen im EEG.....	7
Abbildung 3	Einteilung des Gedächtnisses mit Blick auf den zeitlichen Aspekt .....	9
Abbildung 4	Einteilung des Langzeitgedächtnisses .....	10
Abbildung 5	Tiefschlaf, Schlafspindel und langsame Oszillation im EEG .....	19
Abbildung 6	Anatomische Struktur des Ohres .....	22
Abbildung 7	Versuchsaufbau der closed-loop-Stimulation im Schlaflabor.....	34
Abbildung 8	Elektrodenpositionen .....	36
Abbildung 9	Stimulationsprotokoll .....	38
Abbildung 10	Stimulations- und Kontrollfrequenzbänder .....	46
Abbildung 11	Spektrale Power .....	47
Abbildung 12	Prozedurale Gedächtnisaufgabe - Fingertapping .....	50
Abbildung 13	Deklarative Gedächtnisaufgabe - Wortpaarlernen .....	52

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Schlafstadien im EEG, EOG und EMG .....	5
Tabelle 2	Laborparameter .....	28
Tabelle 3	Prozentualer Zeitanteil der Schlafphasen .....	45
Tabelle 4	Enkodierung der Zahlensequenz vor dem Zubettgehen .....	48
Tabelle 5	Ergebnisse der morgendlichen Abfrage der am Vorabend gelernten Sequenz.....	49
Tabelle 6	Ergebnisse der Abfrage der neu gelernten Sequenz am Morgen.....	49
Tabelle 7	Enkodierung der Wortpaare .....	51
Tabelle 8	Wortflüssigkeit .....	52
Tabelle 9	Subjektive Schläfrigkeit .....	53
Tabelle 10	Vigilanz .....	53
Tabelle 11	Befindlichkeit .....	54

# 1 Einleitung

Die Fähigkeit des menschlichen Gedächtnisses, Erlerntes, Sinneswahrnehmungen oder psychische Vorgänge im Gehirn abzuspeichern, um sie an bestimmten Zeitpunkten wieder ins Bewusstsein zu rufen, fasziniert Forscher seit Jahrhunderten. Nach aktuellem medizinischem Wissen kann das Gedächtnis in unterschiedliche Formen aufgeteilt werden, wobei meist die bekannteste Aufteilung nach Funktion in deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis (Squire und Zola 1996) angewendet wird. Wie bedeutsam ein funktionierendes Gedächtnis für ein menschliches Leben ist, wird oftmals erst bei neurodegenerativen Krankheiten wie z.B. Morbus Alzheimer, d.h. bei pathologischer Gehirnfunktion, klar. Der Fokus der Forschung liegt nicht allein auf dem Verständnis pathologisch veränderter Gedächtnisfunktionen. Großes Interesse gilt ebenfalls der physiologischen Arbeitsweise des Gehirns und deren positiver Beeinflussbarkeit.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt der Neurowissenschaft ist der Schlaf. Der Schlaf ist für Zellregeneration, Stärkung des Immunsystems und Lernprozesse unverzichtbar. Schlaf ist nicht nur unentbehrlich für einen funktionierenden humanen Organismus, sondern steht auch in engem Zusammenhang mit der Gedächtnisbildung. Durch Erreichen verschiedener Schlafphasen im Verlauf der Nacht werden Nervenverknüpfungen angelegt und verstärkt. Am geläufigsten ist die Einteilung der Schlafphasen in Non-Rapid Eye Movement (NREM)- und Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf, wobei der NREM-Schlaf in vier weitere unterschiedlich tiefe Schlafphasen (S1-S4) unterteilt wird (Rechtschaffen und Kales 1968; Winterholler 2016).

In dieser Dissertation wird die Beeinflussung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung und der prozeduralen sowie deklarativen Gedächtnisenkodierung durch die auditorische Stimulation der langsamen EEG-Oszillationen im Tiefschlaf untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle langsamer Oszillationen in der Gedächtnis(neu)bildung zu charakterisieren und gegebenenfalls eine damit verbundene Leistungsoptimierung zu untersuchen. Mit diesem Experiment knüpft sie an vorhergehende Studien an, die auditorische Stimulation im Tiefschlaf im

Zusammenhang mit Gedächtnisbildung untersuchten (Ngo, Claussen, et al. 2013; Ngo, Martinetz, et al. 2013).

## **1.1 Schlaf**

### **1.1.1 Definition und Funktionen des Schlafes**

Der Mensch verbringt einen großen Teil seines Lebens im Schlaf. Schlaf ist ein regelmäßig, in Intervallen wiederkehrender Zustand, der mit Verlust des Bewusstseins einhergeht und homöostatisch reguliert wird (Borbély und Achermann 1999; Rasch und Born 2013). Schon 1867 berichtete Wilhelm Griesinger vor der Berliner Medizinisch-Psychologischen Gesellschaft: „Der Schlaf ist gewiss nicht als einfach passiver Erschlaffungszustand aufzufassen; es finden bei ihm eigene active Vorgänge statt.“ Die Erkenntnis, dass Schlaf an der Weiterverarbeitung und Festigung von Gedächtnisinformationen beteiligt ist, wurde erst in den vergangenen Jahren genauer betrachtet und erlangte große Bedeutsamkeit in der modernen Schlafforschung (Walker und Stickgold 2004; Rasch und Born 2013).

Experimentelle Studien am Menschen mit gezielter Schlafunterdrückung und -unterbrechung zeigten die negativen Folgen von fehlendem Schlaf. Es wurde deutlich, dass Störungen des Schlafes kognitive und emotionale Probleme verursachen. Nicht nur Vigilanz und Aufmerksamkeit werden eingeschränkt, auch emotionale Destabilisierung und Dysfunktion des deklarativen und nicht-deklarativen Gedächtnisses sind die Folgen von Schlafmangel (Vandekerckhove und Cluydts 2010; Killgore 2010; Rasch und Born 2013). Außerdem konnten in Studien an Säugetieren, deren Schlaf über mehrere Wochen kontinuierlich unterdrückt wurde, Fehlregulationen des Gewichts und der Körpertemperatur (Rechtschaffen und Bergmann 1995) festgestellt werden. Die Tiere verstarben schlussendlich an Infektionen und Gewebeschäden (Rechtschaffen und Bergmann 1995; Rasch und Born 2013). Inzwischen ist sich die Wissenschaft der komplexen Vorgänge und der absoluten Lebensnotwendigkeit des Schlafes bewusst. Jedoch sind bisher nicht alle Funktionen und Vorgänge des Schlafes vollständig erklärbar und geben daher viel Potential zur weiteren Erforschung.



### **1.1.2 Schlafphasen und Elektrophysiologie des Schlafes**

Mit der Entdeckung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch Hans Berger im Jahr 1929 konnte erstmals die elektrophysiologische Aktivität der Gehirnrinde gemessen und dargestellt werden. Der Schlaf kann durch die Messung verschiedener bioelektrischer Signale mithilfe elektrophysiologischer Ableitungen (Polysomnographie) aufgezeichnet und in unterschiedliche Schlaftiefen und -stadien eingeteilt werden. Zur Bestimmung der einzelnen Schlafphasen werden außer der Gehirnaktivität weitere Informationen benötigt, da Schlaf kein homogener Zustand ist, sondern in den unterschiedlichen Schlafphasen Variationen im Muskeltonus und den Augenbewegungen aufweist.

Erst die kontinuierliche Ableitung der elektrophysiologischen Gehirnaktivität (Elektroenzephalographie, EEG), des Muskeltonus (Elektromyographie, EMG) und der Augenbewegungen (Elektrookulographie, EOG), zusammen Polysomnographie genannt, ermöglichte eine relativ präzise Einteilung des Schlafes in die verschiedenen Schlafphasen, die während einer Nacht durchlaufen werden (Rechtschaffen und Kales 1968).

Rechtschaffen und Kales stellten im Jahr 1968 die Differenzierung des Schlafes in insgesamt fünf Schlafphasen vor, darunter die Unterscheidung zwischen NREM-Schlaf mit vier unterschiedlichen Vigilanz-Niveaus (S1-S4) und den REM-Schlafphasen. Die Darstellung der Schlafphasen gelang mit der kontinuierlichen Ableitung des EEGs, EOGs und EMGs während der Nacht (Rechtschaffen und Kales 1968). Dabei wurde festgestellt, dass die fünf Schlafphasen einem ultradianen Rhythmus, welcher kontinuierlich zwischen NREM-Schlaf und REM-Schlaf wechselt, unterliegen. Die einzelnen Schlafphasen unterscheiden sich durch charakteristische Biosignale. Die Schlafphasen S3 und S4 werden oft unter dem Begriff Slow Wave Sleep (SWS) subsumiert (Iber et al. 2007). Abbildung 1 zeigt als Beispiel den nächtlichen Schlafrhythmus eines männlichen Studienteilnehmers, der mithilfe des EEGs aufgezeichnet und in einem Hypnogramm zusammengefasst wurde. Die Grafik stellt die Schlafstadien in Abhängigkeit von der Zeit dar. Die schwarz gefärbten Bereiche markieren den REM-Schlaf. Klar erkennbar ist

eine Zunahme des REM-Schlafes im Verlauf der Nacht und eine Abnahme des Tiefschlafes gegen Ende der Nacht.

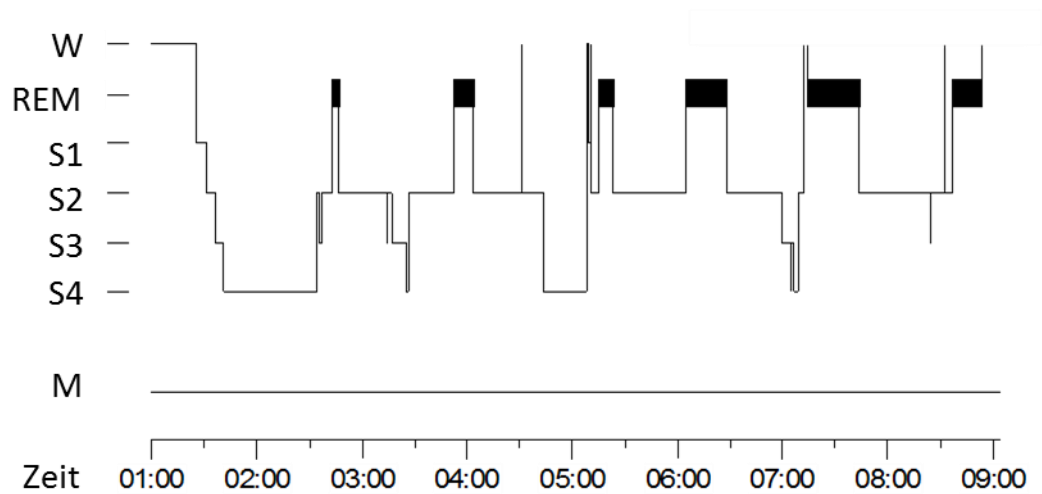


Abbildung 1 Hypnogramm eines Probanden

Während einer normalen Schlafperiode, die im Schnitt zwischen sechs und acht Stunden andauert, findet der Wechsel zwischen REM-Schlaf und NREM-Schlaf im 90-Minutentakt statt. In der ersten Hälfte der Nacht dominiert der Tiefschlaf, der sich während der Schlafperiode zunehmend verringert und an Intensität verliert. Der REM-Schlaf hingegen nimmt in der zweiten Nachthälfte, umso näher das Ende der Schlafperiode kommt, an Intensität und Dauer zu (Rasch und Born 2013). Charakteristisch für den REM-Schlaf ist neben den namensgebenden Augenbewegungen die Zunahme der Körpertemperatur, der neuronalen Aktivität (Wehr 1992), die ähnlich dem Wach-EEG ist, sowie die Zunahme des Metabolismus und des Blutflusses (Wehr 1992; Rechtschaffen und Bergmann 1995). Im Gegensatz dazu zeichnet sich der NREM-Schlaf durch Absenkung der Körpertemperatur, Abnahme der Herz- und Atemfrequenz (Horne und Staff 1983) und eine Verminderung des Muskeltonus (Jacobson et al. 1964) aus. Tabelle 1 fasst die Eigenschaften der verschiedenen Schlafphasen zusammen, die mithilfe der Polysomnographie bestimmt werden können.

Tabelle 1 Schlafstadien im EEG, EOG und EMG

Schlafstadium		EEG			EMG	EOG
		Frequenz	Amplitude	%-Gesamtschlaf		
Wach	Augen offen	$\beta$ - Aktivität (13-30 Hz)	sehr niedrig	5%	hoch	blinzeln, schnelle Augenbewegung
	Augen geschlossen	> 50% $\alpha$ -Aktivität (8-13 Hz)	niedrig		hoch	
Non-REM Schlaf	S1	$\Theta$ -Wellen (3-7Hz)	50-70 $\mu$ V	5%	geringer als Wachzustand	langsam rollende Augenbewegung
	S2	K-Komplexe (1-2 Hz) Spindeln (12-14 Hz)	bis 200 $\mu$ V	45-50%	weiter abnehmend	keine Augenbewegung
	S3	$\delta$ -Aktivität (0.5-2 Hz)	>75 $\mu$ V	5-10%	unbeständig	keine Augenbewegung
	S4	> 50% $\delta$ -Aktivität (0.5-3 Hz) Spindeln K- Komplexe	> 75 $\mu$ V	10-15%	sehr niedrig	keine Augenbewegung
REM		$\Theta$ -Aktivität (3-7 Hz) $\alpha$ -Aktivität (8-13 Hz)	40-50 $\mu$ V	20-25%	Muskelatonie	salvenartig, horizontale Augenbewegung

Die Polysomnographie zeigt im Wachstadium, welches nur 5% des Gesamtschlafintervalls ausmacht, eine niedrige Frequenz mit mehr als 50% Alpha-Wellen (8-13 Hz) sowie einige Betawellen (13-30 Hz), die auf bestehende Aufmerksamkeit des Probanden hindeuten. Das EMG zeichnet sich durch einen hohen Muskeltonus und das EOG durch deutliches Blinzeln und schnelle Augenbewegungen aus.

Unmittelbar nach dem Einschlafen tritt die erste Schlafphase (S1) auf. Der Anteil dieser Phase am Gesamtschlaf beträgt 5%. Ein langsamer EEG-Rhythmus mit vornehmlich Thetawellen (3-7 Hz) und einer Amplitudenhöhe von 50-70  $\mu$ V sind dafür charakteristisch. Der Muskeltonus nimmt ab und das EOG zeigt langsame, rollende Augenbewegungen. Typisch beim Schlaf-Wach-Übergang sind die hoch ausschlagenden Vertexwellen (bis zu 250  $\mu$ V), die bei einer sehr niedrigen Frequenz bis zu 200 ms andauern können.

Spezifisch für das zweite Schlafstadium (S2) sind das Fehlen von Augenbewegungen und ein unbeständiger Muskeltonus. Zwischen 45-50% des Gesamtschlafes nimmt das zweite Schlafstadium durchschnittlich pro Nacht in Anspruch. Merkmale dieser Phase sind langsame, hohe und biphasische Wellen, die sogenannten K-Komplexe. Diese beginnen zunächst mit einem negativen Peak (1-2 Hz, bis 200  $\mu\text{V}$ ), gefolgt von einem positiven Peak. Außerdem sind Betaspindeln (12-14 Hz), die minimal 0,5 s dauern, keine Seltenheit. Möglich ist auch eine Deltaaktivität mit niedrigwelliger Amplitude ( $>75 \mu\text{V}$ ) und einer Dauer von über 0,5 s.

Einen Anteil von 5-10% weist die dritte Schlafphase (S3) auf. Dabei bestehen 20-30% der EEG-Aktivität aus langsamer, hoher Deltaaktivität (0,5-2 Hz) bei einer Amplitude höher als 75  $\mu\text{V}$  und einer Dauer länger als 0,5 s. In dieser Phase treten typischerweise keine Augenbewegungen auf und der Muskeltonus lässt nach. Schlafspindel und K-Komplexe sind möglich.

Die absolute Tiefschlafphase, das vierte Stadium (S4), zeichnet sich ebenfalls durch einen sehr niedrigen Muskeltonus und fehlende Augenbewegungen aus. Mehr als 50% der EEG-Aktivität zeigt niedrigfrequente (0,5-3 Hz), hochamplitudige ( $>75 \mu\text{V}$ ) Deltaaktivität, weshalb dieses Schlafstadium auch als Slow Wave Sleep (SWS) bezeichnet wird (vgl. Kapitel 1.5.1, „Langsame Oszillationen“). Auch in dieser Schlafphase sind Spindeln und K-Komplexe möglich. Insgesamt macht dieser Anteil nur 10-15% des Gesamtschlafes aus.

Der REM-Schlaf hat, ähnlich wie im Wachzustand, eine niedrige Amplitude im EEG. Vornehmlich Thetawellen (3-7 Hz) dominieren das EEG, jedoch ist Alphaaktivität (8-13 Hz) nicht auszuschließen. Ebenfalls möglich sind kleine, sägezahnartige Ausschläge (2 Hz) bei niedriger Amplitude (40-50  $\mu\text{V}$ ). Charakteristisch für den REM-Schlaf ist eine fast vollständige Muskelatonie. REM-Schlaf ist nach der salvenartigen, konjugierten, horizontalen Augenbewegung benannt, die aber nicht zwingend in jeder Epoche des EOG zu sehen ist. Insgesamt befindet sich der Mensch während einer Schlafperiode 20-25% in REM-Schlaf.

Im Jahr 2007 veröffentlichte die American Academy of Sleep Medicine eine veränderte Nomenklatur der Schlafstadien, die vor allem in der Klinik verwendet

wird. Der NREM-Schlaf, dessen neue Bezeichnung Schlafstadium N lautet, wird nun zwischen den Schlafstadien N1, N2 und N3 unterschieden. N1 bezeichnet den Übergang zwischen Wachzustand und leichtem Schlaf. Für den stabilen Schlaf steht N2. N3 entspricht dem Tiefschlaf und fasst die Stadien S3 und S4 zusammen (Iber et al. 2007). Abbildung 2 zeigt die unterschiedlichen Gehirnwellen eines EEGs, die charakteristisch für die verschiedenen Wach- und Schlafphasen sind.

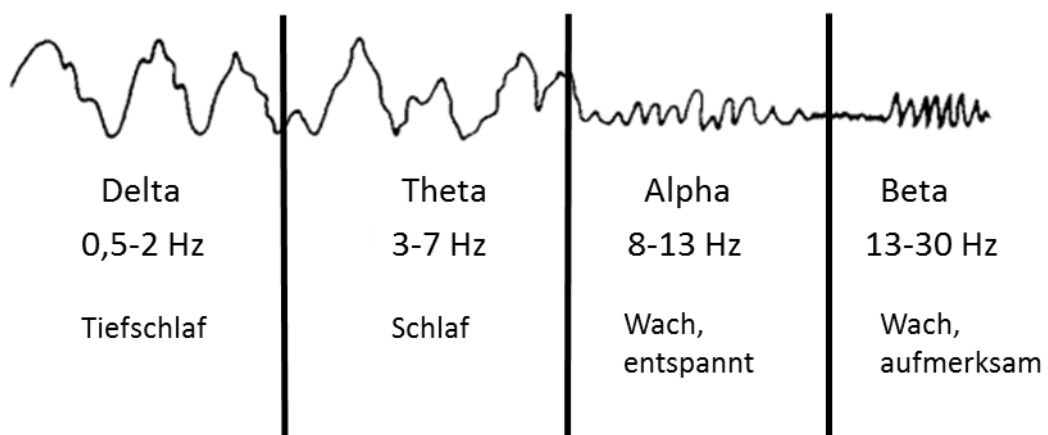


Abbildung 2 Gehirnwellen eines Erwachsenen im EEG

## **1.2 Gedächtnis**

### **1.2.1 Einteilung der Gedächtnissysteme**

Das menschliche Gedächtnis ist ein Speicher für Inhalte unterschiedlicher Modalitäten, die bei Bedarf umgesetzt oder abgerufen werden können. Drei Prozesse sind dafür verantwortlich, angeeignetes Wissen zu einem späteren Zeitpunkt verfügbar zu machen. Zunächst wird Information während eines Lernvorgangs aus der Umwelt aufgenommen, d.h. Enkodierung findet statt. Der Enkodierung folgt der Speicherungsprozess, die sogenannte Konsolidierung. Bereits gespeicherte Information kann wiederum im Abrufprozess verhaltensrelevant zur Verfügung gestellt werden. Grundsätzlich kann das Gedächtnis anhand seiner zeitlichen Komponente sowie anhand des jeweiligen Inhalts eingeteilt werden.

### **1.2.2 Sensorisches-, Kurz- und Langzeitgedächtnis**

Zeitlich kann zwischen Sensorischem-, Kurz- und Langzeitgedächtnis unterschieden werden (Lang und Lang 2007). Eintreffende Reizinformation wird im sensorischen Gedächtnis verarbeitet, wenige Millisekunden gespeichert, und bei vermehrter Relevanz ins Kurzzeitgedächtnis verlagert. Das sensorische Gedächtnis ist in der Lage, durch unsere Sinnesorgane Information aufzunehmen. Der Vorgang, bei dem das Gehirn Informationen aus dem realen Umfeld in einen neuronalen Code umwandelt, wird als Enkodierungsprozess bezeichnet. Durch Konglomerate von Informationen, sogenannte Chunks (+/- zwei Informationseinheiten), kann ein kleiner Teil der Information des sensorischen Gedächtnisses in das Kurzzeitgedächtnis überführt werden (Miller 1956). Die Dauer, bis der gespeicherte Inhalt des Gelernten verloren geht, beträgt Sekunden bis Minuten. Die Speicherung des Gelernten ist instabil. Durch Input von Information mit höherer Priorität, sogenannte Interferenzen, kann das Gelernte überschrieben werden.

Der Transfer ins Langzeitgedächtnis findet je nach Relevanz der gespeicherten Information im Anschluss statt. Um relevante Gedächtnisinhalte im Langzeitgedächtnis zu konsolidieren, muss die gelernte Information aufgenommen, verarbeitet und gefestigt werden, ohne dabei mit bereits gespeicherten Informationen zu interferieren. Diese Verfestigung und Weiterverarbeitung der neuronalen Da-

ten wird Konsolidierung genannt. Der Abruf von Informationen des Langzeitgedächtnisses stellt die gespeicherten Informationen zur Verfügung. Abbildung 3 zeigt schematisch den Speicher- und Abrufprozess von Informationen.

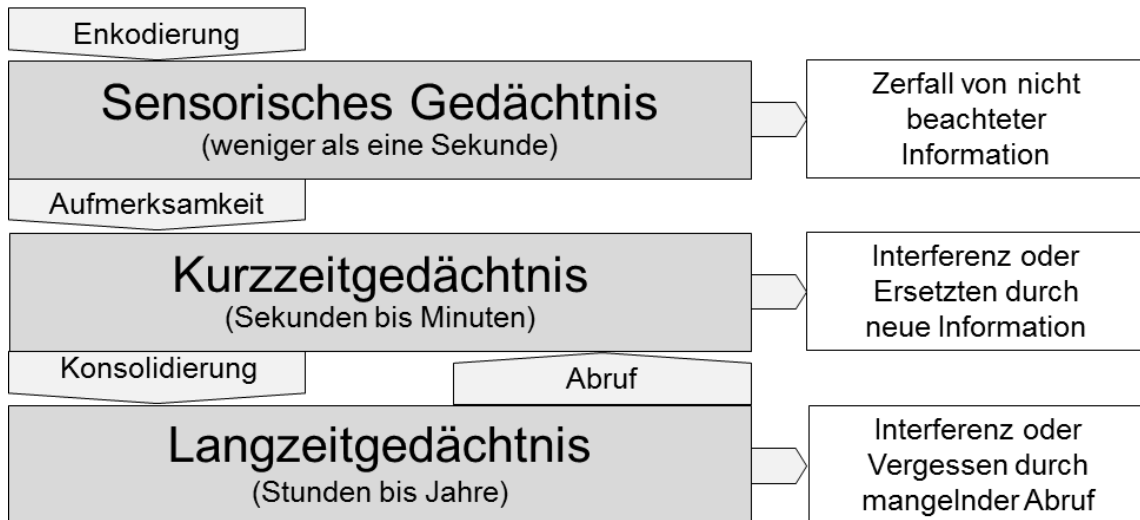


Abbildung 3 Einteilung des Gedächtnisses mit Blick auf den zeitlichen Aspekt

Anatomisch betrachtet erfolgt die Verfestigung und Weiterverarbeitung der neuronalen Daten (Konsolidierung) durch einen hippokampal-kortikalen Schaltkreis des Gehirns. Das Temporalhirn ist ein laterobasaler Teil des Großhirns, welcher in der mittleren Schädelgrube (Fossa cranii media) liegt. Der Hippokampus wird vom Temporallappen beherbergt. Der im medialen Abschnitt des Großhirns gelegene Hippokampus ist eine Struktur, die vor allem an der Gedächtnisbildung beteiligt ist. Er spielt eine entscheidende Rolle bei der Überführung von Kurzzeitgedächtnis in Langzeitgedächtnis. Verarbeitung von Information regt den Hippokampus und angrenzende Strukturen des Temporallappens an. Die Verarbeitung von Informationen erfolgt als Prozess, bei dem die Mechanismen der Weiterleitung parallel verlaufen. Zunächst erreicht die gewonnene Erkenntnis das primäre Rindenareal, bevor es an das sekundäre Rindenareal weitergeleitet wird (Lang und Lang 2007). Wie lange Gelerntes gespeichert wird, hängt von der Art und Einwirkdauer des Reizes, aber auch von dessen Relevanz ab (Rasch und Born 2013).

### 1.2.3 Langzeitgedächtnis – Deklaratives- und nicht-deklaratives Gedächtnis

Inhaltlich unterscheiden Squire und Zola das Langzeitgedächtnis in nicht-deklaratives und deklaratives Gedächtnis, die jeweils wiederum in weitere Untereinheiten je nach Lernprozess aufgeteilt werden können, wie in Abbildung 4 gezeigt wird (Squire und Zola 1996).



Abbildung 4 Einteilung des Langzeitgedächtnisses (vereinfacht nach Squire und Zola, 1996)

Das deklarative Gedächtnis speichert Ereignisse und Fakten. Gelerntes kann bewusst abgerufen werden. Im Jahr 1972 teilte Endel Tulving das deklarative Gedächtnis in weitere Unterkategorien, zum einen in das semantische Gedächtnis, welches Fachwissen und Fakten speichert, die bewusst abgerufen werden können (z.B. Lernen von Wortpaaren und deren bewusstes Abrufen). Zum anderen in das episodische Gedächtnis, welches spezielle persönlich erlebte Ereignisse oder Erfahrungen mit zeitlicher Einordnung erfasst (Tulving 1972).

Das nicht-deklarative Gedächtnis speichert hauptsächlich Handlungsabläufe und Fertigkeiten. Es wird in vier Unterkategorien eingeteilt: Prozedurales Wissen, Priming (engl. für Bahnung), einfache klassische Konditionierung und Habituation. Im Gegensatz zum deklarativen Erinnerungsvermögen kann das nicht-deklarative Gedächtnis zum Großteil ohne Einbeziehung des mittleren Temporallappens und des Hippokampus erworben werden (Squire und Zola 1996; Lang und Lang 2007). Seine Funktion beruht auf Interaktion mehrerer Gehirnareale wie Amygdala, Cerebellum, Striatum, Neocortex und motorischer Reflexbahnen.



Durch mehrmaliges Wiederholen und Abrufen können Fertigkeiten gezielt gelernt und abgerufen werden.

Das prozedurale Gedächtnis wird durch mehrmaliges Wiederholen von Fertigkeiten erlangt. Sensorische und motorische Fähigkeiten werden gespeichert und können unbewusst abgerufen werden. Eine häufig verwendete Aufgabe, die den prozeduralen Lernprozess testet, ist das Fingertapping (Walker et al. 2002). Bei dieser Aufgabe wird eine fünfstellige Zahlenfolge mit vier Fingern (der Daumen ausgenommen) der nicht dominanten Hand so schnell und akkurat wie möglich auf einer Computertastatur eingetippt. Anschließend wird überprüft, ob nach mehrmaligem Wiederholen eine Verbesserung der prozeduralen Fertigkeit erlangt wurde.

Priming (engl. Bahnung) wurde erstmals durch Tulving und Schacter im Jahr 1990 beschrieben (Tulving und Schacter 1990). Unter diesem Begriff versteht man die Aktivierung von nicht-deklarativen Gedächtnisinhalten, die durch einen vorangegangenen Reiz Einfluss auf die Verarbeitung eines Reizes nehmen. Zuvor im Unterbewusstsein gespeicherte Informationen (Vorerfahrungen, Gedächtnisinhalte) führen zu einer Aktivierung und ausgeprägter Wiedererkennungsreaktion.

Ivan Pavlov beschrieb bereits im Jahr 1927 die klassische Konditionierung, die durch Erlernen typischer Reiz-Reaktions-Muster erreicht wird (Pavlov und Anrep 2003). Durch die klassische Konditionierung werden zwei Reize miteinander verknüpft. Habituation, nicht-assoziatives Lernen, erfolgt durch wiederholtes Auftreten eines Reizes. Jedoch entsteht keine Verknüpfung zwischen den Reizen.

### **1.3 Gedächtnis und Schlaf**

Der Zusammenhang zwischen Gedächtnisbildung und Schlaf ist seit einigen Jahren Fokus zahlreicher Studien. Die ersten wissenschaftlichen Arbeiten, die sich mit der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung befassten, beschrieben zunächst nur das verbal deklarative Gedächtnis (Gais, Lucas, und Born 2006). In

den vergangenen Jahren erst erlangte die schlafabhängige nicht-deklarative Gedächtniskonsolidierung mehr Aufmerksamkeit. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der schlafabhängigen motorischen Lernfähigkeit (Stickgold et al. 2000).

### **1.3.1 Schlafabhängige Konsolidierung deklarativer Inhalte**

Ebbinghaus fand bereits 1885 in einem Selbstversuch heraus, dass sich die Menge von abrufbaren deklarativen Gedächtnisinhalten in Abhängigkeit von der verstrichenen Zeit reduziert. Ein großer Teil des neu erworbenen Gedächtnisinhaltes wird direkt am Anfang sehr schnell nach dem Lernprozess vergessen. Die Vergessenskurve fällt aber progressiv langsamer, umso mehr Zeit vergeht. Ebbinghaus lernte Listen sinnlos aneinandergereihter Silben auswendig und prüfte nach bestimmten Zeitabständen das noch vorhandene Wissen. Nach 2-3 Tagen war fast 75% des Gedächtnisinhaltes vergessen, sofern das Gelernte nicht wiederholt wurde (Ebbinghaus 1885). Auch Jenkins und Dallenbach (1924) ließen Probanden am Morgen oder am Abend nicht zusammenhängende Silben auswendig lernen und fragten diese nach festgelegten Zeitabständen im Wachzustand beziehungsweise nach Schlafperioden ab. Festgestellt wurde, dass sich die Abrufleistung mit zunehmender Schlafdauer signifikant verbesserte (Jenkins und Dallenbach 1924).

Damit gelernte Inhalte dauerhaft im Gedächtnis bleiben und abgerufen werden können, müssen dauerhafte Signalübertragungen zwischen den Nervenzellen stattfinden. Die Signalübertragung sowie die Speicherung von Information finden zwischen den Nervenzellen, in den sogenannten Synapsen, statt. Die Langzeitpotenzierung, die eine dauerhafte Verstärkung der Signalübertragung zwischen den Synapsen erfordert, ist die entscheidende Grundlage für das Gedächtnis und fordert einen ständigen Ausbau der Synapsen.

Studien weisen darauf hin, dass durch Schlaf die synaptische Stärke auf ein Basislevel reduziert wird. So wird eine effiziente Nutzung der grauen Materie des Gehirns, die für Lernen und Langzeitgedächtnis verantwortlich ist, ermöglicht (Tononi und Cirelli 2006). Durch das sogenannte Downscaling der Stärke von

Synapsen, die während des Wachzustandes gesteigert wurde, wird die Netzwerkkapazität für die darauf folgende Wachphase erneuert (Antonenko et al. 2013).

Theorien besagen, dass die Beförderung deklarativer Inhalte in das Langzeitgedächtnis überwiegend während der langsamen Oszillationen des Tiefschlafes stattfindet. Langsame Oszillationen, die während des Tiefschlafes in thalamokortikalen Schaltkreisen generiert werden, spielen dabei eine Rolle. Die langsamen Oszillationen reaktivieren im Zusammenspiel mit schnellen Spindeln hippocampale Gedächtnisinhalte. Mit diesem Vorgang ist der Transfer von Inhalten in den Langzeitspeicher verbunden (Rasch und Born 2013). Inhalte, die im Wachzustand gelernt wurden, werden im darauffolgenden Tiefschlaf aufgearbeitet. Die gleichen Neuronennetzwerke, die bei der vorausgegangenen Lerneinheit im aufmerksamen Wachstadium an der Enkodierung beteiligt waren, werden in der gleichen Kombination reaktiviert (Born, Rasch, und Gais 2006).

Reaktivierungen während des NREM-Schlafs konnten über EEG-Aufzeichnungen in neokortikalen und hippocampalen Gehirnarealen nachgewiesen und in Zusammenhang mit dem Auftreten schneller Tiefschlafspindeln gebracht werden. Die Amplitude der schnellen Spindelaktivitäten steht dabei im Zusammenhang mit der Stärke der Reaktivierung (Bergmann et al. 2012). Die Umlagerung hippocampaler Gedächtnisinhalte in den neokortikalen Langzeitspeicher wird schlussendlich auf das Zusammenspiel der langsamen Oszillationen mit den schnellen Spindeln zurückgeführt. Der Up-State einer langsamen Oszillation und die damit verbundene Depolarisation sind essentiell für die Plastizität und Modulation von Synapsen ebenso wie die Förderung neuronaler Prozesse. Im Moment der Depolarisation lösen hippocampale Strukturen eine wiederholte Reaktivierung neu enkodierter Informationen aus. Über eine verstärkte Repräsentation dieser hippocampalen Gedächtnisinhalte wird die Konsolidierung und Umlagerung von Inhalten in das Langzeitgedächtnis unterstützt (Clemens et al. 2007; Inostroza und Born 2013). Im Vergleich zum prozeduralen Gedächtnis, dass auf Wiederholen von Aufgaben beruht und langsamer verblasst, ist die Verfestigung des deklarativen Gedächtnisses schneller und benötigt nur ein besonders einprägsames Merkmal (Gais et al. 2000).

### **1.3.2 Schlafabhängige Konsolidierung nicht-deklarativer Inhalte**

Die Konsolidierung der prozeduralen Gedächtnisinhalte ist ein langsamer latenter Lernprozess. Während oder unmittelbar nach dem Training kann keine Leistungsverbesserung festgestellt werden. Erst nach acht bis zehn Stunden kann ein Verbesserungseffekt entdeckt werden (Karni et al. 1994). Die Konsolidierung erfolgt in zwei aufeinanderfolgenden Phasen, die aus einem zeitabhängigen Stabilisierungsprozess und einer Verbesserungsphase bestehen. Die Stabilisierungsphase, welche über den Wachzustand hinaus geht, dient dazu, die neu erworbenen prozeduralen Fähigkeiten aufrecht zu erhalten. Die Verbesserungsphase hingegen erfolgt während des Schlafes und führt zu einer Leistungssteigerung nach dem Schlaf (Walker 2005; Nettersheim et al. 2015).

Wie bei der Konsolidierung des deklarativen Inhaltes wird angenommen, dass während des Konsolidierungsprozesses prozeduraler Inhalte systemische und synaptische Veränderungen in der neuronalen Repräsentation stattfinden und dies zu einer Verstärkung der Gedächtnisspur führt (Dudai 2004). Zunächst erfolgt die synaptische Konsolidierung innerhalb der ersten Minuten bis Stunden nach dem Lernen. Die Systemkonsolidierung, die mehr Zeit in Anspruch nimmt, reorganisiert Erinnerungen. Diese Erinnerungen, die zunächst hippokampus-abhängig sind, werden durch die Reorganisation hippokampus-unabhängig (Dudai 2004). Zum Konsolidierungsprozess gehören weitere Gehirnareale, die daran beteiligt sind. Auch wird eine kortikale Gedächtnisspur erzeugt, welche subkortikal ins Striatum wandert (Doyon und Benali 2005; Penhune und Steele 2012). Unterschiedliche neokortikale Strukturen werden außerdem beansprucht (Pascual-Leone et al. 1993; Pascual-Leone, Grafman, und Hallett 1994).

Aktuelle Studien fokussierten auf die schlaf-assoziierte nicht-deklarative Gedächtniskonsolidierung. In einer Studie von Gais und Kollegen (2000) wird deutlich, dass Schlaf eine positive Auswirkung auf das prozedurale Gedächtnis hat. Um den schlafabhängigen Verbesserungsprozess zu spezifizieren, wurden die Effekte von frühem Schlaf (überwiegend Tiefschlaf) und spätem Schlaf (überwiegend REM-Schlaf) verglichen. Fazit der Studie ist, dass die prozedurale Gedächtnisbildung durch Tiefschlaf unterstützt wird (Gais et al. 2000). Inzwischen zeigen

zahlreiche Studien die Bedeutung des Schlafes für die prozedurale und deklarative Gedächtniskonsolidierung (Marshall und Born 2007). Um die schlaf-assoziierten Konsolidierungsprozesse differenziert zu betrachten, wurde dabei die Qualität der Gedächtnisleistung zwischen deklarativen- und nicht-deklarativen Gedächtnis unterschieden. Berücksichtigt wurde zusätzlich, in welchem Schlafstadium (REM- oder Tiefschlaf) die Gedächtniskonsolidierung erfolgte (Born und Plihal 2000).

Lange Zeit wurde dem REM-Schlaf eine besondere Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung zugesprochen, da dessen EEG-Aktivität dem Wachzustand sehr ähnlich ist. Jedoch zeigten weitere Studien, dass der Gedächtniskonsolidierungsprozess nicht wie zunächst angenommen ausschließlich während des REM-Schlafes stattfindet, sondern verschiedene Phasen des Schlafes beansprucht werden (Born und Wilhelm 2012). Die beeinflussende Wirkung einzelner Schlafstadien kann den verschiedenen Gedächtnisarten zugeordnet werden. In der ersten Schlafhälfte überwiegen extensive Tiefschlafphasen, wohingegen in der zweiten Hälfte des Schlafes mehrheitlich REM-Schlaf auftritt. Während die deklarative Gedächtnisbildung von der frühen Schlafphase in der ersten Hälfte der Nacht (überwiegend Tiefschlaf) profitiert, verbessert sich die nicht-deklarative (prozedurale) Gedächtnisbildung während des späten Schlafes (überwiegend REM) in der zweiten Hälfte der Nacht (Plihal und Born 1997; Marshall und Born 2007).

Gegenteilige Erkenntnisse zeigten Rasch und Kollegen in einer Studie 2009, bei der ein Antidepressivum verabreicht wurde. Antidepressiva führen zu einer Unterdrückung des REM-Schlafes. Die Studie zeigte entgegen der Erwartung keinen Einfluss auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung bei REM-Schlaf-Unterdrückung, sondern gegenteilig eine genauere und verbesserte Fingerfertigkeit bei der Fingertapping-Aufgabe. Auch konnte ein dadurch häufigeres Auftreten von Schlafspindeln beobachtet werden (Rasch et al. 2009). Bereits Fogel und Kollegen konnten 2006 nach dem Training prozeduraler Aufgaben eine Verlängerung des zweiten Schlafstadiums mit einer damit einhergehenden höheren Dichte an Spindeln nachweisen (Fogel und Smith 2006). Morin und Kollegen lieferten in ihrer Studie 2008 einen weiteren Beweis, dass Schlafspindeln an der Offline-Konsolidierung einer neuen Sequenz von Fingerbewegungen beteiligt

sind. Eine neue Erkenntnis war, dass Veränderungen im NREM-Schlaf nach motorischem Lernen spezifisch für Konsolidierung sind und damit einhergehende höhere und schnellere  $\beta$ -Frequenzen während des Schlafes auftreten (Morin et al. 2008). Dies weist daraufhin, dass die prozedurale Gedächtnisbildung nicht nur durch REM-Schlaf, sondern ebenso durch NREM-bezogene Prozesse gefördert wird. Ein Maximum der prozeduralen Gedächtnis-Fähigkeiten wurde durch normalen Nachtschlaf von acht Stunden erreicht (Korman et al. 2007; Diekelmann, Born, und Wagner 2010). Die Grundlage für einen zweistufigen Konsolidierungsprozess stellt nach einer Hypothese von Stickgold und Kollegen (2000) der ungestörte Tiefschlaf der ersten Nachthälfte dar. Der nachfolgende REM-Schlaf könnte dann erst für die weitere Konsolidierung verantwortlich sein (Stickgold et al. 2000). Im Tierversuch konnte die Abhängigkeit der Konsolidierungsfähigkeit prozeduraler Inhalte von Tiefschlaf und REM-Schlaf bereits bestätigt werden (Giuditta 2014).

#### **1.4 Schlafabhängige Enkodierung von Gedächtnisinhalten**

Neben der Gedächtniskonsolidierung wird dem Schlaf eine zweite wichtige Rolle zugesprochen. Schlaf ist für die Schaffung von Speicherkapazität, die für das Speichern neuer Informationen während des Wachzustandes benötigt wird, verantwortlich (Mander et al. 2011). Nicht nur die Gedächtniskonsolidierung im Zusammenhang mit Schlaf spielt deshalb in aktuellen Forschungen eine Rolle, sondern auch der Aufnahme- und Abspeicherungsprozess. Schlafunterdrückung wirkt sich negativ auf den anfänglichen Lernprozess aus (Morris, Williams, und Lubin 1960). Harrison und Kollegen belegten dies ebenfalls: Probanden, deren Schlaf unterdrückt wurde, bewiesen bei anschließenden Gedächtnistests, dass zu wenig Schlaf leistungsmindernd auf die Informationsaufnahme wirkt (Harrison und Horne 2000). Van Der Werf und Kollegen zeigten in ihrer Studie, dass sich eine Unterdrückung der langsamen Oszillationen sowie kleine Schlafunterbrechungen bei normaler Schlafdauer ebenfalls negativ auf die Gedächtnisleistungen und die enkodierungs-bezogene hippokampale Aktivierung auswirken. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass der Hippokampus sensibel auf einen intakten, aber flachen Schlaf reagiert (Van Der Werf et al. 2009).

Antonenko und Diekelmann untersuchten, welche Auswirkungen die langsamen Oszillationen während des Tiefschlafes auf die Enkodierung in einer folgenden Wachphase haben. Dazu wurde durch eine transkranielle Stimulation eine Verbesserung der langsamen Oszillationen bewirkt, um die langsamen Oszillationen im Mittagschlaf zu verstärken. Eine eindeutige Verbesserung konnte in der Enkodierung deklarativer Inhalte nach dem Schlaf mit verbesserten langsamen Oszillationen festgestellt werden. Jedoch konnte kein Effekt auf die prozedurale Enkodierung festgestellt werden (Antonenko et al. 2013).

Neue Informationen aus der Umwelt werden zunächst im sensorischen Gedächtnis zwischengespeichert. Beim Enkodierungsprozess maximiert das Gehirn durch die Bildung von Informationsgruppen (Chunks) die Speicherkapazität. Wird einer Information Aufmerksamkeit geschenkt, wird diese im Gehirn über Synapsen weiterverarbeitet und gespeichert. Als unwichtig erachtete Information wird unmittelbar wieder vergessen. Da der Enkodierungsprozess freie Speicherkapazität im Gehirn benötigt, muss bereits aufgenommenes Wissen komprimiert werden (Downscaling), um neuem Material Platz zu schaffen. Tononi und Cirelli diskutierten bereits 2003 die Hypothese, dass langsame Oszillationen während des Tiefschlafes im Zusammenhang mit dem Downscaling von Synapsen stehen und Einfluss auf die Gedächtnisleistung nehmen (Cirelli et al. 2013). Während der Wachphase gesammelte Informationen werden angehäuft und potenziert. Das enkodierte Material wird dann während des Schlafs durch Herunterskalieren hippocampaler synaptischer Netzwerke komprimiert, um Speicherkapazität für neu ankommende Informationen bereit zu stellen (Tononi und Cirelli 2006). Die Rolle des Schlafes besteht demnach darin, eine Optimierung der synaptischen Stärke zu ermöglichen, um damit eine verbesserte Enkodierungsleistung zu erzielen (Antonenko et al. 2013).

### **1.5 Langsame Oszillationen und Schlafspindeln**

Der Tiefschlaf ist eine Zeit reduzierten sensorischen Inputs, die aktiv vom Gehirn genutzt wird, um gelernte Informationen und Erinnerungen zu konsolidieren. Eine große Anzahl an Studien haben die Funktion der langsamen Oszillationen untersucht und festgestellt, dass diese eine wichtige Rolle bei der Langzeitgedächtnis-

Konsolidierung spielen (Diekelmann und Born 2010; Mölle et al. 2011). Besonders der Tiefschlaf, der von langsamen Oszillationen und schnellen Spindeln charakterisiert wird (s. Abbildung 5A), wirkt sich auf die Gedächtniskonsolidierung aus (Diekelmann und Born 2010).

### **1.5.1 Langsame Oszillationen**

Die langsam schwingenden Oszillationen  $<1\text{Hz}$  (s. Abbildung 5B) stellen die markantesten Oszillationen im EEG während des Tiefschlafes dar. Langsame Oszillationen sind synchron ablaufende neuronale Aktivitäten, die zwischen Membrandepolarisation („Up-States“, Erhöhung der Aktionspotential-Frequenz, erhöhte Erregbarkeit) und Hyperpolarisation („Down-States“, Abnahme der Aktionspotential-Frequenz, neuronale Ruhe) alternieren (Steriade 2006). Sie werden in kortikalen und thalamischen Netzwerken gebildet und breiten sich über den Neokortex bis in die subkortikalen Bereiche, wie den Hippokampus, aus (Tononi, Massimini, und Riedner 2006).

Die Erkenntnisse über die funktionelle Relevanz der langsamen Oszillationen haben dazu veranlasst, diese durch elektrische und auditorische Stimulationsprozesse zu fördern (Marshall et al. 2004; Ngo, Claussen, et al. 2013). Ngo und Kollegen gelang es mit auditorischer Stimulation, langsame Oszillationen zu verlängern (Ngo, Claussen, et al. 2013). Studien, bei denen langsame Oszillationen gefördert oder abgeschwächt wurden haben gezeigt, dass diese eine tragende Rolle in der Konsolidierung hippocampus-abhängiger deklarativer Erinnerungen spielen (Marshall et al. 2004; Marshall et al. 2006; Ngo, Martinetz, et al. 2013).



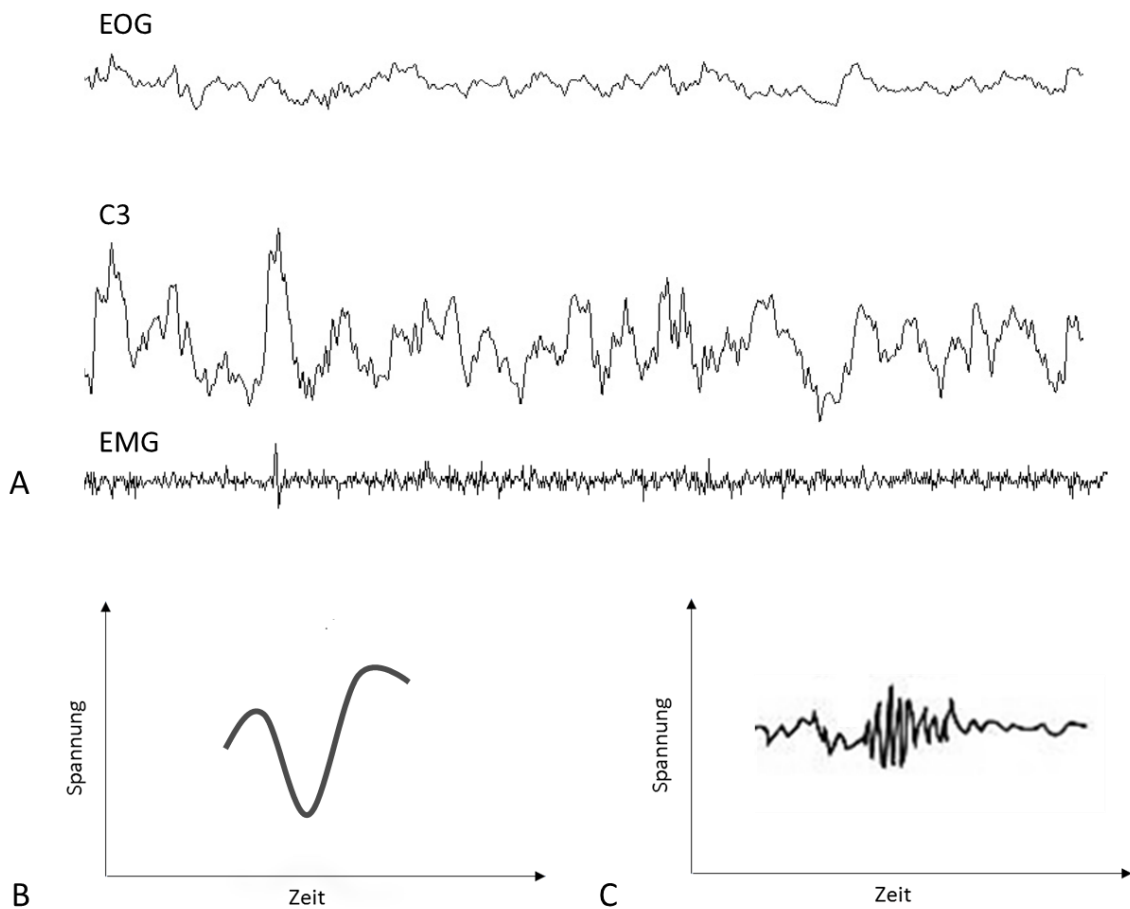


Abbildung 5 Tiefschlaf, Schlafspindel und langsame Oszillation im EEG

**A** zeigt einen Ausschnitt aus dem EEG eines Probanden während einer Tiefschlafphase.

**B** Langsame Oszillationen haben eine Frequenz von  $\sim 0.8$  Hz. Sie sind durch Phasenwechsel zwischen neuronaler Membrandepolarisation („Up-States“, Erhöhung der Aktionspotential-Frequenz) und anschließender Hyperpolarisation der Membran („Down-States“, Abnahme der Aktionspotential-Frequenz) gekennzeichnet.

**C** Schlafspindeln treten während des zweiten Schlafstadiums (S2), aber auch während des Tiefschlafes auf und sind durch ihre typische, spindelförmige Form bei einer Frequenz zwischen 11-15 Hz charakterisiert.

### 1.5.2 Schlafspindeln

Schlafspindeln (s. Abbildung 5C) stehen im Verdacht, eine große Rolle im Zusammenhang mit der Gedächtnisbildung zu spielen. Sie werden als Auslöser von synaptischen Veränderungen und Langzeitpotenzierungen sowie an Lernprozessen beteiligter zellulärer Mechanismen betrachtet (Riout-Pedotti, Friedman, und Donoghue 2000). Schlafspindeln sind ein wesentliches Merkmal des zweiten Schlafstadiums (S2), sie treten aber auch während des Tiefschlafes auf und sind durch ihre typisch spindelförmige Form charakterisiert. Zwei verschiedene Spindeltypen werden anhand ihrer Frequenz und des Bildungsortes unterschieden,

d.h. langsame fronto-kortikale Spindeln mit langsamer Frequenz (9-12 Hz) und schnelle zentro-parietale Spindeln mit schneller Frequenz (12-15 Hz) (Mölle et al. 2011). Hochfrequente schnelle Spindeln werden mit dem hippokampus-abhängigen Speicherungsprozess deklarativer Gedächtnisinhalte in Zusammenhang gebracht (Schabus et al. 2007).

Mölle und Kollegen stellten in ihrer Studie 2011 fest, dass schnelle und langsame Spindeln zu verschiedenen Zeiten des Tiefschlaf-Zyklus auftreten. Sie konnten einen Zusammenhang zwischen den schnellen Spindeln und schlafabhängiger Speicherverarbeitung belegen. Schnelle Spindeln (12-15 Hz) traten im Zusammenhang mit dem Up-State Phase der langsamen Oszillationen auf. Langsame Spindeln (9-12 Hz) hingegen traten überwiegend bei abklingender Depolarisation in einer Down-State Phase auf (Mölle et al. 2011). Gais und Kollegen zeigten 2002 in einer Studie, dass das Trainieren einer deklarativen Lernaufgabe Einfluss auf die Dichte der Spindeln in der darauffolgenden Nacht hat. Probanden, die vor dem Zubettgehen die Aufgabe lösten, wiesen im Vergleich zu Probanden, die ohne Lernaufgabe zu Bett geschickt wurden, eine signifikant höhere Dichte an Spindeln auf (Gais et al. 2002). Nach dem Lernen besonders anspruchsvoller Wortpaare kann vorwiegend in der ersten Nachthälfte eine deutliche Steigerung der Spindel-Dichte (Gais et al. 2002; Schmidt et al. 2006) und Spindel-Höhe (van der Helm et al. 2011) gezeigt werden. Auch nach intensiven motorischem Training prozeduraler Inhalte kann eine höhere Dichte an Spindeln und eine damit zusammenhängende Verlängerung des zweiten Schlafstadiums beobachtet werden (Fogel und Smith 2006). Ebenfalls wurde eine Korrelation zwischen der erhöhten Spindeldichte und der gesamten Abrufleistung festgestellt (Morin et al. 2008).

Häufig sind Spindeln durch Überlagerungen von Deltawellen im EEG nur schwer erkennbar. Anhand des EEGs können Schlafspindeln im Neokortex, Thalamus und im Hippokampus verzeichnet werden. Ihre Erzeugung im Diencephalon (Zwischenhirn) beruht allerdings auf thalamo-retikulären Neuronen, die über thalamo-kortikales Feedback synchronisiert sind (De Gennaro und Ferrara 2003; Timofeev und Bazhenov 2005). Die Neuronen des Nucleus Reticularis agieren

dabei als Schrittmacher. Thalamo-kortikale Bahnen übernehmen die synchronisierte Verbreitung der Spindeln und sorgen für eine Ausbreitung in Richtung kortikaler Regionen des Gehirns (Steriade, Amzica, und Contreras 1996).

## **1.6 Methoden zur Beeinflussung des Tiefschlafes**

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, den Tiefschlaf und die dort auftretenden langsamen Oszillationen über Stimulation zu beeinflussen. Dabei wird zwischen invasiver und nicht-invasiver Stimulation unterschieden. Gerade die nicht-invasive Stimulation ist in der Humanforschung von großer Bedeutung und kann durch unterschiedliche Verfahren Einfluss auf den Schlaf nehmen. Unter anderem gehören die transkranielle elektrische Stimulation, die in einer Studie von Marshall und Kollegen 2006 beschrieben wurde, sowie die elektromagnetischen Reize, die in der Studie von Massimini und Kollegen 2007 untersucht wurden, zu den aktuellen Forschungsthemen in diesem Gebiet (Marshall et al. 2006; Massimini et al. 2007). Wie im folgenden Abschnitt beschrieben wird, stellt die sensorische Stimulation eine weitere nicht-invasive Möglichkeit dar, Schlafphasen zu beeinflussen. Dabei wird das menschliche Gehör als Schallempfänger genutzt, um durch festgelegte und gezielt abgegebene auditorische Signale Einfluss auf den Schlaf zu nehmen. In unserer Studie wurde dafür die auditorische Stimulation während des Tiefschlafes und deren Auswirkung auf das Gedächtnis verwendet.

### **1.6.1 Aufnahme der auditorischen Stimulation durch das auditorische System**

Die auditive Wahrnehmung ist eine Sinnesempfindung, die auditorische Reize wie Schall aus der Umgebung wahrnimmt und im Gehirn weiterverarbeitet. Das Gehör dient zur Orientierung im Raum und zur Kommunikation sowie als Warnsystem vor Gefahren. Um das ZNS vor einer nächtlichen Reizüberflutung zu bewahren, werden nur relevante auditorische Reize aufgenommen. Irrelevante werden herausgefiltert.

Der physiologische Aufbau des Hörorgans ist verantwortlich für die Funktion der Schallaufnahme und Schallweiterleitung und wird in Außenohr, Mittelohr und Innenohr unterteilt (s. Abbildung 6). Die Aufgabe des Außenohrs ist die Schallaufnahme. Die Form der Ohrmuschel hilft dabei, die Schallwellen einzufangen und

durch den äußeren Gehörgang zum Trommelfell zu transportieren. Die Schallwellen werden über das Trommelfell in das Mittelohr weitergeleitet und über die Gehörknöchelchen auf das Foramen ovale übertragen. Ankommende Schallwellen werden im Innenohr verarbeitet und in neuronale Impulse umgewandelt, die der Nervus vestibulocochlearis in das ZNS weiterleitet. Die auditorischen Signale werden in der Hörbahn prozessiert und gefiltert, bevor sie im auditiven Cortex (Hörinde) ausgewertet werden. Anhand eines EEGs können Schallereignisse wie beispielsweise ein auditorischer Stimulus durch zeitkorrelierte Potentialänderungen gezeigt werden. Die Auswirkung der auditorisch hervorgerufenen Veränderung auf die prozedurale Gedächtniskodierung und -konsolidierung sowie die deklarative Enkodierung nach dem Schlafen stehen im Fokus dieser Studie.

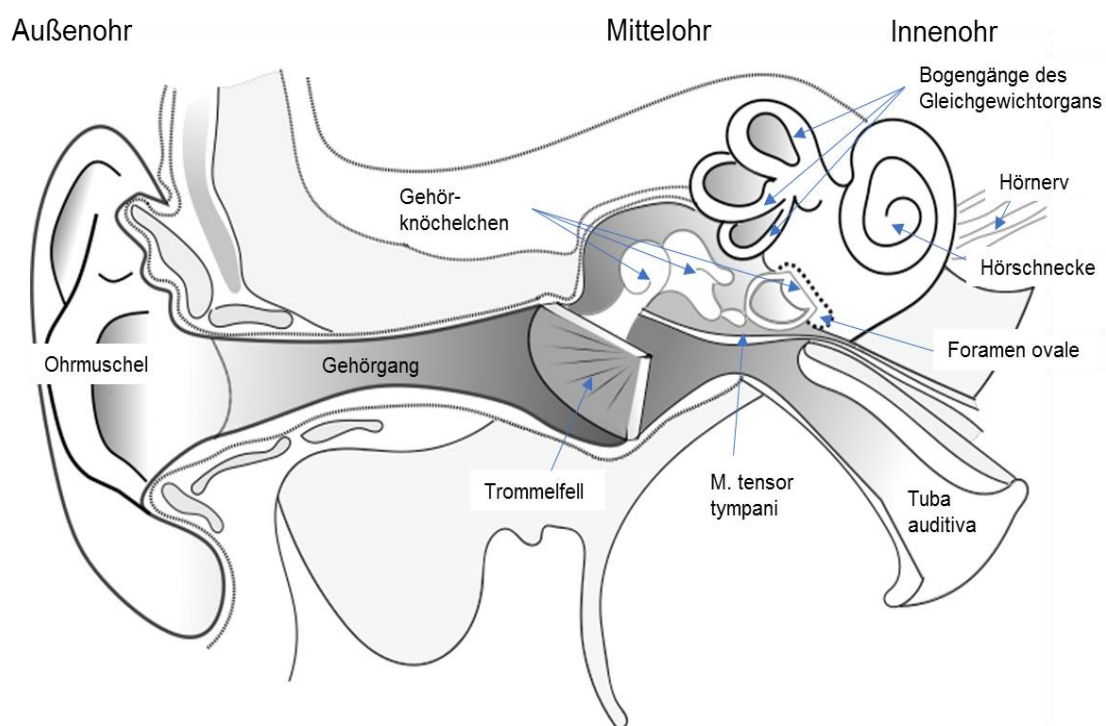


Abbildung 6 Anatomische Struktur des Ohres  
(angelehnt an Prometheus, Thieme)

### 1.6.2 Einfluss akustischer Stimulation auf den Tiefschlaf

Der Zusammenhang zwischen neuronalen langsamen Oszillationen während des Tiefschlafs und der schlafabhängigen Gedächtnisbildung wurde bereits in einigen experimentellen Studien genauer beleuchtet.

Tiefschlaf zeichnet sich durch langsame ( $>75 \mu\text{V}$ ) und niedrigfrequente (0,5-4 Hz) Oszillationen aus, die sogenannten langsamen Oszillationen. Allein der physiologische Stimulus, der durch intensives Lernen von Wortpaaren das deklarative Gedächtnis in Anspruch nimmt, beeinflusst die Amplitude der langsamen Oszillationen im nachfolgenden Tiefschlaf. Die Amplitude der langsamen Oszillation wird dadurch verstärkt, die Frequenz gesteigert und die aufsteigende Kurve nimmt an Steilheit zu (Rasch und Born 2013). Externe Stimulation kann Oszillationen des Gehirns beeinflussen. Bei Prozessen, die der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten dienen, wirkt die Stimulation positiv auf die Kommunikation zwischen den kortikalen Netzwerken und die Reorganisation von Gedächtnisspuren (Ngo, Claussen, et al. 2013; Paller und Voss 2004).

Marshall und Kollegen gelang es in ihrer Studie, durch Anwendung transkranieller elektrischer Stimulation (mit einer Frequenz von 0,75 Hz) den Tiefschlaf und dabei auftretende langsame Oszillationen zu verstärken (Marshall et al. 2006). Weitere Effekte der transkraniellen elektrischen Stimulation waren eine Gedächtnisleistungssteigerung beim Lernen deklarativer Inhalte (Wortpaare) und eine Steigerung frontaler langsamer Spindelaktivitäten (8-12 Hz) (Barham et al. 2016).

Auditorische Stimulation durch Abgabe von auditorischen Signalen über In-Ohr-Kopfhörer (50 ms Rauschen mit einer Stimulationsfrequenz von 0,8 Hz) ist eine risikoarme und nicht-invasive Variante, langsame Oszillationen während des Tiefschlafes kontrolliert zu beeinflussen (Cox et al. 2014; Ngo, Martinetz, et al. 2013; Ngo, Claussen, et al. 2013). Diese Art der Stimulation erwies sich im Vergleich zur pharmakologischen, zur transkraniellen elektrischen und zur elektromagnetischen Stimulation als besonders effektiv. Die Menge an langsamen Oszillationen und die Spindelaktivität können gesteigert werden, ohne dass sich die auditorisch gebildeten langsamen Oszillationen von den spontan auftretenden

langsamen Oszillationen unterscheiden (Ngo, Martinetz, et al. 2013; Ngo, Claussen, et al. 2013).

Rhythmische auditorische Stimulation während des Schlafs wirkt auf die natürlichen langsamen Oszillationen und beeinflusst deren Amplitude. Ngo und Kollegen (2013) zeigten in ihrer Studie, dass der Zeitpunkt der abgegebenen Stimuli entscheidend für die Wirksamkeit der Stimulation ist. Durch gezieltes Platzieren des auditorischen Reizes innerhalb fester Phasen endogen auftretender langsamen Oszillationen wurden die Schwingungen verlängert. Die verlängerten Sequenzen führten zu einer signifikanten Verbesserung der Gedächtnisleistung für deklarative Inhalte (Abruf von Wortpaaren, die vor dem Schlaf gelernt wurden) (Marshall et al. 2004; Ngo, Martinetz, et al. 2013). Die Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses, die Steigerung der Aktivität der langsamen Oszillationen und die Verstärkung der schnellen Spindeln hängen somit vom Timing der auditorischen Stimulation in Relation zur Langsamen-Oszillations-Phase ab (Ngo, Martinetz, et al. 2013). Ngo und Kollegen zeigen außerdem, dass eine Stimulation außer Phase die Bildung der langsamen Oszillationen stört und somit auch keine positive Auswirkung auf die Gedächtniskonsolidierung hat. Daher können die optimalen Stimulationszeitpunkte nur anhand eines closed-loop Systems während der Online-Detektion bestimmt werden (Ngo, Martinetz, et al. 2013). Ein solches Verfahren wenden wir in unserer Studie an. Das genaue Verfahren wird im Methodenabschnitt erläutert (s. Kapitel 3.4.3 „Auditorische Stimulation“).

## 2 Fragestellung

Schlaf spielt eine wichtige Rolle für die Gedächtnisbildung. Aus einer großen Anzahl human- und tierexperimenteller Studien ist bekannt, dass die Effizienz von Gedächtnisenkodierung sowie Gedächtniskonsolidierung von der Qualität und Quantität verschiedener Schlafphasen abhängt. Insbesondere die Störung oder Verschlechterung des Tiefschlafs, die experimentell mit unterschiedlichen Methoden herbeigeführt werden kann, bringt deutliche Nachteile für die Gedächtnisbildung mit sich. Studien belegen, dass die Tiefschlafphase nicht nur relevant für die deklarative Gedächtniskonsolidierung ist, sondern ebenfalls eine Rolle bei der Verarbeitung prozeduraler Gedächtnisinhalte spielt. Auch stellte sich heraus, dass nicht allein die Tiefschlafphase, sondern auch die nachfolgende REM-Schlafphase zur Konsolidierung beiträgt. Der Tiefschlaf kann mit Stimulationsmethoden differentiell beeinflusst werden: auditorische Stimulation „außer Phase“ der langsamen Oszillations-Aktivität stört den Tiefschlaf und verschlechtert die Gedächtnisleistung. Auditorische Stimulation „in Phase“ dagegen beeinflusst die langsamen oszillatorischen Aktivitäten positiv und führt zu einer deutlichen Verbesserung der Gedächtnisleistung.

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, den Einfluss auditorischer Tiefschlafstimulation auf die Konsolidierung und Enkodierung von Gedächtnisinhalten zu charakterisieren. Dabei wird untersucht, ob die schlafabhängige Konsolidierung sowie Enkodierung prozeduraler Gedächtnisinhalte durch die Intensivierung der langsamen oszillatorischen EEG-Aktivität im Tiefschlaf mittels akustischer Stimulation in Phase verbessert werden kann. Außerdem wird getestet, ob diese Intervention die Fähigkeit, am darauffolgenden Morgen deklarative Inhalte zu enkodieren, verbessert. Konkret wurden in der Studie zwei Hypothesen überprüft:

Hypothese 1:

Die auditorische closed-loop-Stimulation von langsamen Oszillationen verstärkt die Konsolidierung und Enkodierung des prozeduralen Gedächtnisses.

Hypothese 2:

Die auditorische closed-loop-Stimulation von langsamen Oszillationen verbessert die Enkodierung deklarativer Gedächtnisinhalte am nächsten Morgen.

Neunzehn junge, gesunde Probanden mit normalen Schlafgewohnheiten nahmen an der Untersuchung teil und ihre Schlafphasen wurden mittels Polysomnographie (EEG, EOG und EMG) aufgezeichnet. Die auditorische Tiefschlafstimulation erfolgte in der ersten Hälfte der Stimulationsnacht und wurde manuell durchgeführt: bei Detektion einer endogenen langsamen Oszillation fand eine 50 ms lange Beschallung der Probanden mit einem pink noise-Rauschen statt. In der Kontrollnacht wurden die langsamen Oszillationen nur detektiert und an den Stimulations-Zeitpunkten Marker gesetzt, ohne auditorische Signale an die Probanden abzugeben. Vor dem Zubettgehen und nach dem Schlafen fanden Gedächtnistests statt, welche die Konsolidierung sowie Enkodierung prozeduraler Gedächtnisinhalte sowie die Fähigkeit, am Morgen deklarative Inhalte zu enkodieren, überprüften. Um Varianzen im subjektiven Befinden der Probanden zu erfassen und deren individuelle Vigilanz festzustellen, wurden Fragebögen ausgefüllt und eine Reihe von Tests durchgeführt.



### **3 Material und Methoden**

Die Studie beinhaltete zwei Fragestellungen, wobei die vorliegende Arbeit die prozedurale Gedächtniskonsolidierung und -enkodierung sowie die Enkodierung deklarativer Gedächtnisinhalte in Abhängigkeit von einer Intensivierung des Tiefschlafes beschreibt. Die zweite Fragestellung drehte sich darum, ob durch Intensivierung der langsamen oszillatorischen EEG-Aktivität eine Verbesserung der Insulinsensitivität und Glukosetoleranz erzielt werden kann. Die entsprechenden Ergebnisse beschreibt die Dissertation von Carola Jickeli.

#### **3.1 Probanden**

An der Studie nahmen zweiundzwanzig gesunde männliche Probanden teil. Bei den Voruntersuchungen, die zeitnah zu den Experimentalnächten durchgeführt wurden, stellten sich junge, normalgewichtige Männer (Mittelwert  $\pm$  SEM, 74,17  $\pm$  1,57 kg, zwischen 58,7 kg bis 86 kg) im Alter zwischen 19-34 Jahren (24,36  $\pm$  0,80 Jahre) mit einem Body Mass Index (BMI) zwischen 19-25 kg/m<sup>2</sup> (22,51  $\pm$  0,35 kg/m<sup>2</sup>, von 19,17 kg/m<sup>2</sup> bis 25,03 kg/m<sup>2</sup> reichend) vor. Das Probandenkollektiv wurde auf junge Erwachsene eingeschränkt, um eine altersbedingte Beeinflussung des Schlafes auszuschließen. Leistungssport treibende Personen wurden ausgeschlossen, da dies Einfluss auf die Insulinsensitivität hat. Auch der Gebrauch von Nikotin, übermäßiger Alkoholkonsum und regelmäßiger Medikamentenabusus schlossen eine Teilnahme aus. Die Probanden mussten die deutsche Sprache fließend sprechen und verstehen können, da die Gedächtnistests in deutscher Sprache gelernt und abgefragt wurden. Zudem sollten die Versuchsteilnehmer mindestens über eine Fachhochschulreife verfügen.

Weitere Kriterien waren, dass die Versuchsteilnehmer vor und während des Experiments über mehr als vier Wochen einen normalen Schlaf-Wach-Rhythmus einhielten und keine interkontinentalen Flüge mit einem Zeitunterschied von >4 Stunden unternahmen. Auch wurden Schlafdauer, Schlafstörungen und die gewohnten Schlafzeiten anamnestisch erfasst.

Um Auswirkungen auf den Metabolismus und die Hämatopoese zu vermeiden, durften die Kandidaten sich vier Wochen vor und während der Studienteilnahme keinen Blutentnahmen oder Blutspenden unterziehen. Weitere Voraussetzungen

für die Teilnahme an der Studie waren körperliche (endokrinologische, gastrointestinale, kardiovaskuläre und pulmonale), sowie geistige (psychiatrische und neurologische) Gesundheit mit entsprechendem Blutbild. Das Blut wurde auf die herkömmlichen Routinelaborparameter untersucht (s. Tabelle 2).

Tabelle 2 Laborparameter

Laborparameter	Zulässiger Bereich
HbA1C	20-42 mmol/mol
TSH	0,4 bis 2,5 mU/l
Kalium	3,6/4,8 mmol/l
Kalzium	2,2/2,7 mmol/l
Chlorid	95/105 mval/l
Glucose	70-110 mg/dl
Bilirubin	0,1-1,2 mg/dl
GPT	< 50 U/l
AP	30-120 U/l
GGT	< 66 U/l
CRP	< 1 mg/dl
Quick	70-120%
PTT	38 s
Kreatinin	0,5-1,1 mg/d

Bewerber, die zuvor an ähnlichen Studien bzw. bei Studien mit denselben Gedächtnistests teilgenommen hatten, wurden generell ausgeschlossen. Auch wurden Kandidaten abgelehnt, die bereits an einer Studie mit Medikamentengabe teilnahmen.

Da die zweite im Rahmen der Studie bearbeitete Fragestellung (Dissertation von Carola Jickeli) sehr sensible hormonelle Parameter der Insulinsensitivität betraf, konnten Frauen bei der Studie nicht berücksichtigt werden, da der empfindliche und sehr komplexe hormonelle Zyklus eine zu große intra- und interindividuelle Varianzquelle dargestellt hätte.

Die Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Vorgänge und möglichen Risiken der Studie aufgeklärt. Die Versuchsteilnehmer bestätigten die Aufklärung und Einwilligung über den Versuchsablauf mit ihrer Unterschrift. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch universitätsinterne Rundmails. Eine erste Vorauswahl erfolgte über ein Telefonscreening. Bei Teilnahme an allen erforderlichen Nächten erhielten die Probanden insgesamt 180 € als Aufwandsentschädigung.

Das Experiment wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ohne Einwände begutachtet (Projektnummer 549/2015BO2, Bescheid vom 14.12.2015).

### **3.2 Studiendesign und -ablauf**

Die Studie folgte einem einfach-blinden, balancierten Testwiederholungs-Design. In dieser Crossover-Studie stellte jeder Proband also seine eigene Kontrolle dar und durchlief in balancierter Abfolge die Experimentalbedingungen. Jeder Versuchsteilnehmer war verblindet, sodass er nicht wusste, ob es sich um eine Kontroll- oder Stimulationsnacht handelte. Die Stimulationsnacht mit einer fortlaufenden auditorischen Stimulation wurde einer Kontrollnacht, in der der Schlaf nur detektiert wurde, gegenübergestellt. In der Kontrollnacht (Sham-Bedingung) wurden zwar an den Stimulations-Zeitpunkten Marker gesetzt, jedoch erfolgte keine Tonabgabe (Studiendesign nach Ngo, Martinetz, et al. 2013). Um eine gleichmäßige Verteilung zu erhalten, wurden die Parallelversionen der Verfahren zur Messung der Gedächtnisleistung balanciert eingesetzt. Nur die versuchsdurchführenden Personen waren über die Bedingung der Versuchsnacht informiert, da sie die Stimulation in der entsprechenden Nacht manuell durchführten.

Die Auswertung der EEGs und die Bestimmung der Schlafphasen erfolgte verblindet und anonymisiert, um eine mögliche Beeinflussung durch Erinnerung an einzelne Probanden oder nächtliche Vorkommnisse auszuschließen. Die Probanden wurden jede Nacht im Schlaflabor von der gleichen Person betreut, um mögliche Fehlerquellen und Varianzen durch persönliche Beeinflussung und unterschiedliche Handhabung mit den Probanden zu vermeiden. Tests und Fragebögen wurden immer von der gleichen Person abgefragt, durchgeführt und beaufsichtigt. Die Probanden verbrachten insgesamt drei Nächte im Schlaflabor in einem Zeitraum von circa 3-4 Wochen. Die Eingewöhnungsnacht diente dazu, die Probanden mit den Laborbedingungen vertraut zu machen. Dabei sollten sie sich an das Umfeld im Schlaflabor und die Schlafgegebenheiten gewöhnen. Um möglichst reale Bedingung für die Experimentalnächte zu simulieren, wurden am Kopf und Oberkörper der Teilnehmer Elektroden (EEG, EMG, EOG und EKG) angebracht und in ihren Ohren In-Ohr-Kopfhörer platziert. Zudem wurde überprüft, ob die Teilnehmer ausreichend Tiefschlaf für die Stimulation hatten. Anhand der Aufzeichnungen aus der Eingewöhnungsnacht wurden außerdem die

individuellen Stimulationsparameter bestimmt. Zwischen der Eingewöhnungsnacht und der ersten Experimentalnacht lagen mindestens zwei Tage. Zwischen den Experimentalnächten selbst lagen mehr als vierzehn Tage.

### **3.3 Experimentalnächte**

In beiden Experimentalnächten war der Versuchsablauf bis auf die nächtliche Bedingung identisch. Die Versuche liefen nach einem zeitlich klar geregelten Plan ab, welcher durch ein vom Institut selbst entwickeltes Protokoll (s. Anhang) vorgegeben wurde. Um 19.15 Uhr trafen die Probanden im Schlaflabor ein und wurden über ihr Schlafverhalten des vorherigen Tages und ihr Ess- und Schlafverhalten am Tag des Versuches befragt.

Die Versuchsteilnehmer mussten sich am Experimentaltag an die zuvor besprochenen und eingewilligten Bedingungen gehalten haben, um an der Nacht teilnehmen zu dürfen. Dafür durfte am Tag des Versuches weder Kaffee noch Alkohol noch Medikamente konsumiert werden. Auch sollten die Probanden nach 14.00 Uhr nichts mehr gegessen haben. Die Versuchsteilnehmer wurden gebeten, keinen Mittagschlaf in der Zeit der Experimentalnächte zu halten. Am Tag vor der Labornacht sollten die Probanden um 23.00 Uhr zu Bett gegangen und am Versuchstag zwischen 7-8 Uhr morgens aufgestanden sein.

An jedem Tag wurde von den Probanden nach Ankunft und kurzer privater Akklimatisation im Schlaflabor das eigene Wohlbefinden auf einer Skala zwischen 1=schlecht bis 5=sehr gut bewertet, und angegeben ob eine außergewöhnliche Stresssituation vorlag. Anschließend wurde ein leichtes, immer gleich zubereitetes Abendessen, bestehend aus zwei Brötchen, Butter, Käse, Wurst, Tomate, Gurke und Tee, serviert. Es wurde nicht vorgegeben, wie viel die Probanden davon essen sollten. Im Anschluss wurden die Gedächtnistests durchgeführt und Befindlichkeits-Fragebögen (MDBF, SSS) ausgefüllt, die im folgenden Abschnitt erläutert werden (s. Kapitel 3.5 „Gedächtnistests“ sowie Kapitel 3.6 „Kontrolltests“).

Nach dem Anbringen der Napfelektroden für EEG, EKG, EOG, EMG und der In-Ohr-Kopfhörer wurden die Probanden um 23.00 Uhr zu Bett geschickt. Nach

Starten der Software (Recorder-Software von „Vision Recorder“, D360-Client, Spike2 Version 7.11) wurden die Elektroden-Widerstände der Polysomnographie nach einem festen Schema überprüft und sichergestellt, dass alles korrekt funktioniert und aufgezeichnet wird. Durch Abgabe eines Probetones wurde bei jeder Experimentalnacht sichergestellt, dass die auditorischen Signale wahrgenommen wurden und die Stimulation (im Fall der anschließenden Durchführung einer Interventionsnacht) umsetzbar ist. Um die exakte Zeit bei Beginn der Aufzeichnung des EEGs zu registrieren, wurde der Marker „Licht-Aus“ gesetzt und das Licht im Schlafzimmer gelöscht. Je nach Experimentalbedingung wurden unterschiedliche Einstellungen vorgenommen, die es erlaubten, in einer Stimulationnacht zu detektieren und auditorisch zu stimulieren bzw. in der Kontrollnacht nur zu detektieren, ohne dabei auditorische Stimuli abzugeben.

Sobald sich der Proband nach der Einschlafphase in einer stabilen Schlafphase von S2- zu S3-Schlaf befand, die länger als 5 min andauerte, wurde die Stimulations- und Detektionssoftware gestartet. Der Zeitraum der Stimulation betrug ab Stimulus-Beginn drei Stunden. Die Probanden wurden in der ersten Hälfte der Stimulationnacht anhand einer endogenen langsamen Oszillation mit einem pink noise-Rauschen von 50 ms Länge über die Kopfhörer beschallt (Ngo, Martinetz, et al. 2013). In der Tiefschlafphase der ersten Nachthälfte wurden somit über phasengekoppelte auditorische Signale die langsamen Oszillationen verstärkt. Die Kontrolle über die auditorischen Reize fanden über das EEG statt. Die Stimuli wurden im EEG an der Zeitachse mit einem Marker festgehalten. In der Kontrollnacht wurden mögliche Stimationszeitpunkte auf der Zeitachse markiert, um bei der späteren Auswertung einen Vergleich mit der Stimulationnacht zu ermöglichen.

Zeigten die Probanden polysomnographische Anzeichen von Wachheit, wurde die Stimulation sofort unterbrochen, um ein vollständiges Erwachen des Probanden zu vermeiden und damit das Risiko zu minimieren, dass der Schlafende das auditorische Signal bewusst wahrnimmt. Bei erneutem Erreichen des stabilen Tiefschlafes wurde die Stimulation fortgesetzt. Die Stimationsphase sollte drei Stunden dauern und eine gewisse Anzahl an Stimuli erreicht haben. Die Stimulation wurde solange fortgeführt, bis der Proband die Tiefschlafphase verlassen

hatte. Nach Beenden der Stimulationsphase wurde dann die Stimulationssoftware deaktiviert, aber es wurde weiterhin detektiert.

Zwischen 6.45 Uhr und 7.00 Uhr am Morgen wurden die Probanden in einer leichten NREM-Schlafphase geweckt und die Aufzeichnung der Polysomnographie beendet. Für die Experimente des metabolischen Teils der Studie wurde den Probanden unmittelbar nach Erwachen ein venöser 20G-Katheder (Vasofix safety, Braun, Germany) gelegt und Blut aus der Vena mediana cubiti entnommen. Dadurch konnten direkt nach dem Erwachen Insulin, Cortisol und Glukose gemessen werden. Um 7.20 Uhr wurden erneut die subjektiven Empfindungen des Probanden mittels MDBF- und SSS-Fragebögen abgefragt. Anschließend, d.h. um 7.25 Uhr, wurde ein Psychomotorischer-Vigilanztest (PVT) zur Erfassung der Aufmerksamkeit durchgeführt. Am Morgen wurde eine neue Aufgabe (Regensburger-Wortflüssigkeits-Test, RWT) zur Erfassung semantischer- und formal-lexikalischer Wortflüssigkeit hinzugefügt; dieser Test fand um 7.30 Uhr statt. Der Abruf des Fingertappings und die Ausführung einer neuen Sequenz erfolgten um 7.35 Uhr. Um 7.45 Uhr wurde das Wortpaarlernen durchgeführt.

Ab 8.15 Uhr wurde der orale Glucose-Toleranz-Test (OGTT) durchgeführt, wie er in der Arbeit von Frau Jickeli ausführlich beschrieben wird.

### **3.4 Datenerhebung**

Im Folgenden wird der Versuchsaufbau der Studie beschrieben. Ebenfalls werden die zur Datengewinnung verwendeten technischen Materialien und Hilfsmittel erläutert.

#### **3.4.1 Versuchsaufbau**

Die Studie fand in den Schlaflaboren des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie statt. Jeder Proband verbrachte die Nächte in dem Schlaflabor, in dem auch seine Eingewöhnungsnacht stattfand.

Um die Probanden beim Schlafen durch anwesende Personen, Geräusche oder experimentelle Handlungen nicht zu stören, wurden die abgeleiteten Signale in einen separaten Überwachungsraum, wie in Abbildung 7 gezeigt wird, übertra-

gen. In diesem Raum befand sich auch die Hardware zur Erzeugung auditorischer Stimuli und der Aufzeichnung der Signale. Über das BrainAmp-System wurden die Signale gefiltert und verstärkt, sowie anschließend zusammen mit den Detektions- und Stimulationsmarkern auf einem Computer registriert.

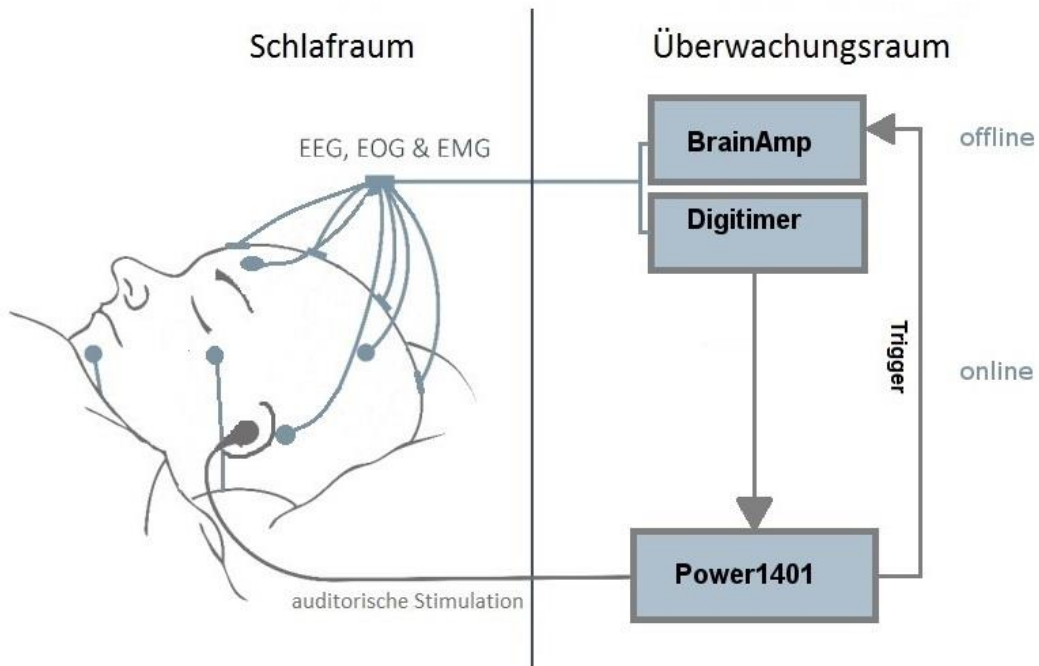


Abbildung 7 Versuchsaufbau der closed-loop-Stimulation im Schlaflabor



### 3.4.2 Polysomnographie

Mit Hilfe der Polysomnographie wurden die Schlafphasen sowie die entsprechende Schlafarchitektur untersucht. Außer dem EEG wurden noch EOG, EMG und EKG aufgezeichnet und zur Auswertung der Studie herangezogen. Den Probanden wurden insgesamt zwölf Napfelektroden am Kopf (EEG, EOG, EMG) und zwei am Oberkörper (EKG) aufgeklebt. Zur polysomnographischen Schlafregistrierung wurde während der gesamten Nacht das EEG über Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl)-Napfelektroden mithilfe eines BrainAmp-DC-Verstärkers (Brain Vision professional BrainAmp ExG AUX, Brain Products, München, Deutschland) aufgezeichnet. Insgesamt wurden acht Napfelektroden für das EEG auf dem Schädel des Probanden angebracht, die auf der Elektrodenbrause der Brain Product Electrode Input Box (64 channels) eingesteckt wurden. Diese wiederum war mit dem EEG-Signalverstärker Digitimer LdT Model D360 (Isolated Patient Amplifier System, Digitimer D360, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK) über ein Kabel verbunden. Es wurde streng darauf geachtet, sämtliche Impedanzen unter 5 k $\Omega$  zu halten. Die EEG-Signale wurden mit einer Frequenz von 200 Hz aufgezeichnet und mit einem Bandfilter von 0,25 Hz – 4 Hz belegt.

In Kombination mit der Datenerfassungs-Schnittstelle CED Power 1401 mk 2 und einer Verbindung zu einem separaten PC (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK) fanden die Generierung des Stimulus sowie die Detektion und die Datenanalyse statt. Die Aufzeichnung des EEGs erfolgte mit der Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products, München, Deutschland) und Spike2 Version 7.11 (Cambridge Electronic Design Limited).

Die EEG-Kanäle wurden nach dem internationalen 10-20-System nach Herbert Jasper befestigt (Jasper 1958). Da jeder Mensch über eine individuelle Schädelform verfügt, wurden die Elektroden-Positionen durch Vermessung des Schädels austariert. Der Schädelknochen wurde vom Inion am Os occipitale entlang der Sutura sagittalis bis zum Nasion gemessen. Diese Strecke wurde als 100 Prozent angenommen. Anschließend wurde die Strecke in 10-20-20-10% vom Inion ausgehend bis zum Nasion geteilt. An diesen Koordinaten (Fz, Pz, Cz) wurden die Elektroden auf der Kopfhaut angebracht (s. Abbildung 8A). Gleiches Verfahren

galt auch bei der queren Vermessung des Schädels von präaurikulären Positionen ausgehend (C3, C4). Über das präfrontale EEG (AFz) wurde die Online-Detektion der langsamen Oszillationen abgeleitet. Zwei Referenzelektroden (M1 und M2) wurden jeweils am linken und rechten Mastoid postaurikulär befestigt.

Der Proband wurde vor Elektrodenbefestigung über seine bevorzugte Liegeposition befragt, um Schlafunterbrechungen durch störende Elektroden im Gesicht möglichst zu reduzieren. Eine Ground-Elektrode wurde mittig über der Glabella angebracht, eine zweite wenige Zentimeter daneben, je nachdem auf welcher Seite der Proband zu schlafen bevorzugte.

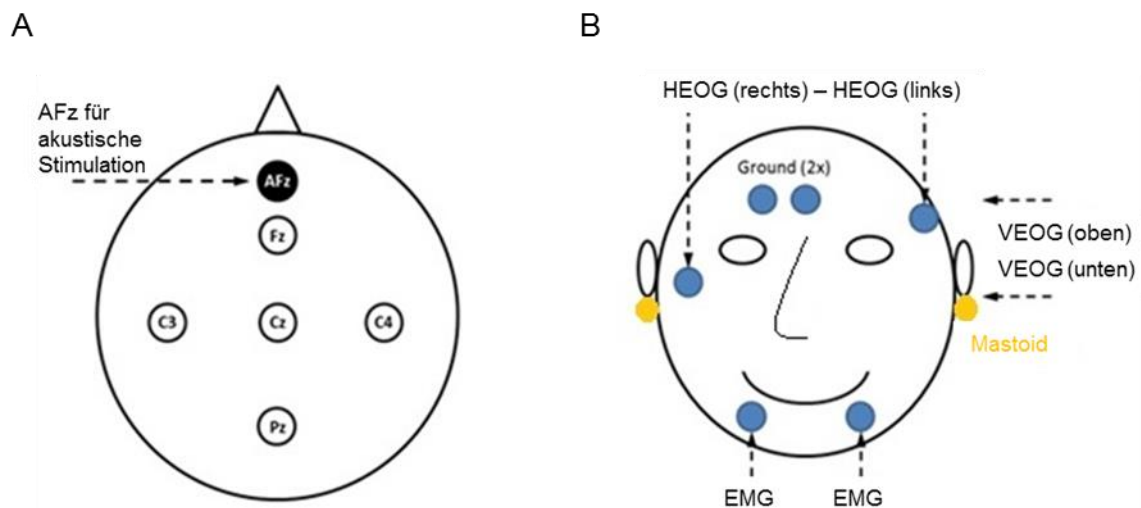


Abbildung 8 Elektrodenpositionen  
 Elektrodenpositionen der Polysomnographie (vereinfacht nach Jasper 1958):  
 A: Position der Elektroden für C3, C4, Cz, Pz, Fz und AFz  
 B: Position der Elektroden für EEG, EOG, EMG und Mastoiden

Zur Detektion der horizontalen und vertikalen Augenbewegung wurden die Elektroden des Elektrookkulogramms (EOG) auf der bevorzugten Seite am unteren Orbitalrand und auf der Gegenseite supraorbital angebracht. Um muskuläre Bewegungen im Bereich des Mundes aufzuzeichnen, wurden beidseits am Kinn, paramental, Napfelektroden für das Elektromyogramm (EMG) befestigt (s. Abbildung 8B). Beide Signal-Detektionen dienten der Bewegungsartefakt-Detektion und erfolgten ebenfalls über die Software „Brain Vision Recorder“ (Brain Products, München, Deutschland). Die Signale wurden mit 500 Hz aufgezeichnet und zusammen mit den Stimulationstriggern auf einem PC gespeichert.

Die Amplituden des EEGs liegen im  $\mu\text{V}$ -Bereich. Daher ist es für die Detektion Voraussetzung, dass eine stabil leitende Verbindung mit minimiertem Widerstand zwischen den Elektroden und der Haut erreicht wird. Zur Befestigung der Napfelektroden wurden die zu beklebenden Stellen mit EVERI Abrasive-Reinigungspaste (Spes Medica, Buccari, Italien) und Desinfektionsmittel behandelt. Damit eine sichere Befestigung der Elektroden während des Schlafes gewährleistet war, wurden diese mit EC2-Elektrodencreme von Grass und zusätzlich mit Leukotape am Probanden befestigt.

### **3.4.3 Auditorische Stimulation**

Die auditorische Stimulation erfolgte während einer Online-Detektion, bei der über In-Ohr-Kopfhörer die phasengekoppelten auditorischen Reize an die Probanden während Tiefschlafphasen in der ersten Nachthälfte abgegeben wurden. Um die Lautstärke des auditorischen Reizes an jeden Probanden individuell anzupassen, wurde bereits in der Eingewöhnungsnacht durch die Abgabe eines Probetones die Hörschwelle des Probanden festgelegt. Die Geräuschlautstärke wurde auf 55 dB SPL kalibriert. Dabei wurde auch die individuell angepasste Verzögerung für die auditorische Stimulation ermittelt. Die Individualisierung gewährleistete, dass während der Stimulation die individuell angepasste Verzögerung mit der folgenden Depolarisationsphase der endogenen langsamen Oszillation zusammenfiel.

Über die Spike2-Software (Version 7.11, Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, UK) wurde ein individuell angepasstes Stimulationsskript (s. Anhang) festgelegt. Die Software ermöglichte in Kooperation mit dem Ausgabesequenzier von Spike2 eine fast synchrone Antwort auf das eingehende Signal. Überschritt das EEG einen vorher bestimmten adaptiven Schwellenwert, wurde der auditorische Stimulus über die MDR-EX35 In-Ohr-Kopfhörer (Sony Deutschland) an den Probanden abgegeben. Der adaptive Schwellenwert wurde standardmäßig auf  $-80 \mu\text{V}$  festgelegt. Bei Detektion eines negativen Halbwellen-Peaks ( $-80 \mu\text{V}$ ) einer langsamen Oszillation während der ersten Nachthälfte wurden nach einer individuell angepassten Verzögerung (ca. 0,5 s) zwei auditorische Stimuli „rosa Rauschen“ (pink 1/f-noise) abgegeben (s. Abbildung 9: vertikal gestrichelte Linie).

Anschließend erfolgte eine Detektions- und Stimulationspause von 2,5 s. Dieses Vorgehen sollte ein vollständiges Ausschwingen des Systems ermöglichen. Die Signale wurden in einem festgelegten Intervall von 1.075s abgegeben (Ngo, Claussen, et al. 2013).

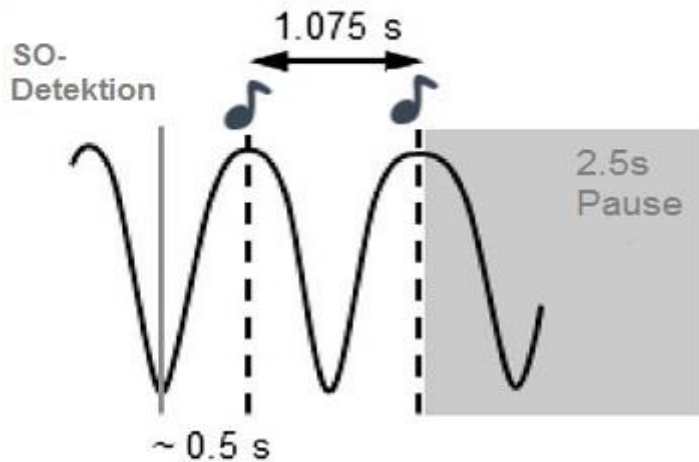


Abbildung 9 Stimulationsprotokoll  
Detektion einer langsamen Oszillation (angelehnt an Ngo, Claussen, et al. 2013)

Die Probanden wurden um 23.00 Uhr zu Bett geschickt und am Folgetag um 7.00 Uhr wieder geweckt. Sobald sich der Proband nach der Einschlafphase in einer stabilen Schlafphase von S2- zu S3-Schlaf befand, die länger als 5 min andauerte und mehr als fünf Ausschläge niedriger als  $-80 \mu\text{V}$  vorwies, wurde die Stimulations- und Detektionssoftware gestartet. Der Zeitraum der Stimulation betrug ab Stimulus-Beginn drei Stunden. Am Ende der Stimulationsphase wurde drauf geachtet, dass diese nicht während eines Tiefschlafzyklus beendet wurde. Die auditorischen Stimuli wurden im EEG an der Zeitachse mit einem Marker festgehalten. Um zu vermeiden, dass Probanden die auditorische Stimulation bewusst wahrnahmen, wurde die auditorische Stimulation sofort unterbrochen, sobald im EEG Anzeichen von Erwachen bzw. Wechsel von Tiefschlaf in eine leichtere Schlafphase zu erkennen waren. Ebenso wurde bei eintretendem REM-Schlaf oder bei Bewegungsartefakten die Stimulationsperiode ausgesetzt. In beiden Be-

dingungen wurden im EEG die Zeitpunkte aller abgegebenen Stimuli auf der Zeitachse für weitergehende Analysen markiert. In der Kontrollnacht wurden keine Stimulationstöne dargeboten.

### **3.5 Gedächnistests**

Zur Ermittlung der individuellen Aufmerksamkeit und dem subjektiven Befinden fanden verschiedene Tests und Fragebögen Anwendung.

#### **3.5.1 Fingertapping**

Um 22.05 Uhr, d.h. kurz vor Beginn des Schlafs, erfolgte die Lernphase des Fingertappings (Walker et al. 2003) mit hinweisgekoppeltem Abruf. Bei dieser Aufgabe musste mit der nicht-dominanten Hand auf der Computertastatur die Eingabe einer fünfstelligen Zahlenabfolge in insgesamt zwölf Durchgängen trainiert werden. Nur vier Finger exklusive des Daumens durften verwendet werden. Durch mehrfaches Wiederholen lernten die Probanden, die Abfolge schnell und fehlerfrei einzugeben. Insgesamt wurden drei Lernblöcke pro Sequenz vorgegeben. Am folgenden Morgen wurden die Sequenzen, die vor dem zu Bettgehen trainiert worden waren, wiederum ausgeführt. Zusätzlich wurde eine neue Sequenz, die zuvor nicht gelernt worden war, ausgeführt. Um die nächtliche prozedurale Gedächtniskonsolidierung unter unterschiedlichen Schlafbedingungen zu erfassen, wurden die durchschnittliche Leistung der letzten drei Lernblöcke mit der Leistung der drei Blöcke des Abrufs verrechnet. So sollten durch den Schlaf beeinflusste mögliche Leistungsunterschiede detektiert werden.

#### **3.5.2 Wortpaarlernen**

Das Wortpaarlernen ist eine Paar-Assoziations-Aufgabe, die in der vorliegenden Studie visuell-verbal durchgeführt wurde (eine andere Methode wäre verbal-verbal oder visuell-visuell). Vierzig Paare bedeutungsverwandter Wörter (Payne et al. 2012) wurden den Probanden um 7.45 Uhr am Morgen nach der Experimentnacht für fünf Sekunden in zufälliger Anordnung auf einem Computerbildschirm präsentiert (z.B. Pelz - Fuchs, Maschine - Apparat, Stille - Einsamkeit, Beruf - Anerkennung). Zwischen den Wortpaaren lag jeweils eine Pause von einer Sekunde. Nach der Lernphase erfolgte die Abfrage, bei der nur das erste Wort des

Paares, in zufälliger Reihenfolge, angezeigt wurde. Der Proband sollte daraufhin das zugehörige zweite Wort nennen. Es gab für die Antwort keine vorgegebene Zeit. Der Proband bestimmte die Geschwindigkeit der Abfrage selbst, in dem er die Leertaste betätigte, um das nächste Wort angezeigt zu bekommen. Korrekte Antworten wurden auf einer Liste, die der Proband nicht einsehen konnte, von der betreuenden Person abgehakt und nach jeder Lektion zusammengezählt. Insgesamt drei Lernphasen und drei Abfragerunden wurden nacheinander ohne Pause absolviert. Dem Probanden wurde nicht mitgeteilt, wie viele und welche Wörter er pro Runde richtig beantwortet hatte. In den beiden Experimentalnächten wurden zwei Parallelversionen der Aufgabe eingesetzt.

### **3.6 Kontrolltests**

#### **3.6.1 Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)**

Zur Einschätzung der aktuellen Befindlichkeit mussten die Versuchsteilnehmer den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) ausfüllen (Steyer et al. 1994). Dieses Messinstrument umfasst drei bipolare Dimensionen. Dabei wird die Aktiviertheit (Wachheit – Müdigkeit), die Valenz der Stimmung (Gute – Schlechte Stimmung) und innere Ruhe (Ruhe – Unruhe) mit insgesamt zwölf Befindlichkeitsitems auf fünfstufigen bipolaren Antwortskalen nach Likert mit den Endpunkten 1 (überhaupt nicht) und 5 (sehr) abgefragt (Likert 1932).

#### **3.6.2 Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS)**

Über die Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) gaben die Versuchspersonen ihre aktuelle Schlafneigung an (Hoddes et al. 1973). Die Skala wird dazu benutzt, fortschreitende Phasen der Schläfrigkeit zu quantifizieren. Die Zustandsbeschreibung wird über eine siebenstufige Skala erfasst, die von „aktiv, aufmerksam, hellwach“ bis „kurz vor dem Einschlafen, traumähnliche Gedanken“ reicht. Alle drei Fragebögen wurden den Probanden im Verlauf des Abends sowie am folgenden Morgen mehrmals vorgelegt.

### **3.6.3 Psychomotorischer-Vigilanz-Test (PVT)**

Ein Psychomotorischer-Vigilanz-Test (PVT) nach Dinges und Powell (1985) wurde zur Erfassung der Aufmerksamkeit und eventueller Aufmerksamkeitseinbrüche (evtl. bedingt durch Schläfrigkeit) eingesetzt (Dinges und Powell 1985). Dieser Aufmerksamkeits- und Reaktionstest misst die Geschwindigkeit, mit der ein Proband das Auftreten eines visuellen Stimulus erfasst. Bei dem von uns durchgeführten PVT handelte es sich um einen computergestützten psychomotorischen Reaktionstest, bei dem die Probanden den schwarzen Bildschirm beobachteten. Bei jeder, in zufällig variierenden Zeitabständen erfolgenden Einblendung eines Ziffernfeldes, das mit 0 beginnend die verstreichende Zeit in Millisekunden anzeigte, sollten die Versuchsteilnehmer so schnell wie möglich die Leertaste betätigen, um den Zähler zu stoppen, so dass dieser stehenblieb und die entsprechende Reaktionszeit zeigte. Der PVT forderte durch Repetition über mehrere Minuten eine kontinuierliche Aufmerksamkeit der Probanden. Der PVT wurde vor dem Lernblock am Abend und am Morgen durchgeführt.

### **3.6.4 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)**

Der Regensburger-Wortflüssigkeits-Test (RWT) (Aschenbrenner, Tucha, und Lange 2000) erfasst die semantische und formal-lexikalische Wortflüssigkeit der Probanden. Die Probanden sollten innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter mit dem vorgegebenen Anfangsbuchstaben (M oder P) wie möglich aufschreiben, die ihnen einfielen. Wörter mit dem gleichen Wortstamm und Eigennamen wurden nicht gewertet.

## **3.7 Auswertung**

### **3.7.1 Elektrophysiologische Auswertung**

Die aufgezeichneten Polysomnographiedaten der einzelnen Probanden wurden für die Auswertung pseudonymisiert und die Experimentalbedingung unkenntlich gemacht. Im folgenden Abschnitt wird die Auswertung der im Experiment gewonnenen Daten erläutert. Die Analyse erfolgte mit SchlafAus, Matlab und Fieldtrip Toolbox.

### **3.7.2 Schlafarchitektur**

Die EEG-Ableitungen an C3 und C4 und das EOG wurden mit einem Bandpassfilter von 0,3 bis 30 Hz versehen, während die Daten des EMGs mit einem Hochpassfilter von 5 Hz gefiltert wurden. Die polysomnographischen Aufzeichnungen der Experimentalnächte wurden mithilfe des Programms SchlafAus (Version 1.5.0.1) nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales analysiert (Rechtschaffen und Kales 1968). Basierend auf den EEG-Ableitungen an C3 und C4 sowie unter Einbeziehung horizontaler und vertikaler EOG-Signale und des EMGs wurden die Schlafstadien offline visuell in 30-Sekunden-Epochen ausgewertet. Die Epochen wurden den Schlafstadien Wach (W), REM, S1-S4 und Bewegungsartefakten (Movement Time (MT) bzw. Movement Arousal (MA)) zugewiesen. Epochen mit Artefakten wurden bei der Analyse nicht miteinbezogen.

### **3.7.3 Evozierte Potentiale und Spektralanalyse**

Die Stimulationsperiode von 180 Minuten wurde auch separat vom nicht stimulierten Anteil der Nacht ausgewertet. Im auf die Markierung „Licht aus“ folgenden Abschnitt begann die Bestimmung der Schlafphasen (z.B. Eintreten des ersten Schlafstadiums S1, gefolgt vom zweiten Schlafstadium S2). Um sicherzustellen, dass während der auditorischen Stimulation eine verbesserte langsame Oszillationsaktivität stattfand, wurde zunächst der mittlere zeitliche Abstand zwischen der sofortigen EEG-Antwort und dem ersten auditorischen Stimulus durch Mittelung des EEG-Signales errechnet. In der Kontrollbedingung wurden die entsprechend markierten Zeitpunkte mit einer 4 s-Fensterung und einem 1 s-Prä-Stimulus-Offset verwendet. Darüber hinaus wurde die spektrale Leistung für die Artefakt-freien Tiefschlaf-Epochen während der 180-minütigen Stimulationsperiode berechnet und anschließend die Leistung für das Frequenzband der langsamen Oszillationen (0,5-1,25 Hz) extrahiert. Um die Frequenzanteile des EEGs zu analysieren, wurden bei der Spektralanalyse (während des Tiefschlafs) eine schnelle Fourier-Transformation (FFT) auf die Signale des EEGs angewandt. Dabei wurden nur die Tiefschlaf-Epochen berücksichtigt.



### **3.8 Statistische Auswertung**

Von den zweiundzwanzig Probanden beendeten zwei Versuchsteilnehmer die Studie frühzeitig, da sie in der Eingewöhnungsnacht sehr schlecht schliefen. Drei weitere Probanden wurden aufgrund von zu kurzem oder beeinträchtigtem Schlaf, technischen Problemen oder Datenverlust ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt konnten somit siebzehn vollständige Datensätze erhoben werden. Nur einer der Probanden gab an, in der Stimulationsnacht das auditorische Signal gehört zu haben.

Um die Dauer der Schlafphasen zwischen den beiden Bedingungen (Stimulation und Kontrolle im Vergleich) zu vergleichen, wurde das Programm R3.4.1 zur Berechnung von zweiseitigen, gepaarten t-Tests angewendet. Der Vergleich zwischen den Frequenzbändern und den evozierten Potentialen in den beiden Bedingungen stütze sich ebenfalls auf zweiseitige, gepaarte t-Tests. Die Korrektur bei Mehrfachvergleichen wurde mit einer Monte-Carlo-basierten Clusterkorrektur durchgeführt (2000 Wiederholungen, Alpha-Niveau = 0,05). Die Leistungen in den Gedächtnis- und das Abschneiden in den Befindlichkeitstest wurden je nach Datenstruktur mit Varianzanalysen und/oder zweiseitigen, gepaarten t-Tests ausgewertet. Die Ergebniswerte werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler (SEM) angegeben. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant angesehen.

## **4 Ergebnisse**

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Studie vorgestellt. Es wurden insbesondere die Auswirkungen der Stimulation auf die polysomnographischen Aufzeichnungen und auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung sowie die deklarative und prozedurale Gedächtniskodierung untersucht. Auch wurden die Aufmerksamkeit und die Befindlichkeit der Probanden erfasst.

### **4.1 Verteilung der Schlafphasen**

Die Auswertungen zeigten keine Veränderung der Schlafarchitektur durch die auditorische Stimulation. Im Vergleich zwischen der nicht-stimulierten Kontrollbedingung und der Stimulationsnacht konnten hinsichtlich Gesamtschlafzeit, Einschlafzeit sowie Wachphasen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch die einzelnen Schlafstadien (S1, S2 und Tiefschlaf) wurden nicht beeinflusst. Die Gesamtschlafdauer und die Aufteilung der einzelnen Schlafphasen konnten bei Betrachtung der Schlafarchitektur als physiologisch bewertet werden. Die Gesamtschlafdauer in der Kontrollbedingung betrug  $478,6 \pm 3,9$  Minuten, in der Stimulationsnacht  $479,3 \pm 4,0$  Minuten ( $P = 0,870$ ).

Außerdem wurden die einzelnen Schlafphasen beider Experimentalbedingungen (Stimulation und Kontrolle) einzeln analysiert und miteinander verglichen. Der Schlaf der Probanden wurde in die Phasen Wach, REM, S1, S2 und Tiefschlaf eingeteilt. Tabelle 3 zeigt die durchschnittlichen Anteile der Schlafphasen an der Nacht sowie die Einschlaflatenz pro Experimentalbedingung. Die Schlafphasen des 180-minütigen Stimulationsintervalls und der gesamten Nacht werden gesondert dargestellt.

Tabelle 3 Prozentualer Zeitanteil der Schlafphasen

	<b>Kontrolle</b>		<b>Stimulation</b>		<b>P-Wert</b>
Schlaflatenz (min)	15,6	± 3,2	18,4	± 4,5	0,506
<u>180 min-Stimulationsintervall</u>					
Wach (%)	1,7	± 0,5	2,1	± 0,5	0,502
S1 (%)	2,4	± 0,8	2,9	± 0,8	0,392
S2 (%)	48,9	± 3,1	49,9	± 3,1	0,896
REM (%)	12,2	± 1,9	12,3	± 1,4	0,976
Tiefschlaf (%)	34,7	± 3,5	33,2	± 4,2	0,561
<u>Ganze Nacht</u>					
Gesamtschlafdauer (min)	478,6	± 3,9	479,3	± 4,0	0,870
Wach (%)	2,1	± 0,4	2,0	± 0,3	0,706
S1 (%)	4,5	± 0,6	3,9	± 0,5	0,246
S2 (%)	53,1	± 1,5	55,9	± 1,8	0,109
REM (%)	20,6	± 0,8	19,0	± 1,9	0,115
Tiefschlaf (%)	19,7	± 1,6	18,9	± 0,8	0,638

Mittelwerte der einzelnen Schlafphasen (Wach, S1, S2, Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM), Tiefschlaf) ± SEM

Im Vergleich zeigte sich zwischen den Schlafphasen beider Experimentalbedingungen, auf die ganze Nacht bezogen, in keiner Phase ein signifikanter Unterschied ( $P = 0,638$ ). Die einzelnen Schlafstadien beider Bedingungen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Auch während des 180-minütigen Stimulationsintervalls konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Insgesamt zeigt die Schlafarchitektur keine Unterschiede zwischen der Kontroll- und Stimulationsbedingung.

## 4.2 Auswirkungen auf die langsamen Oszillationen

Die durchschnittliche Anzahl an Klicks, die in der Stimulationsnacht präsentiert wurden, lag bei  $577,6 \pm 68,6$ . Die Anzahl der Klicks lag in einer Spanne zwischen 133 bis 1110. Die mittlere Anzahl der detektierten langsamen Oszillationen in der Stimulationsbedingung war mit  $288,8 \pm 34,3$  niedriger als in der Kontrollbedingung ( $667,1 \pm 66,0$ ). Bei der Analyse wurde in beiden Bedingungen die gleiche Anzahl von Detektionen verwendet. Da in der Kontrollbedingung mehr Detektionen gezählt wurden, wurden diese deshalb zufällig ausgewählt. Auch Ngo und Kollegen zeigten in ihrer Studie, dass nach auditorischer Stimulation weniger langsame Oszillationen auftraten als in der nicht stimulierten Kontrollbedingung (Ngo et al. 2015). Die auditorische Stimulation induzierte eine Verstärkung der langsamen Oszillationen im Vergleich zur Kontrollbedingung (s. Abbildung 10).

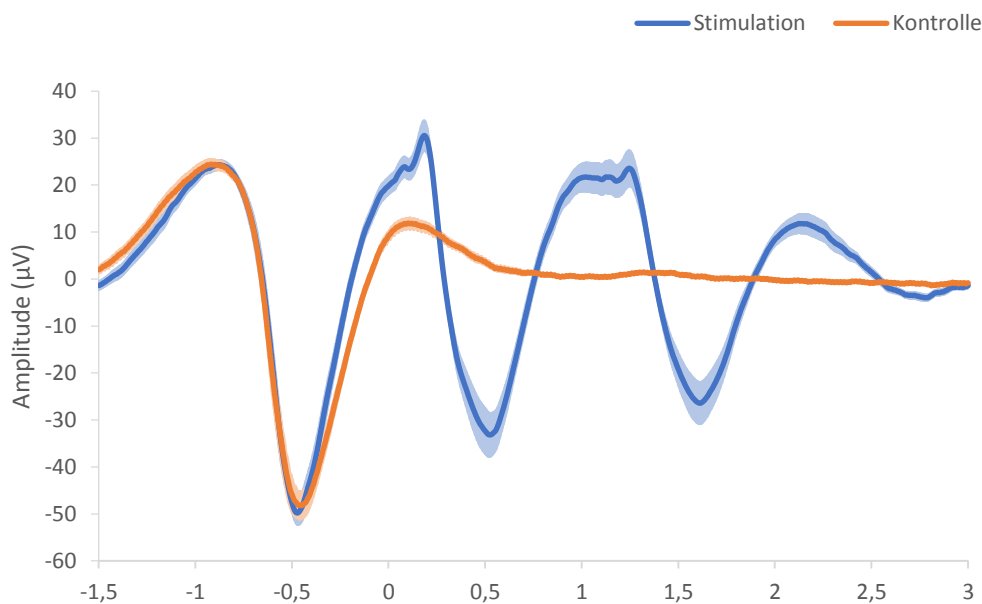


Abbildung 10 Stimulations- und Kontrollfrequenzbänder (Mittelwert  $\pm$  SEM)  
Weitere Erläuterungen s. Text.

In Abbildung 10 wird der Vergleich der Frequenzbänder zwischen Stimulation (blau) und Kontrolle (orange) an Cz dargestellt. Der Zeitpunkt "0" markiert in beiden Bedingungen den Beginn des auditorischen Stimulus bzw. die Detektion der langsamen Oszillationen. In der Stimulationsbedingung ist eine auf den auditorischen Stimulus folgende weitere langsame Oszillation zu erkennen.

Zusätzlich zeigte die Spektralanalyse der Tiefschlaf-Abschnitte während der Stimulationsperiode eine erhöhte Leistung im Frequenzband der langsamen Oszillationen bei  $\sim 0,9$  Hz ( $t(16) = 2,463$  und  $P = 0,026$ ; Abbildung 11). Dabei entsprach  $\sim 0,9$  Hz dem zeitlichen Abstand beider Klicks.

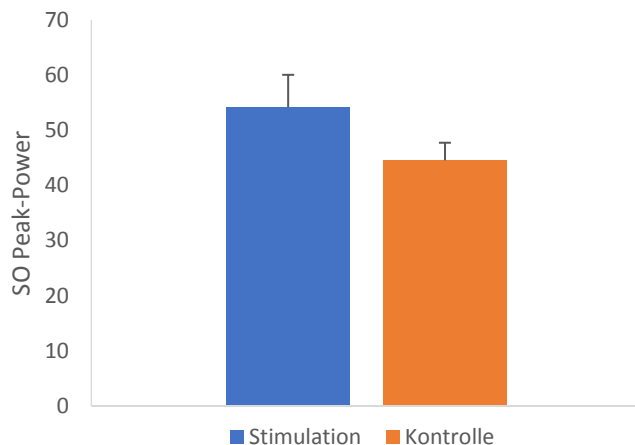


Abbildung 11 Spektrale Power  
Spektrale Power im Frequenzband der langsamen Oszillation während der Stimulationsperiode

## 4.3 Verhaltensergebnisse

### 4.3.1 Fingertapping

Um zu prüfen, ob die auditorische Stimulation einen positiven Effekt auf die Enkodierung und Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte hat, wurde die Aufgabe des Fingertappings in jeder Experimentalbedingung durchgeführt. Am Abend fand die Enkodierung der im Schlaf zu konsolidierenden Zahlenabfolge durch zwölfmaliges Wiederholen statt. Am darauffolgenden Morgen wurde die motorische Konsolidierung der am Abend gelernten Zahlenabfolge in drei Durchgängen gemessen. Dabei war entscheidend, dass sich die abendliche Enkodierungsleistung zwischen den Bedingungen nicht unterschied, die Probanden also jeweils auf demselben Leistungsniveau starteten ( $F(11,92) = 0,310$ ,  $P = 0,925$ ; Tabelle 4).

Tabelle 4      Enkodierung der Zahlensequenz vor dem Zubettgehen (Mittelwerte  $\pm$  SEM).

Durchgang	Kontrolle		Stimulation		P- Wert
1	12,65	$\pm$ 1,20	14,41	$\pm$ 1,34	0,169
2	18,41	$\pm$ 1,46	19,35	$\pm$ 1,29	0,484
3	19,06	$\pm$ 1,04	19,18	$\pm$ 1,20	0,890
4	19,06	$\pm$ 1,15	20,06	$\pm$ 1,06	0,213
5	18,24	$\pm$ 1,48	19,35	$\pm$ 1,24	0,389
6	20,41	$\pm$ 1,24	20,94	$\pm$ 1,35	0,607
7	19,41	$\pm$ 0,97	19,94	$\pm$ 1,03	0,478
8	19,18	$\pm$ 1,29	20,76	$\pm$ 1,17	0,138
9	20,35	$\pm$ 1,50	21,59	$\pm$ 1,34	0,305
10	19,71	$\pm$ 1,90	20,71	$\pm$ 1,16	0,610
11	21,47	$\pm$ 1,45	21,41	$\pm$ 1,42	0,962
12	20,71	$\pm$ 1,57	21,35	$\pm$ 1,43	0,509

Um den Effekt auf die prozedurale Konsolidierung zu messen, wurde in beiden Experimentalbedingungen die am Vorabend gelernte Sequenz am Morgen wiedergegeben. Dabei konnte kein Effekt der Stimulation auf die Fingertapping-Leistung in den drei Blöcken festgestellt werden (Tabelle 5 und Abbildung 12B). Darüber hinaus wurde jeweils die Differenz zwischen dem Mittelwert der drei Abfragedurchgänge am Morgen und dem Mittelwert der letzten drei Lerndurchgänge am Abend zwischen den Bedingungen verglichen; auch sie ergab keinen Unterschied zwischen den Bedingungen ( $t(16) = 0,603$ ,  $P = 0,555$ ).

Tabelle 5 Ergebnisse der morgendlichen Abfrage der am Vorabend gelernten Sequenz (Mittelwerte  $\pm$  SEM)

Durchgang	Kontrolle			Stimulation			P- Wert
1	20,59	$\pm$	1,62	23,59	$\pm$	1,44	0,225
2	24,24	$\pm$	1,06	25,53	$\pm$	1,42	0,388
3	24,12	$\pm$	1,46	24,24	$\pm$	1,23	0,943

Die am Morgen erhobene Leistung bei der Eingabe einer neuen (d.h. nicht am Abend enkodierten) Sequenz zeigte keinen Unterschied zwischen den Experimentalbedingungen ( $P = 0,352$ ; Tabelle 6 und Abbildung 12C).

Tabelle 6 Ergebnisse der Abfrage der neu gelernten Sequenz am Morgen (Mittelwerte  $\pm$  SEM)

Durchgang	Kontrolle			Stimulation			P- Wert
1	20,59	$\pm$	1,62	23,59	$\pm$	1,44	0,225
2	24,24	$\pm$	1,06	25,53	$\pm$	1,42	0,388
3	24,12	$\pm$	1,46	24,24	$\pm$	1,23	0,943

Die Hypothese, dass auditorische Tiefschlafstimulation die prozedurale Gedächtnisleistung steigert, wurde also nicht bestätigt, da weder hinsichtlich Konsolidierung noch Enkodierung eine signifikante Verbesserung der prozeduralen Gedächtnisleistung durch die Stimulation zu erkennen war. Abbildung 12 gibt einen graphischen Überblick über die erbrachten Ergebnisse.

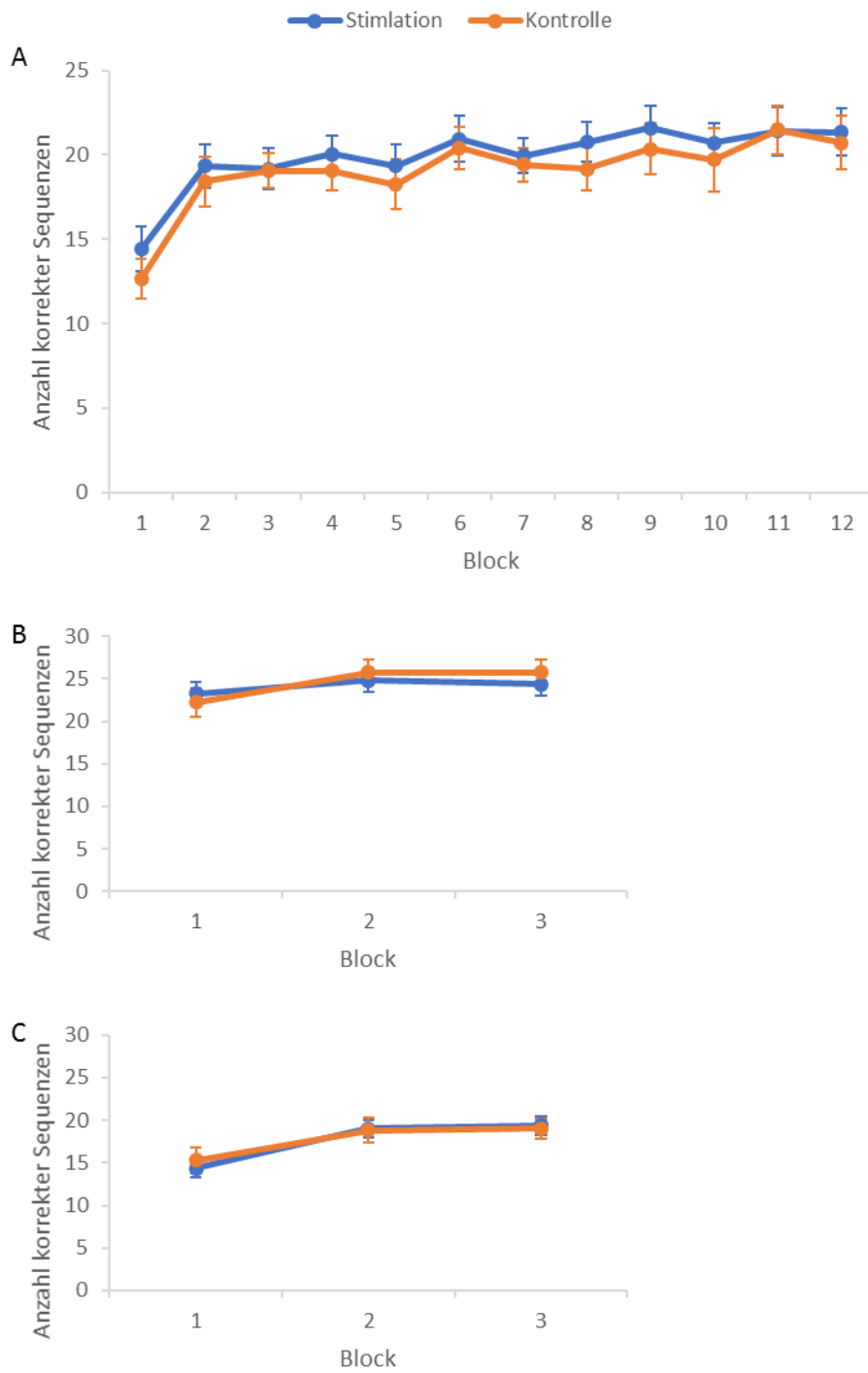


Abbildung 12 Prozedurale Gedächtnisaufgabe – Fingertapping (Mittelwerte  $\pm$  SEM)  
 A Lernphase am Abend, zwölfmaliges Wiederholen der gleichen Sequenz.  
 B Abruf am Morgen, alte Sequenz.  
 C Abruf am Morgen, neue Sequenz



### 4.3.2 Wortpaarlernen

Das Wortpaarlernen wurde morgens nach dem Schlaf durchgeführt. Jeder Proband durchlief drei Durchgänge, in welchen er die Wortpaare (insgesamt 40 Stück) sich einprägen und korrekt wiedergeben sollte. Die Wortpaare wurden auf einem Bildschirm visuell angezeigt. Dabei sollten sich die Probanden so viele Wortpaare wie möglich merken. Pro Lernblock wurde die Lernleistung erfasst. Dazu erfolgte die Abfrage, bei der nur ein Wortteil auf dem Bildschirm präsentiert wurde. Der Proband sollte sich nun an das zugehörige Wort erinnern und dieses benennen. Zwei unterschiedliche Versionen (Version A und B) mit identischem Schweregrad wurden in den Bedingungen balanciert eingesetzt. Wir konnten keine Interaktion zwischen der Experimentalbedingung und der Version feststellen ( $P = 0,434$ ).

Tabelle 7 zeigt die Durchschnittswerte  $\pm$  SEM. Die Analyse der Anzahl der korrekt genannten Wortpaare im ersten und letzten Durchgang sowie der Verbesserungsrate zeigt, dass die meisten Probanden im letzten Durchgang der Aufgabe die höchste Anzahl korrekter Wortpaare erreichten. Wie die Einzelvergleiche (Tabelle 7) und die Varianzanalyse ( $F(2,24) = 0,786$ ,  $P = 0,434$ ) zeigen, konnten wir keine Unterschiede zwischen den Experimentalbedingungen feststellen.

Tabelle 7      Enkodierung der Wortpaare (Mittelwerte  $\pm$  SEM)

Block	Kontrolle	Stimulation	P- Wert
1	19,29 $\pm$ 1,87	19,71 $\pm$ 1,92	0,779
2	30,88 $\pm$ 1,73	32,71 $\pm$ 1,59	0,090
3	35,53 $\pm$ 1,05	36,35 $\pm$ 1,09	0,245

Das bedeutet zusammengefasst, dass sich nach der Stimulation keine signifikante Verbesserung der Enkodierungsleistung im Bereich des deklarativen Gedächtnisses ergab. Abbildung 13 fasst die Ergebnisse graphisch zusammen.

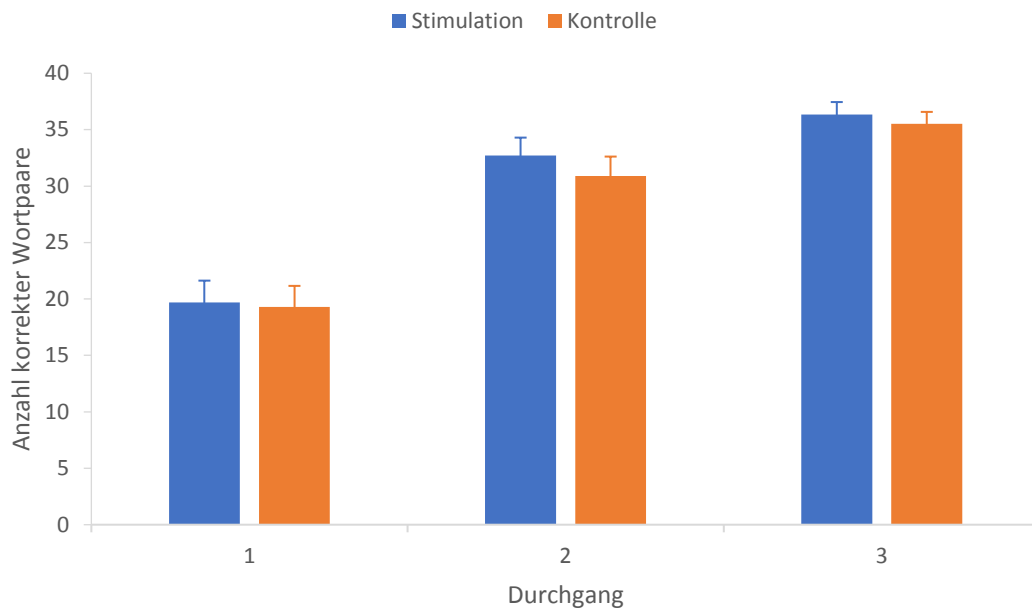


Abbildung 13 Deklarative Gedächtnisaufgabe - Wortpaarlernen (Mittelwerte ± SEM)

#### 4.4 Kontrolltests

*Wortflüssigkeit.* Die Probanden schnitten bei der Messung der Wortflüssigkeit mit Hilfe des RWT in beiden Bedingungen vergleichbar ab, so dass sich kein Einfluss der auditorischen Stimulation ergab (Tabelle 8).

Tabelle 8 Wortflüssigkeit (RWT; Mittelwerte ± SEM)

	Stimulation	Kontrolle	P-Wert
<b>Anzahl der Wörter</b>	14,71 ± 0,98	15,47 ± 1,24	0,502

*Schläfrigkeit.* Die subjektive Angabe der Probanden zu ihrer Schläfrigkeit anhand der Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS) ergab keinen Unterschied zwischen den Bedingungen (Tabelle 9).

Tabelle 9 Subjektive Schläfrigkeit (SSS; Veränderung über die Schlafnacht hinweg, Mittelwert  $\pm$  SEM)

	Stimulation		Kontrolle		P-Wert
<b>subjektive Schläfrigkeit</b>	-1,1	$\pm$ 0,5	-1,0	$\pm$ 0,5	0,936

*Vigilanz.* Um die Wachheit und Reaktionsfähigkeit der Probanden mithilfe eines objektiven Messinstruments zu bestimmen, wurde der PVT in beiden Experimentalbedingungen durchgeführt. Die Probanden sollten mit ihrer dominanten Hand eine Taste drücken, sobald ein Zähler auf dem Bildschirm erschien. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen. Die Vigilanz der Probanden war sowohl vor als auch nach dem Schlaf zwischen den Experimentalbedingungen vergleichbar (Tabelle 10).

Tabelle 10 Vigilanz (PVT; Mittelwerte  $\pm$  SEM)

Zeitpunkt	Stimulation		Kontrolle		P-Wert
<b>Vor dem Schlaf</b>	349,04	$\pm$ 11,56	433,75	$\pm$ 77,23	0,250
<b>Nach dem Schlaf</b>	342,55	$\pm$ 8,75	353,37	$\pm$ 17,02	0,443

*Befindlichkeit.* Zur Einschätzung ihrer aktuellen persönlichen Befindlichkeit füllten die Versuchsteilnehmer den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) aus. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte anhand der Kategorien Gut/Schlecht, Wach/Müde und Ruhe/Unruhe und ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Befindlichkeiten am Abend vor dem Schlafen und am Morgen (Tabelle 11).

Tabelle 11 Befindlichkeit (MDBF; Mittelwerte  $\pm$  SEM)

<b>Abends</b>	<b>Stimulation</b>			<b>Kontrolle</b>			<b>P-Wert</b>
<b>Gut/Schlecht</b>	16,88	$\pm$	0,39	17,00	$\pm$	0,47	0,817
<b>Wach/Müde</b>	12,53	$\pm$	0,76	12,94	$\pm$	0,80	0,582
<b>Ruhe/Unruhe</b>	15,82	$\pm$	0,70	15,53	$\pm$	0,79	0,483
<b>Morgens</b>							
<b>Gut/Schlecht</b>	16,82	$\pm$	0,60	16,29	$\pm$	0,55	0,306
<b>Wach/Müde</b>	13,65	$\pm$	0,77	14,35	$\pm$	0,82	0,205
<b>Ruhe/Unruhe</b>	17,12	$\pm$	0,54	16,82	$\pm$	0,65	0,551

## 5 Diskussion

Die vorliegende Studie knüpft an aktuelle Forschungen an, die den menschlichen Tiefschlaf und seinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung untersuchen. Die auditorische Tiefschlafstimulation, also die nicht-invasive Intensivierung langsamer EEG-Oszillationen (Ngo, Martinetz, et al. 2013), ist bereits erfolgreich eingesetzt worden, um die schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte zu verbessern (Ngo, Claussen, et al. 2013; Ngo et al. 2015). Vor diesem Hintergrund sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob auditorische Stimulation im Tiefschlaf auch die prozedurale Gedächtniskonsolidierung sowie die Enkodierungsleistung im deklarativen und prozeduralen Gedächtnis verbessert. Dabei wurden Aktivierung, Vigilanz und Befindlichkeit als Kontrollmaße erhoben sowie untersucht, ob die allgemeine Abruffähigkeit (Wortflüssigkeit) von der Intervention beeinflusst wird.

Zur Untersuchung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung mussten die Probanden am Abend vor dem Zubettgehen eine prozedurale Aufgabe (Fingertapping) erlernen. Darauf folgte entweder eine nicht-stimulierte Kontrollnacht mit regelrechtem, achtstündigem Schlaf oder eine Stimmulationsnacht mit Intensivierung des Tiefschlafes durch auditorische Stimulation. Die Kontrollbedingung diente zur Messung der unbeeinflussten Konsolidierungsleistung eines jeden Probanden und somit als Vergleichswert. Nach dem Erwachen mussten die Probanden die prozeduralen Inhalte abrufen, neue prozedurale Inhalte (eine neue Fingertapping-Sequenz) erlernen sowie eine deklarative Gedächtnisaufgabe absolvieren, indem sie Wortpaar-Assoziationen erlernten. Die Ergebnisse zeigen, dass die auditorische Stimulation die langsamen Oszillationen deutlich verstärkte, die Schlafarchitektur jedoch nicht beeinflusste. Trotz der qualitativen Schlafverbesserung konnten wir keinen Effekt auf die morgendliche Enkodierung deklarativer und prozedurale Gedächtnisinhalte feststellen. Auch die prozedurale Gedächtniskonsolidierung zeigte nach der auditorischen Tiefschlafintensivierung keine Verbesserung.

Das Probandenkollektiv umfasste siebzehn gesunde, männliche Probanden mit normalen Schlafgewohnheiten. Die Anzahl der Versuchsteilnehmer war nach unseren Berechnungen im Vorfeld umfangreich genug, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

### **5.1 Elektrophysiologische Wirkungen**

Die Ergebnisse zeigen, dass die auditorische Stimulation deutliche Auswirkungen auf die langsamen Oszillationen im Tiefschlaf hat, indem sie deren Intensität steigert. Die Schlafarchitektur, also die Dauer der einzelnen Schlafstadien, wurde dadurch jedoch nicht beeinflusst. In der Kontroll- und der Stimulationsbedingung konnte die Gesamtschlafdauer und die Aufteilung der einzelnen Schlafphasen als physiologisch bewertet werden. Weder in der Stimulationsnacht noch in der Kontrollnacht hatte sich der Anteil des Tiefschlafes signifikant verändert. Auch konnte bei den Schlafphasen S1, S2, und REM kein Unterschied festgestellt werden. In Übereinstimmung mit bereits publizierten Ergebnissen zur auditorischen Stimulation (Ngo, Claussen, et al. 2013), konnte mit der auditorischen Stimulation also eine qualitative Intensivierung, jedoch kein quantitativer Effekt auf den Tiefschlaf nachgewiesen werden.

Durch die auditorischen Stimuli konnte eine Verlängerung spontan auftretender langsamer Oszillationen erreicht werden. Auch machte die Stimulation möglich, mehr Zyklen mit mehreren aufeinanderfolgenden langsamen Oszillationen auszulösen. Im Vergleich zur Stimulationsbedingung war die Anzahl der Detektionen von langsamen Schwingungs-Sequenzen in der Kontrollbedingung höher. Dieses Ergebnis stimmt mit der Studie von Ngo und Kollegen (Ngo et al. 2015) überein, welche zudem zeigt, dass durch die Stimulation die zeitliche Aufeinanderfolge der langsamen Oszillationen verlangsamt wird, weil das Gehirn nach der Induktion einer verstärkten langsamen Oszillation anschließend offenbar einige Zeit braucht, um erneut langsame Oszillationen zu erzeugen.

### **5.2 Prozedurale Gedächtnisaufgabe**

Schlaf ist für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung wichtig, um Gedächtnis Spuren zu festigen und gelernte Inhalte vor Interferenzen zu schützen (s. Kapitel

1.3.2 „Schlafabhängige Konsolidierung nicht-deklarativer Inhalte“). Die motorischen Fähigkeiten werden zudem im Schlaf deutlich verbessert (Fischer et al. 2002; Nettersheim et al. 2015). Mittagschlaf schützt Gedächtnisspuren entsprechend vor dem abträglichen Einfluss von Interferenzen (Korman et al. 2007). Eine ganze Nacht mit regelrechtem Schlaf induziert im Vergleich zu unterbrochenen oder fehlenden Schlaf eine deutliche Verbesserung des prozeduralen Gedächtnisses (Walker et al. 2002) .

Im vorliegenden Experiment zeigte die Leistung in der prozeduralen Aufgabe keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Experimentalbedingungen. Im Test „Fingertapping“ (Walker et al. 2003; Nettersheim et al. 2015) wurde in jeder Experimentalbedingung vor und nach dem Schlafen eine Tipp-Sequenz enkodiert, um zu untersuchen, ob die auditorische Tiefschlafstimulation die Konsolidierung und das Neulernen prozeduraler Gedächtnisinhalte beeinflusst. Die Ergebnisse zeigen, dass weder die nächtliche Konsolidierung noch die morgendliche Enkodierung von der auditorischen Tiefschlafstimulation profitierte. Daher scheint die Intensivierung der langsamen Oszillationen keine Wirkung auf motorische Fähigkeiten zu haben. Die Bedingungen vor der auditorischen Stimulation waren vergleichbar, da die Kontrollmessungen keine Anhaltspunkte für Unterschiede in beeinflussenden Faktoren wie Befindlichkeit oder Aufmerksamkeit zeigten (s. Kapitel 5.4 „Kontrollparameter“).

### **5.3 Deklaratives Gedächtnis**

Zur Untersuchung der Enkodierung deklarativer Inhalte am Morgen mussten die Probanden im Paar-Assoziations-Test Wortpaare erlernen (Payne et al. 2012). Wie in vorangegangenen Studien bereits gezeigt wurde, stellt der Test eine zuverlässige Methode dar, um die schlafabhängige Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte zu untersuchen (Ngo, Claussen, et al. 2013). Der Test in dieser Studie hatte das Ziel herauszufinden, ob durch die auditorische Stimulation die morgendliche Kapazität zum Lernen neuer Inhalte erhöht werden kann. Die Probanden zeigten nach einer nicht-stimulierten Kontrollnacht sowie nach einer Sti-

mulationsnacht eine vergleichbare Gedächtnisleistung. Somit konnte kein verbessernder Effekt auf die Enkodierung deklarativer Gedächtnisinhalte am Morgen festgestellt werden.

Während des gesamten Nachtschlafes wird im Hippocampus bereits Gelerntes verarbeitet und frische Kapazität für neue Lerninhalte geschaffen (Tononi und Cirelli 2006). Van der Werf und Kollegen zeigten 2009, dass Tiefschlaf vor dem Lernen eine optimale hippokampale Aktivität unterstützt und die Enkodierungsfähigkeit davon profitiert. Zu wenig Schlaf bzw. unterdrückter oder zu flacher Schlaf wirkt leistungsmindernd auf die Informationsaufnahme (Harrison und Horne 2000; Van Der Werf et al. 2009). Eine deutliche Verbesserung der Enkodierungsleistung konnte nach Intensivierung langsamer Oszillationen durch transkranielle Stimulation festgestellt werden (Antonenko et al. 2013).

Der fehlende Effekt in der vorliegenden Studie könnte darauf hinweisen, dass die auditorische Stimulation die Aufnahmekapazität des Hippocampus nur marginal beeinflusst und daher insgesamt keine Verbesserung festzustellen ist. Um diesen Denkansatz weiter zu verfolgen, sollte herausgefunden werden, ob die auditorische Stimulation zur Vertiefung des Tiefschlafs unter veränderten Versuchsbedingungen eine leistungssteigernde Wirkung erzielen kann. Probanden könnten während eines Mittagschlafes einer auditorischen Stimulation ausgesetzt und anschließend die Enkodierungsaufgabe bearbeiten. Alternativ wäre es denkbar, tiefschlafstimulierte Probanden nach der ersten Nachthälfte zu wecken und eine Enkodierungsaufgabe durchführen zu lassen. Mit beiden Varianten könnte festgestellt werden, ob die auditorische Stimulation in modifizierten Paradigmen, in denen die Enkodierung dem (verstärkten) Tiefschlaf unmittelbar folgt, eine leistungssteigernde Wirkung auf die Enkodierung deklarativer Inhalte hat. Alternativ könnte das Aufgabenspektrum erweitert werden, um zu überprüfen, ob die im vorliegenden Fall gewählte Aufgabe zur Prüfung der Enkodierungsfähigkeit geeignet war oder ob andere Tests sensitiver auf die Tiefschlafstimulation reagieren.



Die allgemeine Abruffähigkeit deklarativer Inhalte wurde mit dem Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner, Tucha, und Lange 2000) erfasst, der semantische und formallexikalische Wortflüssigkeit testet. Damit sollte durch freien Abruf von Wörtern mit vorgegebenen Buchstaben die Abruffähigkeit der Probanden getestet werden. Die negativen Ergebnisse in diesem Test lieferten keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich die allgemeine Abrufleistung durch den Einfluss der auditorischen Stimulation veränderte.

#### **5.4 Kontrollparameter**

Um stichhaltige Daten zu erhalten, wurde die Vergleichbarkeit zwischen den Versuchsbedingungen durch Kontrollvariablen sichergestellt. Anhand der Kontrollparameter konnte gezeigt werden, dass in den psychologischen Begleitumständen der Lern- und Abrufvorgänge in beiden Versuchsbedingungen vergleichbare Rahmenbedingungen herrschten. Die Begleitumstände wie Befindlichkeit, Aktivierung und Schläfrigkeit wurden durch Fragebogenmaße und Computertests vor und nach dem Schlaf zu mehreren Zeitpunkten erfasst. Zudem wurde darauf geachtet, dass die äußerlichen Gegebenheiten des Schlaflabors identisch waren.

Die Auswertung der SSS (Hoddes et al. 1973) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen. Demzufolge beeinflusste die auditorische Tiefschlafstimulation die Schläfrigkeit nicht. Die kontinuierliche selektive Aufmerksamkeit der Probanden wurde mit dem PVT (Dinges et al. 1997) getestet. In beiden Versuchsbedingungen wurde der Test am Abend vor dem Lernen und am Morgen nach dem Erwachen durchgeführt. Zwischen den Versuchsbedingungen zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede. Somit war die Voraussetzung für beide Versuchsbedingungen identisch. Da die Reaktionsfähigkeit bzw. Daueraufmerksamkeit am Morgen nach dem Schlafen keine Verbesserung zeigte ist davon auszugehen, dass die auditorische Tiefschlafstimulation keinen Einfluss auf die Vigilanz hat.

Der MDBF (Steyer et al. 1994) wurde am Abend vor dem Zubettgehen und am Morgen nach dem Schlafen ausgefüllt. Dieses Fragebogenmaß diente der eigenen Einschätzung aktueller persönlicher Befindlichkeit. Die Befragung vor dem

Zubettgehen zeigte keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den Bedingungen. Auch am Morgen nach dem Schlafen fand sich kein Hinweis, der auf eine veränderte Befindlichkeit nach der auditorischen Stimulation hindeuten würde.

## **5.5 Limitationen**

Die Studie wurde an jungen, gesunden Männern durchgeführt. Insgesamt wurden von zweiundzwanzig Probanden Daten gesammelt. Davon wurden siebzehn vollständige Datensätze in der Auswertung berücksichtigt. Fünf Datensätze mussten aus unterschiedlichen Gründen (s. Kapitel 3.8) bei der Ergebnisfindung ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Studie sind streng genommen ausschließlich für Männer mit gesundem psychophysiologischem Zustand repräsentativ. Da in der Studie sensible hormonelle Parameter der Insulinsensitivität erhoben wurden, hätte der schwankende weibliche Zyklus eine zu große Varianzquelle dargestellt. Aus diesem Grund wurden in der Studie keine Frauen berücksichtigt. Um für beide Geschlechter ein repräsentatives Ergebnis zu erzielen, wäre mindestens die doppelte Probandenanzahl notwendig gewesen, um Schwankungen durch hormonelle Beeinflussung statistisch auszugleichen.

Die Versuchsteilnehmer verbrachten eine Eingewöhnungsnacht im Labor. Anschließend erfolgten zeitnah beide Versuchsnächte. Trotz Eingewöhnungsnacht ist eine Irritation des habituellen Schlafverhaltens durch die fremde Umgebung im Schlaflabor denkbar. Zwar wurde sorgfältig darauf geachtet, dass die Probandenbetreuung im Schlaflabor in jeder Nacht identisch ablief, jedoch könnten subtile Schwankungen im Ablauf und Veränderungen des Umfeldes Auswirkung auf die Ergebnisse gehabt haben. Auch kann eine Beeinflussung des körperlichen Wohlbefindens während des Schlafes durch die Verkabelung mit Elektroden und Kopfhörern nicht ausgeschlossen werden.

Offen bleibt auch, ob eine höhere Anzahl der Stimulationsnächte ein anderes Ergebnis induziert hätte. Eventuell hätten mehrere Nächte mit auditorischer Stimulation einen stärkeren Einfluss auf die Gedächtnisbildung bewirkt. Um die Studienergebnisse zu erweitern, hätte zusätzlich die emotionale Gedächtnisbildung im Zusammenhang mit langsamen Oszillationen untersucht werden können

(Wagner, Fischer, und Born 2002; Vandekerckhove und Cluydts 2010). Dazu wurden in diesem Studiendesign keine Daten erhoben, obwohl eine mögliche Beeinflussung durch die auditorische Stimulation nicht ausgeschlossen werden kann.

## **5.6 Fazit und Ausblick**

Bisherige Forschungsergebnisse lassen einen grundlegenden Zusammenhang zwischen langsamen Oszillationen und der Gedächtniskonsolidierung vermuten (Ngo, Claussen, et al. 2013; Marshall et al. 2004). Mithilfe von auditorischer Tiefschlafstimulation konnte eine verbesserte Gedächtniskonsolidierung deklarativer Inhalte erreicht werden (Ngo, Martinetz, et al. 2013). Deshalb ist das Resultat der vorliegenden Studie überraschend. Zwar wird deutlich, dass auditorische Stimulation Auswirkungen auf die Intensität und die Zykluslänge der langsamen Oszillationen hat, dies aber keine Verbesserung der prozeduralen Gedächtniskonsolidierung hervorruft. Infolgedessen stellt sich die Frage, inwiefern der Tiefschlaf für die nicht-deklarative Gedächtnisleistung eine Rolle spielt. Auch transkranial stimulierte langsame Oszillationen während eines Mittagschlafes zeigten keine Wirkung auf die nicht-deklarative Gedächtnisleistung (Antonenko et al. 2013). Ununterbrochener Nachtschlaf und die Menge des zweiten Schlafstadiums in der zweiten Hälfte der Nacht korrelieren jedoch mit der motorischen Gedächtnisleistung (Walker et al. 2002). Deshalb ist zu überlegen, ob der Schlaf der zweiten Nachthälfte beeinflusst werden müsste, um einen gesteigertes Lernvermögen des nicht-deklarativen Gedächtnisses zu erreichen.

Eine deutliche Verbesserung der Enkodierungsfähigkeit für deklarative Inhalte konnte nach einem Mittagschlaf festgestellt werden, dessen langsame Oszillationen durch transkranielle Stimulation verstärkt wurden (Antonenko et al. 2013). Da die vorliegende Studie nach der Stimulation keinen leistungssteigernden Effekt auf die Enkodierung deklarativer Inhalte ergab, bleibt die Frage offen, ob intensivierter nächtlicher Tiefschlaf überhaupt Auswirkungen auf nachfolgende Lernprozesse hat. Da die Gedächtnisbildung im Schlaf generell noch viele Fragen offenlässt, bietet es sich an, weitere Studien mit auditorischer Stimulation

durchzuführen. Nicht auszuschließen ist beispielsweise, dass langsame Oszillationen im Zusammenhang mit Schlafspindeln eine relevante Rolle in der prozeduralen Gedächtnisbildung spielen. Nach dem Lernen von nicht-deklarativen Aufgaben konnte eine höhere Dichte von Spindeln im zweiten Schlafstadium der darauffolgenden Nacht festgestellt werden (Fogel und Smith 2006).

Somit stellt sich die Frage, ob die gezielte Induktion isolierter Spindeln eine verbesserte Konsolidierung zeitigen würde. Damit würde ein leichteres Schlafstadium mit den charakteristischen Schlafspindeln (z.B. Schlafstadium 2) in den Vordergrund rücken. Auch ist zu überlegen, ob künstlich intensivierte Oszillationen und endogen erzeugte Oszillationen als gleichwertig zu betrachten sind.

Durch die Betrachtung unserer Ergebnisse im Zusammenhang mit vorausgegangenen Studien lässt sich abschließend festhalten, dass die auditorische Tiefschlafstimulation keinen Einfluss auf die schlafabhängige prozedurale Gedächtniskonsolidierung sowie die morgendliche Enkodierungsfähigkeit im deklarativen und prozeduralen Bereich hat. Ungeachtet dessen ist die auditorische Stimulation eine unbedenkliche Möglichkeit, auf die menschliche Gehirnaktivität modulierend einzuwirken. Sie ist eine präzise und risikoarme Möglichkeit, langsame Oszillationen zu intensivieren, und könnte im Rahmen weiterer Forschungsarbeiten Aufschluss über die (Gedächtnis-)Funktionen des Gehirns und darüber geben, wie diese durch exogene Einflüsse unterstützt werden können. Solcherlei Erkenntnisse könnten möglicherweise bei der Behandlung neurologischer Erkrankungen Anwendung finden. So gehen eine Reihe von Erkrankungen wie z.B. dementielle Prozesse mit Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung auf der einen und verschlechtertem Schlaf auf der anderen Seite einher (Vitiello et al. 1990). Auch der natürliche Alterungsprozess ist mit Einbußen in den kognitiven Abläufen sowie einer Verflachung des Schlafprofils verbunden (Van Cauter, Leproult, und Plat 2000). Somit lässt die vorliegende Studie die interessante Frage offen, ob Menschen mit Schlafstörungen und alte Menschen durchaus einen verbessernden Effekt von intensiviertem Tiefschlaf auf die morgendliche Enkodierungsfähigkeit zeigen würden. Auch könnte möglicherweise die Allgemeinheit von sanften leistungssteigernden Methoden profitieren. Ein wünschenswertes Fernziel in diesem

Zusammenhang wäre ein alltagstaugliches, schlafmodulierendes und -verbesserndes Lifestyle-Produkt, dass die Gedächtnisbildung unterstützt und verbessert.

## 6 Zusammenfassung

Die Relevanz des Schlafs für das menschliche Gedächtnis wurde in zahlreichen Studien untersucht, die zeigten, dass Schlaf eine förderliche Wirkung auf die Gedächtnisbildung und die anschließende Gedächtniskonsolidierung hat. Unter den während des Schlafs auftretenden Gehirnoszillationen spielen dabei vor allem die langsamen Oszillationen im Tiefschlaf eine zentrale Rolle. Die langsamen Oszillationen können durch phasen-getaktete auditorische Stimulation intensiviert werden, was in Vorläuferstudien zur Verbesserung der schlafassoziierten Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte führte.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit die Auswirkung der auditorischen Stimulation langsamer Oszillationen während des Tiefschlafs auf die Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte während des Schlafs sowie die deklarative und prozedurale Gedächtnisenkodierung nach dem Schlaf bei jungen, gesunden Männern untersucht. Am Abend enkodierten die Probanden eine prozedurale Fingertapping-Aufgabe (d.h. sie trainierten die Eingabe einer fünfstelligen Tastenfolge), die am Morgen nach der Versuchsnacht abgerufen wurde. Darüber hinaus wurde die Leistung bei der morgendlichen Enkodierung einer neuen Sequenz getestet sowie die Enkodierungsleistung in einer deklarativen Aufgabe (d.h. dem Lernen von Wortpaaren) untersucht. Die Intensivierung des Tiefschlafs erfolgte im Sinne forcierter Stimulation durch die Darbietung von 50 ms langen „pink-noise“-Geräuschen aus In-Ohr-Kopfhörern. Dabei wurde die auditorische Stimulation mit den positiven Halbwellen der langsamen Oszillationen synchronisiert, d.h. die Stimuli wurden innerhalb eines Zyklus langsamer Oszillationen präsentiert, sobald der vorgegebene Amplitudengrenzwert von  $-80 \mu\text{V}$  überschritten wurde. In der Kontrollbedingung wurden die langsamen Oszillations-Ereignisse ebenfalls in Echtzeit detektiert, jedoch erfolgte keine auditorische Stimulation.

Im Vergleich der Schlafarchitektur ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen; allerdings wurden die langsamen Oszillationen durch die auditorische Stimulation in ihrer Dauer und Ausprägung markant verstärkt. Diese Intensivierung der langsamen Oszillationen ging anders als erwartet

nicht mit einer Verbesserung der prozeduralen Enkodierungs- oder der prozeduralen bzw. deklarativen Konsolidierungsleistung im Vergleich zur Kontrollbedingung einher. Kontrollmessungen zur Untersuchung der allgemeinen Abrufleistung (Regensburger Wortflüssigkeits-Test), der Schläfrigkeit (Stanford-Schläfrigkeits-Skala), der Vigilanz (Psychomotorischer Vigilanztest) sowie der Befindlichkeit (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen) ergaben, dass die Stimulation im Vergleich zur Kontrollbedingungen keinen Einfluss auf diese Maße ausübte.

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse unterstützen die bisherigen Erkenntnisse, dass die auditorische Tiefschlafstimulation eine unbedenkliche Methode darstellt, um die langsamen Oszillationen im Tiefschlaf zu verstärken. Das Ausbleiben von entsprechenden Verbesserungen in der Enkodierungsfähigkeit nach dem Schlaf sowie in der prozeduralen Gedächtniskonsolidierungsleistung während des Schlafs legt nahe, dass diese Maße nicht unmittelbar von der Intensität der langsamen Oszillationen im Tiefschlaf abhängen oder aber im gesunden Menschen durch eine Steigerung der Intensität nicht relevant gesteigert werden können. Weitere Untersuchungen sollten sich der Frage widmen, inwiefern die Stimulation der langsamen Oszillationen bei Probanden mit gestörtem Schlaf einen förderlichen Einfluss auf diese Prozesse ausüben kann.

## 7 Literaturverzeichnis

- Antonenko, D., S. Diekelmann, C. Olsen, J. Born, and M. Molle. 2013. 'Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations', *Eur J Neurosci*, 37: 1142-51.
- Aschenbrenner, Steffen, Oliver Tucha, and Klaus W Lange. 2000. *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT* (Hogrefe, Verlag für Psychologie).
- Barham, Michael P., Peter G. Enticott, Russell Conduit, and Jarrad A. G. Lum. 2016. 'Transcranial electrical stimulation during sleep enhances declarative (but not procedural) memory consolidation: Evidence from a meta-analysis', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 63: 65-77.
- Bergmann, Til O, Matthias Mölle, Jens Diedrichs, Jan Born, and Hartwig R Siebner. 2012. 'Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations', *Neuroimage*, 59: 2733-42.
- Borbély, Alexander A., and Peter Achermann. 1999. 'Sleep homeostasis and models of sleep regulation', *Journal of biological rhythms*, 14: 559-70.
- Born, J., and I. Wilhelm. 2012. 'System consolidation of memory during sleep', *Psychol Res*, 76: 192-203.
- Born, Jan, and Werner Plihal. 2000. 'Gedächtnisbildung im Schlaf: Die Bedeutung von Schlafstadien und Streßhormonfreisetzung', *Psychologische Rundschau*, 51: 198-208.
- Born, Jan, Björn Rasch, and Steffen Gais. 2006. 'Sleep to remember', *The Neuroscientist*, 12: 410-24.
- Cirelli, Chiara, Giulio Tononi, Andrew Thomas Nere, and Atif Hashmi. 2013. 'Sleep-dependent synaptic down-selection (I): modeling the benefits of sleep on memory consolidation and integration', *Frontiers in neurology*, 4: 143.
- Clemens, Zsófia, Matthias Mölle, Lóránd Erőss, Péter Barsi, Péter Halász, and Jan Born. 2007. 'Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans', *Brain*, 130: 2868-78.
- Cox, Roy, Ilia Korjoukov, Marieke de Boer, and Lucia M Talamini. 2014. 'Sound asleep: processing and retention of slow oscillation phase-targeted stimuli', *PLoS One*, 9: e101567.
- De Gennaro, L., and M. Ferrara. 2003. 'Sleep spindles: an overview', *Sleep Med Rev*, 7: 423-40.
- Diekelmann, S., and J. Born. 2010. 'The memory function of sleep', *Nat Rev Neurosci*, 11: 114-26.



- Diekelmann, S., J. Born, and U. Wagner. 2010. 'Sleep enhances false memories depending on general memory performance', *Behav Brain Res*, 208: 425-9.
- Dinges, David F., and John W. Powell. 1985. 'Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations', *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 17: 652-55.
- Doyon, Julien, and Habib Benali. 2005. 'Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills', *Current Opinion in Neurobiology*, 15: 161-67.
- Dudai, Yadin. 2004. 'The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram?', *Annu. Rev. Psychol.*, 55: 51-86.
- Ebbinghaus, H. . 1885. 'Über das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie', *LEIPZIG, VERLAG VON DUNCKER & HUMBER*.
- Fischer, Stefan, Manfred Hallschmid, Anna Lisa Elsner, and Jan Born. 2002. 'Sleep forms memory for finger skills', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99: 11987-91.
- Fogel, Stuart M, and Carlyle T Smith. 2006. 'Learning - dependent changes in sleep spindles and stage 2 sleep', *Journal of sleep research*, 15: 250-55.
- Gais, Steffen, Brian Lucas, and Jan Born. 2006. 'Sleep after learning aids memory recall', *Learning & Memory*, 13: 259-62.
- Gais, Steffen, Matthias Mölle, Kay Helms, and Jan Born. 2002. 'Learning-dependent increases in sleep spindle density', *Journal of neuroscience*, 22: 6830-34.
- Gais, Steffen, Werner Plihal, Ullrich Wagner, and Jan Born. 2000. 'Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills', *Nature neuroscience*, 3: 1335.
- Giuditta, A. 2014. 'Sleep memory processing: the sequential hypothesis', *Front Syst Neurosci*, 8: 219.
- Harrison, Yvonne, and James A. Horne. 2000. 'Sleep Loss and Temporal Memory', *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 53: 271-79.
- Hoddes, E, V Zarcone, H Smythe, R Phillips, and WC Dement. 1973. 'Quantification of sleepiness: a new approach', *Psychophysiology*, 10: 431-36.
- Horne, J. A., and L. H. E. Staff. 1983. 'Exercise and Sleep: Body-Heating Effects', *Sleep*, 6: 36-46.

- Iber, C, S Ancoli-Israel, A Chesson, and SF Quan. 2007. 'Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007', *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*: 48-49.
- Inostroza, M., and J. Born. 2013. 'Sleep for preserving and transforming episodic memory', *Annu Rev Neurosci*, 36: 79-102.
- Jacobson, A, A Kales, D Lehmann, and FS Hoedemaker. 1964. 'Muscle tonus in human subjects during sleep and dreaming', *Experimental Neurology*, 10: 418-24.
- Jasper, H.H. 1958. 'The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroenceph', *clin. Neurophysiol.*
- Jenkins, John G., and Karl M. Dallenbach. 1924. 'Obliviscence during Sleep and Waking', *The American Journal of Psychology*, 35: 605-12.
- Karni, A., D. Tanne, B. S. Rubenstein, J. J. Askenasy, and D. Sagi. 1994. 'Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill', *Science*, 265: 679-82.
- Killgore, William D.S. 2010. 'Effects of sleep deprivation on cognition', *Human sleep and cognition: basic research*, 185: 105-29.
- Korman, M., J. Doyon, J. Doljansky, J. Carrier, Y. Dagan, and A. Karni. 2007. 'Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation', *Nat Neurosci*, 10: 1206-13.
- Lang, Florian, and Philipp Lang. 2007. *Basiswissen Physiologie* (Springer-Verlag).
- Likert, Rensis. 1932. 'A technique for the measurement of attitudes', *Archives of psychology*.
- Mander, Bryce A., Sangeetha Santhanam, Jared M. Saletin, and Matthew P. Walker. 2011. 'Wake deterioration and sleep restoration of human learning', *Current Biology*, 21: R183-R84.
- Marshall, L., and J. Born. 2007. 'The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation', *Trends Cogn Sci*, 11: 442-50.
- Marshall, L., H. Helgadottir, M. Molle, and J. Born. 2006. 'Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory', *Nature*, 444: 610-3.
- Marshall, Lisa, Matthias Mölle, Manfred Hallschmid, and Jan Born. 2004. 'Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory', *The Journal of Neuroscience*, 24: 9985-92.

- Massimini, Marcello, Fabio Ferrarelli, Steve K. Esser, Brady A. Riedner, Reto Huber, Michael Murphy, Michael J. Peterson, and Giulio Tononi. 2007. 'Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104: 8496-501.
- Mölle, Matthias, Til O Bergmann, Lisa Marshall, and Jan Born. 2011. 'Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing', *Sleep*, 34: 1411-21.
- Morin, Amélie, Julien Doyon, Valérie Dostie, Marc Barakat, Abdallah Hadj Tahar, Maria Korman, Habib Benali, Avi Karni, Leslie G Ungerleider, and Julie Carrier. 2008. 'Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep', *Sleep*, 31: 1149-56.
- Morris, Gary O, Harold L Williams, and Ardie Lubin. 1960. 'Misperception and disorientation during sleep deprivation', *AMA Archives of General Psychiatry*, 2: 247-54.
- Nettersheim, A., M. Hallschmid, J. Born, and S. Diekelmann. 2015. 'The role of sleep in motor sequence consolidation: stabilization rather than enhancement', *J Neurosci*, 35: 6696-702.
- Ngo, H. V., J. C. Claussen, J. Born, and M. Molle. 2013. 'Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation', *J Sleep Res*, 22: 22-31.
- Ngo, H. V., T. Martinetz, J. Born, and M. Molle. 2013. 'Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory', *Neuron*, 78: 545-53.
- Ngo, H. V., A. Miedema, I. Faude, T. Martinetz, M. Molle, and J. Born. 2015. 'Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation-a self-limiting process', *J Neurosci*, 35: 6630-8.
- Paller, Ken A, and Joel L Voss. 2004. 'Memory reactivation and consolidation during sleep', *Learning & Memory*, 11: 664-70.
- Pascual-Leone, Alvaro, Jordan Grafman, and Mark Hallett. 1994. 'Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge', *SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON-*: 1287-87.
- Pascual - Leone, A, J Grafman, K Clark, M Stewart, S Massaquoi, J - S Lou, and M Hallett. 1993. 'Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration', *Annals of neurology*, 34: 594-602.
- Pavlov, Ivan Petrovich, and Gleb Vasīl'evīch Anrep. 2003. *Conditioned reflexes* (Courier Corporation).

- Payne, Jessica D, Matthew A Tucker, Jeffrey M Ellenbogen, Erin J Wamsley, Matthew P Walker, Daniel L Schacter, and Robert Stickgold. 2012. 'Memory for semantically related and unrelated declarative information: the benefit of sleep, the cost of wake', *PLoS One*, 7: e33079.
- Penhune, Virginia B., and Christopher J. Steele. 2012. 'Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning', *Behavioural brain research*, 226: 579-91.
- Plihal, Werner, and Jan Born. 1997. 'Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory', *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9: 534-47.
- Rasch, B., and J. Born. 2013. 'About sleep's role in memory', *Physiol Rev*, 93: 681-766.
- Rasch, Björn, Julian Pommer, Susanne Diekelmann, and Jan Born. 2009. 'Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory', *Nature neuroscience*, 12: 396.
- Rechtschaffen, A., and B. M. Bergmann. 1995. 'Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method', *Behav Brain Res*, 69: 55-63.
- Rechtschaffen, A., and A. Kales. 1968. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects* (Brain Information/Brain Research Institute).
- Rioult-Pedotti, Mengia-S, Daniel Friedman, and John P Donoghue. 2000. 'Learning-induced LTP in neocortex', *Science*, 290: 533-36.
- Schabus, Manuel, Thien Thanh Dang-Vu, Geneviève Albouy, Evelyne Balteau, Mélanie Boly, J Carrier, Annabelle Darsaud, Christian Degueldre, Martin Deseilles, and S Gais. 2007. 'Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104: 13164-69.
- Schmidt, Christina, Philippe Peigneux, Vincenzo Muto, Maja Schenkel, Vera Knoblauch, Mirjam Münch, J-F Dominique, Anna Wirz-Justice, and Christian Cajochen. 2006. 'Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping', *Journal of neuroscience*, 26: 8976-82.
- Squire, L. R., and S. M. Zola. 1996. 'Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93: 13515-22.
- Steriade, M. 2006. 'Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems', *Neuroscience*, 137: 1087-106.

- Steriade, Mircea, Florin Amzica, and Diego Contreras. 1996. 'Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation', *Journal of neuroscience*, 16: 392-417.
- Steyer, Rolf, Peter Schwenkmezger, Peter Notz, and Michael Eid. 1994. 'Testtheoretische Analysen des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)', *Diagnostica*.
- Stickgold, Robert, Dana Whidbee, Beth Schirmer, Vipul Patel, and J Allan Hobson. 2000. 'Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep', *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12: 246-54.
- Timofeev, Igor, and Maxim Bazhenov. 2005. 'Mechanisms and biological role of thalamocortical oscillations', *Trends in chronobiology research*: 1-47.
- Tononi, Giulio, and Chiara Cirelli. 2006. 'Sleep function and synaptic homeostasis', *Sleep medicine reviews*, 10: 49-62.
- Tononi, Giulio, Marcello Massimini, and Brady A Riedner. 2006. 'Sleepy Dialogues between Cortex and Hippocampus: Who Talks to Whom?', *Neuron*, 52: 748-49.
- Tulving, E., and D. L. Schacter. 1990. 'Priming and human memory systems', *Science*, 247: 301-6.
- Van Cauter, Eve, Rachel Leproult, and Laurence Plat. 2000. 'Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM Sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men', *JAMA*, 284: 861-68.
- van der Helm, Els, Ninad Gujar, Masaki Nishida, and Matthew P. Walker. 2011. 'Sleep-Dependent Facilitation of Episodic Memory Details', *PLoS One*, 6: e27421.
- Van Der Werf, Ysbrand D, Ellemarije Altena, Menno M Schoonheim, Ernesto J Sanz-Arigitá, José C Vis, Wim De Rijke, and Eus JW Van Someren. 2009. 'Sleep benefits subsequent hippocampal functioning', *Nature neuroscience*, 12: 122-23.
- Vandekerckhove, Marie, and Raymond Cluydts. 2010. 'The emotional brain and sleep: an intimate relationship', *Sleep medicine reviews*, 14: 219-26.
- Vitiello, Michael, Patricia Prinz, D. E. Williams, M. S. Frommlet, and Richard Ries. 1990. *Sleep Disturbances in Patients With Mild-Stage Alzheimer's Disease*.
- Wagner, Ullrich, Stefan Fischer, and Jan Born. 2002. 'Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep', *Psychosomatic medicine*, 64: 627-34.
- Walker, Matthew P. 2005. 'A refined model of sleep and the time course of memory formation', *Behavioral and brain sciences*, 28: 51-64.

- Walker, Matthew P, Tiffany Brakefield, Joshua Seidman, Alexandra Morgan, J Allan Hobson, and Robert Stickgold. 2003. 'Sleep and the time course of motor skill learning', *Learning & Memory*, 10: 275-84.
- Walker, Matthew P., Tiffany Brakefield, Alexandra Morgan, J. Allan Hobson, and Robert Stickgold. 2002. 'Practice with Sleep Makes Perfect: Sleep-Dependent Motor Skill Learning', *Neuron*, 35: 205-11.
- Walker, Matthew P., and Robert Stickgold. 2004. 'Sleep-Dependent Learning and Memory Consolidation', *Neuron*, 44: 121-33.
- Wehr, Thomas A. 1992. 'A brain-warming function for REM sleep', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16: 379-97.

## **8 Erklärung zum Eigenanteil**

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid, Herrn Dr. Hong-Viet V. Ngo und Herrn João C. P. Santiago (wissenschaftliche Mitarbeiter des Instituts).

Die Probandenrekrutierung und Voruntersuchung wurde von der Autorin in Kooperation mit Carola Jickeli, deren Dissertation, die im Rahmen der Studie erhobenen metabolischen Daten vorstellt, unter Anleitung durch João C. P. Santiago durchgeführt.

Die Durchführung der Eingewöhnungs- und Versuchsnächte oblag nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Hong-Viet V. Ngo der Autorin und Frau Carola Jickeli zu gleichen Teilen. Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte durch Frau Jickeli und die Autorin nach Anleitung durch sowie in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Hong-Viet V. Ngo. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch Herrn João C. P. Santiago und Herrn Dr. Hong-Viet V. Ngo.

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

Stuttgart, den 10.04.2019

## 9 Danksagung

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung bei der Verfassung der Dissertationsschrift. Auch möchte ich mich für die Geduld und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens herzlich bedanken.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Dr. Hong-Viet Victor Ngo für die außerordentliche Betreuung bei der Durchführung der Versuchsnächte und Auswertung der Daten. Er war mir stets ein zuverlässiger und hilfreicher Ansprechpartner.

Auch danke ich sehr Herrn Joao P. Santiago und Frau Carola Jickeli für die kollegiale und gemeinsame Durchführung der Studie. Vielen Dank für die großartige Zusammenarbeit!

Ich danke meiner Familie von Herzen, dass sie mir immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite steht.



## 10 Anhang

A1	Telefonscreening .....	76
A2	Voruntersuchung .....	77
A3	Gesamtablauf der Experimentaltage .....	84
A4	Protokoll Probenacht .....	86
A5	Protokoll Versuchsnacht.....	88

## A1 Telefonscreening

# Telefonscreening

Insulin-Sensitivität und SO-Stimulation

Datum: \_\_\_\_\_ Doktorand/in: \_\_\_\_\_

## Probandendaten

Vorname \_\_\_\_\_ Name \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Muttersprache \_\_\_\_\_  
Gewicht (kg) \_\_\_\_\_ Größe (cm) \_\_\_\_\_  
Ausbildungs-grad/Beruf \_\_\_\_\_  
Telefonnummer \_\_\_\_\_ Mail-Adresse \_\_\_\_\_

## Bisherige Studienteilnahme

Letzte Teilnahme an einer Studie \_\_\_\_\_  
Bei wem? \_\_\_\_\_  
Medikamentengabe? Ja  Nein   
Welche Tests wurden durchgeführt?  
(Memoryspiel? Fingertapping?) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## Ausschlusskriterien

	Ja	Nein
Diabetes Typ 1 oder Typ 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenunter-/überfunktion bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachtarbeit in den letzten 4 Wochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schichtarbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falls ja, Schichtarbeitszeiten	_____	
Leistungssport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falls ja, Trainingseinheiten/Woche	_____	
Regelmäßige Medikation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falls ja, Welche Medikamenteneinnahme?	_____	
Letzte Blutspende?	_____	
Weitere Erkrankungen?	_____	
Termin für die Voruntersuchung:	_____	



Institut für Medizinische  
Psychologie und  
Verhaltensneurobiologie

# CASE REPORT FORM

Eingangsuntersuchung für  
INSULIN SENSITIVITÄT UND TIEFSCHLAF  
STIMULATION (INSUSO)

Eingang Proband ID: \_\_\_\_\_

## Kontakt Studienleitung

---

Prof. Dr. Manfred Hallschmid

Universität Tübingen

Institut für Medizinische Psychologie und  
Verhaltensneurobiologie

+49 (0)70712988925

manfred.hallschmid@uni-tuebingen.de

João C. P. Santiago

Universität Tübingen

Institut für Medizinische Psychologie und  
Verhaltensneurobiologie

+49 (0)15754076386

joao.santiago@uni-tuebingen.de

## Anwendungsanleitung

Hinweise zur Benutzung und zum Ausfüllen des Datenerhebungsbogens

Bitte **gut lesbar** mit schwarzem, dokumentenechtem Kugelschreiber schreiben.

Datenkorrektur: Ziehen Sie eine einzelne Linie über den Fehler, schreiben Sie die Korrektur mit Ihren Initialen und dem Datum der Korrektur daneben. Bitte verwenden Sie keine Korrekturfarben (Tipp-Ex, usw.).

Kleine Kästchen bitte ankreuzen:

Folgende Abkürzungen **dürfen** benutzt werden:

n.z. = nichtzutreffend      n.d. = nicht durchgeführt

n.v. = nicht vorhanden      u.v. = unverändert

unb. = unbekannt

### **Keine undefinierten Abkürzungen verwenden!**

Bitte Felder, die z.B. aufgrund fehlender Daten nicht ausgefüllt werden können, durchstreichen und am Rand mit unb. (unbekannt) oder n.d. (nicht durchgeführt) kommentieren.

Bei Unklarheiten und offenen Fragen, wenden Sie sich bitte an die Projektkoordination. (Kontakt-daten siehe Deckblatt).

## Allgemeine Informationen

Geburtsdatum     |   |

Alter   z.B. 32

Geschlecht  weiblich  männlich

Körpergröße    cm z.B. 185 cm

Körpergewicht    kg z.B. 80 kg

Muttersprache \_\_\_\_\_ z.B. Deutsch

Händigkeit  Rechtshänder  Linkshänder

Teilnahme an anderen Studien  ja, am \_\_\_\_\_  nein

Wenn ja, bei wem? \_\_\_\_\_

Durchgeführte Tests Fingertapping

Wortpaare

Wortflüssigkeit

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

## Eingangsuntersuchung

### Lifestyle

---

Sind Sie körperlich aktiv?  ja  nein

Trinken Sie Alkohol?  ja  nein Wie viel? \_\_\_\_\_  
z.B. 6 Bier pro Woche

Raucher  ja  nein Wie viel? \_\_\_\_\_  
 nicht mehr: Wann haben Sie aufgehört?

Diät  Vegetarier  Veganer  weder noch

Aktueller Gewichtsverlust/  
Diät  ja \_\_\_\_\_  
 nein

## Schlafverhalten

---

- Gewöhnlicher Einschlafzeitpunkt \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ z.B. 22:30
- Gewöhnliche Schlafdauer \_\_\_\_\_ z.B. 8 Stunden
- Schlaf tagsüber  ja  nein  
Wenn ja, wann \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ z.B. 22:30  
wie viel \_\_\_\_\_ z.B. 8 Stunden
- Schichtarbeit  ja  nein
- Nacharbeit in den letzten 6 Wochen  ja  nein
- Interkontinentalflüge (>4h Zeitunterschied) in den letzten 4 Wochen  ja  nein

## Anamnese

---

- Krankenhausaufenthalte?  ja  nein  
Wann? \_\_\_\_\_  
Warum? \_\_\_\_\_
- Nehmen Sie Medikamente?  ja  nein  
Welche? \_\_\_\_\_
- Akute Erkrankung oder Infektion während der letzten vier Wochen?  
 ja  nein  
Welche und wann? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Kommentar**
- Bluthochdruck?  ja  nein \_\_\_\_\_
- Hoher Cholesterinspiegel?  ja  nein \_\_\_\_\_
- Diabetes?  ja  nein \_\_\_\_\_
- Hyperlipidämie?  ja  nein \_\_\_\_\_
- Blutungsneigung?  ja  nein \_\_\_\_\_
- Psychose (Manie, Halluzinationen etc.)  ja  nein \_\_\_\_\_
- Andere psychische Störungen  ja  nein \_\_\_\_\_
- Haben Sie Allergien?  ja  nein \_\_\_\_\_

Wirbelsäule/des Haltungs- und Bewegungsapparates	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Nervensystems	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Kopf und Hals	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Lunge/Atemwege	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Niere/Harnwege	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____

## Familienvorgeschichte

---

			Kommentar
Bluthochdruck	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Herzerkrankungen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Schlaganfall	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Herzinfarkt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Angina pectoris	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Muskelerkrankungen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Gelenkerkrankungen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____
Sonstige Erkrankun- gen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	_____

## Einwilligungserklärung

---

Alles ausgefüllt  ja  nein \_\_\_\_\_

## Körperliche Untersuchung

---

Blutdruck \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg z.B. 120/80 mmHg

Herzfrequenz \_\_\_\_\_ /min z.B. 65 / min

## Nüchternheit

---

Nüchtern  ja  nein \_\_\_\_\_

Letzte Mahlzeit um \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_ z.B. 22:30

## Laborparameter

---

<b>Röhrchen</b>	<input type="checkbox"/> 1x EDTA 2,7ml <input type="checkbox"/> 1x LI/HEP 2,7ml <input type="checkbox"/> 1x Citrate 2,7ml <input type="checkbox"/> 1x Glucose 2,7ml	<b>Etiketten:</b>
<b>Gemessene Werte</b>	<input type="checkbox"/> kleines Blutbild <input type="checkbox"/> HbA1C <input type="checkbox"/> Elektrolyten <input type="checkbox"/> Bilirubin <input type="checkbox"/> GPT, GOT <input type="checkbox"/> AP <input type="checkbox"/> GGT <input type="checkbox"/> Quick <input type="checkbox"/> PTT <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/> Glucose <input type="checkbox"/> GFR + Kreatinin	

## Bio-impedanz Analyse (BIA)

---

	50 kHz	5kHz	100 kHz
<b>R</b>	_____	_____	_____
<b>Xc</b>	_____	_____	_____
<b>S</b>	_____		
<b>Hand</b>	_____		
<b>Fuß</b>	_____		

## Studienteilnahme möglich (am Ende der Eingangsuntersuchung auszufüllen)

---

Ausschlusskriterien geprüft  ja  nein

Einschlusskriterien erfüllt  ja  nein

Wenn ja, Proband ID: \_\_\_\_\_



## Hier abheften

---

Laborblatt                Seiten \_\_\_\_\_

BIA Daten                Seiten \_\_\_\_\_

## Vollständigkeitserklärung

Ich habe die Daten in diesem Erhebungsbogen überprüft und bestätige Ihre Richtigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität.

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

Unterschrift: \_\_\_\_\_

### A3 Gesamtablauf der Experimentaltage

<i>Uhrzeit</i>	<b>Ablauf</b>
<b>20.00 Uhr</b>	Ankunft des Probanden und allgemeine Fragen
<b>20.30 Uhr</b>	leichtes Abendessen
<b>21.00 Uhr</b>	MDBF, VAS, SSS
<b>21.05 Uhr</b>	Elektrodenapplikation für EEG und EKG
<b>22.00 Uhr</b>	PVT
<b>22.05 Uhr</b>	Lernen Fingertapping
<b>22.20 Uhr</b>	MDBF, VAS, SSS
<b>22.25 Uhr</b>	BrainAmp EEG Software starten, Stimulationssoftware starten
<b>22.55 Uhr</b>	Ableitungen prüfen: VEOG–Blinzeln und Topographie, HEOG Augen rechts links, EMG Zähne knirschen, Probeton, SSS
<b>23.00 Uhr</b>	Licht aus, Versuchsbeginn  Bei stabilem S3-Schlaf Stimulationsbeginn  Ende der Stimulation nach 3h ab dem ersten Stimulus
<b>06:50 Uhr</b>	Aufwecken des Probanden
<b>07:15 Uhr</b>	Blutentnahme (1x Serum (weiß) + 1x EDTA + 1x Glukose), Elektroden entfernen
<b>07:20 Uhr</b>	SSS, MDBF, VAS, Stimulation gehört? Ja/Nein
<b>07:25 Uhr</b>	PVT
<b>07:30 Uhr</b>	RWT
<b>07:35 Uhr</b>	Abruf Fingertapping und Fingertapping Neu-lern-Sequenz

<b>07:45 Uhr</b>	Wortpaare Lernen + Abruf, Skala zur Macht des Essens
<b>08:00 Uhr</b>	Klärung von Fragen und Toilettengang
<b>08:15 Uhr</b>	0' OGTT (1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (4ml), 1x EDTA + Aprotinin)
<b>08:25 Uhr</b>	10' OGTT (1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml)), Kalorimeter kalibrieren
<b>08:35 Uhr</b>	20' OGTT (1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml))
<b>08:45 Uhr</b>	30' OGTT (1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml), 1x EDTA + Aprotinin), Kalorimetrie Messen
<b>09:15 Uhr</b>	60' OGTT (1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml))
<b>09:45 Uhr</b>	90' OGTT (1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml))
<b>10:15 Uhr</b>	120' OGTT (1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml), 1x EDTA + Aprotinin)
<b>10:30 Uhr</b>	Frühstück (30min Zeit) anschließend Abwiegen des übriggebliebenen Frühstückes
<b>11:00 Uhr</b>	SSS, MDBF, VAS

## Protokoll – Probenacht

### Insulin-Sensitivität und SO-Stimulation

Probandencode	<b>InsuSO-18</b>	Versuchsdatum	_____
Nacht	<b>Probe</b>	Einverständniserklärung?	<input type="checkbox"/>
Geburtsdatum		Uhrzeit (Messbeginn)	_____

## Verlauf

Zeit	Tatsächliche Zeit	Anmerkungen
	Vorbereitung (Checklist)	_____
21:45	_____ Ankunft des Probanden	_____
21:45 bis 22:45	Elektrodenapplikation (EEG und EKG)	Kappengröße: _____ cm Kopfumfang: _____ cm
	BrainAmp-Elektroden einstecken	_____
	EEG-Software starten,	Display-Filter
	Widerstände überprüfen	Widerstandsmessung
PC-Zeit	_____ Aufnahme starten	_____
	Digitimer-Elektroden einstecken	Deblock-Taste drücken!
	Stimulations-Software starten	_____
	Ableitung überprüfen (Auf Marker achten!)	<input type="checkbox"/> VEOG (Blinzeln) <input type="checkbox"/> HEOG (Augen links/rechts) <input type="checkbox"/> EMG (Zähne knirschen) <input type="checkbox"/> Probeton
23:00	_____ Licht aus, Versuchsbeginn	„Licht Aus“-Marker!
	_____ Bei stabilem S3-Schlaf Detektionsbeginn	Delay: _____ ms

07:00 \_\_\_\_\_ Aufnahme beenden &  
Proband wecken  
Delay auslesen  
Schlaflabor aufräumen

Nicht in REM oder SWS

Delay: \_\_\_\_\_ms

## Protokoll – Experimental Nacht

Insulin-Sensitivität und SO-Stimulation

Probandencode	«Study»- «Subject_Number»	Fingertapping Version	«Fingertapping»
Nacht	«Night»	Fingertapping Vergleich	«Fingertapping_Kontrolle»
Geburtsdatum	«Birthday»	Wortflüssigkeit (RWT)	«Wortflüssigkeit»
Versuchsdatum	«Date»	Wortpaare	«Wortpaare»

### Verlauf

Zeit	Tatsächliche Zeit	Anmerkungen
		Vorbereitung (Checklist)
20:00		Ankunft des Probanden, allgemeine Fragen

### Allgemeine Fragen

Keine Nachtwachen in den letzten 6 Wochen?

Aufstehzeit: \_\_\_\_\_

Wann sind Sie letzte Nacht zu Bett gegangen? \_\_\_\_\_

Heute nicht tagsüber geschlafen?

Wenn ja, wann und wie viel? \_\_\_\_\_

Heute kein Alkohol und Koffein eingenommen?

Letzte Mahlzeit: \_\_\_\_\_ um: \_\_\_\_\_

Heute keine Medikamente?

Kein außergewöhnlicher Stress?

Subjektives Wohlbefinden heute? (1 = schlecht bis 5 = sehr gut) \_\_\_\_\_

## Verlauf

Zeit	Tatsächliche Zeit	Anmerkungen
20:30	_____	Leichtes Abendessen 2 Scheiben Brot, Margarine/Butter, Wurst und Käse, Tomate und Gurke, Tee
21:00	_____	MDBF, VAS, SSS
21:05	_____	Elektrodenapplikation für EEG und EKG Kappengröße: _____ cm Kopfumfang: _____ cm
22:00	_____	PVT
22:05	_____	Lernen Fingertapping («Fingertapping»)
22:20	_____	MDBF, VAS, SSS
22:25	_____	BrainAmp Elektroden einstecken EEG Software starten, Widerstände überprüfen Aufnahme starten Display-Filter Widerstandsmessung Digitimer Elektroden einstecken „Deblock“-Taste beim Einstecken Stimulations-Software starten Ableitung überprüfen: VEOG - Blinzeln & Topographie
22:55	_____	HEOG - Augen links/rechts <input type="checkbox"/>
	_____	EMG - Zähne knirschen <input type="checkbox"/>
	_____	Probeton <input type="checkbox"/>
	_____	SSS
23:00	_____	Licht aus, Versuchsbeginn „Licht Aus“ Marker!

Zeit	Tatsächliche Zeit	Anmerkungen
23:40	_____	Bei stabilem S3-Schlaf Stimulationsbeginn
	_____	Bedingung:
	_____	Delay (ms):
	_____	ggf. Volume (dB):
02:40	_____	Ende der Stimulation nach 3 Std ab dem ers- ten Stimulus
<hr/>		
06:30	_____	Eis abholen und Zentri- fuge kühlen (4 °C)
06:50	_____	Aufnahme beenden & Proband wecken
		Nicht in REM oder SWS
		Zentrifuge Kühlen (P4)
		PVK legen (18G/grün)
7:15		Blutentnahme (1x Serum (weiß) + 1x EDTA + 1x Glukose)
		Elektroden entfernen
7:20		SSS, MDBF, VAS
		Stimulation gehört?
		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
7:25		PVT
7:30		RWT (« <b>Wortflüssig- keit</b> »)
7:35		Abruf Fingertapping (« <b>Fingertapping</b> »)
		Fingertapping-Kon- trolle (« <b>Fingertap- ping_Kontrolle</b> »)
7:45		Wortpaare Lernen + Abruf (« <b>Wortpaare</b> »)
08:00		Klärung von Fragen, PFS und Toilettengang
08:15		0' OGTT <input type="checkbox"/> 1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (4ml), 1x EDTA + Aprotinin
		_____



Zeit	Tatsächliche Zeit	Anmerkungen
08:25	10' OGTT 1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml)	<input type="checkbox"/>
	Kalorimeter kalibrieren	
08:35	20' OGTT 1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml)	<input type="checkbox"/>
08:45	30' OGTT 1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml), 1x EDTA + Aprotinin	<input type="checkbox"/>
	Kalorimetrie Messen	
09:15	60' OGTT 1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml)	<input type="checkbox"/>
09:45	90' OGTT 1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml)	<input type="checkbox"/>
10:15	120' OGTT 1x Glukose, 1x Serum (4ml), 1x EDTA (2,7ml), 1x EDTA + Aprotinin	<input type="checkbox"/>
10:30	Frühstück Sie dürfen jetzt in aller Ruhe frühstücken. Dazu haben Sie 30 Minuten Zeit, weil im Anschluss noch eine kleine Testung stattfindet. Lebensmittel, die Sie nicht verzehren, packen wir Ihnen im An- schluss gerne ein, damit Sie sie mit nachhause nehmen können.	
11:00	SSS, MDBF, VAS	<hr/>
	Aufräumen	