

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Prof. Dr. med. D. Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Schlafassoziierte Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte
bei Patienten mit einer Hippocampusschädigung im Rahmen einer
LGI1-assozierten limbischen Enzephalitis**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Julius Kurt Bernhard Rave
aus Gladbeck

Kiel, 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch
Klinik für Neurologie
Christian-Albrechts-Universität
UKSH Campus Kiel
Neurozentrum (Haus 41) Arnold-Heller-Str. 3
24105 Kiel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peer Wulff
Physiologisches Institut
Christian-Albrechts-Universität
Hermann-Rodewald-Straße 5
24118 Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.08.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.07.2021

gez.: Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| I. | Abkürzungsverzeichnis | IV |
| II. | Abbildungsverzeichnis | V |
| III. | Tabellenverzeichnis | VI |
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Theoretische Grundlagen und wissenschaftlicher Hintergrund | 2 |
| 2.1 | LGI1-assoziierte limbische Enzephalitis..... | 2 |
| 2.1.1 | Zur Begriffseinordnung, Klassifikation und Epidemiologie | 2 |
| 2.1.2 | Zur Pathophysiologie | 2 |
| 2.1.3 | Klinisches Bild | 3 |
| 2.1.4 | Diagnostik..... | 3 |
| 2.1.5 | Therapie | 5 |
| 2.1.6 | Residuen und Prognose | 5 |
| 2.2 | Die LGI1 LE als humanes Läsionsmodell hippocampaler Schädigung..... | 6 |
| 2.3 | Hippocampus..... | 7 |
| 2.3.1 | Makroskopischer Aufbau..... | 7 |
| 2.3.2 | Mikroskopischer Aufbau (Histologie)..... | 7 |
| 2.3.3 | Verschaltungen | 8 |
| 2.4 | Gedächtnis | 12 |
| 2.4.1 | Das Langzeitgedächtnis..... | 12 |
| 2.4.2 | Zur Gedächtnisbildung von deklarativen Inhalten..... | 13 |
| 2.5 | Schlaf | 13 |
| 2.5.1 | Funktionen..... | 13 |
| 2.5.2 | Schlafarchitektur und Schlafstadien | 14 |
| 2.6 | Schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung | 16 |
| 2.6.1 | Das Modell der aktiven Systemkonsolidierung | 17 |
| 2.6.2 | Zur Rolle des Hippocampus in der aktiven System-Konsolidierung..... | 17 |
| 2.6.3 | Der hippocampale-neokortikale Dialog | 18 |
| 2.6.4 | Zum Zusammenwirken intrinsischer hippocampaler Oszillationsmuster..... | 20 |
| 2.7 | Raumkognition und Raumgedächtnis | 20 |
| 2.7.1 | Zur Rolle des Hippocampus in der Raumkognition | 20 |
| 2.7.2 | Das allozentrische versus egozentrische Referenzsystem..... | 21 |
| 2.7.3 | Ortslernen – Neuroanatomische Grundlage allozentrischer Orientierung..... | 21 |
| 2.7.4 | Die Navigation im Water Maze nach Morris | 22 |
| 2.7.5 | Um(kehr-)lernen | 23 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Fragestellungen..... | 25 |
| 4 | Versuchsteilnehmer und Material und Methoden..... | 26 |
| 4.1 | Auswahl der Studienteilnehmer | 26 |
| 4.1.1 | Patientengruppe | 26 |
| 4.1.2 | Kontrollgruppe | 27 |
| 4.2 | Versuchsablauf | 27 |
| 4.3 | Verwendete Materialien und Methoden..... | 28 |
| 4.3.1 | Aufbau des virtuellen Water-Mazes | 28 |
| 4.3.2 | Technische Daten des Testgeräts | 32 |
| 4.3.3 | Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) | 33 |
| 4.3.4 | Zur Durchführung der Polysomnographie | 33 |
| 4.3.5 | Magnetresonanztomographie | 36 |
| 4.4 | Verwendete Statistische Analyseverfahren | 37 |
| 4.4.1 | Blockung der Lernphasen und Bildung von Leistungsdifferenzen | 37 |
| 4.4.2 | Umgang mit Extremwerten und Datenausschluss..... | 37 |
| 4.4.3 | Statistische Auswertung..... | 38 |
| 5 | Ergebnisse | 39 |
| 5.1 | Ergebnisse der neuropsychologischen Testung | 39 |
| 5.2 | Ergebnisse des PSQI- Schlaffragebogens | 40 |
| 5.3 | Auswertungen des Schlaf-EEGs..... | 40 |
| 5.3.1 | Gruppenunterschiede in der Schlafarchitektur | 40 |
| 5.3.2 | Gruppenunterschiede der SO- / Spindeldichte und der Power-Density relevanter Frequenzbänder..... | 41 |
| 5.4 | Ergebnisse der Maze-Verhaltensdaten | 42 |
| 5.4.1 | Lernen | 42 |
| 5.4.2 | Konsolidierung: Betrachtung der relativen Verweildauern in B2 und R1 | 44 |
| 5.4.3 | Ortslernen (Place Learning)..... | 44 |
| 5.4.4 | Reversal Learning - Umlernen | 47 |
| 5.5 | Ergebnisse der MRT-Analyse | 48 |
| 5.5.1 | Neuroradiologische Beurteilung des Hippocampus im Gruppenvergleich | 48 |
| 5.5.2 | Ergebnisse der volumetrischen Analyse hippocampaler Subfelder. | 49 |
| 5.6 | Korrelationen zwischen räumlicher Navigation und EEG- und MRT-Daten | 50 |
| 5.6.1 | Korrelationen zwischen HC-Subfeldern und räumlicher Navigation..... | 50 |
| 5.6.2 | Korrelationen zwischen Schlafparametern und räumlicher Navigation | 53 |
| 5.7 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 55 |
| 5.7.1 | Lernen | 55 |
| 5.7.2 | Konsolidierung..... | 55 |
| 5.7.3 | Ortslernen (Place Learning)..... | 55 |
| 5.7.4 | Umlernen..... | 56 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.7.5 | Schlaf | 56 |
| 5.7.6 | MRT-Auswertung | 56 |
| 5.7.7 | Korrelationen | 57 |
| 5.7.8 | Neuropsychologische Untersuchung..... | 57 |
| 6 | Diskussion | 58 |
| 6.1 | Fragestellung 1 - Zeigt sich bei Patienten mit einer HC-Schädigung eine Störung des HC-assozierten Platzlernens in einem räumlichen Gedächtnistest?..... | 58 |
| 6.2 | Fragestellung 2 - Demonstriert sich der Nachtschlaf im postakuten Stadium einer LGI1-assozierten LE im Vergleich zu der Kontrolle der gesunden Probanden verändert? | 59 |
| 6.3 | Fragestellung 3 - Welchen Effekt hat der Tiefschlaf auf die Konsolidierung und den Abruf der HC-assozierten, räumlichen Leistung des Ortsgedächtnisses bei Patienten mit einer LGI1-assozierten LE? | 61 |
| 6.4 | Fragestellung 4 - und korrelieren die EEG-oszillatorischen Merkmale (Spindeln, SO) damit? | 62 |
| 6.5 | Fragestellung 5 - Zeigen die Patienten mit einer HC-Schädigung eine Störung des Umlernens? | 65 |
| 6.6 | Fragestellung 6 - In welchem Ausmaß lassen sich strukturelle Läsionen hippocampaler Subfelder (MRT-Subfeldvolumetrie) der LGI1-assozierten LE in einen korrelativen Zusammenhang mit der Navigationsleistung bringen? .. | 66 |
| 7 | Limitationen dieser Studie | 71 |
| 8 | Zusammenfassung | 72 |
| 9 | Literaturverzeichnis..... | 73 |
| 10 | Anhang | 88 |
| 10.1 | Tabellarische Darstellung der Gesamt-Ergebnisse..... | 88 |
| 10.2 | Zustimmung der Ethikkommission | 95 |
| 11 | Danksagung | 96 |
| 12 | Publikationen | 97 |
| 13 | Eidesstattliche Erklärung..... | 98 |

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AASM | American Academy for Sleep Medicine |
| AG | Antigen |
| AK | Antikörper |
| ANOVA | Analysis Of Variance (dt.: Varianzanalyse) |
| AMPA | α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionische Säure |
| CA | Cornu ammonis = (dt.: Ammonshorn) |
| CASPR2 | Contactin assoziierte Protein 2 |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EC | Entorhinale Cortex |
| FLAIR | Fluid Attenuated Inversion Recovery |
| fMRI | Functional Magnetic Resonance Imaging |
| GC | Granule Cell Layer (dt.: Körnerzellenschicht) |
| GD | Gyrus Dentatus |
| HC | Hippocampus |
| LE | Limbische Enzephalitis |
| LGI1 | Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 |
| LTD | Langzeit Depression |
| LTP | Langzeit Potenzierung |
| MW | Mittelwert |
| MWT | Mehrfachwahl-Wortschatz Intelligenztest |
| NK | Neocortex (lat.) bzw. Neokortex (dt.) |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| PC | Pattern Completion |
| PS | Pattern Separation |
| PSG | Polysomnographie |
| RAVLT | Rey Auditory Verbal Learning Test |
| RWT | Regensburger Wort Flüssigkeits-Test |
| SEM | Standardfehler (engl.: standard error) des Mittelwertes |
| SO | Slow Oscillation |
| SWA | Slow-Wave-Aktivität |
| SWR | Sharp-Wave-Ripples |
| SWS | Slow-Wave-Sleep |
| TGA | Transiente Globale Amnesie |
| TMT | Trail Making Test |
| VGKC | Voltage-Gated-K ⁺ -Channel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

II. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Strukturelle Unterteilung der hippocampalen Subregionen..... | 8 |
| Abbildung 2: Der klassische trisynaptische Schaltkreis des HC. | 9 |
| Abbildung 3: Pattern Separation und Completion | 10 |
| Abbildung 4: Vereinfachte Darstellung der hippocampalen Prozessierung und Integration spatialer Informationen | 11 |
| Abbildung 5: Gedächtnissysteme | 12 |
| Abbildung 6: Skizzenhaftes Beispiel eines typischen Hypnogramms. | 16 |
| Abbildung 7: Einflüsse aktiver Systemkonsolidierung und synaptischer Homöostase auf den Kurz- und Langzeitspeicher | 17 |
| Abbildung 8: Oszillatorische Kopplung von HC und NK als Korrelat aktiver Systemkonsolidierung im SWS..... | 18 |
| Abbildung 9: Das virtuelle Water Maze..... | 29 |
| Abbildung 10: Versuchsaufbau | 29 |
| Abbildung 11: Abrupphasen im Überblick. | 32 |
| Abbildung 12: Elektrodenplatzierung für das EEG und EOG | 34 |
| Abbildung 13: Ergebnisse der Lernphase | 43 |
| Abbildung 14: Darstellung der Konsolidierungsleistung | 44 |
| Abbildung 15: Ortslernen in der frühen Abrufbedingung (R1 -R2)..... | 45 |
| Abbildung 16: Ortslernen in der späten Abrufbedingung (R3)..... | 46 |
| Abbildung 17: Headmaps der relativen Verweildauer in R3 zu konsekutiven Zeitpunkten. | 46 |
| Abbildung 18: Relative Verweildauer im Zielkreis zu konsekutiven Zeiträumen | 47 |
| Abbildung 19: Headmaps relativer Verweildauern während des Reversal Learnings..... | 48 |
| Abbildung 20: MRT-Darstellung hippocampaler Atrophie der Patienten | 49 |
| Abbildung 21: Hippocampale (Subfeld-) Volumendifferenz | 50 |
| Abbildung 22: Korrelationen zwischen hippocampalen Subfeldern und räumlicher Navigation der Kontrollprobanden. | 51 |
| Abbildung 23: Korrelationen zwischen hippocampalen Subfeldern und räumlicher Navigation der Patienten. | 51 |

III. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Neuropsychologische Daten der LGI1-Patienten und Kontrollen | 39 |
| Tabelle 2: Darstellung der PSQI Gesamt- und Sub- Scores der Patienten und Kontrollgruppe | 40 |
| Tabelle 3: Übersicht über Ergebnisse der Schlafarchitektur-Analyse | 41 |
| Tabelle 4: Power-Density relevanter Frequenzbänder im Gruppenvergleich | 42 |
| Tabelle 5: Untersuchung der Phasen L2 und L7 mittels Paired Samples t-Test..... | 43 |
| Tabelle 6: Gruppenunterschiede bzgl. hippocampaler Subfeldvolumina | 49 |
| Tabelle 7: Korrelation zwischen den Verhaltensmaßen für Ortslernen und Reversal Learning mit dem hippocampalen Gesamt- sowie Subfeld-Volumina | 52 |
| Tabelle 8: Korrelationen zwischen den Verhaltensmaßen des Place Learnings und Reversal Learnings mit der SO- und Spindel-Dichte sowie der Power-Density relevanter Frequenzbänder | 54 |
| Tabelle 9: Neuropsychologische Daten der LGI1-Patienten und Kontrollen, ungekürzt | 88 |
| Tabelle 10: Gruppenunterschiede hinsichtlich Lernphasen | 89 |
| Tabelle 11: Gruppenunterschiede hinsichtlich Abrufphasen | 89 |
| Tabelle 12: Phasendifferenzen für Patienten und Kontrollen (t-Test für gepaarte Stichproben) | 89 |
| Tabelle 13: Hippocampale Subfeld-Volumetrie beider Hemisphären..... | 90 |
| Tabelle 14: Korrelationen zwischen den Subfeldern und der relativen Zielkreisverweildauer für einzelne Zeitfenster in R3. | 91 |
| Tabelle 15: Korrelationen zwischen den Subfeldern mit den Verhaltensmaßen des Orts- und Umlernens..... | 92 |
| Tabelle 16: Korrelationen zwischen der Power-Density relevanter Frequenzbänder bzw. der Spindel- und SO-Dichte mit den Verhaltensmaßen des Orts- und Umlernens | 93 |
| Tabelle 17: Korrelationen zwischen der Dichte der SO und Spindeln mit der relativen Zielkreisverweildauer für einzelne Zeitfenster in R3 | 94 |
| Tabelle 18: Korrelationen zwischen der Power-Density relevanter Frequenzbänder mit der relativen Zielkreisverweildauer in R3 für einzelne Zeitfenster..... | 94 |

„So sehen wir dann, dass es das Gedächtnis ist, dem wir fast alles verdanken, was wir sind und haben, dass Vorstellungen und Begriffe sein Werk sind, jede Wahrnehmung, jeder Gedanke, jede Bewegung von ihm getragen wird. Das Gedächtnis verbindet die zahllosen Einzelphänomene unseres Bewusstseins zu einem Ganzen, und wie unser Leib in unzählige Atome zerstieben müsste, wenn nicht die Attraktion der Materie ihn zusammenhielte, so zerfiele ohne die bindende Macht des Gedächtnisses unser Bewusstsein in so viele Splitter, als es Augenblicke zählt.“

(Ewald Hering, 1921)

1 Einleitung

Wie komme ich nach Kiel? Was ist der kürzeste Weg? Kann ich mir den Weg von heute für die Reise von morgen merken? Heutzutage stellen wir diese Fragen nicht mehr uns oder unseren Mitmenschen, sondern einem GPS-fähigen elektronischen Gerät. Menschliche Navigation hat sich dadurch derartig verändert, dass man sich fragt, wie man bloß ohne GPS-Hilfsmittel zurechtkommen soll?

Dennoch ist es uns tagtäglich möglich, bewusst und unbewusst ohne diese Hilfsmittel sicher zu navigieren. Der Weg zur Arbeit, der Weg von der Küche zum Badezimmer; man verläuft sich dabei nicht. Ob kleine oder große Reisen, sie gelingen uns derartig sicher, dass wir sie geplant (schnell noch Einkaufen!) oder ungeplant (Achtung Stau!) verändern und anpassen. Tolman konnte 1948 tierexperimentell nachweisen, dass das notwendige Lernen im Rahmen der räumlichen Orientierung über eine bloße Konditionierung hinausgeht und auf der Bildung eines flexiblen räumlichen Gedächtnisses mit der Erstellung von ‚kognitiven Karten‘ basiert. Ermöglicht wird dies durch den Hippocampus (nachfolgend „HC“) und die ihn umgebenden Strukturen. Damit diese Rauminformationen sicher gespeichert und wiederabrufbar sind, müssen sie vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis übermittelt werden. Seit den frühen Experimenten von H. Ebbinghaus (1850-1909) wird hierbei dem Schlaf eine aktive Rolle als Vermittler zwischen hippocampalen Kurzzeitspeicher und neokortikalen Langzeitspeicher zugesprochen (Lewis und Durrant 2011; Rasch und Born 2013; Diekelmann und Born 2010). Tierversuche legen nahe, dass die hippocampalen Subfelder des Gyrus Dentatus und der Region CA3 („CA“ ist Abk. für lat.: „cornu ammonis“) von besonderer Bedeutung sowohl für die Netzwerkfunktionen in der schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung als auch für die Raumnavigation sind (O’Keefe und Dostrovsky 1971; O’Keefe und Nadel 1978; Morris et al. 1982; Moser et al. 1993; Clark et al. 2000). Die gezielte Untersuchung dieser hippocampalen Subfelder im Rahmen einer größeren Läsionsstudie war lange nicht realisierbar. Die Frage, inwiefern die im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind, blieb daher ebenfalls unbeantwortet.

Die Untersuchung eines besonderen humanen Läsions- und Erkrankungsmodells ermöglicht uns die gezielte Betrachtung der Struktur-Funktionsbeziehung der hippocampalen Subregionen. Möglich ist dies, da im Rahmen der LGI1- (leucinreiches, inaktiviertes Gliom 1) assoziierten limbischen Enzephalitis Patienten eine selektive Hippocampusschädigung erleiden, bei welcher insbesondere der Gyrus Dentatus und die CA3-Region betroffen und geschädigt sind. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Rolle des HC bei der schlafabhängigen Konsolidierung HC-assozierter Gedächtnisinhalte wie das räumliche Lernen und das Ortslernen bei Patienten mit einer LGI1-assoziierten limbischen Enzephalitis zu untersuchen.

2 Theoretische Grundlagen und wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 LGI1-assozierte limbische Enzephalitis

2.1.1 Zur Begriffseinordnung, Klassifikation und Epidemiologie

Der Begriff „Autoimmunenzephalitis“ beschreibt einen Formenkreis progredienter autoimmun-entzündlicher Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (nachfolgend „ZNS“). Die Inzidenz und Prävalenz ist vergleichbar mit der von infektiösen Gehirnentzündungen (Prävalenz 2014: 13,7/100.000) (Dubey et al. 2018). Insbesondere das limbische System mit dem HC wurde als eine zentrale Zielstruktur für immunogene Entzündungen erkannt (Wandinger et al. 2018). Ursprünglich wurde die limbische Enzephalitis (kurz: „LE“) als ein rein paraneoplastisches Phänomen (Corsellis et al. 1968) im Zusammenhang mit intrazellulären Antigenen aufgefasst. Erst mit der Jahrtausendwende wurde daneben eine dezidierte autoimmune Genese dieser Erkrankung entdeckt (Buckley et al. 2001; Liguori et al. 2001; Leypoldt et al. 2013). Seitdem sind Antikörper (nachfolgend „AK“) gegen synaptische Rezeptoren und gegen Ionen-Kanäle und andere Oberflächenproteine, zunehmend ins Blickfeld gerückt. Die LGI1-assozierte LE beschreibt eine Subform solcher autoimmunen Enzephalitiden, die sich gegen Oberflächenantigene richtet (van Sonderen et al. 2016a). Nach der NMDA-Rezeptor-assozierten LE ist sie die zweithäufigste autoimmune Enzephalitis. Eine Inzidenz von 0,8 / 1.000.000 Fälle pro Jahr (van Sonderen et al. 2016b; Bastiaansen et al. 2017; Wandinger et al. 2018) wird angegeben. Betroffen sind häufiger Männer (m : w = 2-3 : 1) im mittleren bis höheren Alter (Median = 60 J., Range = 27-92 J.) (Leypoldt et al. 2015; Bastiaansen et al. 2017).

2.1.2 Zur Pathophysiologie

Das sog. Leucine-Rich Glioma-Inactivated-1 (LGI1) ist ein lösliches, synaptisches Glykoprotein und bildet eine Untereinheit des Voltage-Gated-K⁺-Channels (kurz: VGKC), einem transmembranen, spannungsabhängigen Kalium-Ionenkanal. Es wird in der grauen Substanz des HC gebildet (Leonardi et al. 2011). Warum sich AK gegen LGI1, welche allesamt zur IgG4-Klasse zählen (Huijbers et al. 2015), auf das limbische System fokussieren, ist bisher noch ungeklärt (Tröscher et al. 2017). Benannt wurde das LGI1-Glykoprotein nach seinem N-terminalen leucinreichen Ende (Kobe und Deisenhofer 1995; Wandinger et al. 2011) und nach der ihm initial zugeschriebenen Rolle als Tumorsuppressor von hirneigenen Tumoren (Chernova et al. 1998; Piepoli et al. 2006; Wandinger et al. 2011). Die LGI1-Untereinheit bildet zusammen mit dem VGKC-Rezeptor den sogenannten VGKC-Komplex (Lai et al. 2010; Irani et al. 2010). Von erheblicher Bedeutung ist der LGI1 beinhaltende Komplex, da er ein entscheidendes Element in der Kontrolle zentraler neuronaler Zellaktionspotentiale darstellt

(Bastiaansen et al. 2017). Das LGI1-Protein verbindet die präsynaptische Metalloprotease und Disintegrin ADAM 23 mit dem postsynaptischen Gegenstück ADAM 22 (Fukata et al 2010; Varley et al. 2015). LGI1 ist infolgedessen an der Regulierung des präsynaptischen transmembranen VGKC und der Kontrolle des postsynaptischen AMPA-Rezeptors (Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionische-Säure-Rezeptors) beteiligt (Ohkawa et al. 2013). Im Falle eines genetisch bedingten oder autoimmun verursachten Mangels an LGI1 kommt es zu einer erhöhten synaptischen Glutamatfreisetzung, die eine gesteigerte postsynaptische Erregung und damit verbundene Epileptogenität zur Folge hat (Boillot et al. 2016).

2.1.3 Klinisches Bild

Der Beginn der Erkrankung ist subakut und progressiv (Bastiaansen et al. 2017). Die mit der Erkrankung einhergehende Epileptogenität äußert sich am häufigsten auf eine der drei folgenden Weisen: Faziobrachiale Dystonien (Irani et al. 2011), dyskognitive Anfälle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Bastiaansen et al. 2017). Der Symptomkomplex der LGI1-assoziierten LE wird neben (dys-)kognitiven psychomotorischen Anfällen sowie psychiatrischen Symptomen vor allem durch die neurokognitiven Störungen geprägt.

Diese Störungen sind durch die selektive Schädigung des HC bedingt, der eine zentrale Rolle in gedächtnisassoziierten Prozessen hat. Die neurokognitiven Störungen werden als das prägnanteste Symptom dieser Erkrankung angesehen (Graus et al. 2016). Fast die Gesamtheit der Patienten (95 %) ist von solchen visuospatialen (d. h. visuell-räumlichen) und mnestischen (d. h. Gedächtnis-) Störungen betroffen, die mitunter bereits als erstes (40 % d. F.) oder auch einziges Symptom (10-15 % d. F.) auftreten können (Ariño et al. 2016; van Sonderen et al. 2016b; Finke et al. 2017; Bastiaansen et al. 2017). Damit verbunden werden auch Störungen des Schlafes, so z. B. Insomnien und Rapid-Eye-Movement-Schlafstörungen diskutiert (Silber 2016; Cornelius et al. 2011; van Sonderen et al. 2016b; Bastiaansen et al. 2017).

2.1.4 Diagnostik

Die Leitlinien zur Diagnostik von autoimmunen Enzephalitiden wurden im Rahmen einer internationalen Experten-Kommission 2016 überarbeitet (Graus et al. 2016). Innerhalb des Diagnose-Pfades wird aktuell zwischen einer möglichen, einer wahrscheinlichen und einer definitiven autoimmunen Enzephalitis unterschieden. Übersichtshalber wird im Folgenden nur auf die Diagnose der möglichen bzw. definitiven LE Bezug genommen.

2.1.4.1 Diagnosekriterien der „möglichen autoimmunen Enzephalitis“

Zur Diagnose einer **möglichen autoimmunen Enzephalitis** bedarf es der Erfüllung aller drei folgenden Kriterien (nach Graus et al. 2016):

- A. Subakuter Beginn (schnell-progressiv binnen 3 Monaten) von Störungen des Arbeits- (Kurzzeit-) Gedächtnisses, eines veränderten geistigen Status (definiert als vermindertes / verändertes Bewusstsein, Lethargie oder Persönlichkeitsveränderung) oder psychiatrischer Symptome
- B. ≥ 1 der Folgenden:
 - Neue fokale ZNS-Auffälligkeiten
 - Neu aufgetretene und nicht anderweitig erklärbare Krampfanfälle
 - Liquor-Pleozytose (> 5 Leukozyten / mm^3)
 - Hinweisende MRT-Kriterien einer Enzephalitis (uni- / bilaterale mesiotemporal begrenzte Hyperintensität in T2 / FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) oder multifokal mit Beteiligung der grauen und / oder weißen Substanz und mit einem Entzündungs- bzw. Demelinisierungs-Prozess vereinbar)
- C. Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen (z. B. HSV-Enzephalitis)

2.1.4.2 Diagnosesicherung als „definitive autoimmune limbische Enzephalitis“

Um die **definitive** Diagnose einer autoimmunen LE zu stellen, müssen die folgenden Kriterien erfüllt sein (nach Graus et al. 2016):

- A. Subakuter Beginn (schnell-progressiv binnen 3 Monaten) von Störungen des Arbeitsgedächtnisses, epileptischer Anfälle oder psychiatrischer Symptome, welche auf eine Beteiligung limbischer Strukturen hinweisen
- B. Bilaterale, mesotemporal begrenzte Auffälligkeiten in der FLAIR Sequenz
- C. ≥ 1 der folgenden Kriterien:
 - Liquor-Pleozytose (> 5 Leukozyten / mm^3)
 - EEG: epileptiforme oder sog. Slow-Wave Aktivität über dem Temporallappen
- D. Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen

Bei Nichterfüllen der Kriterien 1-3 ist zur Diagnosestellung ein Antikörpernachweis zwingend erforderlich. Dieser sollte sowohl im Liquor als auch im Blutserum erfolgen (Graus et al. 2016; Gresa-Arribas et al. 2014). Vor dem Hintergrund, dass ein frühzeitiger Beginn einer Immuntherapie nachweislich das Outcome verbessert (Vincent et al. 2004; Ances et al. 2005; Ariño et al. 2016), wird ein noch ausstehender Antikörperbefund in den meisten Fällen nicht als Therapiehindernis angesehen (Graus et al. 2016). Auch nach kompletter klinischer Erholung bleiben die LGI1-AK weiterhin nachweisbar (Gresa-Arribas et al. 2014; Ariño et al. 2016). Die AK-Bestimmung ist bedeutsam, da die verschiedenen immunologischen Subtypen

der LE mit unterschiedlichem Therapieansprechen, Tumorassoziationen und Prognosen einhergehen (Graus et al. 2016; Gadoth et al. 2017). Im Gegensatz zu vielen anderen Unterformen (Graus et al. 2016; Alamowitch et al. 1997; Wandinger et al. 2018) zeigt sich bei der LGI1-assoziierten Form eine geringere Assoziation (< 10 %) zu Tumorerkrankungen (vorrangig Lungenkarzinome und Thymome) (Linnoila et al. 2014). Während sich im Liquor initial oft das Bild einer nicht-entzündlichen Enzephalopathie und nur selten eine intrathekale IgG-Synthese darstellt (Graus et al. 2016), lässt sich im Blut in 60 % der Fälle eine Hyponatriämie nachweisen (Linnoila et al. 2014; Leypoldt et al. 2015).

Im Akutstadium finden sich in ca. ¾ der Fälle Auffälligkeiten im MRT (v. a. mesiotemporale T2 / FLAIR-Hyperintensitäten), während sich im Langzeitverlauf eine sklerosierende hippocampale Atrophie als Folge der Erkrankung (bis zu 96 %) zeigt (Finke et al. 2017).

2.1.5 Therapie

Die Behandlung umfasst eine Erst-Linien- und eine Zweit-Linien-Therapie (Bastiaansen et al. 2017). In der ersteren werden Corticosteroide in hoher Dosis und / oder Immunglobuline eingesetzt und ggf. ein Plasmaaustausch durchgeführt. Bei klinischer Persistenz und Nichtansprechen dieser Therapeutika wird eine immunsuppressive Zweitlinientherapie durchgeführt. Diese kann z. B. Cyclophosphamid oder Rituximab beinhalten. Ein genereller Nutzen ist belegt, ein Vorteil von Rituximab zu Cyclophosphamid wird jedoch kontrovers diskutiert (Ariño et al. 2016; Bastiaansen et al. 2017). Die immunsuppressive Therapie geht i. d. R. mit einem guten Ansprechen einher (Bastiaansen et al. 2017; van Sonderen et al. 2016b; Gao et al. 2016). Bei paraneoplastischer Genese wird die Behandlung der zugrundeliegenden Tumorerkrankung zusätzlich zur Immuntherapie durchgeführt.

2.1.6 Residuen und Prognose

Ein frühzeitiger Beginn der Immuntherapie verbessert nachweislich die Langzeitprognose (Vincent et al. 2004; Ances et al. 2005; Ariño et al. 2016; Thompson et al. 2018). In einer 2016 von van Sonderen et al. durchgeführten Studie konnte eine Verbesserung durch eine Immuntherapie in 80 % d. F nachgewiesen werden. Während die (dys-)kognitiven, psychomotorischen Anfälle fast allesamt unter Erst-Linien-Therapie verschwanden, demonstrierte sich dieser positive Effekt auf bereits eingetretene kognitive Störungen eher zögerlich und in nur eingeschränktem Maße (van Sonderen et al. 2016b), so dass ein Teil der Patienten Behinderungen zurück behielt (Bastiaansen et al. 2017) und einer fortgesetzten Therapie mit Antikonvulsiv- und Immun-Therapeutika bedurfte (Gadoth et al. 2017). Während ca. 1/3 der Patienten binnen 2 Jahren kaum / keine kognitiven Residuen zurückbehält, verblieb ein weiteres Drittel mit leichtgradigen und ein Drittel mit moderaten bis schwergradigen

kognitiven Einbußen (bzw. 6 % der Patienten sogar verstarben) (Ariño et al. 2016, van Sonderen et al. 2016b; Bastiaansen et al. 2017; Finke et al. 2017).

2.2 Die LGI1 LE als humanes Läsionsmodell hippocampaler Schädigung

Um das hippocampale Netzwerk und assoziierte Funktionen sowie Erkrankungen zu verstehen, ist es essenziell, die Struktur-Funktionsbeziehung seiner Subfelder zu analysieren. Dies spiegelt sich in zahlreichen Läsionsstudien an Tiermodellen wider. Tierversuche legen nahe, dass die Subfelder des Gyrus Dentatus (nachfolgend „GD“) und der Region CA3 von besonderer Bedeutung für die Netzwerkfunktionen in der schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung und der Raumnavigation sind (O’Keefe und Dostrovsky 1971; Squire 2004; O’Keefe und Nadel 1978; Morris et al. 1982; Moser et al. 1993; Clark et al. 2000). Die Frage nach der Übertragbarkeit der dort gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen blieb bis dato nicht hinreichend beantwortet.

Es gibt nur wenige menschliche hippocampale Läsionsmodelle, die selektiv auf diese einzelnen Subfelder begrenzt sind. Bartsch et al konnten für die Region CA1 *in vivo* am Menschen eine besondere Rolle für das physiologische Ortslernen charakterisieren. Möglich war dieses durch Verwendung des pathophysiologischen Läsionsmodells der Transienten Globalen Amnesie (nachfolgend „TGA“), welche eine reversible fokale Schädigung der CA1-Region mit einhergehender Orientierungslosigkeit verursacht (Bartsch et al. 2010). Andere Läsionsmodelle wie beispielsweise im Kontext einer hippocampalen Sklerose bei Temporallappen-Epilepsie-Patienten haben sich in Bezug auf die Affektion einzelner Subfelder heterogen und vergleichsweise unspezifisch gezeigt, so auch in Bezug zur begleitenden Ausprägung mnestischer Defizite (Fuentemilla et al. 2013; Spanò et al. 2020).

Für die Subfelder des GD und CA3 bot sich somit lange Zeit kein geeignetes menschliches Läsionsmodell. Interessanterweise offenbarte sich jedoch im Mausmodell ein spezifisches Gen-Transkript genau für diese Regionen (Herranz-Pérez et al. 2010). Das LGI1-Gen-Transkript zeigte sich v. a. in der Körnerzellschicht des GD und der Pyramidenzellschicht der Region CA3 exprimiert. In der Körnerzellschicht werden die Fasern des Tractus Perforans des entorhinalen Cortex (nachfolgend „EC“) auf die Dendrite der GD-Körnerzellen projiziert (Hanert et al. 2019a; Bartsch und Wulff 2015; Herranz-Pérez et al. 2010; Kalachikov et al. 2002).

Dies ist die Rationale für die Untersuchung von Patienten mit einer seltenen Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated-1 (LGI1) LE als modellhafte Läsionserkrankung. Patienten, welche positiv für den LGI1-AK sind, zeigen im kraniellen MRT prominente läsionsassoziierte und degenerative Veränderungen in den hippocampalen Subfeldern CA3 und GD in Verbindung mit chronisch fortbestehenden mnestischen Defiziten im postakuten Stadium (Finke et al. 2017; Hanert et al. 2019a; Miller et al. 2017).

Damit bietet die besondere Pathogenese der LGI1-assoziierten LE die einzigartige Möglichkeit, gezielt die Funktion der Subfelder CA3 und des GD für die hippocampale Gedächtnisbildung lebensnah am Menschen zu untersuchen (Hanert et al. 2019a).

2.3 Hippocampus

Der HC (seiner Erscheinung entsprechend benannt nach der latinisierten altgriechischen Bezeichnung „ἱππόκαμπος“ für „Seepferd“) ist eine bilaterale kortikale Struktur, welche sich größtenteils im anteromedialen Teil des Temporallappens befindet (Felten et al. 2016). Als eine der phylogenetisch „älteren“ Hirnstrukturen wird er dem Allo- bzw. Archikortex (griechisch „allo“: „verschieden / anders“; „archi“: „ur-“) zugerechnet. Der HC ist als ein zentraler Bestandteil des limbischen Systems von essenzieller Bedeutung für Lern- und Konsolidierungsprozesse deklarativer Inhalte. Er ist sowohl am Zustandekommen emotionaler, intellektueller und triebhafter Leistungen, als auch an der Regulierung endokriner und viszeraler Prozesse beteiligt (Trepel 2012). Für die Gedächtnisbildung ist er von besonderer Bedeutung, da er kognitive und affektive Teilespekte sensorischer Eindrücke in einen spatiotemporalen Rahmen zu setzen vermag (Eichenbaum et al. 2015). Dadurch werden diese Inhalte erst als gebündelte Erfahrung bewusst abrufbar gemacht (Knierim 2015).

2.3.1 Makroskopischer Aufbau

Es wird zwischen dem eigentlichen HC (Hippocampus proprius) und der hippocampalen Formation unterschieden (Felten et al. 2016). Der HC besteht aus den sog. Ammonshorn-Regionen CA1 bis CA4. (Abk. lat.: „cornu ammonis“; benannt nach den Widderhörnern des altägyptischen Gottes Ammon). Im Frontalschnitt zeigt sich der HC als ein eingerolltes Band mit einer Wölbung zum Seitenventrikel hin. Die hippocampale Formation umfasst neben dem HC selbst auch den GD (lat.: „dentatus“ = dt.: „gezahnt“) und das (Pre- / Para-) Subiculum (dt.: „kleine Unterlage“) (Felten et al. 2016). Die hippocampale Formation steht in enger Verbindung zum benachbarten EC (Trepel 2012).

2.3.2 Mikroskopischer Aufbau (Histologie)

Die HC-Formation weist im Gegensatz zum sechsschichtigen Neokortex (nachfolgend „NK“) eine dreischichtige Rindenstruktur (Archikortex) auf (Huggenberger et al. 2019). Allerdings stellt die in der Literatur oft beschriebene Dreischichtung eine Vereinfachung dar. Das Subiculum präsentiert hier eine Übergangsregion mit einer dreischichtigen Lamina zur CA1-Region hin und einer sechsschichtigen Lamina zum EC. Der dreischichtige GD enthält vorwiegend Körnerzellen (Stratum granulare), welche die Afferenzen des EC (Bestandteil des Gyrus parahippocampalis) empfangen (Huggenberger et al. 2019; Amaral et al. 2007).

Er bildet somit das Eingangstor zum HC und zeichnet sich durch seine bis ins Senium anhaltende Neurogenese aus. Im Ammonshorn lässt sich anstelle der Körnerzellschicht eine Pyramidenzellschicht mit glutamatergen Pyramidzellen als Hauptzellart finden (Felten et al. 2016). Sie bildet die mittlere Lamina. Darüber findet sich eine Korbzellschicht (Stratum oriens) und darunter eine Molekularzellschicht (Stratum moleculare). Die Interneurone letzterer Schicht verschalten Zellen der Lamina 1 und 2 miteinander. Innerhalb des Stratum Moleculare kann noch zwischen einem Stratum Radiatum und einem Stratum Lacunosum unterschieden werden (Trepel 2012), (vgl. Abb. 1).

Wie im NK so haben auch im Archikortex die großen glutamatergen Pyramidzellen die Aufgabe, mit ihren langen zentrifugal zum Alveus führenden Axonen die Efferenz zu bilden (Trepel 2012). Die Pyramidzeldichte ist in den Regionen CA1 und CA2 am höchsten und nimmt zur Region CA3 bzw. CA4 konsekutiv ab. Sie bildet ein histologisches Unterscheidungsmerkmal zwischen diesen Subregionen. Die Region CA1 wird auch Sommersektor genannt; hier finden sich dicht gepackt besonders kleine Pyramidzellen (Trepel 2012). Die CA1-Region ist für ihre Vulnerabilität gegenüber hypoxischem Stress bekannt (Bartsch et al. 2010). Die Pyramidalzellen laufen in CA4 schließlich zu einem lockeren Streifen aus und werden dort als Hilus vom Körnerzellband des GD umgeben. Die Efferenzen hippocampaler und subiculärer Pyramidalzellen bilden den Alveus, eine dünne zum Seitenventrikel zugewandte oberflächliche Faserschicht, welche schließlich als Fimbria Hippocampi in den Fornix übergeht (Huggenberger et al. 2019; Trepel 2012).

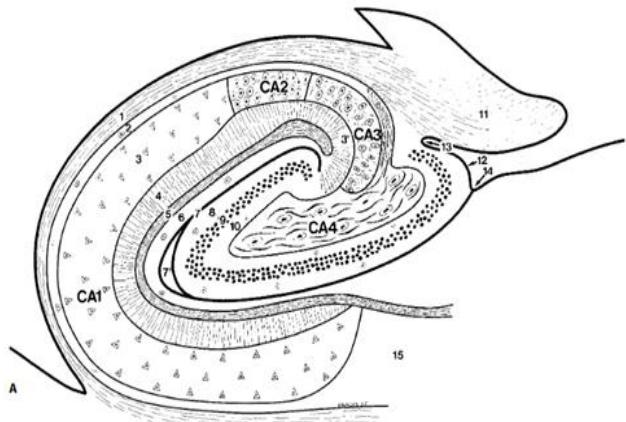


Abbildung 1: Strukturelle Unterteilung der hippocampalen Subregionen (übernommen nach Duvernoy 2005)

CA1-4: Cornu Ammonis Regionen 1-4, 1. Alveus, 2. Stratum oriens, 3. Stratum pyramidale, (bzw. 3'. Stratum lucidum), 4. Stratum radiatum, 5. Stratum lacunosum, 6. Stratum moleculare, 7.- 7'. Sulcus hippocampi (7'. Kaverne); **Gyrus dentatus**: 8. Stratum moleculare, 9. Stratum granulosum, 10. polymorphe Schicht, 11. Fimbria, 12. Margo denticulatus, 13. Sulcus fimbriodentatus, 14. Sulcus hippocampi superficialis, **15. Subiculum**, 16. Plexus choroideus, 17. Cauda nuclei caudati, 18. Cornu inferius ventriculi lateralis.

2.3.3 Verschaltungen

2.3.3.1 Afferenzen

Vom NK und Rhombencephalon ausgehende modulierte sensorische Signale werden im EC des Gyrus Parahippocampalis verschaltet und von dort via dem Tractus Perforans dem HC zugeführt. Dies macht den Großteil hippocampaler Afferenzen aus. Daneben erhält der HC

auch Afferenzen aus anderen Regionen (Septum, Gyrus Cinguli, Amygdala, Thalamus, Rhinenzephalon, prefrontalen Kortex, prämamillären Region, retikulären Formation des Hirnstamms). Innerhalb der Area Entorhinalis, dem „Hauptversorger“, wird eine laterale und eine mediale Subregion unterschieden, dessen Fasern gemeinsam den Tractus Perforans bilden. Während der mediale EC in die Prozessierung spatialer Inhalte eingebunden ist und in Verbindung mit dem dorsalen Pre-Subiculum und retrosplenialen Kortex steht, ist der laterale EC in das Objektlernen eingebunden und daher mit dem perirhinalen Kortex und anderen hierzu nötigen Arealen assoziiert (Knierim 2015). Die Projektionen der beiden entorhinalen Subareale verlaufen gemeinsam zum GD und zu CA3. Im weiteren Verlauf zur Region CA1 teilt sich der Faserverlauf hingegen so auf, dass der CA1-Abschnitt nahe dem Subiculum Afferenzen vom lateralen EC erhält und der CA2-angrenzende Bereich durch Projektionen vom medialen EC versorgt wird (Knierim 2015), (vgl. Abb. 2).

2.3.3.2 Der „klassische“ trisynaptische Schaltkreis

Der Querschnitt entlang der hippocampalen Längsachse zeigt den klassischen unidirektionalen, trisynaptischen Schaltkreis (Knierim 2015), den Prozesskern des HC (vgl. Abb. 2).

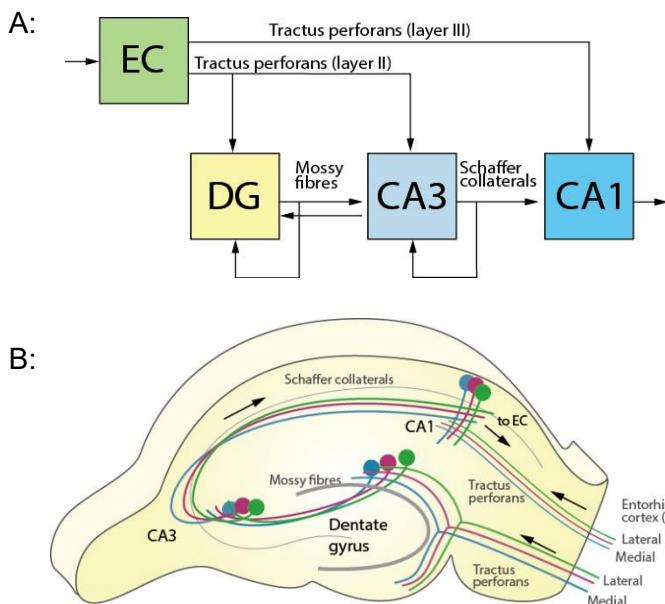


Abbildung 2: Der klassische trisynaptische Schaltkreis des HC. (Abb. mit freundlicher Genehmigung übernommen, nach Bartsch und Wulff 2015)

Teil A zeigt die funktionelle Verknüpfung, Teil B zeigt die anatomische Ausrichtung im HC an.

Dargestellt sind die relevanten Projektionen innerhalb des HC, z.B. direkte Projektionen vom EC zu allen Ammonshornregionen; die rekurrente kollaterale Projektion von CA3 zu sich selbst und die rekurrente Projektion von CA3 zum GD. Übersichtshalber wurde auf die indirekte rückläufige-Projektion von CA1 via Subiculum zum EC verzichtet.

EC-Afferenzen mit modulierten sensorischen Informationen werden entlang des Tractus Perforans an die Korbzellen des GD gesendet (1. Synapse). Die dortigen Körnerzellen sind mit ihren Axonen, den sog. Moosfasern, mit den apikalen Dendriten der Pyramidalzellen der CA3-Region synaptisch verbunden (2. Synapse). Mittels der Schaffer-Kollateralen gelangt der Informationsfluss zu den CA1 Pyramidalneuronen (3. Synapse), welche direkt, bzw. indirekt über das Subiculum in Verbindung zum EC stehen und den Schaltkreis schließen (Knierim

2015). Der GD bildet somit das wichtigste afferente System während das Subiculum das wichtigste efferente System im hippocampalen Informationsfluss darstellt (Trepel 2012), (vgl. Abb. 2 A).

2.3.3.3 Hippocampusassoziierte Muster-Separation und -Komplettierung

Muster-Separierung (engl.: Pattern Separation) und -Komplettierung (engl.: „Pattern Completion“) sind zwei essentielle hippocampale Prozesse in der Informationsverarbeitung (Hanert et al. 2019b; Bakker et al. 2008; Lacy et al. 2011; O'Reilly und McClelland 1994), mit deren Hilfe die Bildung eines assoziativen und flexiblen Gedächtnissystems erst möglich wird (Yassa und Reagh 2013; Yassa und Stark 2011). Pattern Separation ist die Fähigkeit, zwei sich ähnelnde, d. h. sich überlappende neuronale Muster zu separieren, um eine gegenseitige Beeinflussung und Überschreibung von alten und neuen Gedächtnisinformation zu verhindern und somit „neue“ Information zu generieren (McClelland et al. 1995; Hanert et al. 2019a). Demgegenüber bezeichnet die Bezeichnung Pattern Completion die hippocampale Fähigkeit, einen gespeicherten Gedächtnisinhalt vollständig abzurufen, wenn lediglich inkomplette oder fragmentierte Engramm-Elemente vorliegen (Hanert et al. 2019a). Sie können jeweils verschiedenen neuroanatomischen Subregionen innerhalb des hippocampalen Schaltkreises zugeordnet werden (O'Reilly und McClelland 1994; Bartsch et al. 2010; Bartsch et al. 2011). Während der GD primär die Separation der Gedächtnisrepräsentationen (sog. Engramme) gewährleistet (Berron et al. 2016), ist die Region CA3 je nach Stimulusstärke entweder an dieser Separation beteiligt (Bakker et al. 2008) oder ermöglicht eine Pattern Completion i. S. einer Fehler-Korrektur und Generalisierung von Hinweisreizen (Neunuebel und Knierim 2014;

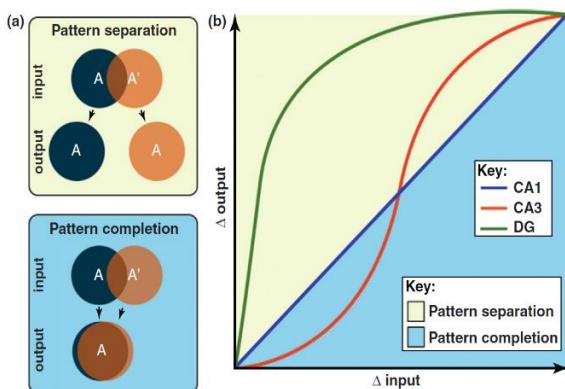


Abbildung 3: Pattern Separation und Completion
(nach Leal und Yassa 2018):

Dargestellt ist: (a): schematisch der Prozess der Pattern Separation und Completion und (b): die Funktion der Signalstärke des Ausgangs (Y-Achse) der Regionen CA1 und CA3 und des GD in Abhängigkeit vom Grad der Ähnlichkeit (X-Achse) des Inputs.

Ähnlichkeitsgrade (Lacy et al. 2011). Der GD differenziert Engramme selbst anhand kleiner

Leutgeb et al. 2007; Knierim und Neunuebel 2016; Hanert et al. 2017), (vgl. Abb. 3). Überdies konnte belegt werden, dass die Pattern Separation auch durch die Region CA1 unterstützt wird (Hanert et al. 2019b). Die Gewichtung dieser Prozesse hängt in besonderem Maße von den Ähnlichkeitsgraden der sequenziell präsentierten Stimuli ab (vgl. Abb. 3). Während die Region CA1 linear zum Ähnlichkeitsgrad der Stimuli mit Pattern Completion antwortet, zeigt sich für den GD und die CA3-Region eine nicht-lineare hochsensitive Reaktion auf solch variable

Veränderungen zwischen den Stimuli mittels Pattern Separation, während CA3 auf eben solch kleine Veränderungen mit Pattern Completion und einer Vervollständigung des Musters antwortet. Möglich wird dies durch die sog. Attraktor-Fähigkeit autoassoziativer rückläufiger CA3 Kollateralen (vgl. Abb. 3 und 4). In Bezug auf spatiale Inhalte ist dies von besonderer Bedeutung. Rauminformationen werden nicht unnötig separiert, sondern sollten sich in CA3 zu mentalen Karten zusammenfügen, da dies die Orientierung in vertrauter Umgebung erleichtere (Neher et al. 2015). Durch die rückläufigen Kollateralen in CA3 können Inhalte mittels Pattern Completion schnell abgerufen werden. Dieser Prozess steht im Gleichgewicht zu neuen Enkodierungsprozessen, welche durch den GD mit seinen Pattern Separation vermittelnden Moosfaserafferrenzen getragen werden (Treves und Rolls 1994; Yassa und Reagh 2013). Für die Prozessierung spatialer Inhalte wird die Region CA3 somit als eine Schaltstelle in der Gewichtung zwischen einem Engramm separierenden bzw. kompletterenden Prozessweg diskutiert (Yassa und Reagh 2013). Der Prozessrahmen, welcher durch den HC geschaffen wird, ermöglicht eine flexible Gedächtnisbildung, die den Abruf unter sich verändernden Bedingungen gewährleistet (vgl. Abb. 4).

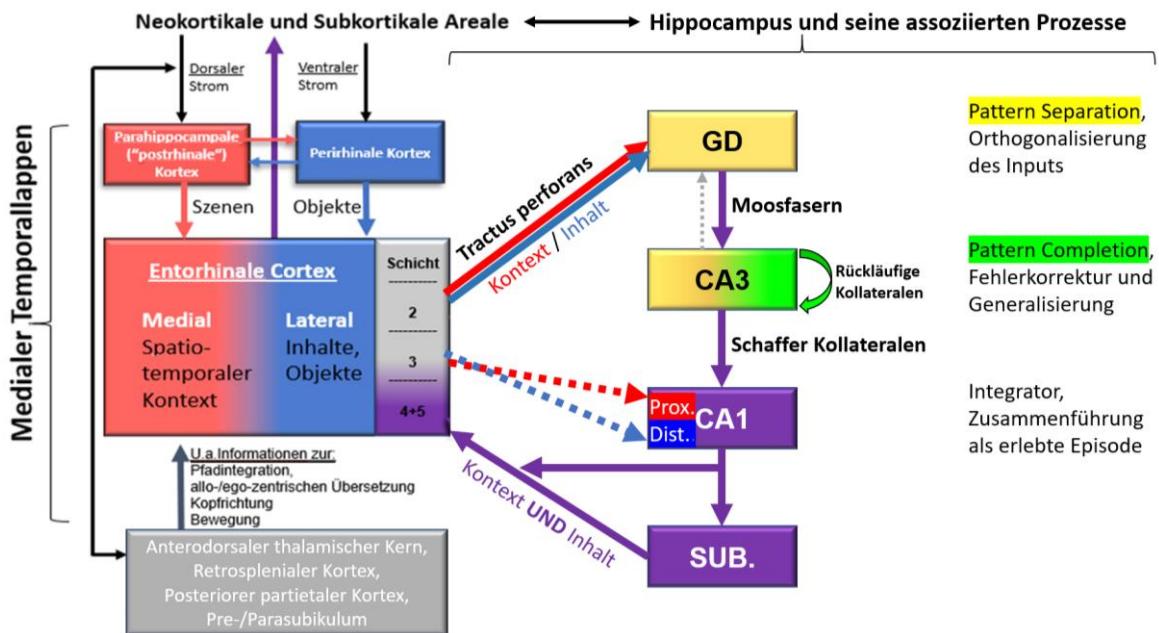


Abbildung 4: Vereinfachte Darstellung der hippocampalen Prozessierung und Integration spatialer Informationen (inspiriert nach Knierim 2015; Leal und Yassa 2018):

Divergenter multimodaler Input wird im EC gesammelt, dann ausgesandt (höhere Schichten) und im HC zusammengeführt. Informationen zum Inhalt und zum episodischen Kontext werden an den GD und die Ammonshornregionen weitergesandt. Der GD-CA3-Pfad erlaubt eine Zusammenführung (rückläufige Kollateralen) bzw. Trennung von bereits bestehenden Engrammen und legt den Grundstein für die spätere Integration in das Langzeitgedächtnis. Direkt (Schaffer Kollateralen) oder indirekt (CA2, nicht abgebildet) gelangen die kontextualisierten Informationen nach CA1, wo sie mit dem „rohen / unprozessierten“ Signal des medialen bzw. lateralen EC erneut verglichen werden. Im Anschluss, von CA1 direkt oder indirekt über das Subiculum vermittelt, gelangen die Informationen zurück in den EC (tiefen Schichten).

2.4 Gedächtnis

2.4.1 Das Langzeitgedächtnis

Hinsichtlich der zeitlichen Dimension, kann zwischen dem Kurzzeitgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis differenziert werden (Bartsch und Falkai 2013). Beide Systeme stehen in Interaktion zueinander. Das Langzeitgedächtnis beschreibt eine Form „langfristig verhaltensmodifizierender Prozesse“ (Bartsch und Falkai 2013). Diese Prozesse können entweder deklarativ und explizit (d. h. bewusst) oder vorrangig nicht-deklarativ und implizit (d. h. unbewusst) ablaufen. Die Kategorisierung der verschiedenen Gedächtnisinhalte zu den zwei entsprechenden Systemen wird in Abbildung 5 veranschaulicht.

Das deklarative (d. h. semantische und episodische) Gedächtnis besitzt wie auch das Kurzzeitgedächtnis Netzwerkcharakter und ist vulnerabel für strukturelle Läsionen (Bartsch 2015; 2010). Der HC ist hier von zentraler und besonderer Bedeutung.

Alltagsrelevante Störungen, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurden, zeigen sich daher vorrangig in diesem Gedächtnissystem (Bartsch und Falkai 2013).

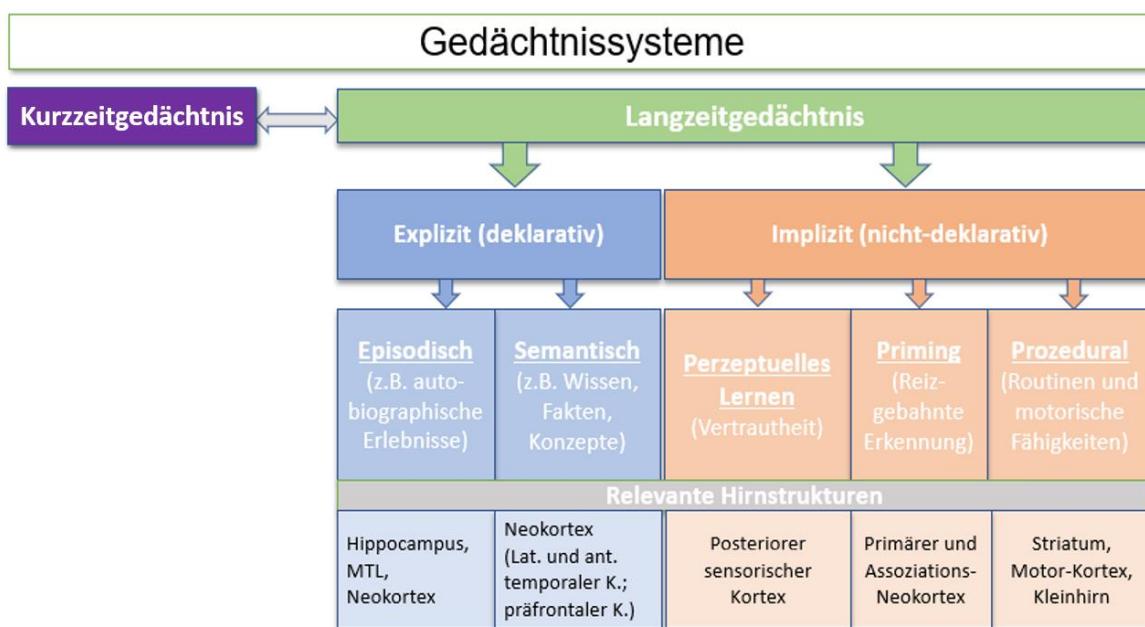


Abbildung 5: Gedächtnissysteme (inspiriert nach Bartsch und Falkai 2013)

Das deklarative Gedächtnissystem ist dem Bewusstsein zugänglich und wird zum einen in das episodische (autobiographisches Gedächtnis und Erlebnisse) und zum anderen in das semantische Gedächtnis (Fakten und Konzepte) unterteilt (Tulving 1972). Während das perzeptuelle Gedächtnis (Erkennen anhand bekannter Wahrnehmungsmerkmale) sowohl bewusst als auch unbewusst ablaufen kann, finden die Prozesse des prozeduralen Gedächtnisses (motorische Routinen und Fertigkeiten) und des Priming Systems (Implizite und fragmentarische Inhalte bilden das Wiedererkennen) unbewusst statt (Bartsch 2015).

2.4.2 Zur Gedächtnisbildung von deklarativen Inhalten

Die Informationsverarbeitung des episodischen und semantischen Gedächtnisses lässt sich chronologisch wie folgt gliedern. 1. Registrierung, 2. Enkodierung, 3. Konsolidierung, 4. Speicherung, 5. Abruf (Bartsch und Falkai 2013).

Nach der sensorischen Registrierung von Informationen werden diese Stimuli zunächst im Kurzzeitgedächtnis präsent, bearbeitet und in kortikalen Assoziationsarealen temporär abgespeichert. Von dort gelangen sie zum limbischen System und insbesondere zum HC zur weiteren Enkodierung.

Enkodierung bezeichnet die Verschlüsselung / Übersetzung der Reize in ein für die Speicherung nötiges Format. Hierbei werden zwei parallel ablaufende Verfahrenswege unterschieden: Eine affektive und emotional gefärbte Verarbeitung erfolgt im basolateralen, limbischen Subsystem, während eine Verarbeitung der kognitiv-rationalen Aspekte vorwiegend im medialen, limbischen Subsystem (sog. Papez'scher Schaltkreis) sein Korrelat findet. Der Enkodierungsprozess erfolgt im Wachzustand. Die dadurch angelegte Gedächtnisspur wird im temporären Kurzzeitgedächtnis gehalten, benötigt jedoch eine baldige reaktivierende Konsolidierung, da sie ansonsten anfällig für den physiologischen Vergessensprozess und gegen Interferenzen und Verzerrungen ist.

Konsolidierung bezeichnet die sukzessive und an bestehende Engramme adaptierte Integration und Stabilisierung neuer Informationen. Grundlage dieser Langzeitgedächtnisbildung ist der schlafassoziierte Datentransfer vom HC zu neokortikalen Strukturen. Die finale Enkodierung und Einbettung deklarativer Inhalte als Engramm in den neokortikalen Netzwerkspeicher ist das funktionelle Kernelement der Neugedächtnisbildung und eine Schlüsselfunktion des HC (Bartsch und Falkai 2013). Die mit der Speicherung einhergehende Modulation i. S. der Pattern Separation des Engramm-Musters bzw. die den Abruf begleitende Pattern Completion erlaubt die effiziente und stabile Bildung von Gedächtnisrepräsentationen in der Hirnrinde. Hirnareale im präfrontalen Kortex stellen eine funktionell übergeordnete Instanz und Schnittstelle zwischen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis dar, welche die abzurufenden Inhalte im Wachzustand auszuwählen und zu selektieren vermag (Bartsch und Falkai 2013).

2.5 Schlaf

2.5.1 Funktionen

Neben den vielen diversen somatischen Funktionen des Schlafes, wie z. B. der Einsparung von Energiereserven (Berger und Phillips 1995), der Thermoregulation (Rechtschaffen et al. 1989), seiner Bedeutung für die Zellhomöostase (Oswald 1980; Siegel 2005) und das Immunsystem (Lange et al. 2010) sowie der Regulierung des (Neuro-) Endokrinxums (Knutson

et al. 2007; van Cauter et al. 2008), wurden bereits früh Erkenntnisse über die fundamentale Rolle des Schlafes für die menschliche Gedächtnisbildung gewonnen (Heine 1914). Einige Autoren gehen soweit und sagen, dass die fördernden Effekte des Schlafes auf die neuronale Plastizität und auf das Gedächtnis deutlich demonstrieren, dass Schlaf primär und vorrangig dem Gehirn diene (Kavanau 1997; Hobson 2005; Rasch und Born 2013). Die Prozesse der Enkodierung und des Abrufs von Informationen sind Schlüsselprozesse für das menschliche Bewusstsein und stehen dem Prozess der Konsolidierung eben dieser Inhalte funktionell und zeitlich gegenüber. Da beide Prozesse über dieselben neuroanatomischen Verschaltungen und Bahnen verarbeitet werden, lässt sich erklären, warum der Schlaf als primär konsolidierungsfördernder Gehirnzustand einen reversiblen Bewusstseinsverlust bedingt, welcher sich für den Organismus trotz der damit einhergehenden evolutionären Risiken speziesübergreifend durchsetzen konnte (McClelland et al. 1995; Born et al. 2006; Kavanau 2004; Rasch und Born 2013).

2.5.2 **Schlafarchitektur und Schlafstadien**

Der Transit vom wachen in den schlafenden Zustand darf nicht als eine stetige Abnahme von Hirnleistungen missverstanden werden. Er stellt eine Umorganisation der neuronalen Funktionen des Gehirns dar, welche mehrere Phasen durchläuft (Rappelsberger und Milnik 2008). In konsekutiver Abfolge werden die Schlafstadien N1, N2, N3 und der Rapid Eye Movement-Schlaf (REM) durchlaufen. Diese Abfolge wird als Schlafzyklus bezeichnet (vgl. Abb. 6). Ein Schlafzyklus dauert zwischen 90-110 Minuten und wird mit interindividueller Varianz zwischen 4 bis 7mal pro Nacht durchlaufen. (Stuck et al. 2018). Über die Nacht hinweg nimmt der Tiefschlaf kontinuierlich ab und der REM-Anteil am Zyklus stetig zu (Walker und Stickgold 2004). Die Schlafstadien N1 und N2 haben einen gemittelten Anteil von 55-60 %, N3 von 15-25 %, REM von 20-25 % und Wachepisoden von 5 % am nächtlichen Gesamtschlaf bei gesunden (30j.) Adoleszenten (Stuck et al. 2018). Abweichungen von dem empfohlenen 7-9 h Nachtschlaf sind im Zeitfenster um \pm 3 h nicht per se als pathologisch einzustufen (Stuck et al. 2018). Das subjektive Befinden am nächsten Morgen ist hier entscheidender für die qualitative Beurteilung der individuellen Schlaflänge als suffizient (Stuck et al. 2018). Die Gesamt-Schlafenszeit, der Tiefschlaf-Anteil (N3), die Amplitude der Delta-Aktivität (N3), und auch die Häufigkeit von Spindeln und K-Komplexen (N2) nimmt im höheren Alter ab. Der Schlaf ist kürzer, weniger tief und wird nun neben den dominierenden Stadien N1 und N2 ebenfalls öfter durch Wachphasen fragmentiert. Der REM-Anteil bleibt ab dem Erwachsenenalter relativ konstant, während aufgrund des grauen Substanzverlustes im medialenprefrontalen Kortex des alternden Gehirns der SWS-Anteil abnimmt (Peplow 2013).

Mithilfe der Polysomnographie (d. h. Ableiten bioelektrischer Potentialschwankungen des Gehirns von der Schädeloberfläche) wird die Analyse der Schlafstruktur möglich. Nach dem

von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales 1968; Kubicki et al. 1982) veröffentlichten visuellen Bewertungssystems wurde eine von der „American Academy for Sleep Medicine“ (Abk.: „AASM“) modifizierte Version entwickelt. Das AASM-Scoring-Manual hat sich in der klinischen Praxis international etabliert (Berry et al. 2017) und wurde daher im Rahmen dieser Arbeit verwendet. Es lassen sich mittels der AASM-Kriterien anhand des PSG die folgenden 4 Schlafstadien vom Wachzustand abgrenzen.

2.5.2.1 Stadium N1

Das Stadium N1 definiert den leichten Schlaf bzw. die Einschlafphase mit einer abnehmenden Alpha-Aktivität von < 50 % der Zeit (à 3 Sekunden Epochen) und einer dominierenden Theta-Aktivität (4-7 Hz), welche sich niederfrequenter und hochamplitudiger als der Alpha-Rhythmus präsentiert. Weiterhin sind sog. Vertex-Zacken als physiologisches Einschlafphänomen und langsame z. T. rollende Augenbewegungen neben einem abnehmenden Muskeltonus zu beobachten (Stuck et al. 2018).

2.5.2.2 Stadium N2

Im sog. stabilen Schlaf zeigen sich neben dem Theta-Rhythmus nun auch intermittierend K-Komplexe und Schlafspindeln. Augenbewegungen sind nicht mehr zu beobachten und der Muskeltonus nimmt kontinuierlich bis in den REM-Schlaf hinein weiter ab. 50 % des Nachschlafes werden in dieser Phase verbracht. Das Intervall zwischen Licht-Löschen und der ersten beobachtbaren N2-Phase im EEG wird als Einschlafzeit bezeichnet. K-Komplexe sind Ausdruck von Reaktionen des schlafenden Gehirns auf äußere und innere Reize und unterdrücken u. a. eine kortikale Erregung durch diese (Rappelsberger und Milnik 2008; Cash et al. 2009). Sie sind biphasische Wellen mit initial steilen negativen Spike, einer Amplitude von 75 μ V und einer Dauer von > 0,5 Sekunden (Rappelsberger und Milnik 2008). Schlafspindeln (nachfolgend auch (engl.): „Spindles“) sind als zeitlich kurze (0,5-1,5 Sekunden) konsekutive Wellen von relativ stabiler Frequenz mit an- und absteigender Amplitude definiert (Gennaro und Ferrara 2003; Rappelsberger und Milnik 2008).

2.5.2.3 Stadium N3

Das Stadium N3 wird durch seine Deltawellen (> 20 % pro 30 Sekunden Epoche) mit der typischen niedrigen Frequenz von 0,5-2 Hz und hohen Amplitude von 75 μ V geprägt. Es definiert den Tiefschlaf und wird auch Slow-Wave-Sleep (Abk.: „SWS“) genannt. In diesem Stadium lassen sich hochamplitudige langsame Oszillationen (sog. Slow Oscillations) (< 1 Hz), präfrontalen Ursprungs mit antero-posterioren Ausbreitungsmuster beobachten (Riedner et al. 2007; Massimini et al. 2004). Zudem treten Sharp-Wave-Ripples (Abk.: „SWR“) auf, die sich

aus hochamplitudigen hippocampalen Sharp-Waves und darauffolgenden Ripples, schnellen Oszillationen bis 400 Hz, zusammensetzen.

2.5.2.4 Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM)

Die EEG-Aktivität des REM-Schlafes zeigt sich ähnlich der Gehirnaktivität in der Wachphase als eine hochfrequente synchrone γ -Aktivität (30-80 Hz), weshalb auch von paradoxem Schlaf gesprochen wird (Llinás und Ribary 1993; Steriade et al. 1996). Atem- und Herzfrequenz sind erhöht und im Elektrookulogramm (nachfolgend „EOG“) bzw. Elektroenzephalogramm (nachfolgend „EEG“) zeigen sich schnelle, konjugierte Augenbewegungen (engl.: „rapid eye movements“) sowie Sägezahnwellen (seriell auftretende, meist biphasische Entladungen mit einer Amplitude bis zu 150 mV). Der REM-Schlaf ist mit einer Paralyse der quergestreiften Muskulatur (durch Hemmung spinaler Motoneurone) und lebhaftes Träumen assoziiert (Rappelsberger und Milnik 2008).

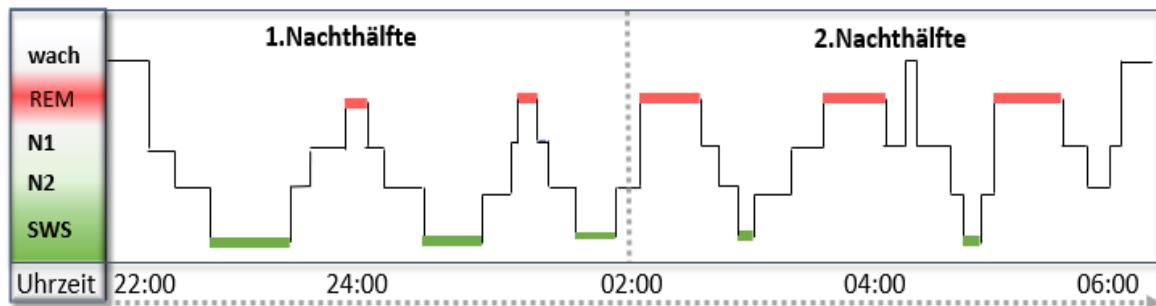


Abbildung 6: Skizzenhaftes Beispiel eines typischen Hypnogramms.

Man beachte den im zeitlichen Verlauf abnehmenden Tiefschlaf- und zunehmenden REM-Anteil.

2.6 Schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung

Die elementare Frage nach dem Zusammenhang zwischen dem menschlichen Gedächtnis und dem Nachtschlaf reicht zurück bis zu den frühen Experimenten von H. Ebbinghaus (1850 -1909). Heutzutage wird die Wachphase als vornehmliche Phase des Enkodierens und Abrufs verstanden, während die Schlafphase als der Gehirnzustand betrachtet wird, welcher die optimalen Voraussetzungen für die Langzeitgedächtnisbildung bietet (Born und Wilhelm 2012). Dabei wird dem Schlaf mittlerweile eine primär aktive Rolle im Modell der sog. Systemkonsolidierung zugesprochen. Diese geht über einen bloßen Ruhezustand mit alleiniger Reizabschirmung weit hinaus und bezeichnet einen hippocampal-neokortikalen Dialog (Lewis und Durrant 2011; Rasch und Born 2013; Diekelmann und Born 2010).

Gemäß des synaptischen Homeostase-Modells (Tononi und Cirelli 2003), einem alternativen Erklärungsmodell, bezweckt der Schlaf auf synaptischer Ebene wenig verwendete, synaptische Verbindungen weiter zu schwächen. Dies geschieht mittels einer selektiven Herunter-Skalierung. Er fungiert nach dieser Vorstellung als ein homöostatischer Prozess zum

Erhält neuronaler Ressourcen. Irrelevante und daher schwach-abgebildete Inhalte können dadurch abgebaut und vergessen werden. Im Gegensatz dazu wird der Wachzustand als Prozess verstanden, der diese Kapazitäten erschöpft (Tononi und Cirelli 2019, 2003), (vgl. Abb. 7).

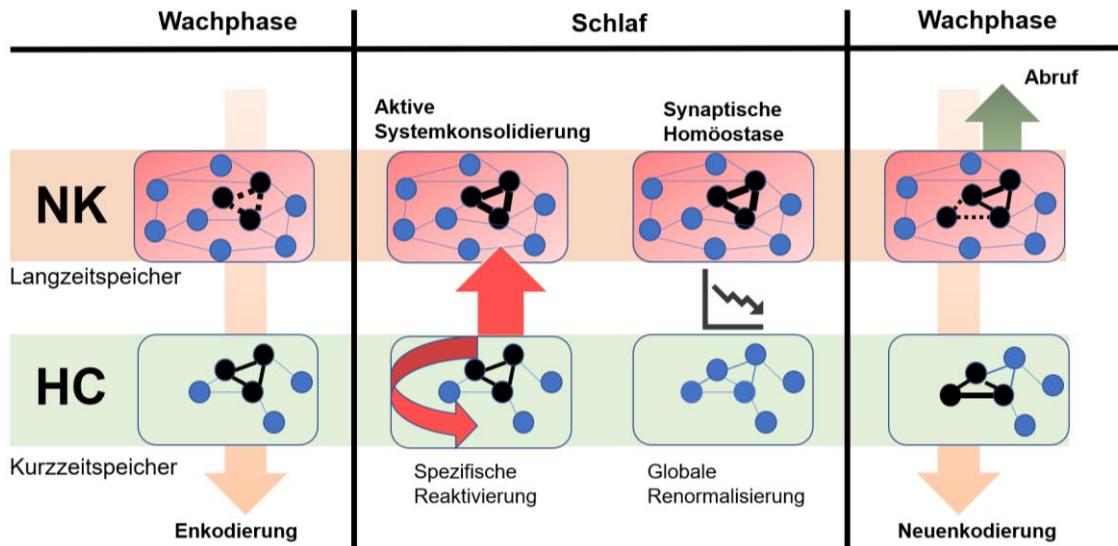


Abbildung 7: Einflüsse aktiver Systemkonsolidierung und synaptischer Homöostase auf den Kurz- und Langzeitspeicher (Inspiriert von Feld und Born 2017). Abk.: NK = Neokortex, HC = Hippocampus

2.6.1 Das Modell der aktiven Systemkonsolidierung

Nach den Vorstellungen der aktiven Systemkonsolidierung (Rasch und Born 2013) werden während des SWS Inhalte aus dem HC, der als temporärer (Kurzzeit-) Speicher dient, zum neokortikalen Langzeitspeicher transferiert (vgl. Abb. 7). Die Systemkonsolidierung während des SWS beruht auf einem Dialog zwischen NK und HC. Dieser Prozess unterliegt einer Top-Down-Kontrolle durch die neokortikalen, langsamen Oszillationen (vgl. Abb. 8). Die depolarisierenden Aufwärtsphasen der langsamen Schwingungen führen zu einer wiederholten Reaktivierung der hippocampalen Gedächtnisrepräsentationen zusammen mit den SWR im HC und den thalamokortikalen Spindeln. Diese Synchronisation ermöglicht die Bildung von Spindle-Ripple-Ereignissen, bei denen SWR und zugehörige reaktivierte Speicherinformationen an den Tiefstpunkt (engl: „Down State“) der Spindelamplitude gekoppelt werden.

2.6.2 Zur Rolle des Hippocampus in der aktiven System-Konsolidierung

Es lassen sich diverse Theorien zur hippocampalen Funktion anführen, die ihr gemeinsames Korrelat in dessen Bedeutung für die Konsolidierung deklarativer, insbesondere episodischer

Inhalte finden. Die Standard-Konsolidierungstheorie bezieht sich auf deklarative, d. h. bewusst abrufbare Gedächtnisinhalte (Inostroza und Born 2013). Einem schnell lernenden Kurzzeit-Speicher (HC) steht ein Langzeit-Speicher (v. a. Neokortex) gegenüber (McClelland et al. 1995; Born und Wilhelm 2012; Marr 1971; Willshaw et al. 2015). In diesen werden deklarative Inhalte beider Qualitäten, d. h. semantische und episodische Inhalte, gleichermaßen übertragen und von ihrer ursprünglichen hippocampalen Verbindung zunehmend losgelöst (McClelland et al. 1995; Frankland und Bontempi 2005), sodass der HC für den Abruf älterer Erinnerungen gemäß der Theorie keine Rolle mehr spielt. Wesentliche Unterschiede zu der sog. Multiple Trace- bzw. Competitive Trace-Theorie finden sich primär in Bezug auf die Frage, ob das hippocampale Netzwerk auch noch für den Abruf älterer episodischer Engramme relevant und inwieweit es für die Enkodierung nicht-kontextueller Inhalte essentiell ist (Bird und Burgess 2008).

2.6.3 Der hippocampale-neokortikale Dialog

Der hippocampale-neokortikale Dialog wird als Grundlage für die Systemkonsolidierung von hippocampalen Inhalten angesehen (Frankland und Bontempi 2005). Im Folgenden werden die wichtigsten hieran beteiligten Oszillationsmuster und Ihr Zusammenwirken beschrieben.

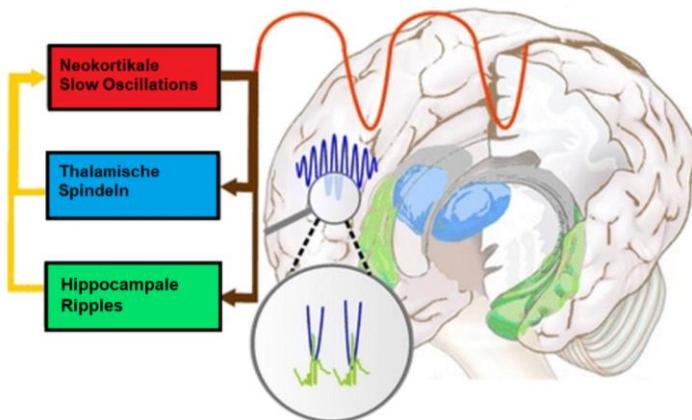


Abbildung 8:

Oszillatorische Kopplung von HC und NK als Korrelat aktiver Systemkonsolidierung im SWS. (modifiziert nach Born und Wilhelm 2012)

2.6.3.1 Slow Oscillations

Infolge von Enkodierungsvorgängen werden Slow Oscillations (nachfolgend „SO“) im Schlaf neokortikal generiert und dirigieren den Dialog vom NK zum HC hin (Born und Wilhelm 2012). SO sind langsame neokortikale Wellen in der Frequenz 0,75 Hz und Bestandteil der Slow-Wave-Aktivität (nachfolgend „SWA“) (Steriade et al. 1993; Steriade 2006; Mölle et al. 2006).

2.6.3.2 Schlafspindeln

Spindeln entstehen im Thalamus (McCormick und Bal 1997; Lüthi 2014; Hagler et al. 2018) und sind als temporäre (0,5-3 s) Oszillationen (10-15 Hz) mit undulierender Amplitude definiert (Rasch und Born 2013). Man kann zwischen langsamem (12 Hz) Spindeln (sog. Slow-Spindles) und schnellen (14 Hz) Spindeln (sog. Fast-Spindles) unterscheiden (Gennaro und Ferrara 2003; Clemens et al. 2005). Erstere werden vorwiegend frontal und letztere parietal im EEG abgeleitet (Clemens et al. 2005; Gennaro und Ferrara 2003). Während die langsamem Spindeln eher zwischen neokortikalen Netzwerken vermitteln, sind die schnellen Spindeln nachweislich am HC-NK-Dialog beteiligt (Schabus et al. 2007; Rasch und Born 2013). Spindeln sind ein typischer EEG-Bestandteil des Nicht-REM-Schlafes und mittels einer Spektralanalyse im Sigma-Frequenzband zu finden (Lüthi 2014; Latchoumane et al. 2017; Hagler et al. 2018; Rasch und Born 2013). Während die SWA i. R. des zeitlichen Schlafverlaufes absinkt, nimmt die Spindelaktivität und Sigma-Power (12-15 Hz) zu (Rasch und Born 2013).

2.6.3.3 Sharp-Waves und Ripples

Die hippocampalen Sharp-Waves entstehen in der Region CA3 und bezeichnen eine schnell depolarisierende Wellenfolge. Überlagert werden sie durch hochfrequente (100-300 Hz) Ripples (dt.: „Wogen“), d. h. niedrigamplitudige Oszillationen mit Ursprung in CA1, wodurch SWR-Ereignisse entstehen, welche die hippocampale Engrammreaktivierung im SWS begleitet (Buzsáki 1986, 2006; Chrobak und Buzsáki 1996; Csicsvari et al. 1999; Girardeau und Zugaro 2011; Mölle et al. 2006; Ylinen et al. 1995; Rasch und Born 2013). Es ist mittlerweile gut belegt, dass bei gesunden Probanden die Durchführung einer spatialen Lernaufgabe eine erhöhte SWR-Dichte und eine gesteigerte Konsolidierung der SWR-assoziierten, reaktivierten spatialen Inhalte im folgenden Schlaf bewirkt (Ramadan et al. 2009; Ego-Stengel und Wilson 2009; Girardeau et al. 2009). Daneben wird auch synaptische Plastizität und Langzeitpotenzierung (Abk.: „LTP“) ausgelöst (King et al. 1999; Markram 1997; Bliss und Collingridge 1993; Buzsáki 1986; Csicsvari et al. 1999; Rasch und Born 2013).

2.6.3.4 Zum Zusammenwirken der Oszillationsmuster im hippocampalen-neokortikalen-Dialog

Die SO geben den Rahmen für die Synchronisation der oszillatorischen Aktivität von Thalamus, HC und NK vor (Mölle und Born 2011; Steriade 2006; Mölle et al. 2006). Die hyperpolarisierten SO-Up-States bewirken eine Inhibition der Spindel- und SWR-Generierung, während die depolarisierten Down-States deren Bildung fördern (Clemens et al. 2007; Isomura et al. 2006; Mölle et al. 2011; Peyrache et al. 2011). Die SO stimulieren auf diesem Weg die Reaktivierung hippocampaler Engramme, welche durch SWR begleitet werden. Diese sind für

die Konsolidierung essentiell (Girardeau et al. 2009; Ego-Stengel und Wilson 2009). Durch die SO vermittelte oszillatorische Koppelung entstehen hochfrequente Spindle-Ripple-Ereignisse. Dabei werden Ripples an den Tiefspunkt der Spindelamplitude gekoppelt (sog. Spindle-Nesting) (Clemens et al. 2011; Siapas und Wilson 1998). Diese Spindle-Ripple-Ereignisse vermitteln dabei unter neokortikaler Kontrolle den hippocampalen-neokortikalen Dialog (Buzsáki 1996; Clemens et al. 2011; Siapas und Wilson 1998; Staresina et al. 2015; Sirota und Buzsáki 2005; Sirota et al. 2003).

2.6.4 Zum Zusammenwirken intrinsischer hippocampaler Oszillationsmuster

Im HC interagieren verschiedene Rhythmen in einer besonderen Weise miteinander. Diese oszillatorische Interaktion legt ein wichtiges Fundament für die intrinsische Prozessierung im HC und den nachgeschalteten HC-NK Dialog. Wenn der Proband von einem schlafenden in einen wachen Zustand wechselt, wird die Generierung von SWRs durch die einfließenden Rauminformationen unterdrückt und Theta-Rhythmen lassen sich als dominierender Rhythmus nun ableiten (Buzsáki 1986; Kubota et al. 2003; Vandecasteele et al. 2014; Colgin 2016). Diese Theta-Rhythmen sind in Theta-Zyklen unterteilt. Jeder Theta-Zyklus repräsentiert eine Episode, in welcher der Proband Sinneseindrücke von seiner Umgebung zur Enkodierung aufgenommen hat. Eine besondere Kontrollfunktion über den Theta-Rhythmus haben wiederum Gamma-Rhythmen; hier unterscheidet man zwischen einem langsamen und einem schnellen Rhythmus (Colgin 2016).

2.7 Raumkognition und Raumgedächtnis

2.7.1 Zur Rolle des Hippocampus in der Raumkognition

Jahrelang herrschte eine Debatte, ob die Kernkompetenz des HC primär im Bereich des spatialen Kartierungssystems oder in dem des deklarativen Gedächtnisbildners liegt. Nach derzeitigem Stand stimmt die Literatur größtenteils darin überein, dass diese zwei Rollen nicht zwingend voneinander zu trennen sind, sondern im gemeinsamen Zusammenhang gesehen werden müssen. So unterstützt der HC z. B. die episodische Gedächtnisbildung insofern, dass er Signale vom medialen und lateralen enthorinalen Kortex kombiniert und in einen räumlichen und zeitlichen Kontext des Erlebten integriert (Yassa und Stark 2011). Mithilfe dieses so gestalteten spatiotemporalen Rahmens werden die multimodalen Sinneseindrücke, Emotionen und kognitiven Aspekte, welche wir im Raum sammeln, in Referenz gesetzt und als eine gebündelte Erfahrung dem Bewusstsein zugänglich gemacht (Knierim 2015; Eichenbaum et al. 2015).

2.7.2 Das allozentrische versus egozentrische Referenzsystem

Tolman konnte 1948 tierexperimentell nachweisen, dass das notwendige Lernen im Rahmen der räumlichen Orientierung über eine bloße Konditionierung hinausgeht und auf der Bildung eines spatialen Gedächtnisses mit kognitiven Karten basiert (Tolman 1948). Dreißig Jahre später definierten O'Keefe und Nadel die Grundlage für zwei für die Raumkognition fundamentale Referenzsysteme: Überblickswissen und Routenwissen (O'Keefe und Nadel 1978). Überblickswissen ist allozentrischer Natur und ihr neuroanatomisches Korrelat repräsentiert sich in der selektiven Erregung sog. Ortszellen des HC (McNaughton et al. 2006; Wilson und McNaughton 1994). Der Lernmechanismus, mit welchem dieses spatiale Gedächtnis anhand deklarativer Inhalte aufgebaut wird, nennt sich Ortslernen. Raumlernmechanismen abseits des hippocampalen Ortslernens wurden durch O'Keefe und Nadel als Routenwissen zusammengefasst. Sie beinhalten neben der motorischen Einprägung von Bewegungsabfolgen auch das assoziative Erlernen eines Reiz-Reaktionsverhaltens. Letzteres wird durch ein extrahippocampales, egozentrisches Referenzsystem vermittelt. Durch dieses wird allein die eigene Position in Relation zu umgebenden Objekten / Landmarken definiert. Vektorale Beziehungen zwischen den Objekten selbst werden hierdurch vorrangig nicht definiert, weshalb weniger flexibel auf Veränderungen der Startposition und Störsignale reagiert werden kann. Gemäß aktueller Modellvorstellung ist neben der intrinsischen Verschaltung des HC auch sein Bezug zu anderen Regionen in das Blickfeld gerückt worden (Ekstrom et al. 2017). Ekstrom vermutet, dass die dynamischen und modalitätsunabhängigen Repräsentationen weniger eine exakte Metrik wiedergeben, sondern vielmehr Verfahrenswege darstellen, mit deren Hilfe die Position geometrischer Gebilde im Raum eingeschätzt werden. Er sieht dadurch egozentrische und allozentrische Repräsentationen im fließenden Übergang zueinander. Die Übersetzung zwischen beiden Referenzsystemen innerhalb des Netzwerkes wird durch den retrosplenialen und den poststerioren parietalen Kortex ermöglicht (Ekstrom et al. 2017). Blickfeldabhängige, egozentrisch-geeichte Inhalte können auf diesem Weg mit einer blickfeldunabhängigen, allozentrischen Gedächtnisrepräsentation des medialen Temporallappens integriert werden (Bicanski und Burgess 2018). Ob die Rolle des HC i. R. der Prozessierung allozentrischer Inhalte in diesem Netzwerk spezifisch ist, konnte bis dato nicht klar beantwortet werden, da es an humanen Läsionsmodellen fehlte.

2.7.3 Ortslernen – Neuroanatomische Grundlage allozentrischer Orientierung

2.7.3.1 Die hippocampalen Ortszellen (Place Cells)

Die hippocampalen Ortszellen (sog. Place Cells) erhalten Informationen von sog. Grid Cells (d. h. Gitter- / Rasterzellen) des ECs. Grid Cells fungieren als eine Art GPS-System. Sie

prozessieren spatiale Informationen, indem sie Orte in einem aus dreieckigen Kacheln aufgebauten Raster präsentieren. Fixpunkte für das Raster sind distale Landmarken der jeweiligen Umgebung. Die Gittergröße und Ausrichtung kann unterschiedliche Maßstäbe, Orientierungen und Grenzen der Umgebung abbilden. Jeder Grid Cell ist ein Raster-Feld und damit einer klar definierten Position im kartografierten Raum zugeordnet. Im Gegensatz zu den hippocampalen Ortszellen entlädt sich dieselbe Grid Cell in verschiedenen Umgebungen. Diese Signale werden an den HC weitergeleitet. Cornu Ammonis-spezifische Pyramidalzellen und Körnerzellen des GD repräsentieren mithilfe dieser Informationen sog. Ortsfelder, nachfolgend auch Place Fields genannt. Einzelne selektive Zellgruppen entladen sich hierbei, sobald der Proband jeweilige spezifische Lokalisationen in der Umgebung einnimmt (Wills et al. 2005; O'Keefe und Nadel 1978; Muller 1996). Die so definierte Zuordnung einer Position im Raum in Assoziation zu einem solchen Erregungsmuster kennzeichnet ein Ortsfeld. Objekte und Landmarken werden in vektoraler Relation zueinander definiert und neue Rauminformationen in solchen „Karten“ integriert. Man vermutet, dass die Ortszellen bei der Prozessierung sowohl Pattern Separation als auch Pattern Completion nutzen (Bird und Burgess 2008). Die gemeinschaftlichen Entladungen von Ortszellen vermitteln hierdurch die Selbstlokalisierung im Raum und den Bezug zu Objekten oder einem Ziel. Diese Lokalisation in einer Umgebung anhand des Bezuges der Landmarken untereinander bildet die Grundlage allozentrischer Navigation. Dadurch ist z. B. das Auffinden eines Ziels selbst im Falle des Löschens einzelner Hinweisreize noch möglich und Ziele werden unabhängig von der eigenen Ausgangsposition auffindbar (Knierim 2015).

Kommt es zu einem Positions-Wechsel, werden andere Ortszellen nun aktiv. Eine solche Veränderung des Kontextes oder innerhalb der Umgebung selbst resultiert in der Aktivierung entsprechend anderer Ortszellen, welche eben diese Veränderung abbilden und repräsentieren. Dieser Wechsel kann vollständig (komplett neue Umgebung / Position) oder graduell (z. B. verschobene Startposition) erfolgen, wird als sog. Remapping (dt.: „Neukartierung“) bezeichnet und ermöglicht dem HC die Bildung aktualisierter Gedächtnisinhalte. Nur die Aktivierung der hippocampalen Ortszellen, nicht jedoch die der entorhinalen Gridzellen ordnet sich im Sinne eines Remappings neu an. Zusammenfassend repräsentieren, modulieren und abstrahieren die hippocampalen Ortszellen auf diese Weise die rein-spatialen Informationen von den Grid Zellen und gestalten hieraus den Raum, wie wir ihn erleben (Knierim 2015).

2.7.4 Die Navigation im Water Maze nach Morris

Der Morris-Water-Maze-Test gilt als Standard zur behavioralen (tierexperimentellen) Untersuchung allozentrischer Suchstrategien in Bezug zu hippocampalen Läsionssmodellen (Goodrich-Hunsaker et al. 2010; Morris 1984; Vorhees und Williams 2014). In der

grundlegenden Ausführung wurde eine Ratte in ein rundes Wasserbassin gesetzt und musste eine leicht versenkte nicht-sichtbare Plattform schwimmend auffinden. Außerhalb des Bassins waren gut sichtbare distale Landmarken positioniert, während lokale Hinweisreize fehlten. Die Startposition variierte mit jedem Durchgang, während die Zielposition in Relation zum Raum dieselbe blieb. Durch diesen Aufbau wurden motorische und egozentrische Orientierungsstrategien benachteiligt und das Lernen allozentrischer Repräsentationen anhand der konstanten Relation distaler Landmarken begünstigt (Knierim 2015). Die Quantifizierung des Lernerfolges gelang durch Messung der Latenz und der zurückgelegten Pfadlänge bis zum Auffinden des Ziels. Ortslernen wurde durch das Entfernen der Plattform aus dem ursprünglichen Zielquadranten überprüft. Ein gutes Ortslernen äußerte sich durch ein stärkeres Verweilen in dem erlernten Zielquadranten. Egozentrische Navigation würde sich im Kontrast zum Allozentrismus durch das gezieltere Anfahren von fehlpositionierten, distalen Landmarken und lokalen Hinweisreizen offenbaren (Morris et al. 1982; Morris 1984). Durch die technische Entwicklung virtueller Water Mazes besteht nun die Möglichkeit, eine adaptierte, kontrollierte Umgebung zu erschaffen, die für den Probanden realistisch wirkt (Schoenfeld et al. 2017). Im Tiermodell etablierte Erkenntnisse konnten so auf den Menschen übertragen werden. So haben neben dem Alter (Moffat et al. 2007; Zhong und Moffat 2018; Driscoll 2003) und Geschlecht (Driscoll et al. 2005; Piber et al. 2018) sowie der Präsentation auditorischer Stresssignale (van Gerven et al. 2016) in besonderem Maße ein defizitärer HC (Brandt et al. 2005) und defizitäre hippocampale LTP (Rowland et al. 2005) einen signifikanten Einfluss auf die menschliche Fähigkeit, spatiale Inhalte zu erlernen und anzuwenden. Im Falle eines durch hippocampale Schädigung ausgelösten, amnestischen Syndroms zeigte sich eine eingeschränkte Orientierung anhand distaler Landmarken, während die Navigation anhand eines proximalen Hinweisreizes davon unbeeinträchtigt blieb (Goodrich-Hunsaker et al. 2010). Bartsch et. al konnten anhand von Patienten mit selektiver, fokaler CA1-Schädigung i. R. der TGA nachweisen, dass diesem HC-Subfeld eine fundamentale Bedeutung in der Bildung allozentrisch-referierter Raumgedächtnisinhalte zuzusprechen ist (Bartsch et al. 2010).

2.7.5 Um(kehr-)lernen

Als Um(kehr-)lernen, d. h. Reversal Learning, werden etablierte Paradigmen bezeichnet, die kognitive Flexibilität und die zugehörigen, neuronalen Korrelate zu untersuchen (Izquierdo et al. 2017). Reversal Learning ist ein etabliertes Maß zur Charakterisierung neuropsychiatrischer Erkrankungen und kognitiver Alterungsprozesse (Swainson et al. 2000; Remijnse et al. 2006; Finger et al. 2008; Leeson et al. 2009; van der Schaaf et al. 2011; Brigman 2009; Izquierdo et al. 2017; Izquierdo und Jentsch 2012). Die kognitive Flexibilität, beschreibt das adaptive Verhalten angesichts sich ändernder Test-Bedingungen bzgl. des Stimulus- oder des Antwort-Ergebnisses (Izquierdo et al. 2017). Speziesübergreifend

unterscheiden sich diese Paradigmen nur gering. Labyrinthe werden häufig verwendet, um räumliche Diskriminierungen und Umlernen zu testen (Jentsch und Taylor, 2001, Bannerman et al., 2003, Palencia und Ragozzino, 2004). In dem klassischen Umkehrlernparadigma werden die Probanden darauf trainiert, zwischen zwei visuellen Reizen oder räumlichen Orten zu unterscheiden, von denen der eine mit einer Belohnung verknüpft ist (Fellows 2003; Butter 1969; Schoenbaum et al. 2000). Anschließend werden die mit den beiden Stimuli verbundenen Ergebnisse umgekehrt und die Probanden erneut trainiert, bis sie ein gewähltes Leistungskriterium erfüllen (Izquierdo et al. 2017). Als neuronales Korrelat zur Erfüllung einer solchen Aufgabe hat man im Rahmen von Bildgebungsstudien eine erhöhte Aktivität im orbitofrontalen Kortex, im medialen, präfrontalen Kortex, sowie im Striatum im Menschen nachgewiesen (Rogers et al. 2000; Cools et al. 2002; Nagahama et al. 2001; Kringelbach und Rolls 2003; Remijnse et al. 2005; Ghahremani et al. 2010; Izquierdo et al. 2017). Läsionen in diesen Arealen führten zu einem gestörten Umlernen (Rolls et al. 1994; Fellows 2003; Hornak et al. 2004; Izquierdo et al. 2017). Es hat sich gezeigt, dass über die klassischen Anpassungen des verstärkenden Lernens hinaus die Probanden auch die inhärente Aufgabenstruktur lernen und das Auftreten von Umkehrungen antizipieren können (Hampton et al. 2006; Huh et al. 2009; Costa et al. 2015; Jang et al. 2015; Vilà-Balló et al. 2017). Man vermutet, dass dies durch den HC unterstützt wird. Ihm wird eine Rolle in der flexiblen Darstellung der Umgebung nachgesagt (Howard und Kahana 2002; Konkel 2009; Hsieh et al. 2014), die ein zielgerichtetes Anpassen des Navigationsverhaltens erlaubt (Eichenbaum 2000; Squire et al. 2004; Aggleton et al. 2007; Bornstein et al. 2013; Vilà-Balló et al. 2017).

3 Fragestellungen

Für die hippocampalen Subfelder des Gyrus Dentatus und der Region CA3 wird eine besondere Bedeutung sowohl für die Netzwerkfunktionen in der schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung als auch für die Raumnavigation vermutet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Rolle des HC bei der schlafabhängigen Konsolidierung HC-assozierter Gedächtnisinhalte sowie das räumliche Lernen und das Ortslernen bei Patienten mit einer LGI1-assoziierten LE Patienten zu untersuchen. Dabei sind die folgenden Fragen von besonderem Interesse:

1. Zeigt sich bei Patienten mit einer HC-Schädigung eine Störung des HC-assoziierten Platzlernens in einem räumlichen Gedächtnistest?
2. Demonstriert sich der Nachschlaf im postakuten Stadium einer LGI1-assoziierten LE im Vergleich zu der Kontrolle der gesunden Probanden verändert?
3. Welchen Effekt hat der Tiefschlaf auf die Konsolidierung und den Abruf der HC-assoziierten, räumlichen Leistung des Ortsgedächtnisses bei Patienten mit einer LGI1-assoziierten LE?
4. und korrelieren die EEG-oszillatorischen Merkmale (Spindeln, SO) damit?
5. Zeigen die Patienten mit einer HC-Schädigung eine Störung des Umlernens?
6. In welchem Ausmaß lassen sich strukturelle Läsionen hippocampaler Subfelder (MRT-Subfeldvolumetrie) der LGI1-assoziierten LE in einen korrelativen Zusammenhang mit der Navigationsleistung bringen?

4 Versuchsteilnehmer und Material und Methoden

4.1 Auswahl der Studienteilnehmer

4.1.1 Patientengruppe

Insgesamt wurde im Rahmen dieser Studie ein Kollektiv von 15 Patienten, darunter 9 männliche und 7 weibliche Teilnehmer mit einer LGI1-assozierten LE untersucht. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Testungen betrug: $65,13 \pm 3,12$ Jahre [Angaben als Mittelwert (MW) \pm Standardfehler (SEM)], wobei der jüngste Patient hier 40 Jahre und der älteste 80 Jahre alt war. Elf dieser Patienten wurden in der neurologischen Klinik des UKSH Kiel im Rahmen ihrer Verlaufsuntersuchungen rekrutiert, und nach einem einheitlichen Studienprotokoll untersucht. Die Patienten wurden $3,53 \pm 0,65$ Jahre nach der Akutphase ihrer Erkrankung getestet. Die i. R. der Studie gesammelten Daten sind allesamt im postakuten Stadium des Krankheitsgeschehens der jeweiligen Patienten erhoben worden (Finke et al. 2017; Hanert et al. 2019a). Zu anfänglich elf mit Umgebungstests und Schlaf-EEG bereits charakterisierten, aus dem Kieler Kollektiv stammenden Patienten wurde dank der freundlichen Unterstützung von Prof. Dr. Carsten Finke und seinem Team die Möglichkeit genutzt, vier weitere Patienten aus einem Berliner Kollektiv der Charité für die Studie zu gewinnen und zu testen (Finke et al., 2017).

Auf die klinischen und laborchemischen Auffälligkeiten dieser LGI1-Patienten ist bereits in einer eigenen Veröffentlichung detailliert eingegangen worden (Finke et al., 2017).

Frühsymptome einer LE, wie z. B. faziobrachiale Dystonien oder andere Krampfanfälle wurden von sechzig Prozent ($n = 9$) der Patienten beschrieben. Amnestische Störungen, Verwirrtheit und Auffälligkeiten in Verhalten und Stimmung können hier ebenfalls als weitere typische Begleitsymptome der LE genannt werden. Das klinische Outcome der Patienten konnte unter Zuhilfenahme der Modified-Ranking-Scale (mRS) (van Swieten et al. 1988) als im moderaten Bereich liegend ($1,53 \pm 0,26$; Range = 0-3) gemessen werden (Hanert et al. 2019a). Hinsichtlich des Pattern-Separation-Vermögens dieser Kohorte wurde eine weitere Option der Charakterisierung dieser Studiengruppe bezüglich ihrer hippocampalen Funktionen genutzt und aufgrund des Umfangs der Arbeit als eigenständige Veröffentlichung präsentiert (Hanert et al. 2019a).

4.1.2 Kontrollgruppe

Eine fünfzehn Personen umfassende „gesunde“ (siehe Einschlusskriterien) Kontrollgruppe wurde untersucht und getestet. Das Matching erfolgte individuell, d. h. es wurde für jeden Patienten ein nach folgenden Merkmalen äquivalentes Pendant gesucht: Diese betrafen das Geschlecht, das Alter und die Länge der schulischen und beruflichen Ausbildung. Dem Matching entsprechend gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe hinsichtlich des Geschlechts (je neun Männer und sechs Frauen in beiden Gruppen), des Alters (Patienten: $65,13 \pm 3,12$; Kontrollprobanden: $64,47 \pm 3,28$; Range = 36-77; $U = 109,5$; $p = 0,902$) und der Bildungsjahre (Patienten: $13,13 \pm 1,00$; Kontrollprobanden: $14,8 \pm 0,79$; $U = 75$; $p = 0,190$).

Das Anwerben der Kontrollprobanden (nachfolgend auch „Kontrollen“ genannt) erfolgte mittels Verteilens von Flyern und durch Kontaktaufnahme mit diversen Sportvereinen und Freizeitclubs in Kiel und Umgebung. Im weiteren Verlauf der Suche nach vier geeigneten matchbaren Teilnehmern wurde schließlich eine Aufwandsentschädigung von 50 € annonciert. Der Antrag zur Durchführung dieser klinischen Forschungsarbeit ist von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der CAU Kiel stattgegeben worden. Jeder Teilnehmer wurde vor Beginn der Studienteilnahme ausführlich aufgeklärt und gab schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme und zur Verwendung der erhobenen Daten in anonymisierter Form. Die Studie wurde gemäß aktuellem Stand der Deklaration von Helsinki der World Medical Assembly durchgeführt.

4.2 Versuchsablauf

1. Tag: Abends

- Virtual Morris Water Maze Trainingsphase und Lernphasen 1-9
- Anlegen des Polysomnographen und um ca. 23:00 Uhr Schlafenszeit

2. Tag: Morgens

- Abnehmen des Polysomnographen (ca. 07:00 Uhr)
- Maze Abruf R1-4
- Neuropsychologische Testung
 1. RAVLT (verbales Gedächtnis)
 2. Taylor-Figur (räumlich-visuelles Gedächtnis)
 3. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
 4. Zahlenmerkspanne (vorwärts: Kurzzeitgedächtnis; rückwärts: Arbeitsgedächtnis)

5. Trail-Making-Test TMT-A/B (Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, kognitive Flexibilität und geteilte Aufmerksamkeit)
6. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Semantische Initiierung)
7. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B) (prämorbid intellektuelle Fähigkeiten)
8. Edinburgh Handedness Inventory (Händigkeit)
9. Instrumentelle Aktivitäten (IADL)
10. Schlafqualitätsfragebogen (PSQI)

Ab 3. Tag: Kranielles MRT

4.3 Verwendete Materialien und Methoden

4.3.1 Aufbau des virtuellen Water-Mazes

Mithilfe des Virtual-Water-Maze (kurz: VWM, entwickelt von Dr. Robby Schönfeld, Institut für Psychologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) und einer Virtual Reality Aufgabe wurde bei unseren Patienten und Kontrollprobanden das räumliche Gedächtnis und das Navigationsvermögen untersucht (Schoenfeld et al. 2017). Dieses adaptierte „Maze“ (dt.: „Labyrinth“) basiert auf der in Tierversuchen erfolgreich verwendeten und üblichen Morris-Water-Maze (Bartsch et al. 2010; Morris 1984). Ähnlich der Plattform in einem Wasserbecken, welche es von dem Versuchstier zu finden galt, sollten sich unsere Versuchsteilnehmer hier vor einem Laptop-Bildschirm mithilfe eines Joysticks auf einer virtuellen, leicht hügelförmigen, rundlichen und 20.000 Quadratpixel großen Insel fortbewegen. Es galt ein verborgenes Ziel, eine Schatzkiste (nachfolgend „Kiste“), zu finden. Das beschriebene Zielobjekt war in einer gleichmäßig geformten Mulde im Boden eingelassen und wurde erst sichtbar, als sich die Versuchsperson in unmittelbarer Nähe zu dieser befand, äquivalent zum sog. Hidden Platform Paradigma (Morris 1984). Die Teilnehmer wurden gebeten, über die Insel zu navigieren, die Kiste zu lokalisieren und sich an den Standort zu erinnern. Mit dem Ziel, eine leicht vermittelbare und für den Probanden möglichst vorstellbare Aufgabe zu gestalten, wurde die Umgebung als Landversion geschaffen. Um wiederum eine vergleichbare Operationalisierung des Ortslernens zu garantieren, wurde sich beim Versuchsablauf streng an das tierexperimentelle Protokoll gehalten. Die somit gestellte Aufgabe erforderte die Fähigkeit, durch ein natürliches Umfeld zu navigieren, nachdem eine Anordnung von hervorstechenden Landmarken erworben wurde (Bartsch et al. 2010; Morris 1984). Vier voneinander gleich weit entfernte, am Rand der runden Insel befindliche Landmarken (Leuchtturm, Segelboot, Windrad, Wasserboje) dienten als Orientierungshilfe und Marker der vier Himmelsrichtungen (vgl. Abb. 9).

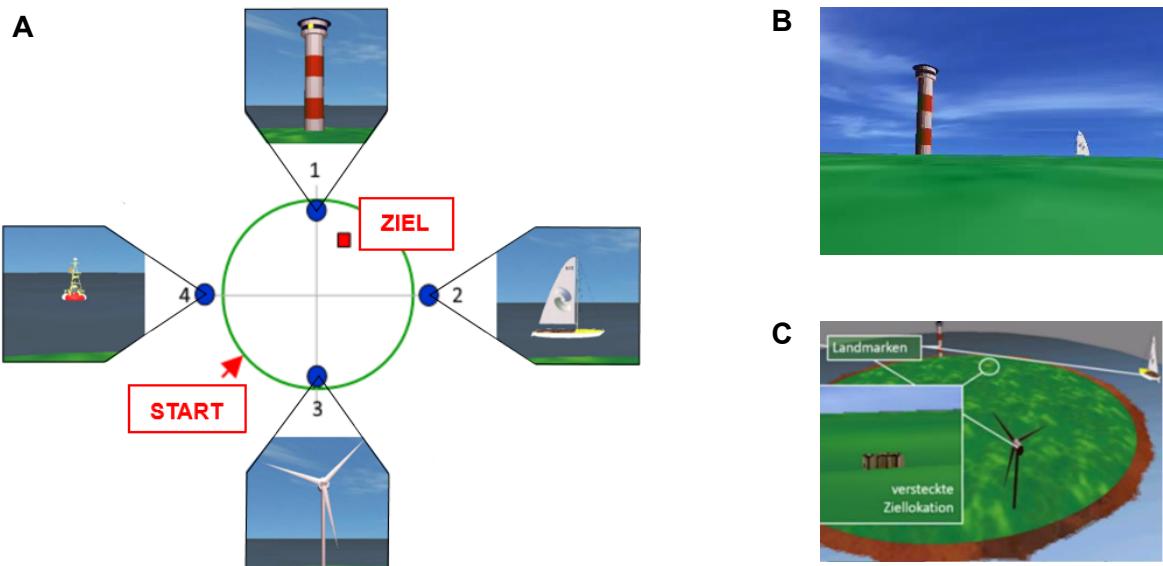


Abbildung 9: Das virtuelle Water Maze. A: Positionen der Landmarken, der Start- und Zielposition; B: Sicht des Probanden; C: Luftansicht

Der Ablauf der Maze-Testung gliedert sich jeweils in eine am Abend stattfindende Test- und darauf folgende Lernphase und eine am nächsten Morgen durchgeführte Abrupphase. Die Lernphase wird in einen Explorations- und in acht Lerndurchgänge und die Abrupphase in vier Recallphasen unterteilt (siehe Abb. 10). Die zeitliche Länge von Lern- und Trainingsphase betrug je nach Teilnehmer nicht länger als 45 Minuten, die des Abrupdurchgangs nicht mehr als 20 Minuten.

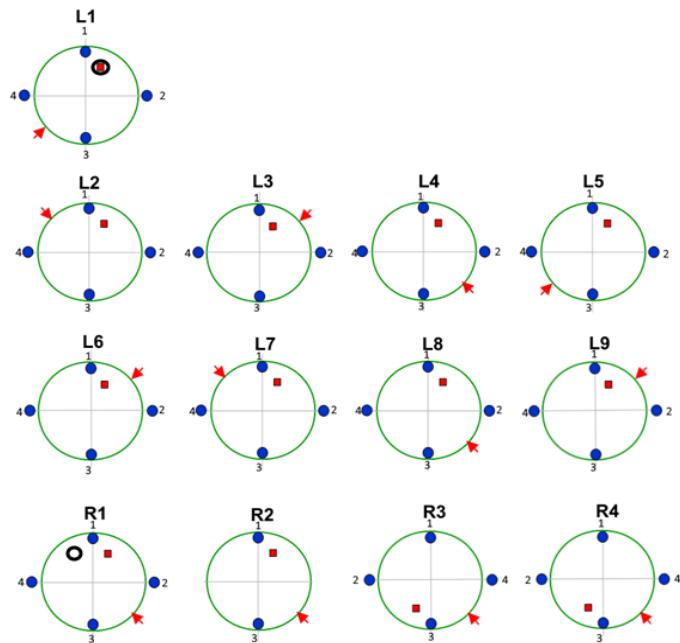


Abbildung 10: Versuchsaufbau

L = Lernphasen, R = Recallphasen,
Markierungen: Schwarzer Kreis = Luftballon (in L1 als Hinweissignal in R1 als Störsignal an zielferner Position),

blaue Punkte = distale Landmarken, rotes Quadrat = Schatzkiste, roter Pfeil = Startposition.

Lernphasen: L2-L5 und L6-L9 wurden als „frühes“ (B1) und „spätes“ (B2) Lernen geblockt.

Abrupphasen: R1 = Initialer Abrup nach dem Schlaf (CAVE: inklusive Störsignal),

R2 = Cue-Deletion Bedingung (Segelschiff und Boje verschwunden),

R3 = Exposition Reversal Learning,

R4 = sofortiger Abrup des Reversal Learning (Umlernen).

4.3.1.1 Anforderungen der einzelnen Durchgänge

4.3.1.1.1 Trainingsphase und Steuerung

In der initialen Trainingsaufgabe galt es, sieben durchnummerierte und von weitem erkennbare, d. h. nicht-versteckte Kisten nacheinander gezielt anzusteuern und abzufahren. Dabei gab es keine Zeitbegrenzung, sondern die Trainingsphase endete dann, wenn alle Kisten so oft abgefahren worden sind, bis die Versuchsperson angab, sich an die virtuelle Umgebung, die Joystick-Kalibrierung bzw. -Steuerung gewöhnt zu haben und sich im Umgang mit dieser subjektiv sicher fühlte. Es waren nicht mehr als 2 Durchgänge erforderlich. Bei der Steuerung waren nur Vorwärts- und Rückwärts-Bewegungen (Joystick nach vorne und hinten) und Drehungen nach rechts und links möglich (Joystick nach rechts und links). Eine Änderung der vertikalen Blickachse war hingegen nicht möglich.

4.3.1.1.2 Lernphasen

Direkt im Anschluss wurde die Lernphase (L1-9) gestartet, welche mit einem Explorationsdurchgang (L1) begann. Hier wurde der Versuchsteilnehmer darüber informiert, dass ihm ein über dem Ziel befindlicher Ballon als proximaler Hinweis bei seiner Suche hilft, äquivalent zur „Cueing Procedure“ nach Morris (Morris 1984). Nach Erreichen des Ziels sollten sich die Probanden den Standort der Kiste in Bezug zu den Landmarken genau einprägen. Die Startposition des Probanden in den folgenden acht Übungsdurchgängen (L2-9) variierte nach festgelegtem Schema (vgl. Abb. 10) und es gab keinen Ballon als proximalen Hinweisreiz mehr. Dies geschah, um eine allozentrisch referierte Navigation zu begünstigen. Die Kiste befand sich in allen neun Durchgängen an der gleichen Stelle nahe dem Leuchtturm (siehe Abb. 10). Jeder auf L1 folgende Durchgang war auf maximal vier Minuten begrenzt. Ein erfolgreiches Lernen sollte sich an einer Verbesserung von den frühen zu den späten Lernphasen demonstrieren.

Zu nennende abhängige Maße waren hier:

- Die zeitliche Verzögerung (Latenz), definiert als Zeitpunkt vom Losfahren mit dem Joystick bis zum Erreichen der Kiste auf 300 px Nähe.
- Die Pfadlänge gemessen in Pool-Diameter-Einheiten, welche sich auf den durchschnittlichen Diameter von 20.000 px der rundlichen (jedoch minimal ovalen Insel (19.000 x 21.000 px) bezog.

Im Rahmen der Studie wurden individuelle Faktoren des Teilnehmers eruiert, die bekanntermaßen einen Einfluss auf die Raumkognition in einer VR-Umgebung nehmen können. Ein besonderer Fokus wurde hier auf die folgenden Attribute gelegt: Alter (Driscoll et al. 2005; Zhong und Moffat 2018), Geschlecht (Astur et al. 1998; Astur et al. 2016), Bildungsniveau. Etwaige Computer-Vorerfahrungen konnten aufgrund ihrer geringen

Einflussgröße auf die Testleistung (Driscoll et al. 2005) und nach Durchführung der Trainingsrunde außen vor gelassen werden.

4.3.1.1.3 Abrupphasen

In der Abrupphase bekamen die Probanden die Aufgabe, erneut die Kiste zu finden. Um die jeweiligen Orientierungsleistungen der Probanden zu unterscheiden, gab es hier jedoch die im Folgenden beschriebenen Unterschiede zu der Lernphase (siehe dazu Abb. 10 und 11). In den Phasen R1-R4 war die Startposition im rechten unteren Quadranten und das Target in den Phasen R1-R2 an gewohnter Stelle d. h. im rechten oberen Quadranten nahe dem Leuchtturm zu finden. In der initialen Abrupphase (**R1**) wurde ferner ein Störsignal gesetzt. Der zuvor in der Exposition als proximaler Hinweisreiz bekannte Ballon befand sich nun nicht in Ziel-Nähe, sondern in dem benachbarten linken oberen Quadranten. Auf etwaige Rückfragen zur Bedeutung des Ballons als Störsignal durfte keine Antwort gegeben werden, lediglich durfte die o. g. Aufgabenstellung erneut vorgelesen werden. Es wurde also geprüft, ob sich die Versuchsteilnehmer eher an proximalen (sog. Intra-Maze-Cues) oder distalen Landmarken (Extra-Maze-Cues) orientieren würden. Mithilfe dieses proximalen Störfaktors wurde untersucht, inwiefern bei der Versuchsperson das Störsignal die allozentrische räumliche Orientierung dominierte.

Im zweiten Durchgang (**R2**) wurden zwei Orientierungspunkte, nämlich die schwimmenden Landmarken (Segelyacht und Wasserboje) entfernt (sog. Cue-Deletion). Hypothese war, dass im Falle eines guten Ortslernens die Probanden die Kiste dennoch lokalisieren können. Infolgedessen würden sie seltener andere Quadranten ansteuern und eine hohe relative Zielquadrantenverweildauer demonstrieren. Als abhängiges Maß wurden in R1 und R2 die relative Zielquadrantenerweildauer betrachtet (sog. Dwell Time). Gewertet wurde R1 als eine Baseline (als ein Zwischenergebnis für den frühen Abrup). Die Differenz von R1 und R2 wurde als ein zusammengefasstes Maß für eine gute Ortsgedächtnisleistung bei verschiedenartigen Bedingungen (Störvariablen und Cue Deletion) interpretiert. Probanden mit einem guten Ortslernen sollten sich trotz Veränderung von R1 zu R2 in ihrer relativen Zielquadrantenverweildauer über beide Abrupbedingungen hinweg stabil zeigen. Darüber hinaus ist die relative Zielquadrantenverweildauer der ersten Abrupbedingung (R1) auch in Vergleich zu den späten Lernphasen gesetzt worden. Sollte sich die Leistung über die Schlafphase hinweg nicht verschlechtern, kann diese als stabil und erfolgreich konsolidiert interpretiert werden.

Im dritten Durchlauf (**R3**) fand sich der Proband unwissend in der Exposition eines Rotated-Target-Settings wieder, d. h., dass die Kiste nicht länger im erlernten Zielquadranten lag, sondern nun um 180° gedreht im diagonal gegenüber liegenden Quadranten zu finden war. Die Position der Landmarken wurde nicht mitgedreht, sie entsprach hier der der Lernphase,

(vgl. Abb. 10). Eine Orientierung an diesen sollte den Probanden äquivalent zum No-Platform Paradigma (Morris 1984) in den ursprünglichen, d. h. alten Zielquadranten führen und testen, wie lange er sich im vermeintlichen Zielquadranten aufhält, ohne das Ziel zu finden. Die Phase R3 sollte dadurch Defizite im Ortslernen anhand der relativen Zielquadrantenverweildauer detektieren. Während eine längere Verweildauer erfolgreiches Ortslernen demonstriert, beschreibt eine kürzere Verweildauer Orientierungsdefizite infolge eines schlechteren Überblickswissens.

Ein vierter Durchgang (**R4**) mit gleichen Voraussetzungen diente als eine Prüfung des Umkehr-lernens, d. h. des Reversal Learnings. Hypothese war, dass ein gutes Ortslernen am Vortag ein schnelleres Umschalten der Suchstrategie und Suche auch in anderen Quadranten bedeute, da der Proband mittels seiner genauen Orientierung für sich sicher ausschließen könne, im erlernten Target-Quadranten keine Kiste gefunden zu haben. Das Umlernen nach Finden der Kiste im Abruf geschieht im Tiermodell sehr schnell, da die allozentrische Lokalisation der distalen Cues invariant bleibt. Die Versuchsperson muss nur die neue Position, nicht aber die Landmarkenanordnung, auf welcher die Suchstrategie basiert, neu erlernen (Suzuki et al. 1980). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese Umplatzierung der Kiste von einer enthemmten Erkundungsneigung (welche während des anfänglichen Lernens habituierte) begleitet wird (Sutherland et al. 1983).

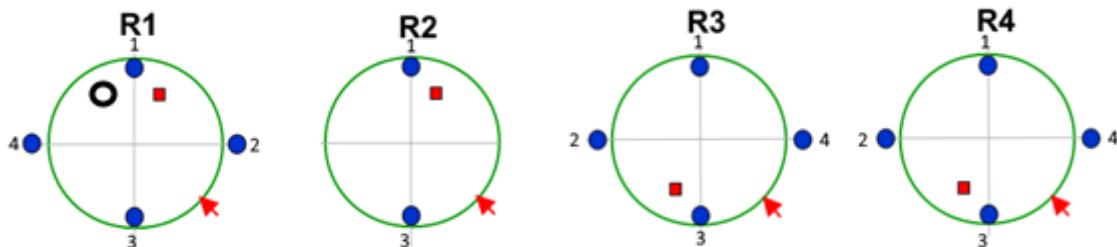


Abbildung 7: Abruphasen im Überblick.

R1 = Initialer Abruf nach dem Schlaf (CAVE: inklusive Störballon), R2 = Cue-Deletion Bedingung (Segelschiff und Boje verschwunden), R3 = Exposition Reversal Learning, R4 = sofortiger Abruf des Reversal Learning (Umlernen). Die blauen Punkte markieren die distalen Landmarken. Das rote Quadrat kennzeichnet die Position der Schatzkiste und der rote Pfeil die der Startposition.

Bei etwaigen Rückfragen des Probanden während der Testdurchgänge durfte auch hier einzig die Aufgabenstellung wiederholt werden. Als abhängiges Maß interessierte uns die relative Quadrantenverweildauer im ursprünglichen, d. h. erlernten, und im neuen Zielquadranten. Die Verweildauer wurde für die ersten 120 Sekunden des Durchlaufs jeweils gemessen.

4.3.2 Technische Daten des Testgeräts

Die Testung erfolgte an einem handelsüblichen Notebook (Dell, Dell Precision M6600) mit Windows 7 als Betriebssystem, einem 2,5 GHz Prozessor (Intel®Core™ i5-2520M CPU, 2,5 GHz) und einer AMD Radeon HD6900M Series Grafikkarte. Auf einem 17,3 Zoll großen

LCD-TFT-Display wurde im 1920 x 1080 px großen Querformat eine farbige, graphische Darstellung der Insel präsentiert. Unsere Teilnehmer saßen in ca. 45 cm Entfernung und in gewohnter Schreibtischhöhe mit zur Blickachse geneigtem Bildschirm. Das Blickfeld in der präsentierten Ego-Sicht betrug 45° in der Horizontalen und 28° in der Vertikalen. Die Fortbewegung in der virtuellen Umgebung erfolgte mittels handelsüblichen Joysticks (Logitech, Extreme 3D Pro), welcher sich durch seine einfache Handhabung auszeichnete. Während der Testung wurden die erhobenen Daten im prc-Format (Product-Representation-Compact) und csv-Format (Comma-Separated-Values) gespeichert. Die Dateien wurden in einem ersten Schritt mittels Dataviewer-Programm (entwickelt von R.S.) als Pfaddarstellung gesichtet und auf Vollständigkeit geprüft. Im Anschluss wurde die Extraktion, die Variablenaggregation und ein Smoothening (d. h. Bereinigen auf Artefakte / Störfaktoren) mittels MATLAB® (Version 13, MathWorks Inc.) durchgeführt. Für die statistische Auswertung verwendeten wir SPSS Version 21.

4.3.3 Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Bei den Versuchsteilnehmern wurde retrospektiv mittels der deutschen Version des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al. 1989; Joo et al. 2014) die subjektive Schlafqualität der vergangenen vier Wochen untersucht. Der PSQI ist ein Fragebogen, welcher 18 Items aus 7 Kategorien abfragt. So werden u. a. die subjektive Schlafqualität, die Einschlaflatenz, die Schlafeffizienz und -dauer, etwaige Schlafstörungen, das Vorhandensein von Tagesmüdigkeit und der Konsum von Schlafmitteln erhoben. Die Punktzahl einer jeden der sieben Kategorien reicht von 0 bis 3 Punkten und lässt somit eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 bis 21 Punkten zu. Ein höherer Score gilt demnach als mit einer sukzessiv schlechteren Schlafqualität einhergehend zu interpretieren.

4.3.4 Zur Durchführung der Polysomnographie

Das korrekte Anlegen des Polysomnographen wurde zuvor mehrfach unter Aufsicht eines erfahrenen Analytikers an studentischen Testpersonen durchgeführt und routiniert. Die Elektrodenpositionen wurden jeweils mit einem Maßband ausgemessen, an die jeweilige Kopfgröße und -form entsprechend adaptiert und mit einem abwaschbaren Marker gekennzeichnet. Es erfolgte initial eine Reinigung der entsprechenden Hautpartien mit einem Desinfektionsmittel (Kodan, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland). Im Anschluss wurden die (Kopf-)Hautstellen mit einer geeigneten Abrasivpaste (Nuprep, Weaver and Company, Aurora, Colorado, USA) weiterbearbeitet, um die kutanen Leiteigenschaften zu verbessern und den Messwiderstand zu mindern. Die Partien wurden mit Pur-Zellin®-Tupfer (4 x 5 cm, Hartmann GmbH, Wiener Neudorf, Österreich) trockengetupft. Es erfolgte die Fixierung der Elektroden (10 mm Goldnapfelektroden, Grass, Astro-Med, Inc., West Warwick,

USA) mittels einer geeigneten Elektrodenpaste (EC2 Elektrodencreme, Grass, Astro-Med, Inc., West Warwick, USA) und Abdeckung dieser mit einem zuvor vorbereiteten, dünnen Stück Pur-Zellin zur zusätzlichen Fixierung. Für alle Studienteilnehmer wurde dasselbe mobile Polysomnographie-System verwendet (SOMNOscreenEEG10-20 System, Somnomedics). Aufgezeichnet wurden neben einem 3-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und einem Elektrookulogramm (EOG) ein Elektroenzephalogramm (EEG) mit den montierten Kanälen: F3, F4; T3, T4; A1, A2; C3, C4, O1 und O2 (siehe Abb. 12). Die Montage des EEGs erfolgte gemäß dem internationalen 10-20-System mit Referenzelektroden an beiden Mastoiden (A1, A2) und einer frontalen Ground-Elektrode. Die aufgezeichneten Signale wurden für 128 Hz bzw. 265 Hz digitalisiert und für 0,2–35 Hz (EEG); 0,2–10 Hz (EOG) und 50 Hz (Tiefpassfilter des EKG) jeweils gefiltert.

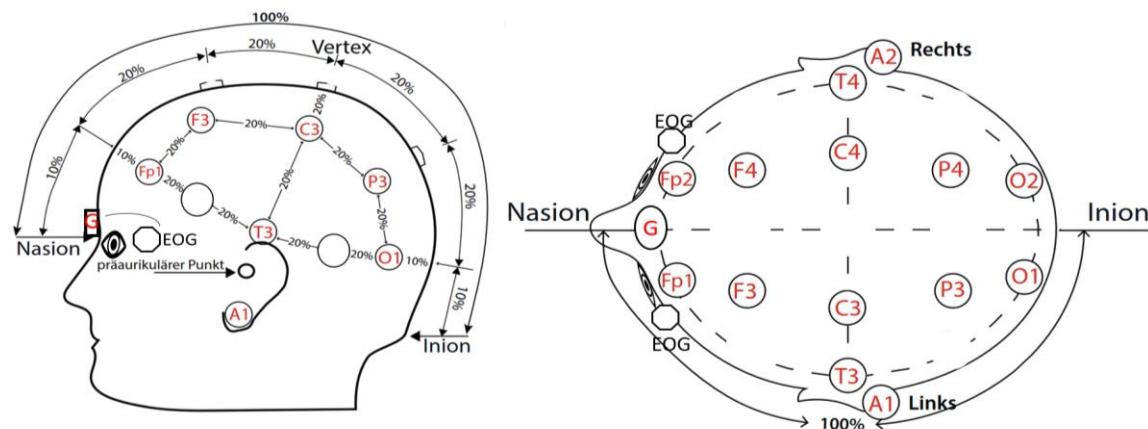


Abbildung 12: Elektrodenplatzierung für das EEG und EOG:

Die Buchstaben F, T, C, P und O stehen für: frontal, temporal, zentral, parietal und okzipital. G: bezeichnet die Ground-Ableitung. Gerade Zahlen (2, 4) bezeichnen Elektrodenpositionen auf der rechten Hemisphäre, während sich ungerade Zahlen (1, 3) auf die linke Hemisphäre beziehen. Die Elektroden werden nach den 10 / 20 %-Abschnitten angeordnet und sind seitensymmetrisch in gleichen Abständen platziert. Die Platzierung der EOG Elektroden wurde ebenfalls markiert. Diese adaptierte Abbildung durfte mit freundlicher Genehmigung der Firma TerniMed verwendet werden.

4.3.4.1 Auswertungsverfahren des Polysomnogramms

Um die im Folgenden beschriebene adäquate digitale Weiterbearbeitung der EEG-Rohdaten zu gewährleisten, wurden diese Arbeitsschritte durch eine erfahrene Kollegin angeleitet und orientierten sich an als valide nachgewiesener und bereits erprobter Methodik (Hanert et al. 2017). Die Evaluierung des Polysomnogramms hinsichtlich des Schlafbeginns (definiert als erstes Auftreten von N1 gefolgt von N2), der Schlafstadien N1, N2, SWS, REM sowie der Detektion von Bewegungsartefakten erfolgte gemäß den AASM-Kriterien unter der Supervision eines erfahrenen und geübten Analytikers und fokussierte sich hier auf die zentralen EEG-Kanäle. Nach der Bestimmung der individuellen Schlafarchitektur der Versuchsperson wurde eine detaillierte Analyse artefaktfreier Epochen mit SpiSOP

(<http://www.spisop.org>) basierend auf MATLAB2015a (MathWorks) und FieldTrip (Oostenveld et al. 2011) durchgeführt. Ziel war es, spezifische oszillierende Elemente (z. B. SO, Schlafspindeln und der oszillatorischen Aktivität verschiedener Frequenzbänder als sog. Power) des Nicht-REM-Schlafes (N2 und SWS) zu detektieren, die genannten Parameter zu analysieren und Zusammenhänge mit der Konsolidierung deklarativer, hier insbesondere räumlicher Gedächtnisinhalte offenzulegen. Vor der weiteren Analyse wurden die EEG-Signale auf 128 Hz herunterkonvertiert.

4.3.4.1.1 Analyse der EEG-Powerspektren

Im Rahmen unserer Studie wurde die durchschnittliche Power-Density ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) für die Frequenzbänder der SO (0.5–1 Hz); Delta (1–4 Hz); SWA (0.5–4 Hz); Theta (4–8 Hz); Slow-Spindles (9–12 Hz) und der Fast-Spindles (12–15 Hz) eines jeden Versuchsteilnehmers und eines jeden EEG-Kanals einzeln bestimmt. Die Berechnung der EEG-Powerspektren erfolgte an konsekutiven 5 sekundigen, sich davon um 4 Sekunden überlappenden Intervallen des Nicht-REM-Schlafes, welche zuerst mittels Fensterfunktion (von-Hann-Fenster; Blackman und Tukey 1958) tailliert und anschließend durch eine sog. Fast-Fourier-Transformation transformiert wurden. Nach diesen Zwischenschritten erhielt man Powerspektren mit einer Frequenz Auflösung von 0,2 Hz (Hanert et al. 2017). Um eine Einschätzung der Power-Density für alle Daten zu erhalten, wurden die Powerspektren entsprechend ihres Anteils über alle Blöcke hinweg nach der sog. Welch-Methode (Welch 1967) gemittelt und abschließend nach der Frequenzbreite des effektiven Rauschens normiert.

4.3.4.1.2 Nachweis von Spindeln

Gemessen wurde neben der absoluten Spindelzahl die Dichte (pro 30 Sekunden Nicht-REM-Schlaf-Epochen) sowie die durchschnittliche Amplitude und Länge für jeden Kanal bei jedem Teilnehmer (Hanert et al. 2017). Die Detektion der konventionellen (schnellen) Spindeln konzentrierte sich auf die Ableitungen C3 und C4 und somit auf den vorrangigen Ort des Auftretens dieser (Gennaro und Ferrara 2003; Mölle et al. 2011). Gemäß des erwarteten Powermaximums dieser Spindeln zwischen 12 und 15 Hz wurde der Power Peak visuell anhand des Leistungsspektrums identifiziert. Zunächst wurde das Nicht-REM-Epochensignal mit einem Durchlassbereich von ± 1 Hz (-3 dB Grenze) um die individuellen Peaks der Spindelfrequenzen herum für jeden Kanal gefiltert (Hanert et al. 2017). Anschließend wurde der quadratische Mittelwert durch ein 0,2 Sekunden großes sog. Gleitfenster berechnet und das resultierende Signal geglättet. Intervalle, zwischen denen dieser geglättete quadratische Mittelwert den individuellen Amplitudengrenzwert um das 1,5-fache der Standartabweichung der gefilterten Signale für 0.5-3 Sekunden übertraf, wurden als Spindel-Ereignisse identifiziert, sofern ihre Amplitude $< 200 \mu\text{V}$ war (Hanert et al. 2017).

4.3.4.1.3 Nachweis von Slow Oscillations (SO)

Die Detektion von SO erfolgte nach einem erprobten Prozedere (Hanert et al. 2017) mittels eines veröffentlichten Algorithmus (Mölle et al. 2002) für die Schlafstadien N2 und SWS des Nicht-REM-Schlafes. Es wurde die Anzahl der SO, ihre Dichte (pro Minuten vom Nicht-REM-Schlaf), ihre durchschnittliche Amplitude und ihre Neigung (Verhältnis des Peaks der negativen Halbwelle zum Zeitintervall bis zur nächsten Nulllinienüberschreitung) für jeden Kanal einer jeden Versuchsperson berechnet (Riedner et al. 2007; Hanert et al. 2017). In einem ersten Schritt wurden für jeden EEG-Kanal das Signal mit einer -3 dB (0,5 bis 3,5Hz) großen Durchlassdämpfung durch einen kontinuierlichen digitalen Frequenzfilter (Impulsantwort-Filter, sog. Butterworth Filter, 4. Ordnung) gefiltert. Es wurden alle diejenigen Zeitintervalle mit folgender positiv-zu-negativ-Nulllinienüberschreitung als mögliche SO markiert, deren Frequenz zwischen 0,5 und 1,1 Hz korrespondierte (Ngo et al. 2013; Hanert et al. 2017) und auch nur dann, wenn die Amplitude dieser potentiellen SO kleiner als -15 µV oder größer als +10 µV war. Aus dieser Vorauswahl heraus konnte eine SO dann identifiziert werden, wenn beide, d. h. sowohl das Peak der negativen Halbwelle als auch der positiven Halbwelle, größer als das 1,25-fache des respektiven Durchschnitts, d. h. des gemittelten negativen und positiven Peaks aller detektierten SO waren (Hanert et al. 2017).

4.3.5 Magnetresonanztomographie

4.3.5.1 Akquisition der MRT-Bilder

Die Durchführung der kranialen Magnetresonanztomographie erfolgte mit 3 Tesla MRT-Geräten („Philips Achieva“ von Philips, Firmensitz in Best, den Niederlanden; „Siemens Tim Trio“, der Firma Siemens mit Sitz in Erlangen, Deutschland). Für die MRT-Scans wurde eine T1-gewichtete, 3D Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo-Sequenz (MPRAGE; Matrixgröße = 240 x 240, 176 Slices (dt.: „Schichten“), Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³) verwendet. Die klinische Beurteilung der Bilder erfolgte mit Fokus auf Signalveränderungen im HC und in den Basalganglien. Sie wurde von einem erfahrenen Neurologen anhand von T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenzen und dreidimensionalen T2-gewichteten Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenzen (T2 / FLAIR) durchgeführt. Hippocampale Volumina wurden visuell als atroph, normal und / oder vergrößert kategorisiert. Grundlage für die Quantifizierung morphologischer HC-Veränderungen bildete die Skala der medialen Temporallappenatrophie von Scheltens (Scheltens et al. 1992). Die Diagnose einer Ammonshornsklerose wurde auf der Basis eines Verlusts der internen laminären Struktur im Ammonshorn und von entsprechenden Signalanhebungen in den T2 / FLAIR-Sequenzen gestellt.

4.3.5.2 Volumetrische Segmentierung der hippocampalen Subfelder

Die hippocampale volumetrische Subfeld-Segmentierung wurde für die T1-gewichteten Bilder mit Freesurfer-Image-Analysis-Suite Version 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) durchgeführt. Für die wichtigsten Schritte wird sie nachfolgend zusammenfassend dargestellt. Nachdem eine Korrektur für Bewegungen durchgeführt worden war, erfolgte mittels eines sog. Ein-Hybrid-Wasserscheiden- / Oberflächenverformungsverfahren (Ségonne et al., 2004) die Gehirnextraktion. Im Anschluss wurden die Bilddaten automatisch zu sog. Talairach-Koordinaten transformiert und die subkortikale weiße und tief liegende graue Substanz inklusive HC segmentiert (Fischl et al. 2004). Die Intensität wurde normalisiert (Sled et al. 1998), die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz tessaliert (engl.: „tesselation“ = dt.: „Mosaik“, d. h. mit Polygonen parkettiert) (Ségonne et al. 2004). Unter Verwendung der Freesurfer-Version 6 und eines Ex-Vivo-MRT-Atlases wurden die hippocampalen Subfelder (CA1, CA2 / 3, CA4 / GD und das Subiculum) präzise segmentiert (Iglesias et al. 2015) und anschließend anhand des geschätzten individuellen intrakraniellen Volumens (eTIV) normalisiert (Buckner et al. 2004; Hanert et al. 2019a).

4.4 Verwendete Statistische Analyseverfahren

4.4.1 Blockung der Lernphasen und Bildung von Leistungsdifferenzen

Bei Betrachtung der Lernphasen wurde zwischen einem frühen (B1 = L2-L5) und späten Lernphasen-Block (B2 = L6-L9) unterschieden und jeweils auf diesen gemittelt. Dies geschah, um die Variabilität der Startposition (als Determinante der Wegstrecke und Latenz) in den einzelnen Lerndurchgängen zu korrigieren. Differenzen, gebildet aus jeweils zwei Abruphasen bzw. Abruf- und Lernphasen, ermöglichen die spätere Untersuchung von Leistungsverhältnissen zweier Phasen im Zusammenhang mit EEG- und MRT-Daten. Auch diese Maße wurden zuvor einer Analyse auf differente Mittelwerte im Gruppenvergleich unterzogen.

4.4.2 Umgang mit Extremwerten und Datenausschluss

Der Frage nach Extremwerten wurde mittels Boxplotdarstellung nachgegangen. Werte, die drei Interquartilabstände überschritten, wurden als Extremwerte deklariert, von der Analyse ausgeschlossen und nach paarweisem Fallausschlussprinzip berücksichtigt. Die Schlaf-EEGs von drei Patienten wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Bei zwei Patienten zeigte sich eine mangelhafte Aufzeichnung des Polysomnogramms, bei dem dritten Patienten eine infolge externer Störeinflüsse deutlich verkürzte Schlafphase und dadurch verzerrte Schlafarchitektur in der Testnacht. Die untersuchten EEG-Parameter zeigten sich für den Durchschnitt der Kanäle C3, C4, F3 und F4 am robustesten, sodass nur über diese berichtet

werden. In Bezug auf die Daten der neuropsychologischen Untersuchung ist zu erwähnen, dass der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest eines Patienten (da nicht deutscher Muttersprachler) fehlte. Das klinische MRT zur neuroradiologischen Untersuchung eines Patienten stand nicht zur Verfügung. Die MRT-Volumetrie-Daten konnten hingegen von allen fünfzehn Patienten vollständig berücksichtigt werden, da sich dort keine Extremwerte zeigten.

4.4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS-Version 21. Eine Normalverteilung der Daten wurde mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft. Zum Nachweis signifikanter Unterschiede der Mittelwerte der Gruppen (Intergruppenanalyse) wurde für normalverteilte Daten ein unabhängiger t-Test und für nicht-normalverteilte Daten eine Testung nach Wilcoxon-Mann-Whitney durchgeführt. Im Verlauf der statistischen Auswertung wurde die Ko-Variable des Alters als bedeutende Einflussgröße hinsichtlich ermittelter Gruppenunterschiede und Korrelationen ersichtlich und wie folgt berücksichtigt: Gruppenunterschiede wurden auf ihre Signifikanz mittels Analyse der Kovarianz (ANCOVA) für alle EEG-, MRT- und Verhaltens-Variablen mit dem Alter als Ko-Variable überprüft. Dementsprechend wurden der F-Test und der zugehörige p-Wert mit angeführt. Um signifikante Unterschiede der Mittelwerte innerhalb der Patienten- bzw. Kontrollgruppe in Bezug auf den Vergleich verschiedener Maze-Phasen miteinander zu detektieren, wurde eine Testung mit gepaarten t-Test durchgeführt. Mit dem Ziel, solch untersuchte Maze-Phasen-Unterschiede (R2 versus R1; R4 versus R3; R1 versus B2) einer Analyse auf Korrelationen zugänglich zu machen, wurde für jeden Teilnehmer die individuelle Leistungsdifferenz zwischen den Phasen untersucht (d. h. Wert der nachfolgenden Phase minus Wert der vorausgegangenen Phase). Es wurde sich diesbezüglich auf die relative Zielquadrantenverweildauer als Maß der Konsolidierung und der Ortslernleistung im Abruf bezogen. Diese gebildeten Differenzwerte wurden mit den für beide Hemisphären gemittelten MRT- und EEG-Daten korreliert. Auch hier wurde das Alter als Kontrollvariable in Form von partiellen Korrelationen berücksichtigt. Die Zusammenhänge zwischen zwei normalverteilten Variablen wird im Folgenden mit dem Pearson Korrelationskoeffizient (r) und für Beziehungen mit und zwischen zwei nicht-normalverteilten Variablen mit dem Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) angegeben. Für alle Testergebnisse werden jeweils der Mittelwert (nachfolgend „MW“) und der Standardfehler des Mittelwertes (nachfolgend „SEM“) präsentiert. Das beidseitige Signifikanzniveau wurde wie allgemein üblich für $p < 0,05$ als einfach-signifikant, für $p < 0,01$ als hoch- und $p < 0,001$ als höchst-signifikant beidseitig für alle Tests festgelegt. Eine Korrektur für multiples Testen wurde mit der Benjamini & Hochberg Falscherkennungsrate (Benjamini und Hochberg 1995) durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

Im Rahmen der neuropsychologischen Testung zeigten sich auf Seiten der Patienten deutliche kognitive Einschränkungen (vgl. Tabelle 1). Zusammenfassend sind diese Ergebnisse der gesamten neuropsychologischen Testung als Ausdruck eines gestörten visuokonstruktiven Gedächtnisses (ROCF), Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses (Zahlenmerkspannen), exekutiver Funktion (TMT) und auch im Sinne einer defizitären Wortflüssigkeit (RWT) und episodischen verbalen Gedächtnisses (RAVLT) zu interpretieren. Für den Mehrfach-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B) erreichten die Gruppenunterschiede nicht das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (Patienten: $24,29 \pm 2,50$; Kontrollen: $29,53 \pm 1,57$; $U = 60$; $p = 0,051$) und zeigten somit keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied in den prämorbidien intellektuellen Fähigkeiten an.

Tabelle 1: Neuropsychologische Daten der LGI1-Patienten und Kontrollen

| Test | | LGI1-Patienten | Kontrollen | T / U | p |
|----------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|---------|-----------------|
| RAVLT \pm^1 | Rekognitions-wert Liste A | $10,00 \pm 1,13$ | $14,60 \pm 0,16$ | 33 † | $< 0,001^{***}$ |
| TMT \pm^2 | A | $57,13 \pm 8,28$ | $35,87 \pm 4,22$ | 169 † | 0,038* |
| | B | $201,13 \pm 47,94$ | $95,23 \pm 14,69$ | 160,5 † | 0,045* |
| ROCF \pm^2 | Kopie | $31,80 \pm 1,20$ | $29,40 \pm 1,42$ | 141,5 † | 0,233 |
| | Abruf | $15,77 \pm 2,50$ | $28,67 \pm 1,38$ | 4,514 | $< 0,001^{***}$ |
| Zahlenspanne \pm^3 | vorwärts | $6,80 \pm 0,63$ | $8,53 \pm 0,52$ | 2,14 | 0,041* |
| | rückwärts | $5,00 \pm 0,67$ | $7,93 \pm 0,63$ | 3,20 | 0,009** |
| | Gesamt | $11,80 \pm 1,21$ | $16,47 \pm 1,03$ | 2,93 | 0,001** |
| RWT \pm^4 | „Vornamen“ | $20,47 \pm 1,98$ | $30,60 \pm 1,91$ | 38,00 † | 0,002** |
| | „S“ | $12,40 \pm 1,61$ | $18,20 \pm 1,32$ | 2,78 | 0,010* |
| | „K“ | $11,33 \pm 1,76$ | $20,00 \pm 1,70$ | 30,5 † | 0,001** |
| | „Tiere“ | $16,93 \pm 2,36$ | $27,47 \pm 2,54$ | 3,04 | 0,007** |

Angegeben sind: MW \pm SEM der erreichten Punktewerte; t(28); U = markiert mit „†“; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; TMT, Trail-Making-Test A und B (Mittelwerte angegeben in Sekunden); RWT, Regensburger Wortflüssigkeitstest. Korrigiert für 7 (\pm^1), 2 (\pm^2), 3 (\pm^3), 4 (\pm^4) Vergleiche. Für die vollständige Darstellung mit allen Testkategorien siehe Anhang, Tabelle 9.

5.2 Ergebnisse des PSQI- Schlaffragebogens

Es offenbarte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und ihren gesunden Kontrollprobanden bezüglich des Pittsburgh Schlafqualitätsindex (Patienten: $5,15 \pm 0,73$; Kontrollen: $3,00 \pm 0,62$; $U = 157$; $p = 0,670$), (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Darstellung der PSQI Gesamt- und Sub- Scores der Patienten und Kontrollgruppe

| Auswertung des PSQI | Patienten | Kontrollen | U | p |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-------|-------|
| PSQI-Gesamtwert | $5,15 \pm 0,73$ | $3,00 \pm 0,62$ | 157 | 0,670 |
| Schlafqualität | $0,92 \pm 0,18$ | $0,47 \pm 0,17$ | 157,5 | 0,610 |
| Einschlaflatenz | $1,00 \pm 0,16$ | $0,60 \pm 0,19$ | 155 | 0,081 |
| Schlafdauer | $0,38 \pm 0,18$ | $0,33 \pm 0,13$ | 107,5 | 0,838 |
| Schlafeffizienz | $0,69 \pm 0,26$ | $0,27 \pm 0,21$ | 141 | 0,250 |
| Schlafstörungen | $1,23 \pm 0,12$ | $0,87 \pm 0,09$ | 147 | 0,161 |
| Schlafmedikamenten-Konsum | $0,31 \pm 0,24$ | $0,07 \pm 0,07$ | 120,5 | 0,744 |
| Tagesschläfrigkeit | $0,77 \pm 0,17$ | $0,40 \pm 0,16$ | 140,5 | 0,250 |

Angegeben sind: MW \pm SEM der erreichten Punktewerte.

5.3 Auswertungen des Schlaf-EEGs

5.3.1 Gruppenunterschiede in der Schlafarchitektur

Bei Betrachtung der Schlafarchitektur zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gesamtschlafzeit (angegeben in Minuten) beider Kohorten [Patienten: $450,00 \pm 17,40$; Kontrollprobanden: $433,67 \pm 17,49$; $F(1; 24)$; $p = 0,497$]. Weiterhin wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der im Bett verbrachten Zeit oder der Einschlaflatenz deutlich. Es gab weder Unterschiede in den Nicht-REM-Phasen noch im REM-Schlafstadium (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der Schlafarchitektur-Analyse

| Schlafenszeiten: | LGI1-Patienten | Kontrollen | F | η^2 | p |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|------|----------|-------|
| Totale Schlafenszeit (min) | $450,00 \pm 17,40$ | $433,67 \pm 17,49$ | 0,48 | 0,02 | 0,497 |
| Einschlaflatenz (min) | $101,46 \pm 15,86$ | $68,67 \pm 13,75$ | 2,50 | 0,09 | 0,191 |
| Zeit im Bett (h) | $7,94 \pm 0,23$ | $7,39 \pm 0,25$ | 2,59 | 0,10 | 0,191 |
| Schlafstadien: | | | | | |
| N1 (%) | $9,24 \pm 0,91$ | $8,03 \pm 0,94$ | 0,85 | 0,03 | 0,734 |
| N2 (%) | $39,99 \pm 3,73$ | $41,31 \pm 3,04$ | 0,08 | 0,01 | 0,925 |
| SWS (%) | $15,00 \pm 0,94$ | $16,50 \pm 2,26$ | 0,23 | 0,01 | 0,925 |
| REM (%) | $13,35 \pm 1,98$ | $19,19 \pm 1,98$ | 5,42 | 0,18 | 0,132 |
| Wachanteil, nach Schlafbeginn (%) | $18,50 \pm 3,08$ | $11,22 \pm 1,93$ | 4,51 | 0,16 | 0,132 |
| Bewegungsanteil (%) | $3,87 \pm 2,16$ | $3,76 \pm 1,55$ | 0,01 | 0,01 | 0,925 |

N1 = *Schlafstadium 1*, N2 = *Schlafstadium 2*, SWS = *Slow-Wave-Sleep* (dt.: „*Tiefschlafphase*“), REM = *Rapid-Eye-Movement-Schlaf*. Angegeben sind: MW \pm SEM; F(1; 24).

5.3.2 Gruppenunterschiede der SO- / Spindeldichte und der Power-Density relevanter Frequenzbänder.

Es stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der Slow-Oscillation-Dichte dar [SO-Dichte über CF; Patienten: $0,87 \pm 0,15$; Kontrollen: $0,86 \pm 0,10$; F(1; 24) = 0,001; p = 0,971]. Ebenso wurde keine signifikant unterschiedliche Spindeldichte zwischen den Kohorten [Patienten: $1,74 \pm 0,26$; Kontrollen: $1,41 \pm 0,18$; F(1; 24) = 1,09; p = 0,308] detektiert. Die Analyse der Power-Density zeigte für die einzelnen Frequenzbänder keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (alle p's > 0,05) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Power-Density relevanter Frequenzbänder im Gruppenvergleich

| POWER-DENSITY ($\mu\text{V}^2 / \text{Hz}$) | LGI1-Patienten | Kontrollen | F | p |
|--|--------------------|--------------------|------|-------|
| SO | $114,40 \pm 19,48$ | $124,64 \pm 18,29$ | 0,14 | 0,714 |
| Delta | $23,45 \pm 2,87$ | $26,94 \pm 4,02$ | 0,45 | 0,510 |
| SWA | $35,15 \pm 4,90$ | $38,15 \pm 5,88$ | 0,14 | 0,713 |
| Theta | $4,19 \pm 0,87$ | $5,75 \pm 1,23$ | 0,96 | 0,337 |
| Slow-Spindles | $1,77 \pm 0,29$ | $1,83 \pm 0,28$ | 0,04 | 0,851 |
| Fast-Spindles | $1,44 \pm 0,26$ | $1,14 \pm 0,16$ | 1,09 | 0,307 |

Angegeben sind: MW \pm SEM; F(1; 24)

5.4 Ergebnisse der Maze-Verhaltensdaten

5.4.1 Lernen

5.4.1.1 Analyse der Lernphasenblöcke B1 und B2

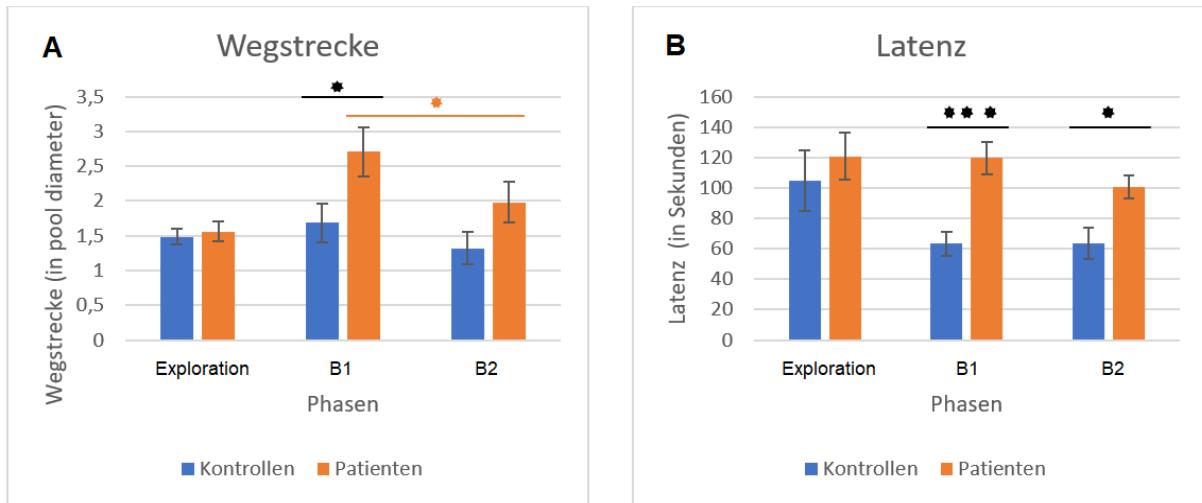
5.4.1.1.1 Latenz

Bei der Analyse einer ANCOVA mit Messwiederholung für die Latenz B1 und B2 mit „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor und „Block“ als Innersubjektfaktor und „Alter“ als Kovariate wurde keine signifikante Interaktion $[F(1; 26) = 1,52; p = 0,478]$ nachgewiesen. Post-hoc t-Tests offenbarten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im ersten Lernblock (Kontrollen: $64,60 \pm 8,32$; Patienten: $118,56 \pm 8,04; p < 0,001$) und auch im zweiten Block (Kontrollen: $58,65 \pm 11,70$; Patienten: $99,12 \pm 11,31; p = 0,020$). Die beiden Blöcke haben sich weder bei den Kontrollprobanden noch bei den Patienten signifikant unterschieden (Kontrollen: $p = 0,662$; Patienten: $p = 0,147$), (vgl. Abb. 13).

5.4.1.1.2 Distanz

Die Analyse einer ANCOVA mit Messwiederholung für die zurückgelegte Wegstrecke („Distanz“) in B1 und B2 mit „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor und „Block“ als Innersubjektfaktor und „Alter“ als Kovariate zeigte keine signifikante Interaktion $[F(1; 26) = 1,68; p = 0,206]$. Post-hoc t-Tests demonstrierten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im ersten Lernblock (Kontrollen: $1,56 \pm 0,32$; Patienten: $2,71 \pm 0,31; p = 0,034$). Im zweiten Block gab es keinen signifikanten Unterschied mehr (Kontrollen: $1,34 \pm 0,25$; Patienten: $1,97 \pm 0,24; p = 0,080$). Die Blöcke bei den Kontrollen haben sich nicht

signifikant unterschieden ($p = 0,441$). Bei den Patienten hingegen stellte sich ein signifikanter Unterschied vom 1. zum 2. Lernblock ($p = 0,026$) dar. Die Ergebnisse demonstrierten, dass die Kontrollprobanden über die beiden Blöcke bei bereits guten Ausgangsniveau stabil geblieben sind. Die Patienten zeigten im Verlauf des frühen zum späten Lernblocks eine signifikante Verbesserung (vgl. Abb. 13).



5.4.1.2 Analyse individueller Lernphasen (L2 und L7)

L2 und L7 sind zwei Phasen mit gleicher Startposition. Die eine liegt im frühen, die andere im späten Lernblock. Vergleicht man die Leistungsänderung der Kohorten zwischen diesen individuellen Phasen, wird der oben dargestellte Lerneffekt untermauert. Sowohl in der Latenz als auch in der Distanz zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen L2 zu L7 bei den Patienten, nicht jedoch bei den Kontrollprobanden (vgl. Tabelle 5). Dies demonstrierte, dass die Patienten zwar einerseits langsamer lernen, jedoch in der Lage waren, sich signifikant zu verbessern und sich dem stabilen Niveau der Kontrollprobanden anzunähern.

Tabelle 5: Untersuchung der Phasen L2 und L7 mittels Paired Samples t-Test

| Verhaltensmaß | Kohorte | Lernphase L2 | Lernphase L7 | t (14) | p (2-tailed) |
|----------------|------------|--------------------|--------------------|--------|-----------------|
| Latenz | Patienten | $135,92 \pm 20,71$ | $76,13 \pm 16,20$ | 2,24 † | 0,042* |
| | Kontrollen | $89,50 \pm 19,22$ | $63,17 \pm 14,020$ | 1,22 | 0,242 |
| Distanz | Patienten | $2,87 \pm 0,54$ | $1,53 \pm 0,30$ | 2,30 † | 0,037* |
| | Kontrollen | $1,88 \pm 0,47$ | $1,71 \pm 0,46$ | 0,31 | 0,763 |

Angegeben sind: MW \pm SEM; (Latenz in Sekunden und Distanz in Pool Diameter); * $p < 0,05$.

5.4.2 Konsolidierung: Betrachtung der relativen Verweildauern in B2 und R1

Die Analyse einer ANCOVA mit Messwiederholung für die relative Verweildauer im Zielquadranten für B2 und R1 mit „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor und „Block“ als Innersubjektfaktor und „Alter“ als Kovariate wies eine signifikante Interaktion nach [$F(1; 27) = 4,72; p = 0,039$]. Post-hoc t-Tests mit „Alter“ als Kovariate zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im zweiten Lernblock (Kontrollen: $0,84 \pm 0,05$; Patienten: $0,72 \pm 0,05; p = 0,138$). Es folgte die Schlafphase. Im morgendlichen Abruf R1 gab es einen signifikanten Unterschied in der relativen Zielquadrantenverweildauer zwischen den Kohorten (Kontrollen: $0,74 \pm 0,07$; Patienten: $0,36 \pm 0,07; p = 0,002$). Die Leistungen über die Blöcke bei den Kontrollprobanden haben sich nicht signifikant unterschieden ($p = 0,264$), Bei den Patienten hingegen offenbarte sich ein signifikanter Unterschied vom 2. Lernblock zum morgendlichen Abruf R1 ($p = 0,002$). Zusammenfassend zeigte sich hier, dass die Versuchsteilnehmer der Kontrollgruppe in ihrer guten Leistung über den Schlaf stabil blieben und sich nicht signifikant verschlechterten. Die Patienten verschlechterten sich hierzu im Gegensatz signifikant. Es zeigte sich somit, dass die Patienten nicht in ähnlichem Maße wie die Kontrollprobanden konsolidiert haben (vgl. Abb. 14).

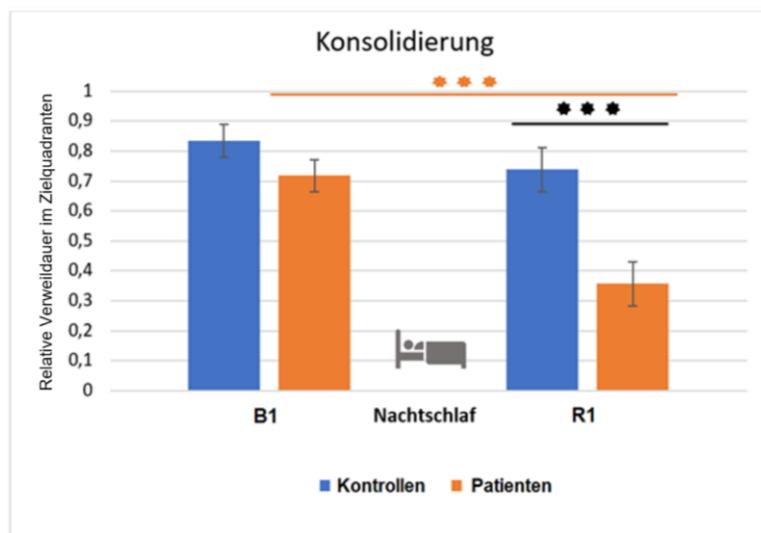


Abbildung 14: Darstellung der Konsolidierungsleistung:

Untersucht wurde das Verhaltensmaß der relativen Zielquadrantenverweildauer vor und nach Schlaf. Angegeben sind MW \pm SEM;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Für eine tabellarische Darstellung siehe Anhang, Tabelle 12.

5.4.3 Ortslernen (Place Learning)

5.4.3.1 Betrachtung von R1 und R2 hinsichtlich der relativen Verweildauer im Zielquadranten

Die Analyse einer ANCOVA mit Messwiederholung für die relative Verweildauer im Zielquadranten mit „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor und Recalldurchgang „R1“ und „R2“ als Innersubjektfaktor und „Alter“ als Kovariate ließ keine signifikante Interaktion erkennen [$F(1; 27) = 2,56; p = 0,122$]. Post-hoc t-Tests zeigten keinen signifikanten Unterschied in der

relativen Zielquadrantenverweildauer zwischen den Kohorten (Kontrollen: $0,67 \pm 0,08$; Patienten: $0,49 \pm 0,08$; $p = 0,098$). Während sich die Kontrollprobanden tendenziell verschlechterten, fand sich für die Patienten eine tendenzielle Verbesserung bzgl. der o.g. Verweildauer (vgl. Abb. 15). Die Leistung zwischen den Phasen (R1 und R2) bei den Kontrollprobanden und den jeweiligen Patienten unterschied sich jedoch hier nicht signifikant (Kontrollen: $p = 0,448$; Patienten: $p = 0,148$). Trotz des Löschens distaler Hinweisreize blieben beide Kohorten somit aufgrund von Ortslernen relativ stabil in ihrer Leistung (vgl. Abb. 15)

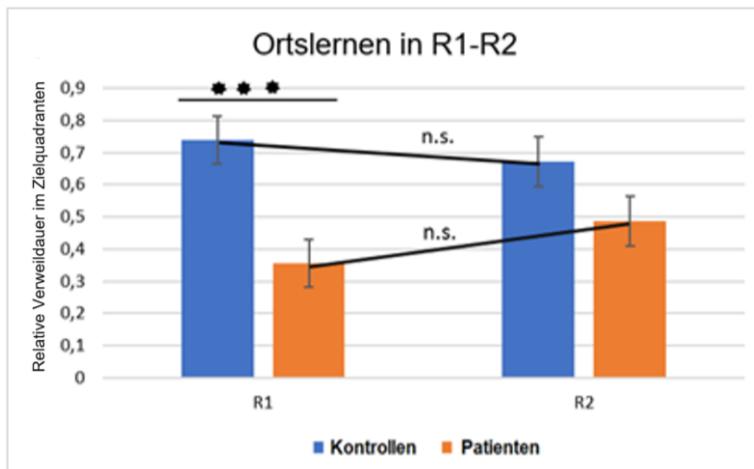


Abbildung 15: Ortslernen in der frühen Abrufbedingung (R1 -R2):
 n.s. = *nicht signifikant*;
 $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$.
 Für eine tabellarische Darstellung siehe Anhang, Tabelle 11.

5.4.3.2 Relative Verweildauer im erlernten Zielquadranten unter der Target-Deletion-Bedingung R3

R3 stellte die Exposition einer Rotated-Target-Bedingung dar. Die Kiste war nicht länger im erlernten Zielquadranten zu finden. Die Phase R3 sollte damit das Ortslernen anhand der relativen Quadrantenverweildauer abbilden. Die Analyse einer ANCOVA für die relative Verweildauer im alten (ursprünglich erlernten) Zielquadranten im dritten Recalldurchgang (R3) mit „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor und „Alter“ als Kovariate zeigte keinen signifikanten Unterschied [$F(1; 27) = 0,71$; $p = 0,406$]. Der Ein-Stichproben-t-Test demonstrierte jedoch zum Zufallsniveau (25 %) eine signifikant größere relative Verweildauer für den erlernten ursprünglichen Zielquadranten in der Kontrollgruppe [$0,55 \pm 0,09$; $t(14) = 3,43$, $p(25\%) = 0,004$]. Ein solcher Unterschied verblieb im Ein-Stichproben-t-Test für die Patientengruppe nicht signifikant [$0,41 \pm 0,08$; $t(14) = 2,06$; $p(25\%) = 0,058$] (siehe Abb. 16, B.).

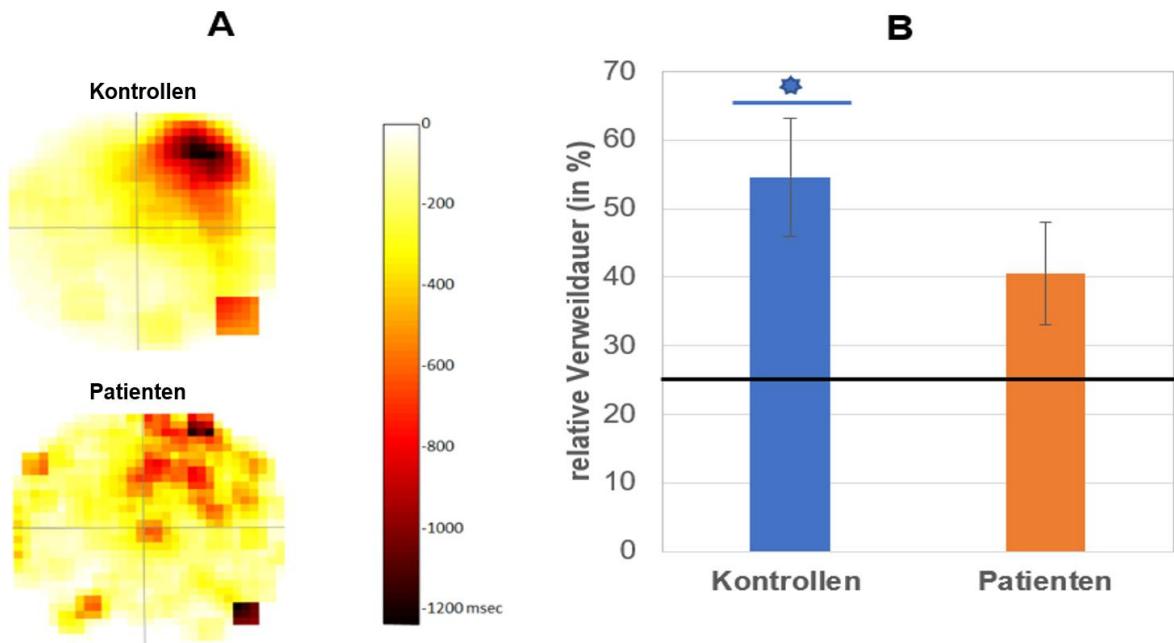


Abbildung 16: Ortslernen in der späten Abrufbedingung (R3)

A: Headmaps (Gauss-Smoothing-Kernel Typ 5) der relativen Quadrantenverweildauer (farbig angegeben in Millisekunden, Abk.: „msec“) während der Expositionsphase (gemessen für die ersten 120 Sekunden) des sog „Rotated-Target-Settings“ (R3). B: Gruppenvergleichende Darstellung der relativen Verweildauer im erlernten Zielquadranten während R3. Angegeben sind MW \pm SEM und weiterhin die 25 % -Marke als „Zufallsniveau“. Das blaue Sternchen markiert den signifikanten ($p < 0,05$) Unterschied zum Zufallsniveau für die Kontrollgruppe

In dieser Form der Darstellung (Abb. 16, A.) offenbarte sich innerhalb des erlernten Zielquadranten eine deutlich inhomogenere Verteilung der prozentualen relativen Latenzen als sie bei den Kontrollprobanden zu sehen ist. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Kontrollgruppe den Zielquadranten nicht nur in größerem Maße, sondern auch bereits zu einem deutlich früheren Zeitpunkt als die Patientengruppe aufgesucht hatte (vgl. Abb. 17).

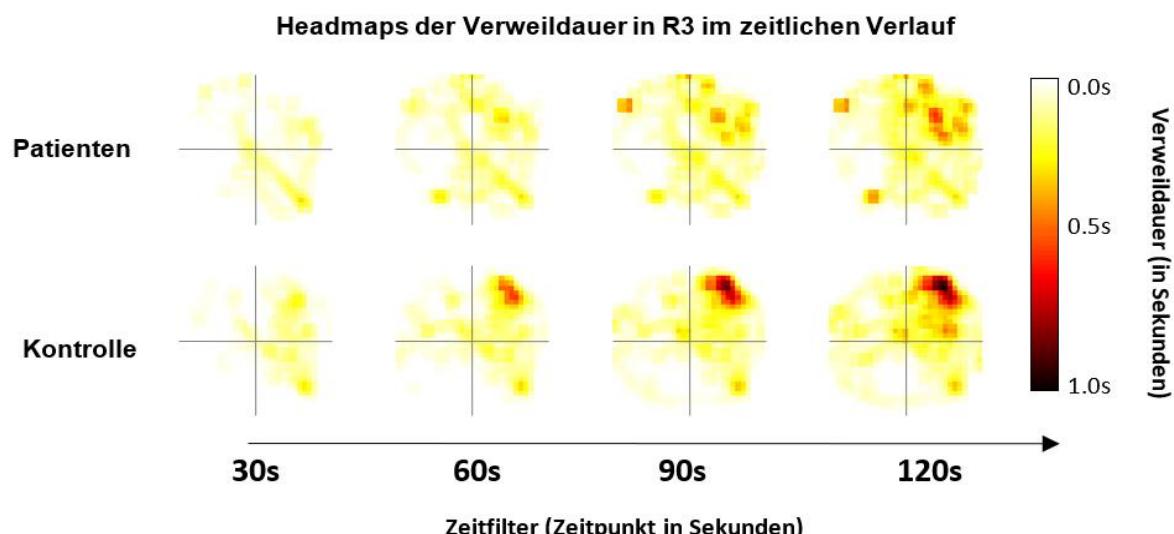


Abbildung 17: Headmaps der relativen Verweildauer in R3 zu konsekutiven Zeitpunkten. Der obere rechte Quadrant zeigt den Zielquadranten, der untere rechte Quadrant stellt die Startposition dar.

Nicht nur die relative Verweildauer im Zielquadranten, sondern auch die relative Verweildauer in der unmittelbaren Zielumgebung (i. F. des 10 % der Inselgröße messenden Zielkreises) war zwischen den Kohorten unterschiedlich (vgl. Abb. 18). Bereits zum ersten Messzeitpunkt (nach 30 Sekunden) haben sich die Kontrollprobanden signifikant länger in der unmittelbaren Zielumgebung aufgehalten [Patienten: $0,03 \pm 0,03$; Kontrollen: $0,13 \pm 0,03$; $F(1; 26) = 4,47$; $p = 0,04$]. Zusammenfassend sind diese Ergebnisse Ausdruck eines besseren Ortsgedächtnisses der HC-Gesunden. Die defizitäre Leistung der LGI1-Patienten im Gruppenvergleich wird hierbei ersichtlich.

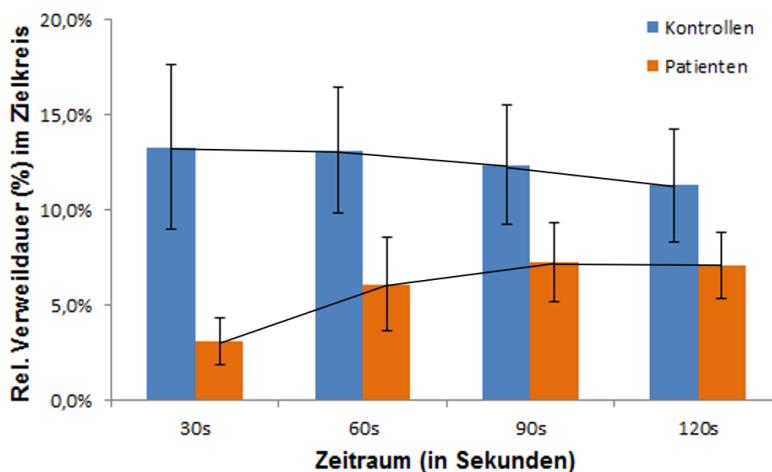


Abbildung 18: Relative Verweildauer im Zielkreis zu konsekutiven Zeiträumen

Angegeben sind MW \pm SEM der relativen Verweildauer im Zielkreis (10 % der Inselgröße zu vier Messzeitpunkten). Man beachte das frühere und stärkere Verweilen der Kontrollprobanden nahe der Zielposition.

5.4.4 Reversal Learning - Umlernen

Die relative Verweildauer im alten (ursprünglich erlernten) Zielquadranten demonstrierte sich im Vergleich zwischen R3 zu R4 bei der Kontrollgruppe signifikant unterschiedlich - nicht jedoch bei den Patienten (Kontrollen: $p = 0,016$; Patienten: $p = 0,102$). Die Analyse einer ANCOVA mit Messwiederholung für die relative Verweildauer im neuen (gegenüberliegenden) Zielquadranten mit „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor und „Block“ als Innersubjektfaktor und „Alter“ als Kovariate wies keine signifikante Interaktion nach [$F(1; 27) = 2,23$; $p = 0,147$]. Post-hoc t-Tests ergaben keinen signifikanten Unterschied in der relativen Verweildauer für den neuen Zielquadranten in R3 zwischen den Kohorten (Kontrollen: $0,12 \pm 0,33$; Patienten: $0,20 \pm 0,06$; $p = 0,368$). Für R4 ließ sich zwischen den Kohorten ebenfalls kein signifikanter Unterschied feststellen (Kontrollen: $0,33 \pm 0,08$; Patienten: $0,25 \pm 0,06$; $p = 0,456$). Die relative Verweildauer im neuen Zielquadranten erwies sich im Vergleich zwischen R3 zu R4 bei der Kontrollgruppe signifikant erhöht - nicht jedoch bei den Patienten (Kontrollen: $p = 0,026$; Patienten: $p = 0,508$). Die o. g. p-Werte wurden nach der Methode nach Benjamini und Hochberg jeweils für 2 Vergleiche adjustiert. Für die Kontrollgruppe zeigte sich dieses im Vergleich zu den Patienten auch in Form einer graphisch stärkeren Veränderung in Bezug auf die Verteilung relativer Zielquadrantenverweildauern von R3 zu R4 (siehe Abb. 19).

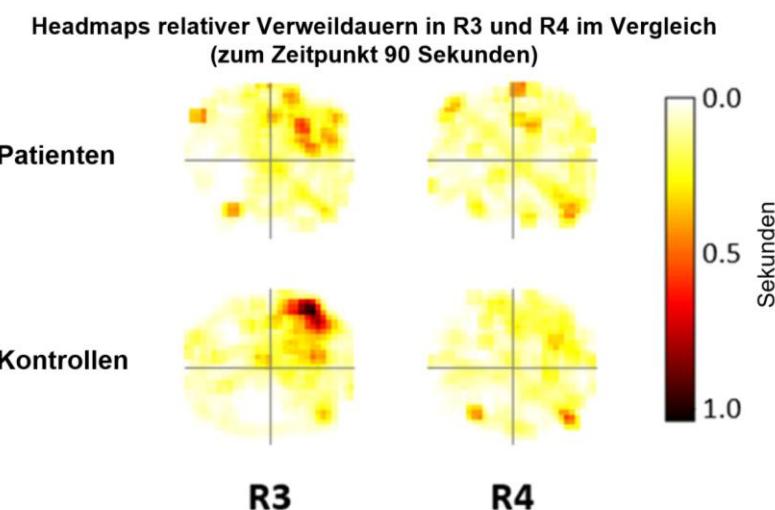


Abbildung 19: Headmaps relativer Verweildauern während des Reversal Learnings:

Dargestellt sind die relativen Verweildauern für beide Teilnehmer-Kohorten im jeweiligen Quadranten unter der Target Rotation Bedingung (R3) und dem Abruf dieser (R4). Die Truhe war in R3 und R4 im unteren linken Quadranten lokalisiert. Der Zeitpunkt der Darstellung wurde für 90 Sekunden gewählt

Es war ersichtlich, dass die Kontrollprobanden den alten Zielquadranten von R3 zu R4 signifikant weniger ansteuerten. Sie suchten vermehrt den neuen Zielquadranten auf. Sie demonstrierten damit ein Umlernen, was sich bei den Patienten hingegen nicht zeigte.

5.5 Ergebnisse der MRT-Analyse

5.5.1 Neuroradiologische Beurteilung des Hippocampus im Gruppenvergleich

Nach Berücksichtigung von Alterseffekten i. F. einer ANCOVA wurde ein signifikanter Unterschied des gemittelten totalen Volumens (mm^3) der kortikalen, grauen Substanz zwischen beiden Kohorten deutlich [Patienten: $566232,09 \pm 14201,45$; Kontrollen: $610232,15 \pm 11128,94$; $F(1; 27) = 6,02$; $p = 0,021$]. Patienten hatten ebenfalls ein signifikant kleineres über beiden Seiten gemitteltes durchschnittliches HC-Volumen [Patienten: 2883.29 ± 112.32 ; Kontrollen: $3381,08 \pm 95,82$; $F(1; 27) = 11,68$; $\eta^2 = 0,30$; $p = 0,002$]. Eine in diesem Sinne globale hippocampale Atrophie wurde in der Untersuchung von vierzehn zur Verfügung stehenden klinischen MRTs bei dreizehn von diesen diagnostiziert. Eine v. a. den GD betreffende Ammonshorn-Sklerose wurde in neun von vierzehn der Patienten ebenfalls durch einen erfahrenen Neurologen diagnostiziert (Hanert et al. 2019a), (vgl. hierzu Abb. 20).

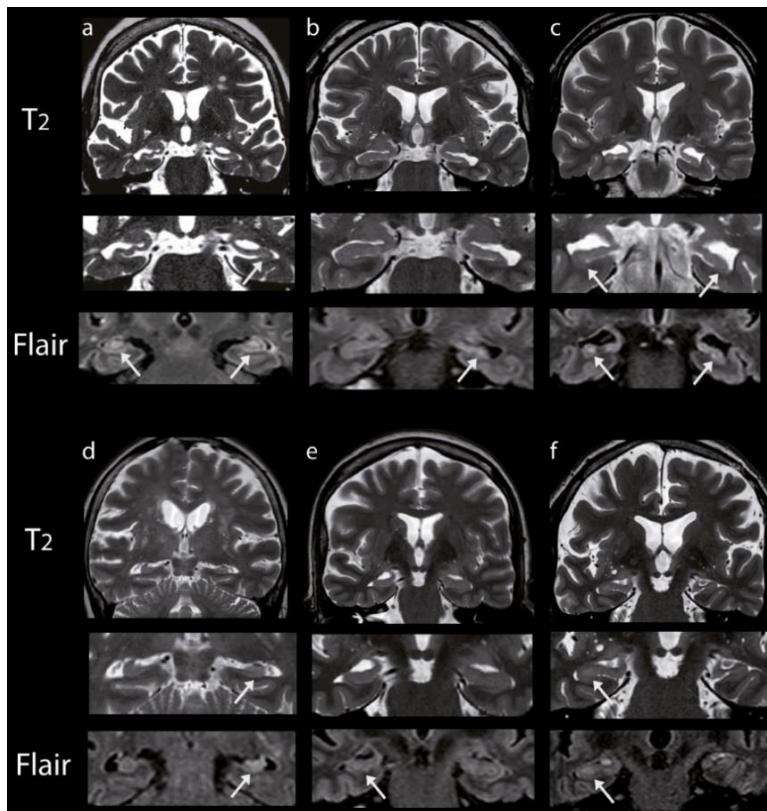


Abbildung 20: MRT-Darstellung hippocampaler Atrophie der Patienten (Hanert et al. 2019a):

a – f: demonstriert beispielhaft mit Hilfe kranialer MRT-Bilder (T2, T2-Vergrößerung, FLAIR) von sechs LGI1-Patienten, die zum Zeitpunkt der Testung bestehende bilaterale (a, c, d) und unilaterale (b, e, f) globale hippocampale Atrophie. Man beachte die in der T2-Vergrößerung sichtbare Atrophie-Beteiligung aller kortikalen Schichten des HC (inklusive CA1 und vorrangig den GD betreffend). Die hippocampale Sklerosierung wird durch einen internen Strukturverlust der Schichten für CA4 / GD und des Weiteren durch Signal-Hyperintensitäten in der T2 / FLAIR-Sequenz (Pfeile) begleitet.

5.5.2 Ergebnisse der volumetrischen Analyse hippocampaler Subfelder.

Hinsichtlich der Gruppen-vergleichenden, seiten-gemittelten Subfeld-Analyse (siehe Abb. 21) stellen sich bei den Patienten die Regionen Subiculum, CA1, CA3, DG als hoch-signifikant kleiner ($p < 0,001$) dar (siehe Tabelle 6, vgl. Abb. 21). Seitenvergleichend ist zu berichten, dass die o. g. Differenzen rechts-hemisphärisch stärker ausgeprägt waren als links und rechtsseitige Differenzen ebenfalls niedrigere Signifikanzniveaus erreichten als ihr linksseitiges Pendant (siehe Anhang für Tabelle 13).

Tabelle 6: Gruppenunterschiede bzgl. hippocampaler Subfeldvolumina

| Region: | LGI1-Patienten | Kontrollprobanden | F | p |
|------------------|----------------------|---------------------|-------|----------------|
| HC | $2883,29 \pm 112,32$ | $3381,08 \pm 95,82$ | 11,68 | 0,002** |
| CA1 | $544,88 \pm 21,19$ | $640,76 \pm 18,06$ | 11,78 | 0,002** |
| CA3 | $182,14 \pm 8,10$ | $218,49 \pm 6,15$ | 12,32 | 0,002** |
| GD | $467,22 \pm 19,74$ | $554,44 \pm 15,66$ | 11,72 | 0,002** |
| Subiculum | $354,29 \pm 13,93$ | $425,44 \pm 13,81$ | 13,49 | 0,002** |

Die dargestellten Volumina sind als beidseitiger MW \pm SEM (mm^3) angegeben und wurden hinsichtlich des geschätzten totalen intrakraniellen Volumens (TIV) normalisiert; F(1; 27); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; Für eine Darstellung der separaten Hemisphären - siehe Anhang Tabelle 13..

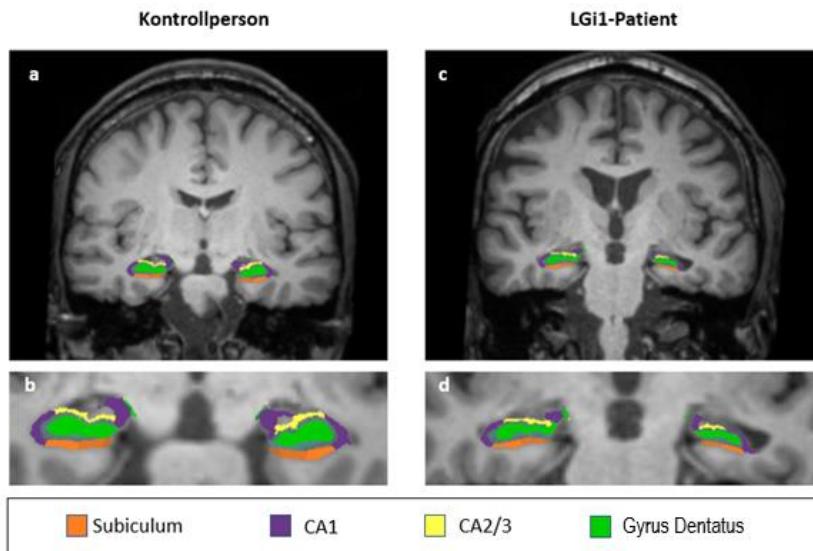


Abbildung 21: Hippocampale (Subfeld-) Volumendifferenz:

Beispielhafte Darstellung der hippocampalen Subfeld-Segmentierung und der hippocampalen Volumendifferenz anhand eines ausgewählten T1-gewichteten MRT-Bildes einer gesunden Kontrollperson (a, b) und eines LGI1-Patienten (c, d).

5.6 Korrelationen zwischen räumlicher Navigation und EEG- und MRT-Daten

Es wurden im Folgenden die Verhaltensmaße für Place Learning (R2 - R1; R3) und Reversal Learning (R4 - R3; R4) herangezogen.

5.6.1 Korrelationen zwischen HC-Subfeldern und räumlicher Navigation

5.6.1.1 Ortslernen

Es konnte gezeigt werden, dass das Subiculum, die CA1-Region und das Gesamt-HC-Volumen mit einer längeren relativen Verweildauer im erlernten Quadranten in R3 und somit mit einem besseren Ortslernen bei den Hippocampus gesunden Probanden korreliert (siehe Abb. 22 und Tabelle 7; siehe Anhang für Tabellen 14 und 15). Infolge einer Korrektur für 6 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg erreichte jedoch die Korrelation für die CA1-Region nicht mehr das Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Patientenseits wurde nachgewiesen, dass mit einem größeren Volumen des HC und der Regionen CA1, CA3 und GD eine größer werdende Verweildauer von R1 zu R2 assoziiert ist. Gerade diese Patienten zeigten sich unter der Cue Deletion (R2) stabil in ihrem Place Learning und konnten sich von ihrer Baseline (R1) ausgehend tendenziell verbessern (vgl. Abb. 23).

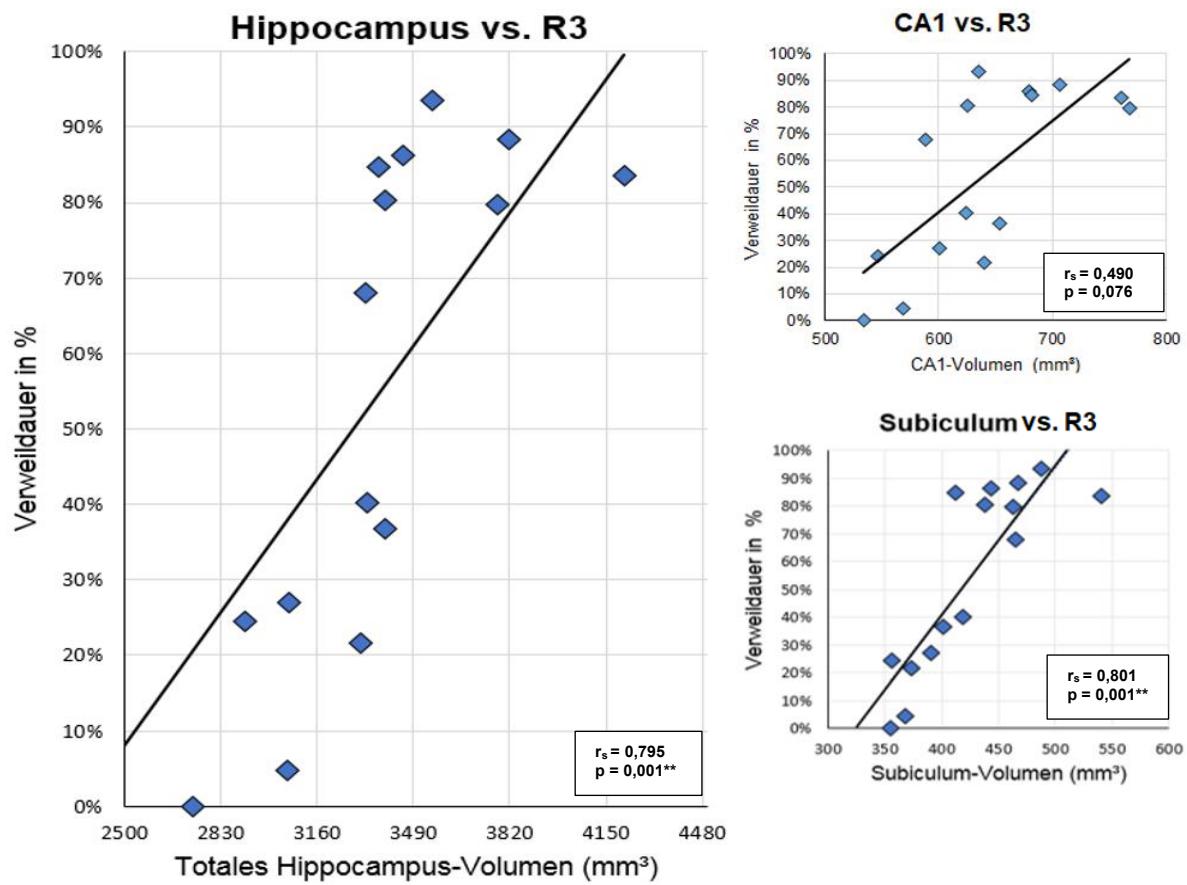


Abbildung 22: Korrelationen zwischen HC-Subfeldern und räumlicher Navigation der Kontrollprobanden. Dargestellt sind die Korrelationen zwischen der relativen Verweildauer für den erlernten Zielquadranten in R3 mit dem hippocampalen und subiculären Volumen der gesunden Kontrollprobanden; $^{**}p < 0,01$.

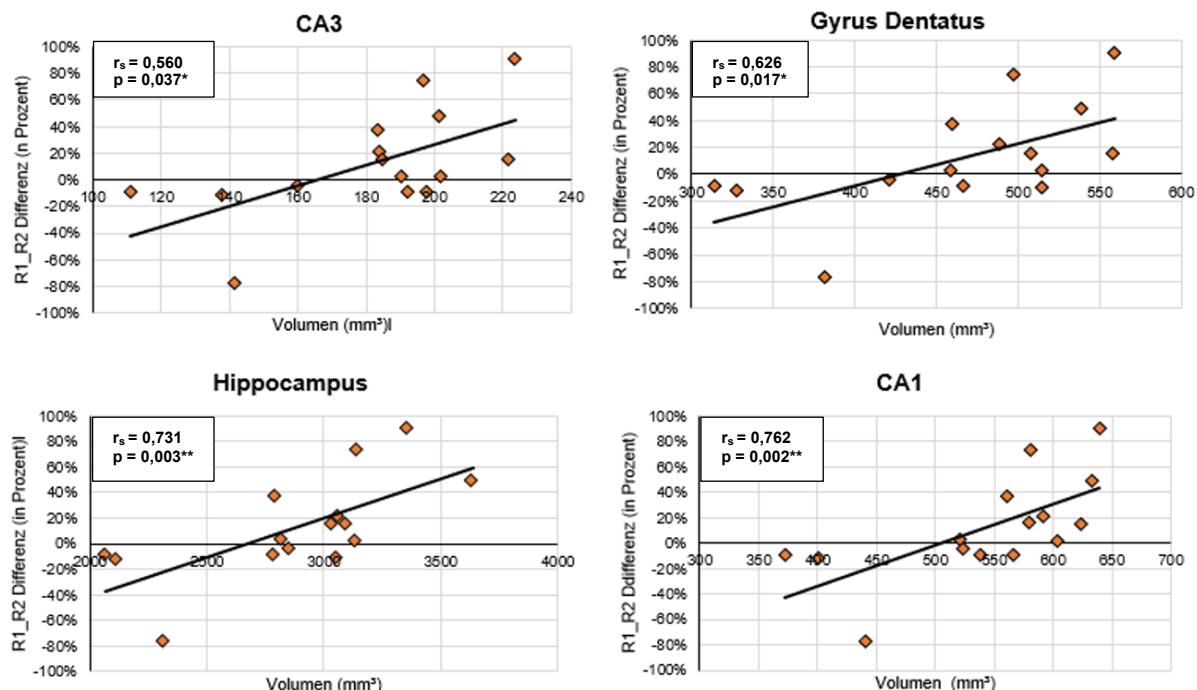


Abbildung 23: Korrelationen zwischen hippocampalen Subfeldern und räumlicher Navigation der Patienten. Dargestellt sind die Korrelationen zwischen der Differenz der relativen Verweildauer für den erlernten Zielquadranten in R1 und R2 (d.h. $R2 - R1$), mit dem hippocampalen Gesamt- sowie Subfeld-Volumina (CA1, CA3, DG) der LGI1-Patienten; $^{*}p < 0,05$; $^{**}p < 0,01$; $^{***}p < 0,001$.

Die in der Kontrollgruppe dargestellten Korrelationen der relativen Quadrantenverweildauer (25 % der Inselgröße) zeigten sich bei diesen ebenfalls für die konsekutiv gemessenen relativen Verweildauern im unmittelbaren Zielkreis (10 % der Inselgröße) (s. Anhang, Tabelle 14). Die relativen Zielkreisverweildauern des 60, 90 und 120 Sekunden-Zeitfensters konnten in einem positiven Zusammenhang mit dem Gesamt-HC-Volumen (60 s: $r_s = 0,743$; $p = 0,012$; 90 s: $r_s = 0,642$; $p = 0,039$; 120 s: $r_s = 0,630$; $p = 0,048$) und der Subregion des Subiculums (60 s: $r_s = 0,712$; $p = 0,012$; 90 s: $r_s = 0,662$; $p = 0,039$; 120 s: $r_s = 0,635$; $p = 0,048$) gesehen werden. Dies traf in der Tendenz auch auf die Region CA1 zu. Nach Korrektur für multiples Testen (6 Vergleiche) wurde für die Zeiträume 60 s und 120 s das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ jedoch nicht mehr erreicht (s. Anhang, Tabelle 14). Für die relative Zielkreisverweildauer für das 30 s Zeitfenster ließen sich keine signifikanten Korrelationen zu den hippocampalen Volumina berichten.

5.6.1.2 Reversal Learning

Hinsichtlich der Differenz der Verweildauern zwischen R3 und R4 für den ursprünglich trainierten Quadranten zeigte sich für die über beide Seiten gemittelten Subfeldvolumina keine signifikante Korrelation für beide Teilnehmerkohorten (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelation zwischen den Verhaltensmaßen für Ortslernen und Reversal Learning mit dem hippocampalen Gesamt- sowie Subfeld-Volumina

| Korrelation zwischen: | | | rVD R3 alt | rVD R4 neu | Diff. rVD R2-1 | Diff. rVD R4-3 |
|-----------------------|------------|--------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| Subiculum | Patienten | r_s p | -0,068 0,818 | 0,002 0,994 | 0,434 0,121 | -0,140 0,634 |
| | Kontrollen | r_s p | 0,801 0,001** | -0,087 0,766 | -0,172 0,557 | 0,202 0,489 |
| CA1 | Patienten | r_s p | -0,022 0,940 | -0,222 0,446 | 0,762 0,002** | -0,336 0,240 |
| | Kontrollen | r_s p | 0,490 0,076 | -0,388 0,171 | -0,026 0,929 | -0,068 0,816 |
| CA3 | Patienten | r_s p | 0,083 0,777 | -0,399 0,158 | 0,560 0,037* | -0,322 0,261 |
| | Kontrollen | r_s p | 0,077 0,793 | -0,100 0,735 | -0,012 0,967 | 0,027 0,926 |
| GD | Patienten | r_s p | 0,100 0,735 | -0,376 0,186 | 0,626 0,017* | -0,364 0,201 |
| | Kontrollen | r_s p | 0,191 0,513 | -0,153 0,602 | 0,043 0,885 | -0,032 0,914 |
| HC | Patienten | r_s p | 0,109 0,710 | -0,168 0,565 | 0,731 0,003** | -0,176 0,547 |
| | Kontrollen | r_s p | 0,795 0,001** | -0,058 0,844 | -0,079 0,789 | 0,293 0,309 |

„rVD“ = relative Verweildauer im alten (alt) bzw. neuen (neu) Zielquadranten der Abrufphase (R3, R4) bzw. die Differenz (Diff.) zwischen den jeweiligen Abruphasen (R1-2; R3-4); $Df = 12$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

5.6.2 Korrelationen zwischen Schlafparametern und räumlicher Navigation

5.6.2.1 Korrelationen der SO- und Spindeldichte

5.6.2.1.1 Korrelationen zu dem Place Learning

Bei den Patienten zeigte sich, dass eine höhere Spindeldichte mit einer besseren Place Learning Leistung am folgenden Morgen assoziiert war. Patienten, welche eine höhere Spindeldichte ($r_s = 0,695$; $p = 0,018$) hatten, erwiesen sich im Ortslernen von R1 zu R2 als besonders stabil (vgl. Tabelle 8; siehe Anhang Tabelle 17).

5.6.2.1.2 Korrelationen zu dem Reversal Learning

Für die Kontrollgruppe zeigte sich hier eine höhere Spindeldichte assoziiert mit einem besseren Reversal Learning ($r_s = 0,6690$; $p = 0,009$), (vgl. Tabelle 8). Solche Patienten, welche eine höhere Spindeldichte vorweisen konnten, merkten also schneller, dass die Kiste sich nicht mehr in der gewohnten Umgebung befand, so dass sie ihre Suche dahingehend verändern und anpassen konnten.

5.6.2.2 Korrelationen zu der Power-Density relevanter Frequenzbänder

Zusammenfassend ließen sich für beide Probanden-Kohorten an dieser Stelle keine signifikanten Korrelationen sowohl für das Place Learning, wie auch für das Reversal Learning feststellen (vgl. Tabelle 8; siehe Anhang Tabelle 18).

Tabelle 8: Korrelationen zwischen den Verhaltensmaßen des Place Learnings und Reversal Learnings mit der SO- und Spindel-Dichte sowie der Power-Density relevanter Frequenzbänder

| Korrelation zwischen: | | | | rVD R3 alt | rVD R4 neu | Diff. rVD R2-1 | Diff. rVD R4-3 |
|-----------------------|---------------|------------|----------------|------------|------------|----------------|----------------|
| Power-Density | SO | Patienten | r _s | -0,496 | -0,071 | -0,138 | -0,286 |
| | | | p | 0,121 | 0,835 | 0,685 | 0,393 |
| | Delta | Kontrollen | r _s | 0,117 | -0,244 | 0,111 | 0,135 |
| | | | p | 0,690 | 0,401 | 0,707 | 0,645 |
| | SWA | Patienten | r _s | -0,471 | 0,052 | -0,363 | -0,143 |
| | | | p | 0,144 | 0,879 | 0,272 | 0,674 |
| | Theta | Kontrollen | r _s | 0,043 | -0,277 | 0,047 | 0,010 |
| | | | P | 0,883 | 0,338 | 0,873 | 0,972 |
| | Slow-Spindles | Patienten | r _s | -0,445 | -0,087 | -0,343 | -0,264 |
| | | | p | 0,170 | 0,798 | 0,302 | 0,433 |
| Dichte | Fast-Spindles | Kontrollen | r _s | 0,003 | -0,258 | 0,193 | 0,030 |
| | | | p | 0,991 | 0,373 | 0,508 | 0,919 |
| | Spindel | Patienten | r _s | -0,173 | 0,106 | 0,094 | 0,101 |
| | | | p | 0,611 | 0,756 | 0,784 | 0,768 |
| | SO | Kontrollen | r _s | 0,299 | -0,529 | -0,284 | -0,004 |
| | | | p | 0,299 | 0,052 | 0,325 | 0,990 |
| | Spindel | Patienten | r _s | -0,028 | -0,095 | -0,042 | -0,037 |
| | | | p | 0,935 | 0,782 | 0,903 | 0,915 |
| | SO | Kontrollen | r _s | 0,213 | -0,472 | -0,203 | -0,112 |
| | | | p | 0,465 | 0,089 | 0,486 | 0,703 |
| | Spindel | Patienten | r _s | -0,103 | 0,093 | 0,299 | 0,106 |
| | | | p | 0,764 | 0,785 | 0,371 | 0,758 |
| | Spindel | Kontrollen | r _s | -0,033 | -0,359 | -0,210 | -0,079 |
| | | | p | 0,910 | 0,207 | 0,471 | 0,788 |

„rVD“ = relative Verweildauer bezogen auf das Ziel im alten (alt) bzw. neuen (neu) Quadranten der jeweiligen Abrupphase (R3, R4) bzw. der Differenz (Diff.) zwischen den jeweiligen Abrupphasen (R2 - R1; R4 - R3); Df: 12 (für Kontrollen), 9 (für Patienten); *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; für weitere Korrelationen vgl. Anhang Tabelle 16.

5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die schlafabhängige Konsolidierung des Navigationslernens wurde an fünfzehn Patienten mit einer LGI1-assoziierten LE zum Zeitpunkt $3,53 \pm 0,65$ Jahren nach der Akutphase ihrer Erkrankung und an einer passenden gesunden Kontrollgruppe untersucht. Beide Gruppen wurden mittels einer neuropsychologischen Testbatterie, dem Virtual-Water-Maze-Test nach Morris, einer kranialen MRT-Bildgebung und einer Polysomnographie untersucht. Der Virtual-Water-Maze-Test wurde in eine abendliche Expositionsphase (L1-9) und eine morgendliche Abrufphase (R1-4) gegliedert. Dazwischen haben beide Kohorten einen Nachschlaf abgehalten, welcher polysomnographisch aufgezeichnet wurde.

5.7.1 Lernen

Die Auswertung der Verhaltensmaße während des frühen (B1) und des späten Lernblocks (B2) offenbarte eine durchweg schlechtere Leistung der Patienten, welche sich deutlicher in der Latenz als in der Wegstrecke darstellte. Der Unterschied zwischen der Leistung der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zeigte sich in der frühen Lernphase. Die Kontrollprobanden waren in ihrer guten Leistung über beide Lernblöcke hinweg stabil, die Patientengruppe konnte sich von B1 auf B2 v. a. in Bezug auf die zurückgelegte Wegstrecke tendenziell verbessern. Beide Gruppen haben somit gelernt.

5.7.2 Konsolidierung

Als erfolgreiche Konsolidierung wurde eine Leistungsstabilität oder eine Verbesserung von B2 (Enkodierung vor dem Schlaf) zu R1 (1. Abruf nach dem Schlaf) definiert. Zusammenfassend zeigte sich hier, dass die Kontrollprobanden in ihrer guten Leistung über den Schlaf stabil geblieben sind und sich nicht signifikant verschlechterten. Die Patienten verschlechterten sich hierzu im Gegensatz signifikant und haben nicht konsolidiert.

5.7.3 Ortslernen (Place Learning)

Als abhängiges Maß wurde die relative Zielquadrantenverweildauer im sofortigen (R1 und R2) und im verzögerten Abruf (R3) nach Schlaf betrachtet.

5.7.3.1 R1- R2 - sofortiger Abruf

Für das Ortslernen im frühen Abruf zeigte sich, dass sowohl die Kontrollprobanden als auch die Patienten sich von R1 zu R2 in ihrer Leistung nicht signifikant veränderten und in ihrer Leistung relativ stabil blieben (vgl. Abb. 15). Eine im Gruppenvergleich signifikant bessere Leistung der Kontrollprobanden unter R1 (Baseline) wurde unter der R2-Bedingung nicht erreicht. Eine tendenzielle Verbesserung der Patienten und Verschlechterung der

Kontrollprobanden bzgl. der o. g. Verweildauer zeigte sich zwar, allerdings jedoch nicht signifikant.

5.7.3.2 R3 - verzögerter Abruf

Die relative Zielquadrantenverweildauer unter der R3-Bedingung bildete Platzlernen äquivalent zum No-Platform Paradigma (Morris 1984) ab. Für die Kontrollgruppe zeigte sich eine zum Zufallsniveau (25 %) signifikant größere relative Verweildauer für den erlernten, ursprünglichen Zielquadranten. Zudem war die relative Verweildauer in der unmittelbaren Zielumgebung (Zielkreises) bei den Kontrollprobanden signifikant größer. Die Analyse konsekutiver Headmaps ergab, dass die Patienten das erlernte Ziel später und weniger direkt und folglich schwächer ansteuerten. Zusätzlich haben sie tendenziell inhomogener in Relation zur erlernten Ziel-Position (Zielkreis) im Quadranten verweilt.

5.7.4 Umlernen

Wir haben die relativen Verweildauern im alten (ursprünglich erlernten) Zielquadranten und im neuen rotierten Zielquadranten im Vergleich zwischen R3 zu R4 untersucht. Es zeigte sich, dass die Kontrollprobanden im alten Zielquadranten von R3 zu R4 signifikant weniger verweilt haben. Sie haben signifikant vermehrt den neuen Zielquadranten aufgesucht. Sie haben damit ein Umlernen demonstriert, welches bei den Patienten nicht festzustellen war.

5.7.5 Schlaf

Das Schlafverhalten, d. h. die Schlafqualität und -quantität, wurde anhand des PSI-Fragebogens, der Erhebung der Gesamtschlafenszeit und von EEG-Parametern (Schlafstadien, Spindel- und SO-Dichte, Power-Density relevanter Frequenzbänder) ausgewertet. Der Nachschlaf demonstrierte sich bzgl. Mikro- und Makroarchitektur im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe als nicht signifikant unterschiedlich.

5.7.6 MRT-Auswertung

Eine globale hippocampale Atrophie wurde in dreizehn und eine vorrangig den GD betreffende Ammonshorn-Sklerose in neun von vierzehn klinischen Patienten-MRTs diagnostiziert. (Hanert et al., 2019a). Die gemittelten Volumina des HC und der Subregionen (Subiculum, CA1, CA3, GD) zeigten sich bei der Patientenkohorte deutlich kleiner. Die beschriebenen Differenzen waren rechtsseitig stärker ausgeprägt als links.

5.7.7 Korrelationen

5.7.7.1 Korrelationen zur hippocampalen Volumetrie

Es zeigte sich, dass das Subiculum, die CA1-Region und das Gesamt-HC-Volumen mit einer längeren Verweildauer im erlernten Quadranten bzw. der genauen Ziellokalisation (Zielkreis) in R3 korreliert. Diese Regionen stehen somit in Korrelation mit einem guten Ortslernen bei den Kontrollprobanden. Für die Patientenkohorte sah man ein gutes Ortslernen [größer werdende relative Zielquadranten-Verweildauer von R1 zu R2 (bezogen auf die Differenz R2 - R1)] in Korrelation mit einem größeren Volumen des HC und der Regionen CA1, CA3 und GD. Für beide Teilnehmergruppen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit dem Reversal Learning.

5.7.7.2 Korrelationen zum Schlaf

Bei den Patienten konnte man erkennen, dass eine höhere Spindeldichte mit einem besseren Ortslernen (bezogen auf die Differenz R2 - R1) assoziiert war. Bei der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen eine höhere Spindeldichte mit einem besseren Reversal Learning Effekt assoziiert. Die Power-Density relevanter Frequenzbänder stand in keiner signifikanten Korrelation mit dem Place Learning wie auch mit dem Reversal Learning.

5.7.8 Neuropsychologische Untersuchung

Zusammenfassend haben die Ergebnisse bei den Patienten Störungen der Aufmerksamkeit, des visuokonstruktiven Gedächtnisses, des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, der exekutiven Funktion, des episodischen verbalen Gedächtnisses und auch im Sinne einer defizitären Wortflüssigkeit offen gelegt.

6 Diskussion

6.1 Fragestellung 1 - Zeigt sich bei Patienten mit einer HC-Schädigung eine Störung des HC-assozierten Platzlernens in einem räumlichen Gedächtnistest?

In dieser Studie wurden die Verhaltensmaße der Wegstrecke und Dauer bis zum Auffinden der Kisten im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden während der Lernphase untersucht. Es zeigte sich bei den HC-geschädigten Probanden bereits eine signifikant schlechtere Ausgangsleistung in der abendlichen Lernphase. Dies ist vereinbar mit der Erkenntnis, dass der HC essentiell dafür zuständig ist, Landmarken in eine kognitive Karte einzubetten, welche der Zielfindung dient (O'Keefe et al. 1975; Morris et al. 1982; Eichenbaum et al. 1990; Dupret et al. 2010; Gutiérrez-Guzmán et al. 2011). Anhand von (Läsions-)Studien am Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass die Neurone des hippocampalen Ammonshorns für ein erfolgreiches Lernen von Raumgedächtnisinhalten entscheidend sind (O'Keefe und Dostrovsky 1971; Squire 2004; O'Keefe und Nadel 1978; Morris et al. 1982; Moser et al. 1993; Clark et al. 2000). Im Falle eines durch hippocampale Schädigung ausgelösten amnestischen Syndroms zeigte sich eine eingeschränkte Orientierung anhand distaler Landmarken, während die Navigation anhand eines proximalen Hinweisreizes davon unbeeinträchtigt blieb (Goodrich-Hunsaker et al. 2010). Es demonstrierte sich somit insbesondere das Erlernen allozentrischer Orts-Bezüge als HC-abhängig. Bartsch et. al. konnten anhand von Patienten mit einer selektiven fokalen CA1-Schädigung i. R. der TGA nachweisen, dass dieser Region dabei eine fundamentale Bedeutung für das Ortslernen zuzusprechen ist (Bartsch et al. 2010). Das Läsionsmodell der LGI1-assozierte LE bietet die komplementäre Chance, die Funktion des Gyrus Dentatus und der CA3-Region zu untersuchen, da hier insbesondere diese Regionen geschädigt werden (Herranz-Pérez et al. 2010; Bartsch und Wulff 2015; Finke et al. 2017). Unabhängig von der im Gruppenvergleich schlechteren Ausgangs- und Endleistung konnten die Ergebnisse dieser Arbeit demonstrieren, dass die Patienten in der Lage waren, Ortsgedächtnisinhalte zu erlernen. Es zeigte sich jedoch insofern ein schlechteres Lernen, dass die Patienten im Rahmen der Ortslernphasen letztlich nicht das Niveau der HC-Gesunden erreichen konnten. Dies kann als Indiz dafür angesehen werden, dass der hippocampale Schaden nicht total war, bzw. sich wieder reorganisiert hat.

Die Frage, warum sich keine prominente Verbesserung der Kontrollgruppe vom frühen zum späten Lernblock abbildet, muss berücksichtigt werden. Es gilt hier, die bereits gute Ausgangsleistung der HC-Gesunden zu bedenken. Zusätzlich ist der HC besonders in frühen Lernphasen aktiv, was sich typischerweise in einem großen Lernzuwachs in den ersten Phasen der Lernparadigma zeigt (Döhring et al. 2017).

Die über die gemittelten Blöcke (B1 und B2) als auch im direkten Phasenvergleich (L2 und L7) stabil-bleibenden Leistungsmaße offenbarten, dass ein Leistungsplateau erreicht wurde. Es

ist zu keiner weiteren – im Test messbaren – zusätzlichen Verbesserung mehr gekommen. Die frühe bessere Leistung der HC-Gesunden muss man auch im Zusammenhang mit einer schnelleren Fähigkeit zur Enkodierung ins und Abruf aus dem Kurzzeitgedächtnis sehen. Es konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere die CA3-Subregion eine schnelle Enkodierung von spatialen Informationen in das Kurzzeitgedächtnis und auch den Abruf aus diesem gewährleistet. Möglich ist dies durch die intakte autoassoziative Verschaltung dieser Region im gesunden HC (Kesner 2013; Amaral und Witter 1989). Es lässt sich daher vermuten, dass diese Verschaltung bei den LGI1-Patienten defizitär und geschädigt ist. Das Ortslernen und die Anwendung dieser Inhalte geschehen für die Patienten langsamer, als man es bei den HC-Gesunden beobachten kann.

6.2 Fragestellung 2 - Demonstriert sich der Nachtschlaf im postakuten Stadium einer LGI1-assoziierten LE im Vergleich zu der Kontrolle der gesunden Probanden verändert?

Bei den Patienten wurde das Schlafverhalten, d. h. die Schlafqualität und -quantität zwischen den Kontroll- und Patientengruppen untersucht. Es zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten demonstrierten im Vergleich mit den gesunden Probanden auch keine signifikanten Einbußen bzgl. der SW-Aktivität, Slow-Spindles und Slow-Oscillations. Dieses Ergebnis ist besonders interessant, zumal man in der Literatur bislang davon ausging, dass Störungen des thalamo-limbischen Schaltkreises zu einem abnormen Schlaf und zu veränderter Spindel-Aktivität führen (Serdaroglu et al. 2018). In Assoziation zu AK des VGKC-Komplexes so auch LGI1 wurden dabei in der Literatur durch andere Autoren vor allem über Insomnien, Hypersomnien, REM-Schlaf-assoziierte Verhaltensstörungen und auch Störungen der Schlafarchitektur berichtet (Cornelius et al. 2011; Iranzo et al. 2006; Peter-Derex et al. 2012; Serdaroglu et al. 2018; Blattner et al. 2019). Blattner et al. beobachteten kürzlich an 4 von 7 untersuchten LGI1-Patienten REM-Schlaf-assoziierte Verhaltensstörungen i. F. einer motorischen Disinhibition während der Traumphase dieser Patienten (Blattner et al. 2019). Darüber hinaus wurde i. R der Studie von Blattner et al. ein fragmentierter und verkürzter Schlaf und eine gestörte Schlafarchitektur mit reduzierten SWS- und REM-Anteil auffällig. Serdaroglu et al. untersuchten in ihrer Studie 2018, u. a. vier VGKC-LGI1-AK positive Patienten und kamen zu dem Schluss, dass die autoimmun-vermittelte HC-Schädigung mit einem reduzierten SWS und darüber hinaus auch mit einer reduzierten Spindeldichte einhergeht (Serdaroglu et al. 2018). Es ist anzumerken, dass all diese Beobachtungen sich fast ausschließlich auf Testzeitpunkte beziehen, welche während des Akutstadiums oder relativ nahe dem Akutstadium der Erkrankung liegen. Darüber hinaus wurden bis dato nur sehr kleine Patientenpopulationen untersucht, wie z. B. die von Peter-Derex et al. im Jahre 2012,

oder Spanò et al. 2020 veröffentlichten Studien demonstrieren. Der postakute Langzeitverlauf stellte sich in der Literatur (Blattner et al. 2019) nach unserem Kenntnisstand bis dato als unterrepräsentiert dar. Vor diesem Hintergrund und der im Akutstadium der Erkrankung beobachtbaren pathologischen Störung der Schlafarchitektur stellt sich somit die Frage, inwiefern der Langzeitverlauf durch gestörten Schlaf weiterhin geprägt ist. Es wurde in dieser Arbeit das postakute Stadium zum Zeitpunkt von $2,67 \pm 0,53$ Jahren nach Erstdiagnose untersucht. Damit liefert die vorliegende Studie ein von anderen Autoren plädiertes Langzeit-Follow-Up zur Erfassung bestehender schlafassozierter residualer Defizite. Eine umfangreiche Schlafuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt ist – soweit bekannt – bislang noch nicht durchgeführt worden. Die Frage nach einer möglichen Reversibilität dieser Schlafstörungen für die Patienten wird in der Literatur breit diskutiert. Signifikante Verbesserungen des Schlafes unter einer Immuntherapie ließen vermuten, dass – abseits struktureller Schädigungen – vorrangig eine funktionelle Störung des Netzwerkes durch die AK hierfür ursächlich sein könne (Cornelius et al. 2011). Serdaroglu et al. erkennt die Relevanz der Frage nach Chronizität oder Reversibilität von Störungen des Schlafes und eines solchen Spindeldefizits (Serdaroglu et al. 2018). In die Kontrollpopulation wurden von ihnen daher ebenfalls Vergleichs-Probanden mit bilateraler hippocampaler Sklerose als eine potenzielle chronische Folge hippocampaler Entzündung miteingeschlossen. Der Kontrollgruppen-interne Vergleich dieser mit den hippocampal strukturell gesunden Probanden offenbarte – vereinbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit – keine signifikanten Spindeldichte-Unterschiede. Eine Testung auf etwaige LGI1-AK in kausalem Zusammenhang mit der hippocampalen Sklerose blieb hierbei jedoch aus. Auf die Limitationen, die solch ein selektierter retrospektiver Vergleich und die kleine Studien-Größe auf die prospektive Aussagekraft mit sich führt, wurde von Serdaroglu et al. i. R. ihrer Studie bereits aufmerksam gemacht (Serdaroglu et al. 2018). Spanò et. al präsentierte kürzlich anhand einer 4 LGI1-LE-Patienten umfassenden Kohorte eine reduzierte SW-Aktivität und SW-Dichte; ein Ergebnis, welches sich anhand der hier vergleichsweise großen Patienten-Kohorte ($n = 15$) nicht bestätigen ließ. Gleichsam mit Spanò et. al offenbarten sich uns Slow- bzw. Fast-Spindles und SO als nicht unterschiedlich zwischen den Patienten und gesunden Probanden. Im Zusammenhang mit der dargestellten derzeitigen Studienlage ergänzen die hier in der Studie präsentierten Ergebnisse somit das Bild einer postentzündlichen Erholung des Schlafes.

6.3 Fragestellung 3 - Welchen Effekt hat der Tiefschlaf auf die Konsolidierung und den Abruf der HC-assozierten, räumlichen Leistung des Ortsgedächtnisses bei Patienten mit einer LGI1-assozierten LE?

Die schlafabhängige Konsolidierung wurde hinsichtlich der Lernleistung vor Schlaf mit der Abrufleistung nach Schlaf verglichen. Als Maß für eine erfolgreiche Konsolidierung wurde die Veränderung der relativen Zielquadrantenverweildauer zwischen dem letzten Lernblock (B2) und dem morgendlichen sofortigen Abruf (R1) untersucht. Während die gesunden Probanden in ihrer guten Leistung über den Schlaf stabil blieben, verschlechterten sich die Patienten signifikant. Sie haben schlechter konsolidiert. Zur Charakterisierung der Ortsgedächtnisleistung (Place Learning) wurden darüber hinaus zwei Maße als Bedingungen herangezogen: Der frühe Abruf (R1 - R2) als auch der verzögerte Abruf (R3) nach Schlaf. Unter beiden Bedingungen zeigte sich, dass die Patienten im Ortsgedächtnis bezüglich der relativen Verweildauern schlechter als die gesunden Probanden waren. Dies deutet trotz identischer Schlafleistung auf eine gestörte Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte bei Patienten mit einer HC-Schädigung hin. Die Darstellung konsekutiver Headmaps unter der Target-Rotation-Bedingung zeigte, dass die Patienten tendenziell inhomogener in Relation zur erlernten Ziel-Position (Zielkreis) im Quadranten verweilten. Sie haben das erlernte Ziel später, weniger direkt und folglich schwächer angesteuert. Man kann deshalb vermuten, dass das Engramm der HC-geschädigten Patienten den allozentrischen Bezug zur Zielposition unschärfer und weniger detailliert im Vergleich zu den HC-Gesunden abbildet. Es konnte gezeigt werden, dass der Schlaf im postakuten Stadium nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen war. Die Patienten demonstrierten im Vergleich mit den gesunden Probanden keine signifikanten Einbußen bzgl. ihrer SWA, Slow-Spindles und Slow Oscillations. Die Rahmenbedingung für eine gute Konsolidierungsleistung i. S. aktiver Systemkonsolidierung wäre vor diesem Hintergrund anzunehmen gewesen. Man hätte in diesem Kontext eine Verbesserung der Patienten im Abruf erwartet.

Ein wichtiges Fundament für die Annahme einer aktiven Beteiligung des Schlafes zeigte sich in der nächtlichen Wiederholung von Entladungssequenzen (sog. Replay) spezieller hippocampaler Neurone, sog. Place Cells (dt.: „Ortszellen“), welche zuvor in gleicher Entladungsabfolge in der spatialen Enkodierung einer Maze-Aufgabe involviert waren (Wilson und McNaughton 1994; Skaggs und McNaughton 1996; Dupret et al. 2010). Die Abfolge hippocampaler Ortszellen-Erregung bei Durchführung einer Labyrinth-Aufgabe ist identisch gewesen, wenn auch zeitlich komprimiert zu der Abfolge der Reaktivierungen während des SWS (Pavlides und Winson 1989; Wilson und McNaughton 1994; Sutherland und McNaughton 2000; Ribeiro et al. 2004; O'Neill, Pleydell-Bouverie, Dupret und Csicsvari 2010). Im Gegensatz zum Wachzustand zeigte sich im SWS eine niedrige cholinerge Aktivität (Acetylcholin, Cortisol), welche eine Konsolidierung durch Disinhibition von CA1 Neuronen

fördert (Hasselmo und McGaughy 2004; Inostroza und Born 2013). Daneben bewirkt das hippocampale Replay im SWS nicht nur eine extrahippocampale Festigung, sondern auch eine qualitative Veränderung dieser Gedächtnisspur i. S. einer Re-Enkodierung (Hanert et al. 2017). Zusammenfassend bedingen diese Reaktivierungen eine stärkere Konsolidierung der Gedächtnisrepräsentation. Da Störungen des Schlafes in der Makro- und Mikroarchitektur als Ursache ausgeschlossen wurden, liegt es nahe, dass die gefundenen Unterschiede in den Konsolidierungsmechanismen selbst liegen. Man kann hier als Ursache einen gestörten hippocampalen-neokortikalen Dialog vermuten, welcher durch die Schädigung intrinsischer hippocampaler Bahnen i.S. einer Störung der oszillatorischen Kopplung von HC und NK bedingt ist (siehe hierzu Kapitel 6.4.). Ähnliche Befunde ließen sich z. B. bei natürlichen Alterungsprozessen und bei einem Mild-Cognitive-Impairment (MCI) nachweisen (Helfrich et al. 2018). Die Störung der oszillatorischen Kopplung von HC und NK lässt hier die Ursache für eine gestörte Konsolidierung und die defizitäre Raumgedächtnis- und Orientierungsfähigkeit der Patienten vermuten.

6.4 Fragestellung 4 - und korrelieren die EEG-oszillatorischen Merkmale (Spindeln, SO) damit?

Der Austausch zwischen hippocampalen und neokortikalen Netzwerken (hippocampaler-neokortikaler Dialog) wird durch drei wesentliche EEG-Oszillationen vermittelt und gesteuert: Slow-Oscillations (langsame Wellen), Schlafspindeln und Sharp-Wave-Ripples (Diekelmann und Born 2010; Adamantidis et al. 2019). Die Dichte dieser EEG-Oszillationen korrelierte zu der Abrufleistung der Verhaltensmaße. Es konnte hierdurch gezeigt werden, dass LGI1-Patienten ein stabileres Ortslernen (i. S. einer Verbesserung von R1 zu R2) im Abruf demonstrierten, wenn sie im vorherigen Nachtschlaf eine höhere Spindeldichte besaßen.

Es ist gut belegt, dass es infolge einer Lernphase zu einer vermehrten Aktivität von Spindeln kommt (Gais et al. 2002; Mölle et al. 2002; Eschenko et al. 2008; Mölle et al. 2009). Ein vermehrtes Auftreten von Spindeln zeigt sich nachweislich mit einer besseren Konsolidierung (i. F. einer besseren Abrufleistung) assoziiert (Clemens et al. 2005; Clemens et al. 2006; Huber et al. 2004; Girardeau et al. 2009; Born und Wilhelm 2012). Die mit der hippocampalen Engramm-Reaktivierung assoziierten Sharp-Wave-Ripples werden in die einzelnen Down-States der Spindelwellen eingebettet. Das synchrone Zusammenspiel dieser elektrischen Oberflächenspannungen lässt somit Spindle-Ripple-Ereignisse entstehen. Diese werden vom NK in dieser synchronisierten Form empfangen. Es wird daher von einem sog. Nesting (dt.: „ineinanderfügen“, „verschachteln“) von oszillatorischer Aktivität gesprochen (Buzsáki 1996; Diekelmann und Born 2010; Staresina et al. 2015).

Wiederholte SWS-Phasen mit einhergehender Reaktivierung stabilisieren das kortikale Engramm zunehmend und verlängern somit seine Halbwertszeit (Brawn et al. 2018). Möglich wird dies, da Spindle-Ripple-Ereignisse in neokortikalen Netzwerken zum Zeitpunkt dortiger Up-States via einer Kalzium vermittelten intrazellulären Signalkaskade die synaptische Plastizität fördern (Sejnowski und Destexhe 2000; Born und Wilhelm 2012). Wiederholte spindelassoziierte Stimulation löst damit Langzeitpotenzierungs-Mechanismen (LTP) aus und zwar gerade an solchen neokortikalen Synapsen (Rosanova und Ulrich 2005), welche zuvor bereits während der Enkodierungsprozesse stimuliert wurden (Werk et al. 2005; Born et al. 2006). Vor diesem Hintergrund scheint die Synchronisierung von Ripples mit der von uns detektierten Spindelaktivität besonders förderlich, um die Raumgedächtnisinhalte zu modulieren und in das Langzeitgedächtnis zu vermitteln. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass Ripples in CA3 generiert werden und SWR innerhalb der Projektion von CA3 auf CA1 (wo Sharp-Waves entstehen) gebildet werden.

Swaminathan et al. untersuchten anhand eines In-Vitro-Modells, inwiefern Mooszellen an SWRs in CA3 beteiligt sind. Mooszellen sind neben den Körnerzellen der zweite exzitatorische Zelltyp im GD. Sie befinden sich in der polymorphen Zellschicht, d. h. dem Hilus des GD. Sie empfangen die Feedbackprojektionen von CA3- Pyramidalzellen und Signale von GD-Körnerzellen. Swaminathan et al. demonstrierten, dass die Mooszellen des GD an SWRs beteiligt sind. Die CA3-Pyramidalzellen zeigten sich im Vergleich zu den Mooszellen zeitlich verzögert aktiviert, was eine indirekte Aktivierung via GD-Moszellen nahelegt (Swaminathan et al. 2018).

Dem GD mit seinen Mooszellen wird daher in der Literatur eine besondere Steuerfunktion über die Prozess-Verknüpfung der 2. Synapse des trisynaptischen Schaltkreises während des für die Konsolidierung wichtigen SWS zugesprochen (Swaminathan et al. 2018; Patel et al. 2013). CA3 und der GD exprimieren das LGI1 Gen-Transkript. Es lässt sich daher annehmen, dass die gestörte schlafassoziierte Konsolidierung, welche in der Patienten Kohorte nachgewiesen wurde, durch die Schädigung gerade dieser Region mitbedingt ist.

Darüber hinaus wird vermutet, dass der Gamma-vermittelte Theta-Rhythmus (siehe Kapitel 2.6.4) hierbei in der koordinierten Aktivierung der Engramm-repräsentierenden Zellen mitwirkt und dabei relevante von irrelevanten Inhalten unterscheidet (Colgin 2016).

Im Zusammenwirken intrinsischer hippocampaler Oszillationsmuster lassen sich zwei Arten von Gamma-Rhythmen unterscheiden: Ein schnellerer Rhythmus, der die dargestellte Prozessierung extrinsischer Stimuli vom medialen EC unterstützt, und ein langsamerer Gamma-Rhythmus, der eine Rolle in der intrinsischen Prozessierung im HC übernimmt.

Man nimmt an, dass der langsame Gamma-Rhythmus die Generierung von Theta-Rhythmen fördert und dadurch die Signalweiterleitung vom GD-CA3-Netzwerk zu CA1 fördert (Colgin 2016).

Ein wichtiges Argument für diese Hypothese zeigt sich darin, dass SWR durch diese langsamens Gamma-Rhythmen begleitet werden (Carr et al. 2012; Bieri et al. 2014; Colgin 2016). Vereinbar mit dieser Kontrollfunktion weisen neuere Erkenntnisse darauf hin, dass die langsamens Gamma-Rhythmen im GD und nicht erst in CA3 entstehen (Hsiao et al. 2016).

Unterstützend konnte in Studien nachgewiesen werden, dass Theta-Rhythmen auch dann auftreten, wenn keine extrinsischen Stimuli zur Enkodierung einfließen, sondern auch, wenn intrinsische Prozesse im HC ablaufen, wie es z. B. bei dem Abruf alter Erinnerungen (Manns et al. 2007; Siegle und Wilson 2014) oder der Vorstellung eines zu erreichenden Zielortes (Wikenheiser und Redish 2015) geschieht (Colgin 2016).

Es wird vermutet, dass der Gamma-vermittelte Theta-Rhythmus hierbei in der koordinierten Aktivierung der Engramm-repräsentierenden Zellen mitwirkt (Colgin 2016). Dem Gamma-Rhythmus wird hier die Rolle einer Art Filter zugesprochen, der dazu dient, die Erregung derjenigen Zellen zu bahnen, die die stärksten Eingangssignale und somit relevantesten Informationen erhalten (Almeida et al. 2009; Lisman 2014; Colgin 2016). Bieri et al. vermuteten, dass abwechselnde langsame und schnelle Gamma-Zustände es dem HC ermöglichen, zwischen prospektivem und retrospektivem Modi zu wechseln, um Interferenzen zwischen Speicherabruf und Kodierung zu verhindern (Bieri et al. 2014).

Gamma, Theta und SWR lassen sich als lokale Feldpotentiale ableiten. Technisch ist es jedoch nicht möglich, diese und insbesondere SWR im transkraniellen EEG adäquat darzustellen. Es lässt sich hier jedoch postulieren, dass sich eine durch DG und CA3 bedingte fokale Störung der Spindle-Rippel-Interaktion gleichsam in einer konsekutiven Störung der Spindel-SO-Interaktion äußert. Vereinbar damit konnten z. B. Spano et al. ein verändertes Spindle-Nesting in die Slow-Oscillations bei diesen Patienten demonstrieren (Spanò et al. 2020).

Im Kontext einer stabileren Ortslern-Leistung bei höherer Spindeldichte kann dem Schlaf möglicherweise ein förderlicher Effekt für die HC-geschädigten Patienten zugesprochen werden. Für die Kontrollkohorte ist dieser Effekt nicht vorrangig sichtbar. Man kann annehmen, dass der förderliche Effekt des Schlafes sich auf das bestehende hohe Niveau der Leistungsmaße aufgrund der Testgegebenheiten nur gering abbildet. Das genauere Ortslernen in Korrelation zum Schlaf offenbarte sich für die HC-gesunden Probanden hier indirekt und erst unter erschwerten Abrufbedingungen. Solche Kontrollprobanden, welche im Schlaf eine besonders hohe Spindeldichte hatten, offenbarten jedoch eine gute Leistung im Reversal Learning (R4). Leistungsverbesserungen im Abruf haben sich in der Literatur auf diese Weise als Folge eines vermehrten nächtlichen hippocampalen Replays gezeigt, welches nachweislich durch SWR und andere detektierbare o. g. Oszillationsmuster begleitet wird (Dupret et al. 2010).

Für HC-gesunde Menschen lässt sich daher schlussfolgern, dass eine hohe Spindeldichte mit einer guten Konsolidierung einhergeht, die in einem vermehrten hippocampalen Replay und einem intakten HC-NK-Dialog begründet ist.

6.5 Fragestellung 5 - Zeigen die Patienten mit einer HC-Schädigung eine Störung des Umlernens?

Die Fähigkeit des Umlernens wurde mittels einer sog. Reversal Learning- Aufgabe in der Bedingung R4 getestet. Die Probanden mussten die neue Ziellokation als in einem neuen Zielquadranten liegend erkennen und erlernen. Es wurde die Veränderung zwischen R3 und R4 bzgl. der relativen Verweildauer für den neuen Zielquadranten untersucht. Die relative Verweildauer zeigte sich bei der gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht, nicht jedoch bei den Patienten. Teilnehmer ohne einen HC-Schaden waren somit in der Lage, den neuen Zielquadranten gezielt aufzusuchen. Sie demonstrierten damit im Gegensatz zu den HC-geschädigten Patienten: 1. ein Erkennen der veränderten Testbedingungen und 2. die Fähigkeit zum Umlernen, d. h. die flexiblere Anpassung ihres Verhaltens an die veränderten spatialen Bedingungen.

Es ist bekannt, dass beim Reversal Learning Umgebungshinweise ihren eindeutigen Informationsgehalt für die Probanden verlieren. Dadurch entstehen Widersprüche zwischen der Zielposition und den Raumhinweisen. Im Tiermodell an Ratten sah man, dass HC-gesunde Ratten mit dieser spatialen Ambiguität flexibler, d. h. besser und schneller umgehen können (Morellini et al. 2010). Dies wird in der HC-abhängigen Fähigkeit zur Pfadintegration und somit zur Koppelnavigation (engl.: dead reckoning) begründet (Whishaw 1998; Morellini et al. 2010). HC-gesunde Teilnehmer konnten im Gegensatz zu den LGI1-LE-Patienten die äußeren Hinweisreize in ihrer Bedeutung für sich und ihre Route gleichzeitig anpassen. Umgebungsveränderungen müssen dazu in spatiale Repräsentationen integriert werden.

Bei einer Rotation der Landmarken wie im Reversal Learning geschieht dies durch eine Rotation der Place Fields (Muller und Kubie 1987). Es wird angenommen, dass es im Rahmen des Reversal Learnings infolgedessen zu einer Rekonsolidierung des vorbestehenden Engramms kommt (Rossato 2006). Die fokale Schädigung einer Place Field generierenden Region wie dem GD lässt hier ein unzureichendes Remapping vermuten. Veränderungen der Hinweissignale und des episodischen Kontextes wurden unter der R3-Bedingung unzureichend abgebildet und führten somit zu schlechten Leistungen unter der R4-Bedingung. Vereinbar mit bisherigen Ergebnissen (Morellini et al. 2010, Vilà-Balló et al. 2017) konnte im Rahmen dieser Arbeit demonstriert werden, dass die Intaktheit gerade dieser Subregion essentiell für die Anforderungen eines Reversal Learnings ist.

Dass der HC einen Einfluss auf das Reversal Learning besitzen könnte, wurde auf der Basis von Tierstudien lange vermutet. Eine hippocampale Schädigung äußerte sich z. B. in Versuchen mit Affen in einem gestörten Reversal Learning (Murray et al. 1998, Bussey et al. 2002, Browning et al. 2006, Vilà-Balló et al. 2017). Vorhersagestrategien zum Gebrauch von Reversal Learning hängen von der korrekten Identifizierung verschiedener zeitlicher Kontexte ab. Am Menschenmodell (Epilepsie-Patienten mit einer hippocampalen Sklerose) konnte beobachtet werden, dass der HC zur Einsicht der inneren Struktur einer Reversal Learning-Aufgabenstellung maßgeblich beiträgt (Vilà-Balló et al. 2017). Havekes et al. konnten weiter nachweisen, dass die Anpassung an Veränderungen in bekannter Umgebung mit einer erhöhten Calcineurin-Aktivität einhergeht. Letztere ließ sich selektiv für die Subregionen CA1 und CA3 nachweisen, was auf eine besondere Rolle dieser im Reversal Learning hindeutet (Havekes et al. 2006). Wang und Diana konnten in Ihrer Arbeit 2016 schließlich belegen, dass CA1 hierbei temporale Inhalte im Gegensatz zu CA3 abbildet und auf diese Weise spatiale Inhalte um einen zeitlichen Kontext bereichert (Wang und Diana 2016).

Diese Fähigkeit, den spatiotemporalen Kontext der Testbedingung zu erfassen, ermöglichte es den gesunden Probanden, schnell auf die rotierte Zielposition zu reagieren. Im Gegensatz dazu können die HC-geschädigten Patienten nicht in demselben Maße ihr Verhalten anpassen, da ihr Lernen vorwiegend assoziativ geprägt ist. Somit wird das bereits angewandte Navigationsverhalten nicht inhibiert und auch unter der Reversal Learning-Bedingung erneut angewandt. Mit der Fähigkeit, sowohl spatiale als auch temporale Informationen zu verarbeiten, kann das Navigationsverhalten an die jeweilige Situation zielgerichtet angepasst werden (Vilà-Balló et al. 2017). Hippocampale Schäden können somit die Antizipation eines Reversals mindern. Das Verhalten wird somit nicht adaptiert und bleibt inflexibel.

6.6 Fragestellung 6 - In welchem Ausmaß lassen sich strukturelle Läsionen hippocampaler Subfelder (MRT-Subfeldvolumetrie) der LGI1-assozierten LE in einen korrelativen Zusammenhang mit der Navigationsleistung bringen?

Die gemittelten Volumina des HC und seiner Subregionen (Subiculum, CA1, CA2/3, GD) wurden in Korrelation zu den Verhaltensmaßen der Abrufphasen und der Lernphasen gesetzt. Es zeigte sich, dass das Gesamt-HC-Volumen und insbesondere die Volumina des Subiculums und der CA1-Region mit einem besseren und genaueren Ortslernen (Zielquadrant- und Zielkreisverweildauer in R3) bei den HC-gesunden Probanden korreliert sind. Dieser Zusammenhang mit der Zielquadrantenverweildauer in R3 stellte sich für die HC-geschädigten Patienten hingegen nicht dar. Das erfolgreiche Ortslernen der gesunden Probanden wird durch die strukturelle Intaktheit der Ortszellen (sog. Place Cells) ermöglicht. Als solche agieren die spezifischen Pyramidalzellen des Cornu Ammonis und die Körnerzellen des GD. Sie repräsentieren Ortsfelder (sog. Place Fields) und enkodieren damit spezifische

Umgebungen (Wills et al. 2005; O'Keefe und Dostrovsky 1971; O'Keefe und Nadel 1978). Es ist bekannt, dass die neuronale Grundlage der Raumnavigation ein großes Netzwerk kortikaler Strukturen umfasst (Auger und Maguire 2013; Maguire 1998; Ekstrom et al. 2003). Im Tierversuch erkannte man, dass hippocampale Ortszellen und entorhinale Gridzellen von essentieller Bedeutung sind. Diese Zellen demonstrierten charakteristische Erregungsmuster, wenn das Tier sich in einer bekannten Umgebung befand (O'Keefe und Nadel 1978; Muller und Kubie 1987; Wilson und McNaughton 1993; Hafting et al. 2005). Dabei benutzen die Tiere sowohl Pattern-Separation, als auch Pattern-Completion-Prozesse (Bird und Burgess 2008). Objekte und Landmarken wurden in vektoraler Relation zueinander definiert und neue Rauminformationen in solche „Karten“ integriert, was allozentrische Raumnavigation ermöglichte. Im Falle einer unspezifischen hippocampalen Schädigung zeigte sich eine gestörte allozentrische Navigation. Die Orientierung anhand distaler Landmarken war dadurch eingeschränkt, während die Navigation anhand proximaler Hinweisreize davon unbeeinträchtigt blieb (Goodrich-Hunsaker et al. 2010). Die Frage nach der Bedeutung der hippocampalen Subfelder für das Zustandekommen allozentrischer Navigation ist jedoch bis dato in der Literatur noch nicht hinreichend beantwortet worden.

Entsprechend dem histologischen Aufbau lassen sich im HC v. a. im vorderen, d. h. ventralen Abschnitt, größere Place Fields als dorsal finden (Kjelstrup et al. 2008). Der hippocampale Schaltkreis ist unidirektional aufgebaut. Rhinenzephale und neokortikale modulierte sensorische Informationen gelangen in den EC. Von dort werden sie als Afferenzen entlang des Tractus Perforans an die Korbzellen des GD gesendet (1. Synapse). Die dortigen Körnerzellen stehen mit ihren Axonen, den sog. Moosfasern, in synaptischer Verbindung zu den apikalen Dendriten der Pyramidalzellen der CA3-Region (2. Synapse). Via der Schaffer-Kollateralen gelangt der Informationsfluss zu den CA1-Pyramidalneuronen (3. Synapse), welche direkt bzw. indirekt über das Subiculum in einer Verbindung zum EC stehen und den Schaltkreis schließen (Knierim 2015). Der GD bildet somit das wichtigste afferente System, während das Subiculum das wichtigste efferente System im hippocampalen Informationsfluss darstellt (Trepel 2012).

Man kann daher vermuten, dass die Schädigung in CA3 und DG zu einer gestörten Prozessierung führt. Vermittelte Inhalte kommen dadurch in der Region CA1 nicht mehr adäquat an, was die defizitäre Navigationsleistung erklärt. Die strukturelle Intaktheit der Verknüpfung des GD und CA3 wurde im Tiermodell als essentiell für ein flexibles und adaptierbares Enkodieren von Ortsgedächtnisinhalten bestätigt (Jerman 2006). Inwiefern dieser Zusammenhang auch für Menschen gültig ist, blieb bis dato jedoch unbeantwortet.

Die Patientenkohorte der vorliegenden Studie zeigte, dass von der LGI1-assoziierten Schädigung im Besonderen der GD betroffen ist. Ein atrophierter GD als strukturelles Korrelat einer mangelnden Differenzierungsfähigkeit von Hinweisreizen wurde für diese

Patientenkohorte auch im Rahmen des Objektlernens bereits nachgewiesen (Hanert et al. 2019a). Die Volumina des GD, des CA und des Subiculums zeigten sich für die Patienten im Vergleich mit den gesunden Probanden signifikant kleiner. Interessanterweise waren solche Patienten mit relativ großen Volumen des HC und der Regionen CA1, CA3 und des GD in ihrer Ortslern-Leistung gegenüber dem Löschen von Hinweisreizen (R2) stabiler als andere Patienten. Sie schienen durch die Testanforderungen weniger in Ihrer Navigationsleistung gestört als die anderen Patienten. Dies demonstriert sich an der tendenziellen Verbesserung bezogen auf ihre Baseline-Leistung (R1). Hier kann eine gestörte Vernetzung der GD-CA3-Regionen als ursächlich für diese scheinbar gute Leistung der Patienten vermutet werden. Brun et al. konnten im Tiermodell an Nagern zeigen, dass die Region CA1 mit direkten Afferenzen aus dem EC ausreicht, um eine spatiale Lokalisation zu erlernen und in unveränderter Umgebung wiederzuerkennen. Die indirekten CA1-Afferenzen aus dem EC, (d. h. via DG-CA3) werden – zumindest bei Nagetieren – als notwendig für den Abruf adäquater spatialer Inhalte unter veränderter Umgebung angesehen (Brun et al. 2002; 2008; Nakazawa et al. 2003). Da ein Erlernen spatialer Inhalte für die LGI1-Patienten möglich war, lässt sich eine intakte Verknüpfung des EC zu CA1 schlussfolgern.

Der schnelle Abruf einer für die Aufgabenstellung zielführenden spatialen Karte scheint den Patienten in der R2-Bedingung möglich. CA3 mit seinen rekurrenten, autoassoziativen Kollateralen ist insbesondere für den schnellen Abruf spatialer Karten notwendig (Steffenach et al. 2002). Man kann somit ebenfalls von einer intakten CA3-CA1-Verbindung ausgehen. In Bezug auf spatiale Inhalte ist dies von besonderer Bedeutung. Rauminformationen werden nicht unnötig separiert, sondern sollten sich in CA3 zu mentalen Karten zusammenfügen, da dieses die Orientierung in vertrauter Umgebung erleichtert (Neher et al. 2015).

Dass dem GD bei der Akquisition neuer spatialer Informationen eine besondere Rolle zukommt, ließ ein Experiment von Bye und McDonald vermuten. NMDA-Rezeptor-abhängige ARC-Protein-Expression als ein Trainingseffekt in neuen Umgebungen konnte im GD lokalisiert werden (Bye und McDonald 2019). Infolge einer Veränderung der Umgebung (Cue Deletion) rechnet man mit einer begleitenden Veränderung der Place Fields (sog. Remapping) (Colgin et al. 2008). Gemäß unserem Versuchsaufbau wird das Erkennen der Umgebungsveränderung (R2) mit einer Veränderung der Place Fields im HC verknüpft und als verschieden enkodiert. Damit CA3 effektiv auf Umgebungsveränderungen reagieren kann, ist eine Vorprozessierung multipler Eingangssignale nötig. Diese umfasst eine Orthogonalisierung der Eingangs-Signale, welche durch GD-assoziierte Pattern-Separation vermittelt wird (Knierim und Neunuebel 2016). Konsekutiv wird an CA3 dieses veränderte Enkodierungsmuster gesandt. Die bereits bestehende spatiale Karte in CA3 wird somit nicht allein abgerufen. Es kommt zu einer Interferenz im Abruf dieser Karten. Einerseits bedingt dies eine zusätzliche Prozesslast. Andererseits ermöglicht diese funktionelle Interferenz aber auch,

dass die bestehenden spatialen Karten modulierbar und somit adaptierbar bleiben. Neue und bereits bestehende spatiale Inhalte werden auf diese Weise im GD- und CA3-Netzwerk miteinander in Verbindung und Konkurrenz gesetzt (Kyle et al. 2015).

Man kann in R2 annehmen, dass bei HC-gesunden Menschen der schnelle Abruf von spatialen Inhalten in einer Balance zu Neu-Enkodierungsprozessen steht. Letztere werden durch die vom GD ausgehenden und Pattern-Separation vermittelnden Moosfaserafferrenzen getragen (Treves und Rolls 1994; Yassa und Reagh 2013; Kyle et al. 2015). Damit lässt sich die Verschlechterung in den Verhaltensmaßen der gesunden Kontrollprobanden unter der R2-Bedingung somit als physiologische Antwort für diese Prozesslast interpretieren.

Erfolgt kein bzw. nur ein partielles Remapping der Ortszellen, wie man es im Falle einer GD-Schädigung erwartet, sieht man an den Patienten, dass der Bezug zu der allozentrischen Referenz-Karte in R1 weiter aufrechterhalten bleibt. Man kann daher vermuten, dass die LGI1-assoziierte GD-Schädigung zu einer synaptischen Gewichtung des Netzwerkes zu Gunsten von CA3 führt. Das macht das Netzwerk unflexibler und weniger adaptierbar für Veränderungen der Umgebung. Die überraschend „gute“ Leistung der Patienten bei Konfrontation mit der Bedingung R2 ist im Zusammenhang mit einer mangelnden Adaptionsfähigkeit der allozentrischen Navigationsmechanismen zu erklären. Würde man in zukünftigen Experimenten die R2-Bedingung wiederholt abfragen, wäre für die gesunde Kontrollgruppe eine signifikante Leistungsverbesserung wahrscheinlich. Da es zu keinem Remapping mehr käme, würde die oben dargestellte GD vermittelte Prozessierung der spatialen Inhalte weniger ins Gewicht fallen. Eine Interferenz im Netzwerk wäre gemindert. Die Kontrollprobanden würden nun schneller auf die spatialen Repräsentation in CA3 zugreifen können.

Dass ein erfolgreich absolviertes Ortslernverhalten auch in enger Korrelation zu CA1 und dem Subiculum steht, ist nicht überraschend. CA1 und Subiculum arbeiten nämlich als Dekodierungsnetzwerke für die in CA3 gespeicherten spatialen Informationen und können als Output des hippocampalen Feed-Forward-Netzwerkes angesehen werden (Knierim und Neunuebel 2016). Bartsch et. al konnten anhand von Patienten mit einer selektiven fokalen CA1-Schädigung i. R. der TGA nachweisen, dass gerade dieser funktionalen Endstrecke dabei eine essentielle Bedeutung bei der Bildung allozentrisch-referierter Raumgedächtnisinhalte im hippocampalen Netzwerk zuzusprechen ist (Bartsch et al. 2010). Studien an Nagern zeigten, dass sich die spatiale Kodierung von CA1 und CA3 unterscheidet, wenn es zu Veränderungen in der Umgebung eines Water-Mazes kommt (Dimsdale-Zucker et al. 2018; Lee et al. 2004; Roth et al. 2012; Gusev 2005). Lee et al. konnten belegen, dass CA3 wichtig für die schnelle Repräsentation neuer spatiotemporaler Sequenzen ist, wohingegen CA1 das aktuell Erlebte mit bereits durch CA3 abgespeicherten Sequenzen vergleicht (Lee et al. 2004). In der Literatur wurde lange vermutet und diskutiert, dass der indirekte Weg vom EC zu CA1 via DG-CA3

einen Prozess vermittelt, der eine besondere Kontrollfunktion über die spatiole Repräsentation in CA1 ausführt (Dragoi und Buzsáki 2006; Remondes und Schuman 2002; Takahashi und Magee 2009; Brun et al. 2008). Auf Grundlage dieser Tierstudien wurde daher für den Menschen hypothetisiert, dass dieser Prozessweg Repräsentationen vertrauter Umgebungen in CA1 schafft und diese unter einem zeitlichen Aspekt als Episoden verknüpft (Dragoi und Buzsáki 2006).

Zusammenfassend konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass eine LGI1-assozierte Schädigung zu Veränderungen im hippocampalen Netzwerk führt, welche sich primär in der gestörten Integration spatialer Umgebungssignale in bestehende Repräsentationen äußert. Im Rahmen dieser Studie konnte erstmalig am Menschen nachgewiesen werden, dass das Erlernen und der Abruf spatialer Karten hierbei in gewissen Graden weiter möglich bleibt. Über das klassische Modell nach Marr (Marr 1971) hinausgehend zeigte sich, dass insbesondere die flexible Anpassung spatialer Repräsentationen an die Intaktheit des HC gebunden ist, wie dieses im Tiermodell (Ramos 2010) bereits vermutet wurde. Dem HC wird die Aufgabe zugesprochen, den spatialen Output des EC mit zusätzlichen Kontextinformationen zu bereichern und als Episode zu integrieren (Leutgeb et al. 2005a, 2005b). Zusammenfassend sieht man dies durch die charakteristischen Defizite in dem Ortslernverhalten der LGI1-LE-Patienten bestätigt. Man konnte damit erstmalig an einem menschlichen Läsionsmodell Hinweise für diese besondere Netzwerkfunktion für den GD und seine Verknüpfung mit der Region CA3 zeigen.

7 Limitationen dieser Studie

- Konkomitante REM-Schlafstörungen konnten nicht mit allerletzter Sicherheit ausgeschlossen werden, da keine-EMG Ableitung i. R. der PSG-Untersuchung erfolgte.
- Gewisse Limitationen bzgl. der PSG-EEG-Interpretationen sind aufgrund des z. T. höheren Alters der Patienten gegeben. Dem darf entgegengehalten werden, dass unsere Untersuchungsparameeter hierbei die durchschnittliche erkrankungstypische Alters- und Geschlechts-Verteilung widerspiegeln.
- Es gab keine zusätzliche Testung mit einer Wachphase, um den Effekt des Schlafes für die einzelnen Kohorten (gesund, krank) zu untersuchen. Dies wäre für weiterführende Fragestellungen interessant.
- Eine möglicherweise geringe statistische Power ist der Seltenheit der Erkrankung geschuldet. Im Vergleich mit anderen Studien ist diese hier jedoch relativ hoch, da es sich mit $n = 15$ um eine relativ große Kohortengröße handelt.

8 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle des HC bei der schlafabhängigen Konsolidierung HC-assoziierter Gedächtnisinhalte wie dem räumlichen Lernen und dem Ortslernen zu untersuchen. Die Rolle des HC wurde an einem besonderen humanen Läsionsmodell, d. h. an Patienten mit einer LGI1- (leucinreiches, inaktiviertes Gliom 1) assoziierten limbischen Enzephalitis untersucht, bei denen selektiv der HC und insbesondere die Subregionen des Gyrus Dentatus und der CA3-Region geschädigt gewesen sind. Dieses erlaubte die gezielte Untersuchung der Struktur-Funktionsbeziehung dieser Regionen.

Es wurden 15 Patienten zum Zeitpunkt von $3,53 \pm 0,65$ Jahren nach der Akutphase ihrer Erkrankung untersucht und mit einer gesunden Kontrollkohorte verglichen. Bei den Studienteilnehmern wurde die Raumgedächtnisfunktion anhand des Virtual-Morris-Water-Tests (VWM) und die Konsolidierung nach einer folgenden Nacht natürlichen Nachschlafes geprüft. Beide Gruppen wurden mittels einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie, einer cMRT-Bildgebung und einer Polysomnographie untersucht.

Der VWM wurde in eine abendliche Lernphase, eine Schlafphase und eine morgendliche Abrufphase gegliedert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten in der Lage waren, spatiale Inhalte des räumlichen Ortsgedächtnisses vor dem Schlaf zu erlernen. Die Ortsgedächtnisleistung der Patienten zeigte sich jedoch über den Schlaf hinweg als instabil. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass LGI1-Patienten dann ein besser konsolidiertes Ortslernen im Abruf demonstrierten, wenn sie im vorherigen Nachschlaf eine höhere Spindeldichte besaßen. Darüber hinaus zeigte sich in der Bildgebung eine Korrelation zwischen der Ortslern-Leistung und dem Volumen des Gyrus Dentatus und der CA3-Region. Weiterhin konnte eine gestörte Umlernfunktion räumlicher Informationen in der Post-Schlafbedingung korrelierend mit dem Volumen der CA3-Region nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie stellten fortbestehende kognitive Defizite als neurologische Residuen der limbischen Enzephalitis der Patienten dar. Ebenso zeigte die Volumetrie des HC kleinere Volumina des HC und der Subregionen (Subiculum, CA1, CA2/3, Gyrus Dentatus) für die Patientenkohorte.

Insgesamt konnte eine gestörte schlafabhängige Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte bei Patienten mit einer LGI1-assozierten LE gezeigt werden. Da sich die Schlafparameter und der Lerneffekt bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden, können die Ergebnisse als eine durch die Enzephalitis verursachte HC-Schädigung interpretiert werden, welche zu einer Beeinträchtigung hippocampaler Konsolidierungsmechanismen im Rahmen eines gestörten hippocampal-neokortikalen Dialogs führt.

9 Literaturverzeichnis

1. Adamantidis, Antoine R.; Gutierrez Herrera, Carolina; Gent, Thomas C. (2019): Oscillating circuitries in the sleeping brain. In: *Nature Reviews Neuroscience* 20 (12), S. 746–762. DOI: 10.1038/s41583-019-0223-4.
2. Aggleton, John P.; Sanderson, David J.; Pearce, John M. (2007): Structural learning and the hippocampus. In: *Hippocampus* 17 (9), S. 723–734. DOI: 10.1002/hipo.20323.
3. Almeida, L. de; Idiart, M.; Lisman, J. E. (2009): A Second Function of Gamma Frequency Oscillations. An E%-Max Winner-Take-All Mechanism Selects Which Cells Fire. In: *J. Neurosci.* 29 (23), S. 7497–7503. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6044-08.2009.
4. Amaral, D. G.; Witter, M. P. (1989): The three-dimensional organization of the hippocampal formation. A review of anatomical data. In: *Neuroscience* 31 (3), S. 571–591. DOI: 10.1016/0306-4522(89)90424-7.
5. Amaral, David G.; Scharfman, Helen E.; Lavenex, Pierre (2007): The dentate gyrus. Fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). In: Helen E. Scharfman (Hg.): *The Dentate Gyrus. A Comprehensive Guide to Structure, Function, and Clinical Implications*, Bd. 163. 1. Aufl. s.l.: Elsevier textbooks (Progress in Brain Research, 163), S. 3–790.
6. Ances, Beau M.; Vitaliani, Roberta; Taylor, Robert A.; Liebeskind, David S.; Voloschin, Alfredo; Houghton, David J. et al. (2005): Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies. MRI and PET correlates. In: *Brain : a journal of neurology* 128 (Pt 8), S. 1764–1777. DOI: 10.1093/brain/awh526.
7. Ariño, Helena; Armangué, Thais; Petit-Pedrol, Mar; Sabater, Lidia; Martinez-Hernandez, Eugenia; Hara, Makoto et al. (2016): Anti-LGI1-associated cognitive impairment. Presentation and long-term outcome. In: *Neurology* 87 (8), S. 759–765. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003009.
8. Auger, Stephen D.; Maguire, Eleanor A. (2013): Assessing the mechanism of response in the retrosplenial cortex of good and poor navigators. In: *Cortex* 49 (10), S. 2904–2913. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.08.002.
9. Bakker, Arnold; Kirwan, C. Brock; Miller, Michael; Stark, Craig E. L. (2008): Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. In: *Science (New York, N.Y.)* 319 (5870), S. 1640–1642. DOI: 10.1126/science.1152882.
10. Bartsch, T.; Schönfeld, R.; Müller, F. J.; Alfke, K.; Leplow, B.; Aldenhoff, J. et al. (2010): Focal Lesions of Human Hippocampal CA1 Neurons in Transient Global Amnesia Impair Place Memory. In: *Science* 328 (5984), S. 1412–1415. DOI: 10.1126/science.1188160.
11. Bartsch, T.; Wulff, P. (2015): The hippocampus in aging and disease. From plasticity to vulnerability. In: *Neuroscience* 309, S. 1–16. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.084.
12. Bartsch, Thorsten (2015): Störungen der Gedächtnisfunktion. Ein Überblick. Berlin: Springer (essentials). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-45481-7>.
13. Bartsch, Thorsten; Döhring, Juliane; Rohr, Axel; Jansen, Olav; Deuschl, Günther (2011): CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and autonoetic consciousness. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (42), S. 17562–17567. DOI: 10.1073/pnas.1110266108.
14. Bartsch, Thorsten; Falkai, Peter (Hg.) (2013): Gedächtnisstörungen. Diagnostik und Rehabilitation. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-36993-3>.
15. Bastiaansen, Anna E. M.; van Sonderen, Agnes; Titulaer, Maarten J. (2017): Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). In: *Current opinion in neurology* 30 (3), S. 302–309. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000444.
16. Benjamini, Yoav; Hochberg, Yosef (1995): Controlling the False Discovery Rate. A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. In: *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 57 (1), S. 289–300. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
17. Berger, H. (1933): Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. Sechste Mitteilung. In: *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 99, S. 555–574
18. Berger, R. J.; Phillips, N. H. (1995): Energy conservation and sleep. In: *Behavioural Brain Research* 69 (1-2), S. 65–73.

19. Berron, David; Schütze, Hartmut; Maass, Anne; Cardenas-Blanco, Arturo; Kuijf, Hugo J.; Kumaran, Dharshan; Düzel, Emrah (2016): Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36 (29), S. 7569–7579. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0518-16.2016.
20. Berry, Richard B.; Brooks, Rita; Gamaldo, Charlene; Harding, Susan M.; Lloyd, Robin M.; Quan, Stuart F. et al. (2017): AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 13 (5), S. 665–666. DOI: 10.5664/jcsm.6576.
21. Bicanski, Andrej; Burgess, Neil (2018): A neural-level model of spatial memory and imagery. In: *eLife* 7. DOI: 10.7554/eLife.33752.
22. Bieri, Kevin Wood; Bobbitt, Katelyn N.; Colgin, Laura Lee (2014): Slow and Fast Gamma Rhythms Coordinate Different Spatial Coding Modes in Hippocampal Place Cells. In: *Neuron* 82 (3), S. 670–681. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.03.013.
23. Bird, Chris M.; Burgess, Neil (2008): The hippocampus and memory. Insights from spatial processing. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (3), S. 182–194. DOI: 10.1038/nrn2335.
24. Blackman, R. B.; Tukey, J. W. (1958): The measurement of power spectra from the point of view of communications engineering — Part I. In: *Bell Syst. Tech. J.* 37 (1), S. 185–282. DOI: 10.1002/j.1538-7305.1958.tb03874.x.
25. Blattner, Margaret S.; Bruin, Gabriela S. de; Bucelli, Robert C.; Day, Gregory S. (2019): Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis. In: *Journal of neurology*. DOI: 10.1007/s00415-019-09230-2.
26. Bliss, T. V. P.; Collingridge, G. L. (1993): A synaptic model of memory. Long-term potentiation in the hippocampus. In: *Nature* 361 (6407), S. 31–39. DOI: 10.1038/361031a0.
27. Boillot, Morgane; Lee, Chun-Yao; Allene, Camille; Leguern, Eric; Baulac, Stéphanie; Rouach, Nathalie (2016): LGI1 acts presynaptically to regulate excitatory synaptic transmission during early postnatal development. In: *Scientific Reports* 6, S. 21769. DOI: 10.1038/srep21769.
28. Born, Jan; Rasch, Björn; Gais, Steffen (2006): Sleep to remember. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 12 (5), S. 410–424. DOI: 10.1177/1073858406292647.
29. Born, Jan; Wilhelm, Ines (2012): System consolidation of memory during sleep. In: *Psychological research* 76 (2), S. 192–203. DOI: 10.1007/s00426-011-0335-6.
30. Bornstein, Aaron M.; Daw, Nathaniel D.; Behrens, Tim (2013): Cortical and Hippocampal Correlates of Deliberation during Model-Based Decisions for Rewards in Humans. In: *PLoS Comput Biol* 9 (12), e1003387. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003387.
31. Brandt, Thomas; Schautzer, Franz; Hamilton, Derek A.; Brüning, Roland; Markowitsch, Hans J.; Kalla, Roger et al. (2005): Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. In: *Brain : a journal of neurology* 128 (Pt 11), S. 2732–2741. DOI: 10.1093/brain/awh617.
32. Brawn, Timothy P.; Nusbaum, Howard C.; Margoliash, Daniel (2018): Sleep-dependent reconsolidation after memory destabilization in starlings. In: *Nature Communications* 9 (1), S. 248. DOI: 10.1038/s41467-018-05518-5.
33. Brigman, Jonathan L. (2009): Effects of subchronic phencyclidine (PCP) treatment on social behaviors and operant discrimination and reversal learning in C57BL/6J mice. In: *Front. Behav. Neurosci.* 3. DOI: 10.3389/neuro.08.002.2009.
34. Browning, P. G.F.; Easton, A.; Gaffan, D. (2006): Frontal-Temporal Disconnection Abolishes Object Discrimination Learning Set in Macaque Monkeys. In: *Cerebral Cortex* 17 (4), S. 859–864. DOI: 10.1093/cercor/bhk039.
35. Brun, V. H. (2002): Place Cells and Place Recognition Maintained by Direct Entorhinal-Hippocampal Circuitry. In: *Science* 296 (5576), S. 2243–2246. DOI: 10.1126/science.1071089.
36. Brun, Vegard Heimly; Leutgeb, Stefan; Wu, Hui-Qiu; Schwarcz, Robert; Witter, Menno P.; Moser, Edvard I.; Moser, May-Britt (2008): Impaired Spatial Representation in CA1 after Lesion of Direct Input from Entorhinal Cortex. In: *Neuron* 57 (2), S. 290–302. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.11.034.
37. Buckley, C.; Oger, J.; Clover, L.; Tüzün, E.; Carpenter, K.; Jackson, M.; Vincent, A. (2001): Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. In: *Annals of neurology* 50 (1), S. 73–78.

38. Buckner, Randy L.; Head, Denise; Parker, Jamie; Fotenos, Anthony F.; Marcus, Daniel; Morris, John C.; Snyder, Abraham Z. (2004): A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization. Reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. In: *NeuroImage* 23 (2), S. 724–738. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.018.
39. Bussey, Timothy J.; Wise, Steven P.; Murray, Elisabeth A. (2002): Interaction of ventral and orbital prefrontal cortex with inferotemporal cortex in conditional visuomotor learning. In: *Behavioral neuroscience* 116 (4), S. 703–715. DOI: 10.1037/0735-7044.116.4.703.
40. Butter, Charles M. (1969): Perseveration in extinction and in discrimination reversal tasks following selective frontal ablations in *Macaca mulatta*. In: *Physiology & Behavior* 4 (2), S. 163–171. DOI: 10.1016/0031-9384(69)90075-4.
41. Buzsáki, G. (1996): The Hippocampo-Neocortical Dialogue. In: *Cerebral Cortex* 6 (2), S. 81–92. DOI: 10.1093/cercor/6.2.81.
42. Buzsáki, György (1986): Hippocampal sharp waves. Their origin and significance. In: *Brain research* 398 (2), S. 242–252. DOI: 10.1016/0006-8993(86)91483-6.
43. Buzsáki, György (2006): *Rhythms of the Brain*: Oxford University Press.
44. Bye, Cameron M.; McDonald, Robert J. (2019): A Specific Role of Hippocampal NMDA Receptors and Arc Protein in Rapid Encoding of Novel Environmental Representations and a More General Long-Term Consolidation Function. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 13, S. 8. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00008.
45. Carr, Margaret F.; Karlsson, Mattias P.; Frank, Loren M. (2012): Transient Slow Gamma Synchrony Underlies Hippocampal Memory Replay. In: *Neuron* 75 (4), S. 700–713. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.06.014.
46. Cash, Sydney S.; Halgren, Eric; Dehghani, Nima; Rossetti, Andrea O.; Thesen, Thomas; Wang, Chunmao et al. (2009): The human K-complex represents an isolated cortical down-state. In: *Science (New York, N.Y.)* 324 (5930), S. 1084–1087. DOI: 10.1126/science.1169626.
47. Chernova, O. B.; Somerville, R. P.; Cowell, J. K. (1998): A novel gene, *LGI1*, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. In: *Oncogene* 17 (22), S. 2873–2881. DOI: 10.1038/sj.onc.1202481.
48. Chrobak, James J.; Buzsáki, Gyorgy (1996): High-Frequency Oscillations in the Output Networks of the Hippocampal–Entorhinal Axis of the Freely Behaving Rat. In: *J. Neurosci.* 16 (9), S. 3056–3066. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-09-03056.1996.
49. Clark, Robert E.; Zola, Stuart M.; Squire, Larry R. (2000): Impaired Recognition Memory in Rats after Damage to the Hippocampus. In: *J. Neurosci.* 20 (23), S. 8853–8860. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-23-08853.2000.
50. Clemens, Z.; Fabó, D.; Halász, P. (2005): Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. In: *Neuroscience* 132 (2), S. 529–535. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.01.011.
51. Clemens, Z.; Mölle, M.; Eross, L.; Barsi, P.; Halasz, P.; Born, J. (2007): Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. In: *Brain* 130 (11), S. 2868–2878. DOI: 10.1093/brain/awm146.
52. Clemens, Zsófia; Fabó, Dániel; Halász, Péter (2006): Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. In: *Neuroscience Letters* 403 (1-2), S. 52–56. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.04.035.
53. Clemens, Zsófia; Mölle, Matthias; Erőss, Loránd; Jakus, Rita; Rásónyi, György; Halász, Péter; Born, Jan (2011): Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. In: *European Journal of Neuroscience* 33 (3), S. 511–520. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07505.x.
54. Colgin, Laura Lee (2016): Rhythms of the hippocampal network. In: *Nature Reviews Neuroscience* 17 (4), S. 239–249. DOI: 10.1038/nrn.2016.21.
55. Colgin, Laura Lee; Moser, Edvard I.; Moser, May-Britt (2008): Understanding memory through hippocampal remapping. In: *Trends in neurosciences* 31 (9), S. 469–477. DOI: 10.1016/j.tins.2008.06.008.
56. Cools, Roshan; Clark, Luke; Owen, Adrian M.; Robbins, Trevor W. (2002): Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. In: *J. Neurosci.* 22 (11), S. 4563–4567. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-11-04563.2002.

57. Cornelius, Jason R.; Pittock, Sean J.; McKeon, Andrew; Lennon, Vanda A.; Aston, Paula A.; Josephs, Keith A. et al. (2011): Sleep manifestations of voltage-gated potassium channel complex autoimmunity. In: *Archives of neurology* 68 (6), S. 733–738. DOI: 10.1001/archneurol.2011.106.
58. Corsellis, J. A.; Goldberg, G. J.; Norton, A. R. (1968): "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. In: *Brain : a journal of neurology* 91 (3), S. 481–496.
59. Costa, V. D.; Tran, V. L.; Turchi, J.; Averbeck, B. B. (2015): Reversal Learning and Dopamine. A Bayesian Perspective. In: *J. Neurosci.* 35 (6), S. 2407–2416. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1989-14.2015.
60. Csicsvari, Jozsef; Hirase, Hajime; Czurkó, András; Mamiya, Akira; Buzsáki, György (1999): Oscillatory Coupling of Hippocampal Pyramidal Cells and Interneurons in the Behaving Rat. In: *J. Neurosci.* 19 (1), S. 274–287. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-01-00274.1999.
61. Diekelmann, Susanne; Born, Jan (2010): The memory function of sleep. In: *Nature reviews. Neuroscience* 11 (2), S. 114–126. DOI: 10.1038/nrn2762.
62. Dimsdale-Zucker, Halle R.; Ritchey, Maureen; Ekstrom, Arne D.; Yonelinas, Andrew P.; Ranganath, Charan (2018): CA1 and CA3 differentially support spontaneous retrieval of episodic contexts within human hippocampal subfields. In: *Nature Communications* 9 (1), S. 693. DOI: 10.1038/s41467-017-02752-1.
63. Döhring, Juliane; Stoldt, Anne; Witt, Karsten; Schönfeld, Robby; Deuschl, Günther; Born, Jan; Bartsch, Thorsten (2017): Motor skill learning and offline-changes in TGA patients with acute hippocampal CA1 lesions. In: *Cortex* 89, S. 156–168. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.10.009.
64. Dragoi, George; Buzsáki, György (2006): Temporal Encoding of Place Sequences by Hippocampal Cell Assemblies. In: *Neuron* 50 (1), S. 145–157. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.02.023.
65. Driscoll, I. (2003): The Aging Hippocampus. Cognitive, Biochemical and Structural Findings. In: *Cerebral Cortex* 13 (12), S. 1344–1351. DOI: 10.1093/cercor/bhg081.
66. Driscoll, Ira; Hamilton, Derek A.; Yeo, Ronald A.; Brooks, William M.; Sutherland, Robert J. (2005): Virtual navigation in humans. The impact of age, sex, and hormones on place learning. In: *Hormones and behavior* 47 (3), S. 326–335. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2004.11.013.
67. Dubey, Divyanshu; Pittock, Sean J.; Kelly, Cecilia R.; McKeon, Andrew; Lopez-Chiriboga, Alfonso Sebastian; Lennon, Vanda A. et al. (2018): Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. In: *Annals of neurology* 83 (1), S. 166–177. DOI: 10.1002/ana.25131.
68. Dupret, David; O'Neill, Joseph; Pleydell-Bouverie, Barty; Csicsvari, Jozsef (2010): The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. In: *Nature neuroscience* 13 (8), S. 995–1002. DOI: 10.1038/nn.2599.
69. Ego-Stengel, Valérie; Wilson, Matthew A. (2009): Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. In: *Hippocampus* 193, NA-NA. DOI: 10.1002/hipo.20707.
70. Eichenbaum, H.; Stewart, C.; Morris, R. G. (1990): Hippocampal representation in place learning. In: *J. Neurosci.* 10 (11), S. 3531–3542. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.10-11-03531.1990.
71. Eichenbaum, Howard (2015): Time and space in the hippocampus. In: *Brain research* 1621, S. 345–354. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.069.
72. Eichenbaum, Howard (2000): A cortical–hippocampal system for declarative memory. In: *Nature Reviews Neuroscience* 1 (1), S. 41–50. DOI: 10.1038/35036213.
73. Ekstrom, Arne D.; Huffman, Derek J.; Starrett, Michael (2017): Interacting networks of brain regions underlie human spatial navigation. A review and novel synthesis of the literature. In: *Journal of neurophysiology* 118 (6), S. 3328–3344. DOI: 10.1152/jn.00531.2017.
74. Ekstrom, Arne D.; Kahana, Michael J.; Caplan, Jeremy B.; Fields, Tony A.; Isham, Eve A.; Newman, Ehren L.; Fried, Itzhak (2003): Cellular networks underlying human spatial navigation. In: *Nature* 425 (6954), S. 184–188. DOI: 10.1038/nature01964.
75. Eschenko, O.; Ramadan, W.; Mölle, M.; Born, J.; Sara, S. J. (2008): Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 15 (4), S. 222–228. DOI: 10.1101/lm.726008.
76. Feld, Gordon B.; Born, Jan (2017): Sculpting memory during sleep. Concurrent consolidation and forgetting. In: *Current opinion in neurobiology* 44, S. 20–27. DOI: 10.1016/j.conb.2017.02.012.
77. Fellows, L. K. (2003): Ventromedial frontal cortex mediates affective shifting in humans. Evidence from a reversal learning paradigm. In: *Brain* 126 (8), S. 1830–1837. DOI: 10.1093/brain/awg180.

78. Felten, David L.; O'Banion, M. Kerry; Maida, Mary Summo (2016): Autonomic-Hypothalamic-Limbic Systems. In: David L. Felten, M. Kerry O'Banion und Mary Summo Maida (Hg.): Netter's atlas of neuroscience. Unter Mitarbeit von Frank Henry Netter. Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier, S. 421–461.
79. Finger, Elizabeth C.; Marsh, Abigail A.; Mitchell, Derek G.; Reid, Marguerite E.; Sims, Courtney; Budhani, Salima et al. (2008): Abnormal Ventromedial Prefrontal Cortex Function in Children With Psychopathic Traits During Reversal Learning. In: *Arch Gen Psychiatry* 65 (5), S. 586. DOI: 10.1001/archpsyc.65.5.586.
80. Finke, Carsten; Prüss, Harald; Heine, Josephine; Reuter, Sigrid; Kopp, Ute A.; Wegner, Florian et al. (2017): Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies. In: *JAMA neurology* 74 (1), S. 50–59. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4226.
81. Fischl, Bruce; Salat, David H.; van der Kouwe, André J.W.; Makris, Nikos; Ségonne, Florent; Quinn, Brian T.; Dale, Anders M. (2004): Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. In: *NeuroImage* 23, S69–S84. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.016.
82. Frankland, Paul W.; Bontempi, Bruno (2005): The organization of recent and remote memories. In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (2), S. 119–130. DOI: 10.1038/nrn1607.
83. Fuentemilla, Lluís; Miró, Júlia; Ripollés, Pablo; Vilà-Balló, Adrià; Juncadella, Montserrat; Castañer, Sara et al. (2013): Hippocampus-Dependent Strengthening of Targeted Memories via Reactivation during Sleep in Humans. In: *Current Biology* 23 (18), S. 1769–1775. DOI: 10.1016/j.cub.2013.07.006.
84. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N et al (2010): Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Nat Acad Sci USA* 107(8):3799–3804
85. Gadoth, Avi; Pittock, Sean J.; Dubey, Divyanshu; McKeon, Andrew; Britton, Jeff W.; Schmeling, John E. et al. (2017): Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. In: *Annals of neurology* 82 (1), S. 79–92. DOI: 10.1002/ana.24979.
86. Gais, Steffen; Mölle, Matthias; Helms, Kay; Born, Jan (2002): Learning-Dependent Increases in Sleep Spindle Density. In: *J. Neurosci.* 22 (15), S. 6830–6834. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06830.2002.
87. Gao, Lehong; Liu, Aihua; Zhan, Shuqin; Wang, Li; Li, Liping; Le Guan et al. (2016): Clinical characterization of autoimmune LGI1 antibody limbic encephalitis. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 56, S. 165–169. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.12.041.
88. Gennaro, Luigi de; Ferrara, Michele (2003): Sleep spindles. An overview. In: *Sleep medicine reviews* 7 (5), S. 423–440.
89. Ghahremani, D. G.; Monterosso, J.; Jentsch, J. D.; Bilder, R. M.; Poldrack, R. A. (2010): Neural Components Underlying Behavioral Flexibility in Human Reversal Learning. In: *Cerebral Cortex* 20 (8), S. 1843–1852. DOI: 10.1093/cercor/bhp247.
90. Girardeau, Gabrielle; Benchenane, Karim; Wiener, Sidney I.; Buzsáki, György; Zugardo, Michaël B. (2009): Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. In: *Nat Neurosci* 12 (10), S. 1222–1223. DOI: 10.1038/nn.2384.
91. Girardeau, Gabrielle; Zugardo, Michaël (2011): Hippocampal ripples and memory consolidation. In: *Current opinion in neurobiology* 21 (3), S. 452–459. DOI: 10.1016/j.conb.2011.02.005.
92. Goodrich-Hunsaker, Naomi J.; Livingstone, Sharon A.; Skelton, Ronald W.; Hopkins, Ramona O. (2010): Spatial deficits in a virtual water maze in amnesic participants with hippocampal damage. In: *Hippocampus* 20 (4), S. 481–491. DOI: 10.1002/hipo.20651.
93. Graus, Francesc; Titulaer, Maarten J.; Balu, Ramani; Benseler, Susanne; Bien, Christian G.; Cellucci, Tania et al. (2016): A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. In: *The Lancet Neurology* 15 (4), S. 391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
94. Gresa-Arribas, Nuria; Titulaer, Maarten J.; Torrents, Abigaei; Aguilar, Esther; McCracken, Lindsey; Leypoldt, Frank et al. (2014): Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis. A retrospective study. In: *The Lancet Neurology* 13 (2), S. 167–177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
95. Gusev, P. A. (2005): Topography of Arc/Arg3.1 mRNA Expression in the Dorsal and Ventral Hippocampus Induced by Recent and Remote Spatial Memory Recall. Dissociation of CA3 and CA1 Activation. In: *J. Neurosci.* 25 (41), S. 9384–9397. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0832-05.2005.

96. Gutiérrez-Guzmán, B. E.; Hernández-Pérez, J.; González-Burgos, I.; Feria-Velásco, A.; Medina, R.; Guevara, M. Á. et al. (2011): Hippocampal serotonin depletion facilitates place learning concurrent with an increase in CA1 high frequency theta activity expression in the rat. In: *European Journal of Pharmacology* 652 (1-3), S. 73–81. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.11.014.
97. Hafting, Torkel; Fyhn, Marianne; Molden, Sturla; Moser, May-Britt; Moser, Edvard I. (2005): Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. In: *Nature* 436 (7052), S. 801–806. DOI: 10.1038/nature03721.
98. Hagler, Donald J.; Ulbert, István; Wittner, Lucia; Erőss, Loránd; Madsen, Joseph R.; Devinsky, Orrin et al. (2018): Heterogeneous Origins of Human Sleep Spindles in Different Cortical Layers. In: *J. Neurosci.* 38 (12), S. 3013–3025. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2241-17.2018.
99. Hampton, A. N.; Bossaerts, P.; O'Doherty, J. P. (2006): The Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Abstract State-Based Inference during Decision Making in Humans. In: *J. Neurosci.* 26 (32), S. 8360–8367. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1010-06.2006.
100. Hanert, Annika; Pedersen, Anya; Bartsch, Thorsten (2019b): Transient hippocampal CA1 lesions in humans impair pattern separation performance. In: *Hippocampus*. DOI: 10.1002/hipo.23073.
101. Hanert, Annika; Rave, Julius; Granert, Oliver; Ziegler, Martin; Pedersen, Anya; Born, Jan et al. (2019a): Hippocampal Dentate Gyrus Atrophy Predicts Pattern Separation Impairment in Patients with LGI1 Encephalitis. In: *Neuroscience* 400, S. 120–131. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.12.046.
102. Hanert, Annika; Weber, Frederik D.; Pedersen, Anya; Born, Jan; Bartsch, Thorsten (2017): Sleep in Humans Stabilizes Pattern Separation Performance. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (50), S. 12238–12246. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1189-17.2017.
103. Hasselmo, Michael E.; McGaughy, Jill (2004): High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. In: Laurent Descarries, Krešimir Krnjević und Mircea Steriade (Hg.): *Acetylcholine in the cerebral cortex. [International Symposium of the Centre de Recherche en Sciences Neurologiques (CRSN) "Acetylcholine in the Cerebral Cortex", held at the Université de Montréal, May 6 and 7, 2002]*, Bd. 145. 1. ed. Amsterdam: Elsevier (Progress in Brain Research, 145), S. 207–231.
104. Havekes, Robbert; Nijholt, Ingrid M.; Luiten, Paul G. M.; van der Zee, Eddy A. (2006): Differential involvement of hippocampal calcineurin during learning and reversal learning in a Y-maze task. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 13 (6), S. 753–759. DOI: 10.1101/lm.323606.
105. Heine, Rosa (1914): Über Wiedererkennen und rückwirkende Hemmung. In: *Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für Psychologie*, (68.).
106. Helfrich, Randolph F.; Mander, Bryce A.; Jagust, William J.; Knight, Robert T.; Walker, Matthew P. (2018): Old Brains Come Uncoupled in Sleep. Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. In: *Neuron* 97 (1), 221-230.e4. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.11.020.
107. Herranz-Pérez, Vicente; Olucha-Bordonau, Francisco Eliseo; Morante-Redolat, José Manuel; Pérez-Tur, Jordi (2010): Regional distribution of the leucine-rich glioma inactivated (LGI) gene family transcripts in the adult mouse brain. In: *Brain research* 1307, S. 177–194. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.10.013.
108. Hobson, J. Allan (2005): Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. In: *Nature* 437 (7063), S. 1254–1256. DOI: 10.1038/nature04283.
109. Hornak, J.; O'Doherty, J.; Bramham, J.; Rolls, E. T.; Morris, R. G.; Bullock, P. R.; Polkey, C. E. (2004): Reward-related Reversal Learning after Surgical Excisions in Orbito-frontal or Dorsolateral Prefrontal Cortex in Humans. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (3), S. 463–478. DOI: 10.1162/089892904322926791.
110. Howard, Marc W.; Kahana, Michael J. (2002): A Distributed Representation of Temporal Context. In: *Journal of Mathematical Psychology* 46 (3), S. 269–299. DOI: 10.1006/jmps.2001.1388.
111. Hsiao, Yi-Tse; Zheng, Chenguang; Colgin, Laura Lee (2016): Slow gamma rhythms in CA3 are entrained by slow gamma activity in the dentate gyrus. In: *Journal of neurophysiology* 116 (6), S. 2594–2603. DOI: 10.1152/jn.00499.2016.
112. Hsieh, Liang-Tien; Gruber, Matthias J.; Jenkins, Lucas J.; Ranganath, Charan (2014): Hippocampal Activity Patterns Carry Information about Objects in Temporal Context. In: *Neuron* 81 (5), S. 1165–1178. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.01.015.
113. Huber, Reto; Felice Ghilardi, M.; Massimini, Marcello; Tononi, Giulio (2004): Local sleep and learning. In: *Nature* 430 (6995), S. 78–81. DOI: 10.1038/nature02663.

114. Huggenberger, Stefan; Moser, Natasha; Schröder, Hannsjörg; Cozzi, Bruno; Granato, Alberto; Merighi, Adalberto (2019): *Neuroanatomie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
115. Huh, N.; Jo, S.; Kim, H.; Sul, J. H.; Jung, M. W. (2009): Model-based reinforcement learning under concurrent schedules of reinforcement in rodents. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 16 (5), S. 315–323. DOI: 10.1101/lm.1295509.
116. Huijbers, M. G.; Querol, L. A.; Niks, E. H.; Plomp, J. J.; van der Maarel, S. M.; Graus, F. et al. (2015): The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. In: *European journal of neurology* 22 (8), S. 1151–1161. DOI: 10.1111/ene.12758.
117. Iglesias, Juan Eugenio; Augustinack, Jean C.; Nguyen, Khoa; Player, Christopher M.; Player, Allison; Wright, Michelle et al. (2015): A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI. Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. In: *NeuroImage* 115, S. 117–137. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.042.
118. Inostroza, Marion; Born, Jan (2013): Sleep for preserving and transforming episodic memory. In: *Annual review of neuroscience* 36, S. 79–102. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170429.
119. Irani, Sarosh R.; Alexander, Sian; Waters, Patrick; Kleopa, Kleopas A.; Pettingill, Philippa; Zuliani, Luigi et al. (2010): Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. In: *Brain : a journal of neurology* 133 (9), S. 2734–2748. DOI: 10.1093/brain/awq213.
120. Irani, Sarosh R.; Michell, Andrew W.; Lang, Bethan; Pettingill, Philippa; Waters, Patrick; Johnson, Michael R. et al. (2011): Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. In: *Annals of neurology* 69 (5), S. 892–900. DOI: 10.1002/ana.22307.
121. Iranzo, Alex; Graus, Francesc; Clover, Linda; Morera, Jaume; Bruna, Jordi; Vilar, Carlos et al. (2006): Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. In: *Annals of neurology* 59 (1), S. 178–181. DOI: 10.1002/ana.20693.
122. Isomura, Yoshikazu; Sirota, Anton; Özen, Simal; Montgomery, Sean; Mizuseki, Kenji; Henze, Darrell A.; Buzsáki, György (2006): Integration and Segregation of Activity in Entorhinal-Hippocampal Subregions by Neocortical Slow Oscillations. In: *Neuron* 52 (5), S. 871–882. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.10.023.
123. Izquierdo, A.; Brigman, J. L.; Radke, A. K.; Rudebeck, P. H.; Holmes, A. (2017): The neural basis of reversal learning. An updated perspective. In: *Neuroscience* 345, S. 12–26. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.021.
124. Izquierdo, Alicia; Jentsch, J. David (2012): Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. In: *Psychopharmacology* 219 (2), S. 607–620. DOI: 10.1007/s00213-011-2579-7.
125. Jang, Anthony I.; Costa, Vincent D.; Rudebeck, Peter H.; Chudasama, Yogita; Murray, Elisabeth A.; Averbeck, Bruno B. (2015): The Role of Frontal Cortical and Medial-Temporal Lobe Brain Areas in Learning a Bayesian Prior Belief on Reversals. In: *J. Neurosci.* 35 (33), S. 11751–11760. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1594-15.2015.
126. Jerman, T. (2006): Disconnection analysis of CA3 and DG in mediating encoding but not retrieval in a spatial maze learning task. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 13 (4), S. 458–464. DOI: 10.1101/lm.246906.
127. Kalachikov, Sergey; Evgrafov, Oleg; Ross, Barbara; Winawer, Melodie; Barker-Cummings, Christie; Boneschi, Filippo Martinelli et al. (2002): Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. In: *Nat Genet* 30 (3), S. 335–341. DOI: 10.1038/ng832.
128. Kavanau, J.L (1997): Memory, sleep and the evolution of mechanisms of synaptic efficacy maintenance. In: *Neuroscience* 79 (1), S. 7–44. DOI: 10.1016/S0306-4522(96)00610-0.
129. Kavanau, J.Lee (2004): Sleep researchers need to bring Darwin on board. Elucidating functions of sleep via adaptedness and natural selection. In: *Medical Hypotheses* 62 (2), S. 161–165. DOI: 10.1016/S0306-9877(03)00279-2.
130. Kesner, Raymond P. (2013): A process analysis of the CA3 subregion of the hippocampus. In: *Frontiers in cellular neuroscience* 7, S. 78. DOI: 10.3389/fncel.2013.00078.
131. King, Charles; Henze, Darrell A.; Leinekugel, Xavier; Buzsáki, György (1999): Hebbian modification of a hippocampal population pattern in the rat. In: *The Journal of Physiology* 521 (1), S. 159–167. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.00159.x.

132. Kjelstrup, K. B.; Solstad, T.; Brun, V. H.; Hafting, T.; Leutgeb, S.; Witter, M. P. et al. (2008): Finite Scale of Spatial Representation in the Hippocampus. In: *Science* 321 (5885), S. 140–143. DOI: 10.1126/science.1157086.
133. Knierim, James J. (2015): The hippocampus. In: *Current biology : CB* 25 (23), R1116-21. DOI: 10.1016/j.cub.2015.10.049.
134. Knierim, James J.; Neunuebel, Joshua P. (2016): Tracking the flow of hippocampal computation. Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. In: *Neurobiology of learning and memory* 129, S. 38–49. DOI: 10.1016/j.nlm.2015.10.008.
135. Knutson, Kristen L.; Spiegel, Karine; Penev, Plamen; van Cauter, Eve (2007): The metabolic consequences of sleep deprivation. In: *Sleep medicine reviews* 11 (3), S. 163–178. DOI: 10.1016/j.smrv.2007.01.002.
136. Kobe, B.; Deisenhofer, J. (1995): A structural basis of the interactions between leucine-rich repeats and protein ligands. In: *Nature* 374 (6518), S. 183–186. DOI: 10.1038/374183a0.
137. Konkel, Alex (2009): Relational memory and the hippocampus. Representations and methods. In: *Front. Neurosci.* 3 (2), S. 166–174. DOI: 10.3389/neuro.01.023.2009.
138. Kringelbach, Morten L.; Rolls, Edmund T. (2003): Neural correlates of rapid reversal learning in a simple model of human social interaction. In: *NeuroImage* 20 (2), S. 1371–1383. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00393-8.
139. Kubicki, S.; Herrmann, W. M.; Höller, L.; Scheuler, W. (1982): Kritische Bemerkungen zu den Regeln von Rechtschaffen und Kales über die visuelle Auswertung von EEG-Schlafableitungen. In: *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete* 13 (2), S. 51–60.
140. Kubota, Don; Colgin, Laura Lee; Casale, Malcolm; Brucher, Fernando A.; Lynch, Gary (2003): Endogenous Waves in Hippocampal Slices. In: *Journal of neurophysiology* 89 (1), S. 81–89. DOI: 10.1152/jn.00542.2002.
141. Kyle, Colin T.; Stokes, Jared D.; Lieberman, Jennifer S.; Hassan, Abdul S.; Ekstrom, Arne D. (2015): Successful retrieval of competing spatial environments in humans involves hippocampal pattern separation mechanisms. In: *eLife* 4, S. 415. DOI: 10.7554/eLife.10499.
142. Lacy, Joyce W.; Yassa, Michael A.; Stark, Shauna M.; Muftuler, L. Tugan; Stark, Craig E. L. (2011): Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 18 (1), S. 15–18. DOI: 10.1101/lm.197111.
143. Lai, Meizan; Huijbers, Maartje G. M.; Lancaster, Eric; Graus, Francesc; Bataller, Luis; Balice-Gordon, Rita et al. (2010): Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels. A case series. In: *The Lancet Neurology* 9 (8), S. 776–785. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70137-X.
144. Lange, Tanja; Dimitrov, Stoyan; Born, Jan (2010): Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1193, S. 48–59. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x.
145. Latchoumane, Charles-Francois V.; Ngo, Hong-Viet V.; Born, Jan; Shin, Hee-Sup (2017): Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. In: *Neuron* 95 (2), 424-435.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.06.025.
146. Lee, Inah; Rao, Geeta; Knierim, James J. (2004): A Double Dissociation between Hippocampal Subfields. In: *Neuron* 42 (5), S. 803–815. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.05.010.
147. Leeson, Verity C.; Robbins, Trevor W.; Matheson, Elizabeth; Hutton, Samuel B.; Ron, María A.; Barnes, Thomas R.E.; Joyce, Eileen M. (2009): Discrimination Learning, Reversal, and Set-Shifting in First-Episode Schizophrenia. Stability Over Six Years and Specific Associations with Medication Type and Disorganization Syndrome. In: *Biological psychiatry* 66 (6), S. 586–593. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.05.016.
148. Leonardi, Emanuela; Andreazza, Simonetta; Vanin, Stefano; Busolin, Giorgia; Nobile, Carlo; Tosatto, Silvio C. E. (2011): A computational model of the LGI1 protein suggests a common binding site for ADAM proteins. In: *PloS one* 6 (3), e18142. DOI: 10.1371/journal.pone.0018142.
149. Leutgeb, S. (2005a): Independent Codes for Spatial and Episodic Memory in Hippocampal Neuronal Ensembles. In: *Science* 309 (5734), S. 619–623. DOI: 10.1126/science.1114037.

150. Leutgeb, Stefan; Leutgeb, Jill K. (2007): Pattern separation, pattern completion, and new neuronal codes within a continuous CA3 map. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 14 (11), S. 745–757. DOI: 10.1101/lm.703907.
151. Leutgeb, Stefan; Leutgeb, Jill K.; Moser, May-Britt; Moser, Edvard I. (2005b): Place cells, spatial maps and the population code for memory. In: *Current opinion in neurobiology* 15 (6), S. 738–746. DOI: 10.1016/j.conb.2005.10.002.
152. Lewis, Penelope A.; Durrant, Simon J. (2011): Overlapping memory replay during sleep builds cognitive schemata. In: *Trends in cognitive sciences* 15 (8), S. 343–351. DOI: 10.1016/j.tics.2011.06.004.
153. Leypoldt, Frank; Armangue, Thaís; Dalmau, Josep (2015): Autoimmune encephalopathies. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1338, S. 94–114. DOI: 10.1111/nyas.12553.
154. Leypoldt, Frank; Wandinger, Klaus-Peter; Bien, Christian G.; Dalmau, Josep (2013): Autoimmune Encephalitis. In: *European neurological review* 8 (1), S. 31–37. DOI: 10.17925/ENR.2013.08.01.31.
155. Liguori, R.; Vincent, A.; Clover, L.; Avoni, P.; Plazzi, G.; Cortelli, P. et al. (2001): Morvan's syndrome. Peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. In: *Brain : a journal of neurology* 124 (Pt 12), S. 2417–2426.
156. Linnoila, Jenny J.; Rosenfeld, Myrna R.; Dalmau, Josep (2014): Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis. In: *Seminars in neurology* 34 (4), S. 458–466. DOI: 10.1055/s-0034-1390394.
157. Lisman, John (2014): Gamma frequency feedback inhibition accounts for key aspects of orientation selectivity in V1. In: *Network: Computation in Neural Systems* 25 (1-2), S. 63–71. DOI: 10.3109/0954898X.2013.877611.
158. Llinás, R.; Ribary, U. (1993): Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (5), S. 2078–2081.
159. Lüthi, Anita (2014): Sleep Spindles. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 20 (3), S. 243–256. DOI: 10.1177/1073858413500854.
160. Maguire, E. A. (1998): Knowing Where and Getting There. A Human Navigation Network. In: *Science* 280 (5365), S. 921–924. DOI: 10.1126/science.280.5365.921.
161. Manns, Joseph R.; Zilli, Eric A.; Ong, Kimberly C.; Hasselmo, Michael E.; Eichenbaum, Howard (2007): Hippocampal CA1 spiking during encoding and retrieval. Relation to theta phase. In: *Neurobiology of learning and memory* 87 (1), S. 9–20. DOI: 10.1016/j.nlm.2006.05.007.
162. Markram, H. (1997): Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. In: *Science* 275 (5297), S. 213–215. DOI: 10.1126/science.275.5297.213.
163. Marr, D. (1971): Simple memory. A theory for archicortex. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 262 (841), S. 23–81. DOI: 10.1098/rstb.1971.0078.
164. Massimini, Marcello; Huber, Reto; Ferrarelli, Fabio; Hill, Sean; Tononi, Giulio (2004): The sleep slow oscillation as a traveling wave. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24 (31), S. 6862–6870. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004.
165. McClelland, James L.; McNaughton, Bruce L.; O'Reilly, Randall C. (1995): Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex. Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. In: *Psychological review* 102 (3), S. 419–457. DOI: 10.1037/0033-295X.102.3.419.
166. McCormick, David A.; Bal, Thierry (1997): SLEEP AND AROUSAL. Thalamocortical Mechanisms. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 20 (1), S. 185–215. DOI: 10.1146/annurev.neuro.20.1.185.
167. McNaughton, Bruce L.; Battaglia, Francesco P.; Jensen, Ole; Moser, Edvard I.; Moser, May-Britt (2006): Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. In: *Nature reviews. Neuroscience* 7 (8), S. 663–678. DOI: 10.1038/nrn1932.
168. Miller, Thomas D.; Chong, Trevor T-J; Aimola Davies, Anne M.; Ng, Tammy W. C.; Johnson, Michael R.; Irani, Sarosh R. et al. (2017): Focal CA3 hippocampal subfield atrophy following LGI1 VGKC-complex antibody limbic encephalitis. In: *Brain : a journal of neurology* 140 (5), S. 1212–1219. DOI: 10.1093/brain/awx070.
169. Moffat, Scott D.; Kennedy, Kristen M.; Rodrigue, Karen M.; Raz, Naftali (2007): Extrahippocampal contributions to age differences in human spatial navigation. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 17 (6), S. 1274–1282. DOI: 10.1093/cercor/bhl036.

170. Mölle, Matthias; Marshall, Lisa; Gais, Steffen; Born, Jan (2002): Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22 (24), S. 10941–10947.
171. Mölle, Matthias; Bergmann, Til O.; Marshall, Lisa; Born, Jan (2011): Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation. Disparate coalescence and engagement in memory processing. In: *Sleep* 34 (10), S. 1411–1421. DOI: 10.5665/SLEEP.1290.
172. Mölle, Matthias; Born, Jan (2011): Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. In: Slow brain oscillations of sleep, resting state and vigilance. Proceedings of the 26th International Summer School of Brain Research, held at the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands, 29 June-2 July, 2010, Bd. 193. Amsterdam: Elsevier (Progress in Brain Research, v. 193), S. 93–110.
173. Mölle, Matthias; Eschenko, Oxana; Gais, Steffen; Sara, Susan J.; Born, Jan (2009): The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. In: *European Journal of Neuroscience* 29 (5), S. 1071–1081. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2009.06654.x.
174. Mölle, Matthias; Yeshenko, Oxana; Marshall, Lisa; Sara, Susan J.; Born, Jan (2006): Hippocampal Sharp Wave-Ripples Linked to Slow Oscillations in Rat Slow-Wave Sleep. In: *Journal of neurophysiology* 96 (1), S. 62–70. DOI: 10.1152/jn.00014.2006.
175. Morellini, Fabio; Sivukhina, Elena; Stoenica, Luminita; Oulianova, Elena; Bukalo, Olena; Jakovcevski, Igor et al. (2010): Improved Reversal Learning and Working Memory and Enhanced Reactivity to Novelty in Mice with Enhanced GABAergic Innervation in the Dentate Gyrus. In: *Cerebral Cortex* 20 (11), S. 2712–2727. DOI: 10.1093/cercor/bhq017.
176. Morris, R. G. M.; Garrud, P.; Rawlins, J. N. P.; O'Keefe, J. (1982): Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. In: *Nature* 297 (5868), S. 681–683. DOI: 10.1038/297681a0.
177. Morris, Richard (1984): Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. In: *Journal of Neuroscience Methods* 11 (1), S. 47–60. DOI: 10.1016/0165-0270(84)90007-4.
178. Moser, E.; Moser, M. B.; Andersen, P. (1993): Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. In: *J. Neurosci.* 13 (9), S. 3916–3925. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.13-09-03916.1993.
179. Muller, R. U.; Kubie, J. L. (1987): The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. In: *J. Neurosci.* 7 (7), S. 1951–1968. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.07-07-01951.1987.
180. Muller, Robert (1996): A Quarter of a Century of Place Cells. In: *Neuron* 17 (5), S. 813–822. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80214-7.
181. Murray, Elisabeth A.; Baxter, Mark G.; Gaffan, David (1998): Monkeys with rhinal cortex damage or neurotoxic hippocampal lesions are impaired on spatial scene learning and object reversals. In: *Behavioral neuroscience* 112 (6), S. 1291–1303. DOI: 10.1037/0735-7044.112.6.1291.
182. Nagahama, Y.; Okada, T.; Katsumi, Y.; Hayashi, T.; Yamauchi, H.; Oyanagi, C. et al. (2001): Dissociable Mechanisms of Attentional Control within the Human Prefrontal Cortex. In: *Cerebral Cortex* 11 (1), S. 85–92. DOI: 10.1093/cercor/11.1.85.
183. Nakazawa, Kazu; Sun, Linus D.; Quirk, Michael C.; Rondi-Reig, Laure; Wilson, Matthew A.; Tonegawa, Susumu (2003): Hippocampal CA3 NMDA Receptors Are Crucial for Memory Acquisition of One-Time Experience. In: *Neuron* 38 (2), S. 305–315. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00165-X.
184. Neher, Torsten; Cheng, Sen; Wiskott, Laurenz (2015): Memory storage fidelity in the hippocampal circuit. The role of subregions and input statistics. In: *PLoS computational biology* 11 (5), e1004250. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004250.
185. Neunuebel, Joshua P.; Knierim, James J. (2014): CA3 retrieves coherent representations from degraded input. Direct evidence for CA3 pattern completion and dentate gyrus pattern separation. In: *Neuron* 81 (2), S. 416–427. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.11.017.
186. Ngo, Hong-Viet V.; Martinetz, Thomas; Born, Jan; Mölle, Matthias (2013): Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. In: *Neuron* 78 (3), S. 545–553. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.006.
187. Ohkawa, Toshika; Fukata, Yuko; Yamasaki, Miwako; Miyazaki, Taisuke; Yokoi, Norihiro; Takashima, Hiroshi et al. (2013): Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. In: *The Journal of neuroscience : the official*

- journal of the Society for Neuroscience* 33 (46), S. 18161–18174. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013.
188. O'Keefe, J.; Dostrovsky, J. (1971): The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. In: *Brain research* 34 (1), S. 171–175. DOI: 10.1016/0006-8993(71)90358-1.
 189. O'Keefe, John; Nadel, Lynn (1978): The hippocampus as a cognitive map. Oxford, New York: Clarendon Press; Oxford University Press.
 190. O'Keefe, John; Nadel, Lynn; Keightley, Simon; Kill, David (1975): Fornix lesions selectively abolish place learning in the rat. In: *Experimental Neurology* 48 (1), S. 152–166. DOI: 10.1016/0014-4886(75)90230-7.
 191. O'Reilly, R. C.; McClelland, J. L. (1994): Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall. Avoiding a trade-off. In: *Hippocampus* 4 (6), S. 661–682. DOI: 10.1002/hipo.450040605.
 192. Oswald, I. (1980): Sleep as restorative process. Human clues. In: *Progress in brain research* 53, S. 279–288.
 193. Patel, Jagdish; Schomburg, Erik W.; Berényi, Antal; Fujisawa, Shigeyoshi; Buzsáki, György (2013): Local Generation and Propagation of Ripples along the Septotemporal Axis of the Hippocampus. In: *J. Neurosci.* 33 (43), S. 17029–17041. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2036-13.2013.
 194. Peplow, M. (2013): Structure. The anatomy of sleep. In: *Nature* 497 (7450), S2-3. DOI: 10.1038/497S2a.
 195. Peter-Derex, Laure; Devic, Perrine; Rogemond, Véronique; Rheims, Sylvain; Mauguière, François; Honnorat, Jérôme (2012): Full recovery of agrypnia associated with anti-LGI1 antibodies encephalitis under immunomodulatory treatment. A case report with sequential polysomnographic assessment. In: *Sleep medicine* 13 (5), S. 554–556. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.01.002.
 196. Peyrache, A.; Battaglia, F. P.; Destexhe, A. (2011): Inhibition recruitment in prefrontal cortex during sleep spindles and gating of hippocampal inputs. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (41), S. 17207–17212. DOI: 10.1073/pnas.1103612108.
 197. Piber, Dominique; Nowacki, Jan; Mueller, Sven C.; Wingenfeld, Katja; Otte, Christian (2018): Sex effects on spatial learning but not on spatial memory retrieval in healthy young adults. In: *Behavioural Brain Research* 336, S. 44–50. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.08.034.
 198. Piepoli, Tiziana; Jakupoglu, Cemile; Gu, Wenli; Lualdi, Elena; Suarez-Merino, Blanca; Poliani, Pietro L. et al. (2006): Expression studies in gliomas and glial cells do not support a tumor suppressor role for LGI1. In: *Neuro-oncology* 8 (2), S. 96–108. DOI: 10.1215/15228517-2005-006.
 199. Ramadan, Wiâm; Eschenko, Oxana; Sara, Susan J.; Dickson, Clayton T. (2009): Hippocampal Sharp Wave/Ripples during Sleep for Consolidation of Associative Memory. In: *PloS one* 4 (8), e6697. DOI: 10.1371/journal.pone.0006697.
 200. Ramos, Juan M.J. (2010): Preserved learning about allocentric cues but impaired flexible memory expression in rats with hippocampal lesions. In: *Neurobiology of learning and memory* 93 (4), S. 506–514. DOI: 10.1016/j.nlm.2010.01.008.
 201. Rappelsberger, Peter; Milnik, Volker (2008): Das Schlaf-EEG. In: *Das Neurophysiologie-Labor* 29 (4), S. 165–188. DOI: 10.1016/j.neulab.2008.04.001.
 202. Rasch, Björn; Born, Jan (2013): About Sleep's Role in Memory. In: *Physiological Reviews* 93 (2), S. 681–766. DOI: 10.1152/physrev.00032.2012.
 203. Rechtschaffen, A.; Bergmann, B. M.; Everson, C. A.; Kushida, C. A.; Gilliland, M. A. (1989): Sleep deprivation in the rat. X. Integration and discussion of the findings. In: *Sleep* 12 (1), S. 68–87.
 204. Rechtschaffen, Allan; Kales, Anthony (1968): A Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, Md.: U.S. Dep. of Health Education and Welfare Publ. Health Service National Inst. of Health National Inst. of Neurolog. Diseases and Blindness Neurological Information Network (National Institutes of Health Publication, 204).
 205. Remijnse, Peter L.; Nielen, Marjan M. A.; van Balkom, Anton J. L. M.; Cath, Daniëlle C.; van Oppen, Patricia; Uylings, Harry B. M.; Veltman, Dick J. (2006): Reduced Orbitofrontal-Striatal Activity on a Reversal Learning Task in Obsessive-Compulsive Disorder. In: *Arch Gen Psychiatry* 63 (11), S. 1225. DOI: 10.1001/archpsyc.63.11.1225.
 206. Remijnse, Peter L.; Nielen, Marjan M. A.; Veltman, Dick J.; Uylings, Harry B. M. (2005): Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline. An event-related fMRI study. In: *NeuroImage* 26 (2), S. 609–618. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.009.

207. Remondes, Miguel; Schuman, Erin M. (2002): Direct cortical input modulates plasticity and spiking in CA1 pyramidal neurons. In: *Nature* 416 (6882), S. 736–740. DOI: 10.1038/416736a.
208. Riedner, Brady A.; Vyazovskiy, Vladyslav V.; Huber, Reto; Massimini, Marcello; Esser, Steve; Murphy, Michael; Tononi, Giulio (2007): Sleep homeostasis and cortical synchronization. III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. In: *Sleep* 30 (12), S. 1643–1657.
209. Rogers, R. D.; Andrews, T. C.; Grasby, P. M.; Brooks, D. J.; Robbins, T. W. (2000): Contrasting Cortical and Subcortical Activations Produced by Attentional-Set Shifting and Reversal Learning in Humans. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (1), S. 142–162. DOI: 10.1162/089892900561931.
210. Rolls, E. T.; Hornak, J.; Wade, D.; McGrath, J. (1994): Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 (12), S. 1518–1524. DOI: 10.1136/jnnp.57.12.1518.
211. Rosanova, Mario; Ulrich, Daniel (2005): Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (41), S. 9398–9405. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2149-05.2005.
212. Rossato, J. I. (2006): Retrieval induces hippocampal-dependent reconsolidation of spatial memory. In: *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 13 (4), S. 431–440. DOI: 10.1101/lm.315206.
213. Roth, Eric D.; Yu, Xintian; Rao, Geeta; Knierim, James J.; Gilestro, Giorgio F. (2012): Functional Differences in the Backward Shifts of CA1 and CA3 Place Fields in Novel and Familiar Environments. In: *PLoS one* 7 (4), e36035. DOI: 10.1371/journal.pone.0036035.
214. Rowland, Laura M.; Astur, Robert S.; Jung, Rex E.; Bustillo, Juan R.; Lauriello, John; Yeo, Ronald A. (2005): Selective cognitive impairments associated with NMDA receptor blockade in humans. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 30 (3), S. 633–639. DOI: 10.1038/sj.npp.1300642.
215. Schabus, M.; Dang-Vu, T. T.; Albouy, G.; Balteau, E.; Boly, M.; Carrier, J. et al. (2007): Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (32), S. 13164–13169. DOI: 10.1073/pnas.0703084104.
216. Scheltens, P.; Leys, D.; Barkhof, F.; Huglo, D.; Weinstein, H. C.; Vermersch, P. et al. (1992): Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing. Diagnostic value and neuropsychological correlates. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 (10), S. 967–972. DOI: 10.1136/jnnp.55.10.967.
217. Schoenbaum, Geoffrey; Chiba, Andrea A.; Gallagher, Michela (2000): Changes in Functional Connectivity in Orbitofrontal Cortex and Basolateral Amygdala during Learning and Reversal Training. In: *J. Neurosci.* 20 (13), S. 5179–5189. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-13-05179.2000.
218. Schoenfeld, Robby; Schiffelholz, Thomas; Beyer, Christian; Leplow, Bernd; Foreman, Nigel (2017): Variants of the Morris water maze task to comparatively assess human and rodent place navigation. In: *Neurobiology of learning and memory* 139, S. 117–127. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.12.022.
219. Ségonne, F.; Dale, A. M.; Busa, E.; Glessner, M.; Salat, D.; Hahn, H. K.; Fischl, B. (2004): A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. In: *NeuroImage* 22 (3), S. 1060–1075. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.032.
220. Sejnowski, Terrence J.; Destexhe, Alain (2000): Why do we sleep? Published on the World Wide Web on 7 November 2000. In: *Brain research* 886 (1-2), S. 208–223. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)03007-9.
221. Serdaroglu, Esra; Tezer, F. Irsel; Saygi, Serap (2018): Autoimmune Epilepsy and/or Limbic Encephalitis Can Lead to Changes in Sleep Spindles. In: *Nöro psikiyatri arşivi* 55 (4), S. 320–324. DOI: 10.5152/npa.2017.19442.
222. Siapas, Athanassios G.; Wilson, Matthew A. (1998): Coordinated Interactions between Hippocampal Ripples and Cortical Spindles during Slow-Wave Sleep. In: *Neuron* 21 (5), S. 1123–1128. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80629-7.
223. Siegel, Jerome M. (2005): Clues to the functions of mammalian sleep. In: *Nature* 437 (7063), S. 1264–1271. DOI: 10.1038/nature04285.
224. Siegle, Joshua H.; Wilson, Matthew A. (2014): Enhancement of encoding and retrieval functions through theta phase-specific manipulation of hippocampus. In: *eLife* 3, S. 45. DOI: 10.7554/eLife.03061.
225. Silber, Michael H. (2016): Autoimmune sleep disorders. In: *Handbook of clinical neurology* 133, S. 317–326. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00018-9.

226. Sirota, A.; Csicsvari, J.; Buhl, D.; Buzsaki, G. (2003): Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (4), S. 2065–2069. DOI: 10.1073/pnas.0437938100.
227. Sirota, Anton; Buzsáki, György (2005): Interaction between neocortical and hippocampal networks via slow oscillations. In: *THL* 3 (04), S. 245. DOI: 10.1017/S1472928807000258.
228. Skaggs, W. E.; McNaughton, B. L. (1996): Replay of Neuronal Firing Sequences in Rat Hippocampus During Sleep Following Spatial Experience. In: *Science* 271 (5257), S. 1870–1873. DOI: 10.1126/science.271.5257.1870.
229. Sled, J. G.; Zijdenbos, A. P.; Evans, A. C. (1998): A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. In: *IEEE Trans. Med. Imaging* 17 (1), S. 87–97. DOI: 10.1109/42.668698.
230. Spanò, Goffredina; Weber, Frederik D.; Pizzamiglio, Gloria; McCormick, Cornelia; Miller, Thomas D.; Rosenthal, Clive R. et al. (2020): Sleeping with Hippocampal Damage. In: *Current Biology* 30 (3), 523–529.e3. DOI: 10.1016/j.cub.2019.11.072.
231. Squire, Larry R. (2004): Memory systems of the brain. A brief history and current perspective. In: *Neurobiology of learning and memory* 82 (3), S. 171–177. DOI: 10.1016/j.nlm.2004.06.005.
232. Squire, Larry R.; Stark, Craig E.L.; Clark, Robert E. (2004): The medial temporal lobe. In: *Annu. Rev. Neurosci.* 27 (1), S. 279–306. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130.
233. Staresina, Bernhard P.; Bergmann, Til Ole; Bonnefond, Mathilde; van der Meij, Roemer; Jensen, Ole; Deuker, Lorena et al. (2015): Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. In: *Nat Neurosci* 18 (11), S. 1679–1686. DOI: 10.1038/nn.4119.
234. Steffenach, H.-A.; Sloviter, R. S.; Moser, E. I.; Moser, M.-B. (2002): Impaired retention of spatial memory after transection of longitudinally oriented axons of hippocampal CA3 pyramidal cells. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (5), S. 3194–3198. DOI: 10.1073/pnas.042700999.
235. Steriade, M. (2006): Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. In: *Neuroscience* 137 (4), S. 1087–1106. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.10.029.
236. Steriade, M.; Amzica, F.; Contreras, D. (1996): Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. In: *J. Neurosci.* 16 (1), S. 392–417. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-01-00392.1996.
237. Steriade, M.; Nunez, A.; Amzica, F. (1993): A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo. Depolarizing and hyperpolarizing components. In: *J. Neurosci.* 13 (8), S. 3252–3265. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.13-08-03252.1993.
238. Stuck, Boris A.; Maurer, Joachim T.; Schlarb, Angelika A.; Schredl, Michael; Weiß, Hans-Günter (2018): *Praxis der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
239. Sutherland, R. J.; Whishaw, I. Q.; Kolb, B. (1983): A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. In: *Behavioural Brain Research* 7 (2), S. 133–153.
240. Suzuki, S.; Augerinos, G.; Black, A. H. (1980): Stimulus control of spatial behavior on the eight-arm maze in rats. In: *Learning and Motivation* 11 (1), S. 1–18. DOI: 10.1016/0023-9690(80)90018-1.
241. Swainson, R.; Rogers, R. D.; Sahakian, B. J.; Summers, B. A.; Polkey, C. E.; Robbins, T. W. (2000): Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions. Possible adverse effects of dopaminergic medication. In: *Neuropsychologia* 38 (5), S. 596–612. DOI: 10.1016/S0028-3932(99)00103-7.
242. Swaminathan, Aarti; Wichert, Ines; Schmitz, Dietmar; Maier, Nikolaus (2018): Involvement of Mossy Cells in Sharp Wave-Ripple Activity In Vitro. In: *Cell reports* 23 (9), S. 2541–2549. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.04.095.
243. Takahashi, Hiroto; Magee, Jeffrey C. (2009): Pathway Interactions and Synaptic Plasticity in the Dendritic Tuft Regions of CA1 Pyramidal Neurons. In: *Neuron* 62 (1), S. 102–111. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.03.007.
244. Thompson, Julia; Bi, Mian; Murchison, Andrew G.; Makuch, Mateusz; Bien, Christian G.; Chu, Kon et al. (2018): The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. In: *Brain : a journal of neurology* 141 (2), S. 348–356. DOI: 10.1093/brain/awx323.
245. Tolman, Edward C. (1948): Cognitive maps in rats and men. In: *Psychological review* 55 (4), S. 189–208. DOI: 10.1037/h0061626.

246. Tononi, Giulio; Cirelli, Chiara (2003): Sleep and synaptic homeostasis. A hypothesis. In: *Brain research bulletin* 62 (2), S. 143–150.
247. Tononi, Giulio; Cirelli, Chiara (2019): Sleep and synaptic down-selection. In: *The European journal of neuroscience*. DOI: 10.1111/ejn.14335.
248. Trepel, Martin (2012): Neuroanatomie. Struktur und Funktion; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 5. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter <http://els.pdn.ipublishcentral.com/reader/neuroanatomie23913>.
249. Treves, A.; Rolls, E. T. (1994): Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. In: *Hippocampus* 4 (3), S. 374–391. DOI: 10.1002/hipo.450040319.
250. Tröscher, Anna R.; Klang, Andrea; French, Maria; Quemada-Garrido, Lucía; Kneissl, Sibylle Maria; Bien, Christian G. et al. (2017): Selective Limbic Blood-Brain Barrier Breakdown in a Feline Model of Limbic Encephalitis with LGI1 Antibodies. In: *Frontiers in immunology* 8, S. 1364. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01364.
251. Tulving, Endel (Hg.) (1972): Organization of memory. [conference held at ... Pittsburgh in March 1971]. Conference. New York, NY: Acad. Press.
252. van Cauter, Eve; Spiegel, Karine; Tasali, Esra; Leproult, Rachel (2008): Metabolic consequences of sleep and sleep loss. In: *Sleep medicine* 9, S23-S28. DOI: 10.1016/S1389-9457(08)70013-3.
253. van der Schaaf, Marieke E.; Warmerdam, Eveline; Crone, Eveline A.; Cools, Roshan (2011): Distinct linear and non-linear trajectories of reward and punishment reversal learning during development. Relevance for dopamine's role in adolescent decision making. In: *Developmental Cognitive Neuroscience* 1 (4), S. 578–590. DOI: 10.1016/j.dcn.2011.06.007.
254. van Gerven, Dustin J. H.; Ferguson, Thomas; Skelton, Ronald W. (2016): Acute stress switches spatial navigation strategy from egocentric to allocentric in a virtual Morris water maze. In: *Neurobiology of learning and memory* 132, S. 29–39. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.05.003.
255. van Sonderen, A.; Schreurs, M. W. J.; Wirtz, P. W.; Sillevis Smitt, P. A. E.; Titulaer, M. J. (2016a): From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis. The evolution of a disease entity over time. In: *Autoimmunity reviews* 15 (10), S. 970–974. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.018.
256. van Sonderen, Agnes; Roelen, Dave L.; Stoop, Johannes A.; Verdijk, Robert M.; Haasnoot, Geert W.; Thijs, Roland D. et al. (2017): Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4. In: *Annals of neurology* 81 (2), S. 193–198. DOI: 10.1002/ana.24858.
257. van Sonderen, Agnes; Thijs, Roland D.; Coenders, Elias C.; Jiskoot, Lize C.; Sanchez, Esther; Bruijn, Marienke A. A. M. de et al. (2016b): Anti-LGI1 encephalitis. Clinical syndrome and long-term follow-up. In: *Neurology* 87 (14), S. 1449–1456. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003173.
258. Vandecasteele, Marie; Varga, Viktor; Berényi, Antal; Papp, Edit; Barthó, Péter; Venance, Laurent et al. (2014): Optogenetic activation of septal cholinergic neurons suppresses sharp wave ripples and enhances theta oscillations in the hippocampus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (37), S. 13535–13540. DOI: 10.1073/pnas.1411233111.
259. Varley, James; Vincent, Angela; Irani, Sarosh R. (2015): Clinical and experimental studies of potentially pathogenic brain-directed autoantibodies. Current knowledge and future directions. In: *Journal of neurology* 262 (4), S. 1081–1095. DOI: 10.1007/s00415-014-7600-8.
260. Vilà-Balló, Adrià; Mas-Herrero, Ernest; Ripollés, Pablo; Simó, Marta; Miró, Júlia; Cucurell, David et al. (2017): Unraveling the Role of the Hippocampus in Reversal Learning. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 37 (28), S. 6686–6697. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3212-16.2017.
261. Vincent, Angela; Buckley, Camilla; Schott, Jonathan M.; Baker, Ian; Dewar, Bonnie-Kate; Detert, Niels et al. (2004): Potassium channel antibody-associated encephalopathy. A potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. In: *Brain : a journal of neurology* 127 (Pt 3), S. 701–712. DOI: 10.1093/brain/awh077.
262. Vorhees, Charles V.; Williams, Michael T. (2014): Value of water mazes for assessing spatial and egocentric learning and memory in rodent basic research and regulatory studies. In: *Neurotoxicology and teratology* 45, S. 75–90. DOI: 10.1016/j.ntt.2014.07.003.
263. Walker, Matthew P.; Stickgold, Robert (2004): Sleep-dependent learning and memory consolidation. In: *Neuron* 44 (1), S. 121–133. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.08.031.

264. Wandinger, Klaus-Peter; Klingbeil, Christine; Gneiss, Claudia; Waters, Patrick; Dalmau, Josep; Saschenbrecker, Sandra et al. (2011): Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis/New serological markers for the differential diagnosis of autoimmune limbic encephalitis. In: *LaboratoriumsMedizin* 35 (6), S. 329–342. DOI: 10.1515/JLM.2011.059.
265. Wandinger, Klaus-Peter; Leypoldt, Frank; Junker, Ralf (2018): Autoantibody-Mediated Encephalitis. In: *Deutsches Arzteblatt international* 115 (40), S. 666–673. DOI: 10.3238/ärztebl.2018.0666.
266. Wang, Fang; Diana, Rachel A. (2016): Temporal context processing within hippocampal subfields. In: *NeuroImage* 134, S. 261–269. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.048.
267. Welch, P. (1967): The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra. A method based on time averaging over short, modified periodograms. In: *IEEE Trans. Audio Electroacoust.* 15 (2), S. 70–73. DOI: 10.1109/TAU.1967.1161901.
268. Werk, C. M.; Harbour, V. L.; Chapman, C. A. (2005): Induction of long-term potentiation leads to increased reliability of evoked neocortical spindles in vivo. In: *Neuroscience* 131 (4), S. 793–800. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.12.020.
269. Whishaw, I. (1998): Place Learning in Hippocampal Rats and the Path Integration Hypothesis. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 22 (2), S. 209–220. DOI: 10.1016/S0149-7634(97)00002-X.
270. Wikenheiser, Andrew M.; Redish, A. David (2015): Hippocampal theta sequences reflect current goals. In: *Nat Neurosci* 18 (2), S. 289–294. DOI: 10.1038/nn.3909.
271. Wills, Tom J.; Lever, Colin; Cacucci, Francesca; Burgess, Neil; O'Keefe, John (2005): Attractor dynamics in the hippocampal representation of the local environment. In: *Science (New York, N.Y.)* 308 (5723), S. 873–876. DOI: 10.1126/science.1108905.
272. Willshaw, D. J.; Dayan, P.; Morris, R. G. M. (2015): Memory, modelling and Marr. A commentary on Marr (1971) 'Simple memory: a theory of archicortex'. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 370 (1666). DOI: 10.1098/rstb.2014.0383.
273. Wilson, M.; McNaughton, B. (1993): Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. In: *Science* 261 (5124), S. 1055–1058. DOI: 10.1126/science.8351520.
274. Wilson, M.; McNaughton, B. (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. In: *Science* 265 (5172), S. 676–679. DOI: 10.1126/science.8036517.
275. Yassa, Michael A.; Reagh, Zachariah M. (2013): Competitive Trace Theory. A Role for the Hippocampus in Contextual Interference during Retrieval. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 7, S. 107. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00107.
276. Yassa, Michael A.; Stark, Craig E. L. (2011): Pattern separation in the hippocampus. In: *Trends in neurosciences* 34 (10), S. 515–525. DOI: 10.1016/j.tins.2011.06.006.
277. Ylinen, A.; Bragin, A.; Nadasdy, Z.; Jando, G.; Szabo, I.; Sik, A.; Buzsaki, G. (1995): Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus. Network and intracellular mechanisms. In: *J. Neurosci.* 15 (1), S. 30–46. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-01-00030.1995.
278. Zhong, Jimmy Y.; Moffat, Scott D. (2018): Extrahippocampal Contributions to Age-Related Changes in Spatial Navigation Ability. In: *Frontiers in human neuroscience* 12, S. 272. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00272.

10 Anhang

10.1 Tabellarische Darstellung der Gesamt-Ergebnisse

Tabelle 9: Neuropsychologische Daten der LGI1-Patienten und Kontrollen, ungekürzt.

| Test | | LGI1-Patienten | Kontrollen | T / U | P |
|--------------|--------------------------|-----------------|----------------|--------------------|----------------------|
| MOCA | | 24,27 ± 1,00 | 28,53 ± 0,39 | 33,5 [†] | 0,001** |
| RAVLT | Summe 1-5 | 36,20 ± 4,46 | 60,67 ± 1,97 | 5,022 | < 0,001*** |
| | Summe 6 | 6,33 ± 1,41 | 13,60 ± 0,46 | 30 [†] | < 0,001*** |
| | Summe 7 | 5,87 ± 1,46 | 14,07 ± 0,36 | 25 [†] | < 0,001*** |
| | Liste A | 10,00 ± 1,13 | 14,60 ± 0,16 | 33 [†] | < 0,001*** |
| | Liste B | 6,67 ± 1,20 | 11,07 ± 0,69 | 3,179 | 0,005** |
| | Wiedererkannt | 29,73 ± 3,21 | 42,27 ± 1,27 | 27* | < 0,001*** |
| | Fälschlich wiedererkannt | 6,00 ± 1,36 | 0,094 ± 0,81 | -1,732 | 0,094 |
| TMT | A | 57,13 ± 8,276 | 35,87 ± 4,218 | 169 [†] | 0,038* |
| | B | 201,13 ± 47,941 | 95,23 ± 14,690 | 160,5 [†] | 0,045* |
| MWT-B | | 24,286 ± 2,501 | 29,53 ± 1,567 | 60 [†] | 0,051 |
| ROC | Kopie | 31,80 ± 1,196 | 29,40 ± 1,419 | 141,5 [†] | 0,233 |
| | Abruf | 15,77 ± 2,503 | 28,67 ± 1,379 | 4,514 | < 0,001*** |
| Zahlenspanne | vorwärts | 6,80 ± 0,626 | 8,53 ± 0,515 | 2,137 | 0,041* |
| | rückwärts | 5,00 ± 0,669 | 7,93 ± 0,628 | 3,196 | 0,009** |
| | Gesamt | 11,80 ± 1,212 | 16,47 ± 1,032 | 2,932 | 0,001** |
| RWT | „Vornamen“ | 20,47 ± 1,976 | 30,60 ± 1,909 | 38 [†] | 0,002** |
| | „S“ | 12,40 ± 1,612 | 18,20 ± 1,321 | 2,783 | 0,01* |
| | „K“ | 11,33 ± 1,761 | 20,00 ± 1,702 | 30,5 [†] | 0,001** |
| | „Tiere“ | 16,93 ± 2,355 | 27,47 ± 2,539 | 3,042 | 0,007** |

Angegeben sind: MW ± SEM; t(28); U = markiert mit [†]; *p < 0,05; **p < 0,01, ***p < 0,001; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; TMT, Trail-Making Test A und B (Mittelwerte angegeben in Sekunden); MWT-B, Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest B; RWT, Regensburg Wortflüssigkeitstest; p wurde für n Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert, wobei n = Anzahl der gelisteten Subkategorien des jeweiligen Tests entspricht (z.B. RAVLT: 7 Vergleiche)

Tabelle 10: Gruppenunterschiede hinsichtlich Lernphasen.

| Lernphasen | | LGI1-Patienten | Kontrollen | F | η^2 | p |
|------------|----|--------------------|-------------------|-----------------|----------|----------------------|
| Latenz | B1 | 119,71 \pm 10,65 | 63,36 \pm 7,77 | 21,709 | 0,455 | < 0,001*** |
| | B2 | 100,71 \pm 16,14 | 63,64 \pm 10,41 | 4,696 | 0,148 | 0,039* |
| Distanz | B1 | 2,71 \pm 0,35 | 1,69 \pm 0,28 | 5,044 | 0,157 | 0,066 |
| | B2 | 1,98 \pm 0,29 | 1,32 \pm 0,23 | 3,309 \dagger | 0,113 | 0,08 |

Angegeben sind: MW \pm SEM; F(1; 27); \dagger F(1; 26); η^2 = partielles Etaquadrat; *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; p wurde für 2 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

Tabelle 11: Gruppenunterschiede hinsichtlich Abruphasen.

| Abruphasen | | LGI1-Patienten | Kontrollen | F | η^2 | p |
|------------|----|--------------------|--------------------|------------------|----------|----------------------|
| Latenz | R1 | 144,10 \pm 17,60 | 54,16 \pm 9,11 | 18,817 \dagger | 0,42 | < 0,001*** |
| | R2 | 154,63 \pm 20,27 | 92,69 \pm 19,64 | 5,853 | 0,178 | 0,046* |
| | R3 | 183,35 \pm 20,23 | 213,07 \pm 13,13 | 1,451 | 0,051 | 0,239 |
| | R4 | 216,60 \pm 25,77 | 153,26 \pm 23,43 | 3,220 \dagger | 0,11 | 0,112 |
| Distanz | R1 | 4,00 \pm 0,85 | 1,57 \pm 0,32 | 7,383 | 0,215 | 0,044* |
| | R2 | 3,90 \pm 0,54 | 2,48 \pm 0,68 | 2,691 | 0,091 | 0,1507 |
| | R3 | 5,20 \pm 0,64 | 6,88 \pm 0,61 | 3,61 | 0,118 | 0,136 |
| | R4 | 7,19 \pm 1,52 | 4,94 \pm 0,73 | 1,702 | 0,059 | 0,203 |

Angegeben sind: MW \pm SEM; F(1; 27); \dagger F(1; 26); η^2 = partielles Etaquadrat *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; p wurde für 4 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

Tabelle 12: Phasendifferenzen für Patienten und Kontrollen (t-Test für gepaarte Stichproben).

| Maß | Phasen | Patienten | | | Kontrollen | | |
|---------|-----------|--------------------|--------|-------|--------------------|------------------|-------|
| | | MW \pm SEM | t | p | MW \pm SEM | t | p |
| Latenz | B1 vs. B2 | 19,00 \pm 16,49 | 1,152 | 0,405 | 6,41 \pm 7,45 | 0,861 \dagger | 0,405 |
| | R1 vs. B2 | -43,38 \pm 24,93 | 1,740 | 0,208 | -2,79 \pm 11,39 | -0,245 \dagger | 0,810 |
| | R1 vs. L8 | 9,35 \pm 30,52 | 0,306 | 0,764 | -7,15 \pm 16,74 | -0,427 \dagger | 0,764 |
| | R1 vs. R2 | -10,54 \pm 26,04 | -0,405 | 0,692 | -27,49 \pm 18,18 | -1,512 \dagger | 0,308 |
| | R3 vs. R4 | -37,62 \pm 23,12 | -1,627 | 0,128 | 59,82 \pm 24,22 | 2,470 \dagger | 0,054 |
| Distanz | B1 vs. B2 | 0,73 \pm 0,37 | 1,972 | 0,138 | 0,23 \pm 0,16 | 1,432 \dagger | 0,176 |
| | R1 vs. B2 | 2,02 \pm 0,84 | 2,399 | 0,062 | 0,22 \pm 0,28 | -0,798 \dagger | 0,439 |
| | R1 vs. L8 | 0,82 \pm 0,91 | 0,907 | 0,651 | -0,16 \pm 0,36 | -0,462 | 0,651 |
| | R1 vs. R2 | 0,10 \pm 0,94 | 0,101 | 0,921 | -0,91 \pm 0,64 | -1,433 | 0,348 |
| | R3 vs. R4 | -1,99 \pm 1,51 | -1,319 | 0,208 | 1,94 \pm 0,78 | 2,498 | 0,052 |

Angegeben sind: MW \pm SEM; t(14); *t(13); *p < 0,05; p wurde für 2 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

Tabelle 13: Hippocampale Subfeld-Volumetrie beider Hemisphären.

| Region | Seite | LGI1-Patienten | Kontrollen | F | η^2 | p |
|----------------|--------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|--------------|----------------|
| CA1 | beide | 544,88 ± 21,19 | 640,76 ± 18,06 | 11,777 | 0,304 | 0,002** |
| | links | 548,26 ± 29,14 | 628,08 ± 18,86 | 5,206 | 0,162 | 0,031* |
| | rechts | 541,50 ± 24,97 | 653,45 ± 19,70 | 12,044 | 0,308 | 0,002** |
| CA3 | beide | 182,14 ± 8,10 | 218,49 ± 6,15 | 12,315 | 0,313 | 0,002** |
| | Links | 180,72 ± 10,53 | 209,51 ± 6,24 | 5,316 | 0,165 | 0,031* |
| | rechts | 183,56 ± 8,72 | 227,46 ± 7,68 | 13,753 | 0,337 | 0,012* |
| GD | beide | 467,22 ± 19,74 | 554,44 ± 15,66 | 11,720 | 0,30 | 0,002** |
| | links | 467,84 ± 25,79 | 538,65 ± 15,51 | 5,398 | 0,167 | 0,031* |
| | rechts | 466,60 ± 21,43 | 570,22 ± 17,70 | 13,441 | 0,332 | 0,012* |
| HC | beide | 2883,29 ± 12,32 | 3381,08 ± 95,82 | 11,679 | 0,302 | 0,002** |
| | Links | 2910,77 ± 149,40 | 3324,32 ± 97,18 | 5,466 | 0,168 | 0,031* |
| | rechts | 2855,81 ± 120,41 | 3437,84 ± 101,62 | 13,565 | 0,334 | 0,012* |
| Subiculum | beide | 354,29 ± 13,93 | 425,44 ± 13,81 | 13,488 | 0,333 | 0,002** |
| | links | 364,68 ± 19,01 | 421,53 ± 15,07 | 5,572 | 0,171 | 0,031* |
| | rechts | 343,90 ± 14,70 | 429,35 ± 13,40 | 18,315 | 0,404 | 0,001** |
| Graue Substanz | beide | 566232,09 ± 14201,45 | 610232,15 ± 11128,94 | 6,023 | 0,182 | 0,021* |

MW ± SEM (mm³) sind angegeben und wurden hinsichtlich des geschätzten totalen intrakraniellen Volumens (TIV) normalisiert; F(1; 27); η^2 = partielles Etaquadrat *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; p wurde für 6 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

Tabelle 14: Korrelationen zwischen den Subfeldern und der relativen Zielkreisverweildauer für einzelne Zeitfenster in R3.

| Subfeldvolumetrie vs. | | | Relative Zielkreisverweildauer R3 für einzelne Zeitfenster | | | |
|-----------------------|------------|----------------|--|---------------|---------------|---------------|
| | | | 30s | 60s | 90s | 120s |
| Subiculum | Patienten | r _s | 0,412 | 0,245 | 0,356 | 0,068 |
| | | p | 0,252 | 0,597 | 0,643 | 0,817 |
| CA1 | Kontrollen | r _s | 0,504 | 0,712 | 0,662 | 0,635 |
| | | p | 0,360 | 0,012* | 0,039* | 0,048* |
| CA3 | Patienten | r _s | 0,341 | 0,179 | 0,181 | -0,121 |
| | | p | 0,306 | 0,648 | 0,643 | 0,679 |
| GD | Kontrollen | r _s | 0,071 | 0,581 | 0,542 | 0,569 |
| | | p | 0,809 | 0,058 | 0,090 | 0,068 |
| HC | Patienten | r _s | 0,407 | 0,283 | 0,208 | -0,051 |
| | | p | 0,252 | 0,597 | 0,643 | 0,862 |
| Graue Substanz | Kontrollen | r _s | 0,132 | 0,234 | 0,098 | 0,116 |
| | | p | 0,784 | 0,504 | 0,739 | 0,719 |
| | Patienten | r _s | 0,442 | 0,303 | 0,262 | -0,006 |
| | | p | 0,252 | 0,597 | 0,643 | 0,983 |
| | Kontrollen | r _s | 0,380 | 0,474 | 0,361 | 0,278 |
| | | p | 0,360 | 0,131 | 0,306 | 0,503 |
| | Patienten | r _s | 0,472 | 0,345 | 0,333 | 0,024 |
| | | p | 0,252 | 0,597 | 0,643 | 0,935 |
| | Kontrollen | r _s | 0,392 | 0,743 | 0,642 | 0,630 |
| | | p | 0,360 | 0,012* | 0,039* | 0,048* |
| | Patienten | r _s | -0,041 | -0,029 | 0,067 | 0,105 |
| | | p | 0,895 | 0,922 | 0,821 | 0,720 |
| | Kontrollen | r _s | 0,217 | 0,164 | 0,159 | 0,106 |
| | | p | 0,683 | 0,576 | 0,704 | 0,719 |

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; p wurde für 6 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

Tabelle 15: Korrelationen zwischen den Subfeldern mit den Verhaltensmaßen des Orts- und Umlernens.

| Subfeldvolumetrie vs. | | | rVD R1 | rVD R3 neu | rVD R3 alt | rVD R4 | Diff. rVD R2-1 | Diff. rVD R4-3 |
|-----------------------|------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| Subiculum | Patienten | r _s p | -0,429 0,126 | 0,044 0,880 | -0,068 0,818 | 0,002 0,994 | 0,434 0,121 | -0,140 0,634 |
| | Kontrollen | r _s p | 0,599 0,024* | -0,725 0,003** | 0,801 0,001** | -0,087 0,766 | -0,172 0,557 | 0,202 0,489 |
| CA1 | Patienten | r _s p | -0,592 0,026* | -0,048 0,869 | -0,022 0,940 | -0,222 0,446 | 0,762 0,002** | -0,336 0,240 |
| | Kontrollen | r _s p | 0,348 0,223 | -0,677 0,008** | 0,490 0,076 | -0,388 0,171 | -0,026 0,929 | -0,068 0,816 |
| CA3 | Patienten | r _s p | -0,484 0,080 | -0,209 0,473 | 0,083 0,777 | -0,399 0,158 | 0,560 0,037* | -0,322 0,261 |
| | Kontrollen | r _s p | 0,011 0,971 | -0,294 0,307 | 0,077 0,793 | -0,100 0,735 | -0,012 0,967 | 0,027 0,926 |
| GD | Patienten | r _s p | -0,525 0,054 | -0,147 0,615 | 0,100 0,735 | -0,376 0,186 | 0,626 0,017* | -0,364 0,201 |
| | Kontrollen | r _s p | 0,042 0,887 | -0,474 0,087 | 0,191 0,513 | -0,153 0,602 | 0,043 0,885 | -0,032 0,914 |
| HC | Patienten | r _s p | 0,887 < 0,001*** | -0,536 0,048* | -0,151 0,605 | 0,109 0,710 | 0,731 0,003** | -0,176 0,547 |
| | Kontrollen | r _s p | 0,466 0,093 | -0,836 < 0,001*** | 0,795 0,001** | -0,058 0,844 | -0,079 0,789 | 0,293 0,309 |

„rVD“ = relative Verweildauer im alten (alt) bzw. neuen (neu) Zielquadranten der Abrufphase (R3, R4) bzw. die Differenz (Diff.) zwischen den jeweiligen Abrufphasen (R2-1; R4-3); Df = 12; *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; p wurde für 6 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

Tabelle 16: Korrelationen zwischen der Power-Density relevanter Frequenzbänder bzw. der Spindel- und SO-Dichte mit den Verhaltensmaßen des Orts- und Umlernens.

| | | Kohorte | | rVD R1 | rVD R3 neu | rVD R3 alt | rVD R4 | Diff. rVD R2-1 | Diff. rVD R4-3 |
|---------------|---------------|------------|-------|--------|---------------|------------|--------|----------------|----------------|
| Power-Density | SO | Patienten | r_s | -0,377 | 0,273 | -0,496 | -0,071 | -0,138 | -0,286 |
| | | | p | 0,253 | 0,416 | 0,121 | 0,835 | 0,685 | 0,393 |
| | Delta | Kontrollen | r_s | -0,250 | -0,243 | 0,117 | -0,244 | 0,111 | 0,135 |
| | | | p | 0,389 | 0,403 | 0,690 | 0,401 | 0,707 | 0,645 |
| | SWA | Patienten | r_s | -0,074 | 0,317 | -0,471 | 0,052 | -0,363 | -0,143 |
| | | | p | 0,829 | 0,343 | 0,144 | 0,879 | 0,272 | 0,674 |
| | Theta | Kontrollen | r_s | -0,189 | -0,207 | 0,043 | -0,277 | 0,047 | 0,010 |
| | | | p | 0,516 | 0,478 | 0,883 | 0,338 | 0,873 | 0,972 |
| | Slow-Spindles | Patienten | r_s | -0,240 | 0,278 | -0,445 | -0,087 | -0,343 | -0,264 |
| | | | p | 0,477 | 0,407 | 0,170 | 0,798 | 0,302 | 0,433 |
| Dichte | Fast-Spindles | Kontrollen | k | -0,326 | -0,189 | 0,003 | -0,258 | 0,193 | 0,030 |
| | | | p | 0,256 | 0,518 | 0,991 | 0,373 | 0,508 | 0,919 |
| | Spindel- | Patienten | r_s | -0,085 | 0,021 | -0,173 | 0,106 | 0,094 | 0,101 |
| | | | p | 0,805 | 0,952 | 0,611 | 0,756 | 0,784 | 0,768 |
| | SO- | Kontrollen | r_s | 0,253 | -0,589 | 0,299 | -0,529 | -0,284 | -0,004 |
| | | | p | 0,382 | 0,027* | 0,299 | 0,052 | 0,325 | 0,990 |
| | Spindel- | Patienten | r_s | 0,114 | -0,019 | -0,028 | -0,095 | -0,042 | -0,037 |
| | | | p | 0,739 | 0,955 | 0,935 | 0,782 | 0,903 | 0,915 |
| | SO- | Kontrollen | r_s | 0,198 | -0,501 | 0,213 | -0,472 | -0,203 | -0,112 |
| | | | p | 0,497 | 0,068 | 0,465 | 0,089 | 0,486 | 0,703 |

„rVD“ = relative Verweildauer im alten (alt) bzw. neuen (neu) Zielquadranten der Abrupphase (R3, R4) bzw. die Differenz (Diff.) zwischen den jeweiligen Abrupphasen (R2-1; R4-3); Df = 12 für Kontrollen; Df = 9 für Patienten;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; p wurde für 6 (Power-Density) bzw. 2 (Density) Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

Tabelle 17: Korrelationen zwischen der Dichte der SO und Spindeln mit der relativen Zielkreisverweildauer für einzelne Zeitfenster in R3.

| Dichte über CF | | | Relative Zielkreisverweildauer für einzelne Zeitfenster | | | |
|----------------|------------|-------|---|--------|--------|--------|
| | | | 30s | 60s | 90s | 120s |
| SO- | Patienten | r_s | -0,061 | -0,051 | -0,596 | -0,624 |
| | | p | 0,868 | 0,883 | 0,106 | 0,080 |
| Spindel- | Kontrollen | r_s | -0,417 | -0,154 | -0,199 | -0,144 |
| | | p | 0,276 | 0,599 | 0,495 | 0,624 |
| SO- | Patienten | r_s | 0,294 | 0,375 | -0,053 | -0,373 |
| | | p | 0,820 | 0,512 | 0,876 | 0,258 |
| Spindel- | Kontrollen | r_s | -0,085 | -0,220 | -0,243 | -0,343 |
| | | p | 0,772 | 0,599 | 0,495 | 0,458 |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; p wurde für 2 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

Tabelle 18: Korrelationen zwischen der Power-Density relevanter Frequenzbänder mit der relativen Zielkreisverweildauer in R3 für einzelne Zeitfenster.

| Power-Density über CF | | | Relative Zielkreisverweildauer für einzelne Zeitfenster | | | |
|-----------------------|------------|-------|---|--------|--------|--------|
| | | | 30s | 60s | 90s | 120s |
| SO | Patienten | r_s | -0,335 | -0,220 | -0,510 | -0,529 |
| | | p | 0,672 | 0,767 | 0,194 | 0,254 |
| Delta | Kontrollen | r_s | -0,058 | 0,132 | 0,175 | 0,261 |
| | | p | 0,843 | 0,968 | 0,983 | 0,650 |
| SWA | Patienten | r_s | -0,368 | -0,302 | -0,631 | -0,541 |
| | | p | 0,672 | 0,767 | 0,194 | 0,254 |
| Theta | Kontrollen | r_s | -0,256 | 0,141 | 0,133 | 0,237 |
| | | p | 0,498 | 0,968 | 0,983 | 0,650 |
| SWA | Patienten | r_s | -0,369 | -0,285 | -0,547 | -0,489 |
| | | p | 0,672 | 0,767 | 0,194 | 0,254 |
| Slow- | Kontrollen | r_s | -0,237 | 0,107 | 0,112 | 0,189 |
| | | p | 0,498 | 0,968 | 0,983 | 0,650 |
| Spindles | Patienten | r_s | -0,229 | -0,101 | -0,487 | -0,427 |
| | | p | 0,672 | 0,767 | 0,194 | 0,285 |
| Fast- | Kontrollen | r_s | -0,246 | -0,012 | -0,014 | 0,133 |
| | | p | 0,498 | 0,968 | 0,983 | 0,650 |
| Spindles | Patienten | r_s | 0,005 | 0,154 | -0,321 | -0,268 |
| | | p | 0,989 | 0,767 | 0,403 | 0,426 |
| Fast- | Kontrollen | r_s | -0,291 | 0,021 | 0,006 | 0,171 |
| | | p | 0,498 | 0,968 | 0,983 | 0,650 |
| Spindles | Patienten | r_s | 0,210 | 0,342 | -0,244 | -0,304 |
| | | p | 0,672 | 0,767 | 0,470 | 0,426 |
| Fast- | Kontrollen | r_s | -0,599 | -0,255 | -0,284 | -0,156 |
| | | p | 0,144 | 0,968 | 0,983 | 0,650 |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; p wurde für 6 Vergleiche nach Benjamini und Hochberg korrigiert.

10.2 Zustimmung der Ethikkommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik - Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch
Klinik für Neurologie
UKSH, Campus Kiel
Schittenhelmstraße 10
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel
Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 16. Februar 2016

AZ.: D 425/16 (bitte stets angeben)
Studienplan: Neuropsychologische Untersuchungen von Patienten mit einer Gedächtnisstörung (amnestischen Störung)
Anschreiben vom 02. Februar 2016,
Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung Version 6 vom 02. Februar 2016 (Rein- und Änderungsversion); Probandenaufklärung „Neuropsychologische Untersuchung zur Gedächtnisfunktion“ und Einwilligungserklärung Version 6 vom 02. Februar 2016
In Bezug auf.: A157/07 und Erweiterung D 501/13
Evaluation des Ausmaßes und des Profils neuropsychologischer Störungen bei Patienten mit einer transienten globalen Amnesie
Antragsteller: Prof. Dr. Thorsten Bartsch, UKSH Campus Kiel
Antrag vom: 02. Februar 2016 (Eingang: 04. Februar 2016)

Sehr geehrter Herr Kollege Bartsch,

wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

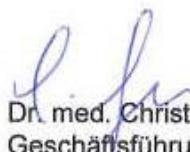
Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzugeben sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei dem Studienleiter.
4. Gemäß Deklaration von Helsinki **muss** der Ethik-Kommission nach Studienende ein Abschlussbericht vorgelegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.

Wir wünschen Ihnen für die Durchführung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsleitung der Ethik-Kommission

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei meiner Dissertationsarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Thorsten Bartsch für die Überlassung des Promotionsthemas und für die ausgezeichnete Betreuung während dieser Arbeit. Darüberhinaus danke ich ihm für die besondere Unterstützung, Motivation und sein Mentoring sowohl auf meinem bisherigen akademischen Pfad, als auch während meines Berufseinstiegs als Assistenzarzt in der Klinik für Neurologie.

Frau Professor Dr. Daniela Berg möchte ich an dieser Stelle für die Möglichkeit danken, diese Arbeit an der Klinik für Neurologie des UKSH Kiel durchführen zu dürfen.

Des Weiteren danke ich meinen Kollegen der Arbeitsgruppe „Gedächtnisstörung, Demenz & Plastizität“: Frau Dr. Annika Hanert, für die wirklich hervorragende Betreuung. Sie stand mir jederzeit mit Rat und Tat, motivierenden Worten und viel zeitlichem Engagement zur Seite. Des Weiteren danke ich Dr. Juliane Döhring, Herrn Dipl.-Inf. Oliver Granert, Herrn Dr. Sebastian Koch und meiner Kollegin Sarah Philippen für Ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit in der Arbeitsgruppe.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Robby Schönenfeld für die Entwicklung des virtuellen Water Maze Tests sowie für seine Ratschläge bei der Auswertung der Verhaltensdaten bedanken.

Im Besonderen gilt mein Dank allen Patienten und Probanden. Sie haben mit ihrem Engagement diese Arbeit erst ermöglicht. Ihr Umgang mit der Erkrankung und Ihre Geduld und Bereitschaft an dieser Studie mitzuwirken verdient Anerkennung und hat mich während dieser Arbeit stets inspiriert.

12 Publikationen

Teile dieser Arbeit haben zu der folgenden Publikation beigetragen:

Hanert, Annika; Rave, Julius; Granert, Oliver; Ziegler, Martin; Pedersen, Anya; Born, Jan et al. (2019): Hippocampal Dentate Gyrus Atrophy Predicts Pattern Separation Impairment in Patients with LGI1 Encephalitis. In: *Neuroscience* 400, S. 120–131. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.12.046.

NEUROSCIENCE
RESEARCH ARTICLE

A. Hanert et al./*Neuroscience* 400 (2019) 120–131

INTERNATIONAL BRAIN
IBRO
RESEARCH ORGANIZATION

Hippocampal Dentate Gyrus Atrophy Predicts Pattern Separation Impairment in Patients with LGI1 Encephalitis

Annika Hanert,^a Julius Rave,^a Oliver Granert,^a Martin Ziegler,^b Anya Pedersen,^c Jan Born,^d Carsten Finke^e and Thorsten Bartsch^{a*}

^aDept. of Neurology, Memory Disorders and Plasticity Group, University Hospital Schleswig-Holstein, University of Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Germany

^bNanoelectronics, Technical Faculty, University of Kiel, Kaiserstr 2, 24143 Kiel, Germany

^cDept. of Psychology, Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Kiel, Olshausenstr 62, 24118 Kiel, Germany

^dInstitute for Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, University of Tübingen, Otfried-Müller-Str. 25, 72076 Tübingen, Germany

^eDept. of Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

Abstract—Day-to-day life involves the perception of events that resemble one another. For the sufficient encoding and correct retrieval of similar information, the hippocampus provides two essential cognitive processes. Pattern separation refers to the differentiation of similar input information, whereas pattern completion reactivates memory representations based on noisy or degraded stimuli. It has been shown that pattern separation specifically relies on the hippocampal dentate gyrus (DG), whereas pattern completion is performed within CA3 networks. Lesions to these hippocampal networks emerging in the course of neurological disorders may thus affect both processes. In anti-leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) encephalitis it has been shown in animal models and human imaging studies that hippocampal DG and CA3 are preferentially involved in the pathophysiology process. Thus, in order to elucidate the structure–function relationship and contribution of hippocampal subfields to pattern separation, we examined patients ($n = 15$, age range: 36–77 years) with the rare LGI1 encephalitis showing lesions to hippocampal subfields. Patients were tested 3.53 ± 0.65 years after the acute phase of the disease. Structural sequelae were determined by hippocampal subfield volumetry for the DG, CA1, and CA2/3. Patients showed an overall memory deficit including a significant reduction in pattern separation performance ($p = 0.016$). In volumetry, we found a global hippocampal volume reduction. The deficits in pattern separation performance were best predicted by the DG ($p = 0.029$), whereas CA1 was highly predictive of recognition memory deficits ($p < 0.001$). These results corroborate the framework of a regional specialization of hippocampal functions involved in cognitive processing. © 2019 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

13 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die Ihnen hiermit vorgelegte Dissertation „Schlafassoziierte Konsolidierung räumlicher Gedächtnisinhalte bei Patienten mit einer Hippocampusschädigung im Rahmen einer LGI1-assoziierten limbischen Enzephalitis“ in ihrem gesamten Umfang selbstständig erarbeitet habe. Alle von mir verwendeten Quellen, deren Inhalt ich wörtlich oder sinngemäß wiedergegeben habe, sowie Gedankengänge, welche sich an Ausführungen anderer Autoren anlehnen, wurden gekennzeichnet und sind im Literaturverzeichnis angegeben.

Kiel, den 25.11.2020