

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
(Direktorin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss der neuronalen Aktivität bei der Gedächtniskodierung auf die nachfolgende
schlafabhängige Konsolidierung**

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

vorgelegt von
Cornelia Valerie Vöckel
aus Köln

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Alexander Prehn-Kristensen, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Jorge Ponseti, Institut für Sexualmedizin und Forensische Psychiatrie und Psychotherapie

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.06.2021

gez.: Prof. Dr. Robert Göder

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| Abbildungsverzeichnis | V |
| Tabellenverzeichnis | V |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Einführung ins Thema | 1 |
| 1.2 Schlaf | 1 |
| 1.3 Gedächtnis | 2 |
| 1.3.1 Gedächtnissysteme | 2 |
| 1.3.2 Neuroanatomie des deklarativen Gedächtnisses | 4 |
| 1.4 Schlaf und Gedächtnis | 5 |
| 1.4.1 Theorie der synaptischen Homöostase | 6 |
| 1.4.2 Theorie der aktiven Systemkonsolidierung | 6 |
| 2. Ableitung der Fragestellung | 9 |
| 3. Methoden | 10 |
| 3.1 Probanden | 10 |
| 3.2 Messmethoden | 13 |
| 3.2.1 Gedächtnisparadigma | 13 |
| 3.2.3 Polysomnographie | 17 |
| 3.2.4 fMRT-Aufzeichnungs- und Auswertungsparameter | 18 |
| 3.2.4 Weitere Messverfahren | 21 |
| 3.3 Studienablauf | 22 |
| 3.4 Studiendesign | 24 |
| 3.5 Statistische Hypothesen | 25 |
| 3.5.1 Verhalten | 25 |
| 3.5.2 fMRT-Bildgebung | 25 |
| 4 Ergebnisse | 28 |
| 4.1 Schlafdaten | 28 |
| 4.2 Verhaltensdaten | 29 |
| 4.3 fMRT-Daten | 31 |
| 5. Diskussion | 37 |
| 6. Zusammenfassung | 43 |
| 7. Bibliografie | 44 |

| | |
|--------------------|----|
| 8. Anhang..... | 47 |
| 9. Danksagung..... | 72 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| AAL | Automated anatomical labeling |
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung |
| AMPA | α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure |
| BMI | Body mass index |
| BOLD | Blood oxygen level dependent |
| CFT | Culture fair intelligence test |
| d' | d-prime |
| DARTEL | Diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie |
| DCS | Diagnosticum für Cerebralschädigung |
| DSM | Diagnostic and statistical manual of mental disorders |
| EDA | Elektrodermale Aktivität |
| EEG | Elektroenzephalographie |
| EHI | Edinburgh handedness inventory |
| EKG | Elektrokardiographie |
| EMG | Elektromyogramm |
| EOG | Elektrookulogramm |
| EPI | Echo planar imaging |
| EPSP | Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FOV | Field of view |
| FSM | Freiwillige Selbstkontrolle Multimediaanbieter e. V. |
| FWE | Familywise error |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure |
| HASE | Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene |
| HC | Hippocampus |
| IQ | Intelligenzquotient |
| KJP | Kinder- und Jugendpsychiatrie |
| LTD | Long-term depression |
| LTP | Long-term potentiation |
| Mean | Mittelwert |
| MNI | Montreal neurological institute |

| | |
|----------|--|
| MPRAGE | Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| OFC | Orbitofrontalcortex |
| PFC | Präfrontalcortex |
| PRP | Plasticity related proteins |
| PSG | Polysomnographie |
| PSQI | Pittsburgh sleep quality index |
| REM | Rapid eye movement |
| ROI | Region of interest |
| S1,2,3,4 | Schlafstadium 1,2,3,4 |
| SAM | Self assessment manikin |
| SB | Selbstbeurteilungsskala |
| SCL | Symptomcheckliste |
| SENSE | Sensitivity Encoding |
| SKID | Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV |
| SME | Subsequent memory effect |
| SWA | Slow wave activity |
| SWS | Slow wave sleep |
| WURS K | Wender utah rating scale Kurzform |
| SD | Standard deviation |
| SDT | Signal detection theory |
| SEM | Standard error of the mean |
| SFE | Subsequent forgetting effect |
| SPSS | Statistical package for the social sciences |
| TBF | To-be-forgotten |
| TBR | To-be-remembered |
| TE | Echo time |
| TR | Repetition time |
| UKSH | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein |
| unc | uncorrected |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Taxonomie des Langzeitgedächtnisses | 3 |
| Abbildung 2: Aktive Systemkonsolidierung im Schlaf | 7 |
| Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf eines Trials der Enkodierung | 15 |
| Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf eines Trials der Rekognition | 17 |
| Abbildung 5: Kontraste der fMRT-Auswertung für SME-schlafabhängig und wachabhängig | 27 |
| Abbildung 6: SME-schlafabhängig | 34 |
| Abbildung 7: SME-wachabhängig und ROI-Analyse Hippokampus | 36 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Screeningergebnisse des Probandenkollektivs | 12 |
| Tabelle 2: Bewertungsdaten von Valenz und Arousal des Enkodierungsmaterials aus der Vorstudie | 14 |
| Tabelle 3: t-Kontraste der fMRT-Auswertung | 20 |
| Tabelle 4: Studienablauf | 23 |
| Tabelle 5: Einteilung der Stimuli nach dem Wiedererkennungstest | 24 |
| Tabelle 6: Schlafparameter | 28 |
| Tabelle 7: Gedächtnisleistung in Schlaf- und Wachbedingung | 29 |
| Tabelle 8: SME unabhängig von Konsolidierungsbedingung | 31 |
| Tabelle 9: SFE unabhängig von Konsolidierungsbedingung | 32 |
| Tabelle 10: SME-schlafabhängig | 33 |
| Tabelle 11: SME-wachabhängig | 35 |
| Tabelle 12: ROI-Analyse Hippokampus | 36 |

1. Einleitung

1.1 Einführung ins Thema

Der Einfluss von Schlaf auf die Festigung von Informationen im Gedächtnis wurde bereits in vielen Studien untersucht und es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass Schlaf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten maßgeblich fördert. Insbesondere wird die Phase des Tiefschlafs mit der Festigung deklarativer Gedächtnisinhalte assoziiert. Es ist bislang jedoch noch unklar, welche Mechanismen und Kriterien ausschlaggebend sind, ob eine frisch enkodierte Gedächtnisspur Zugang zur schlafabhängigen Konsolidierung erhält oder nicht. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) soll in dieser Studie bei gesunden Erwachsenen untersucht werden, welche neuronale Aktivität während der Gedächtnisenkodierung mit einer erfolgreichen, nachfolgenden schlafabhängigen Konsolidierung assoziiert werden kann. Es wird erwartet, dass insbesondere die Beteiligung des Präfrontalkortex zum Zeitpunkt der Enkodierung über eine erfolgreiche schlafassoziierte Gedächtniskonsolidierung entscheidet.

1.2 Schlaf

Der Schlaf wird nach Rechtschaffen und Kales anhand der Polysomnographie (PSG) in verschiedene Stadien eingeteilt. Grundsätzlich wird der Rapid-Eye-Movement Schlaf (REM Schlaf) vom Non-REM Schlaf unterschieden (Kales, Rechtschaffen et al. 1968, Dijk 2009). Der Non-REM Schlaf wird weiter in vier Stadien mit zunehmender Schlaftiefe und abnehmender Frequenz im Elektroenzephalogramm (EEG) unterteilt. Das Schlafstadium 1 (S1) tritt meist beim Übergang vom Wachzustand in den Schlaf auf und ist charakterisiert durch gemischte EEG-Frequenzen bei eher niedriger Spannung. Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Frequenz, Amplitude und Menge der alpha-Aktivität im Vergleich zum Wachzustand. In S1 treten langsame Augenbewegungen auf. Schlafspindeln, K-Komplexe und schnelle Augenbewegungen treten ausdrücklich nicht auf. Im Schlafstadium 2 (S2) ist das EEG durch K-Komplexe und/oder Schlafspindeln charakterisiert (Kales, Rechtschaffen et al. 1968). Schlafspindeln werden generiert aus einem Zusammenspiel von Thalamus, Kortex und Hippokampus, sie haben eine durchschnittliche Frequenz von 11-16 Hz und dauern mindestens 0,5 Sekunden an. Sie haben die typische Spindelform bei der die EEG-Amplitude zuerst ansteigt und nach der Hälfte wieder abfällt (Wallant, Maquet et al.

2016). K-Komplexe bestehen aus einer initialen positiven Auslenkung und einer unmittelbar folgenden negativen Nachschwingung aufgrund von kortikaler De- und Hyperpolarisation (Amzica and Steriade 2002). 20 % hochamplitudiger, langsamer Wellen sind im Stadium 2 erlaubt (Kales, Rechtschaffen et al. 1968). Im Schlafstadium 3 (S3) nimmt der Anteil der hochamplitudigen (Delta = 75 μ V), langsamen Wellen im EEG zu und liegt im Bereich von 20-50 %. Im Stadium 4 (S4) ist diese Deltaaktivität über 50 % der Zeit zu beobachten. Schlafspindeln können in beiden Stadien S3 und S4 vorkommen (Kales, Rechtschaffen et al. 1968). S3 und S4 werden auch zusammengefasst als Tiefschlaf oder Slow-Wave-Sleep (engl. SWS, dt. langsamwelliger Schlaf, im Folgenden wird die Bezeichnung SWS verwendet) bezeichnet (Dijk 2009). Der REM-Schlaf ist charakterisiert durch gemischte EEG-Frequenzen niedriger Spannung. Des Weiteren treten schnelle Bewegungen der Augen episodisch auf und der Muskeltonus erreicht sein niedrigstes Niveau (Kales, Rechtschaffen et al. 1968).

Im Laufe der Nacht werden zyklisch alle Stadien mehrfach durchlaufen. Ein Zyklus dauert ungefähr 90 Minuten. Der Anteil von Non-REM und REM Schlaf bleibt dabei nicht konstant. In der ersten Nachthälfte tritt vermehrt SWS auf und in der zweiten Hälfte vermehrt REM-Schlaf (zusammenfassend Waterhouse, Fukuda et al. 2012). Insgesamt tritt Non-REM Schlaf in 75-80 % der Schlafzeit auf, REM Schlaf macht dagegen 20-25 % der Schlafzeit aus (Dijk 2009). Die Schlafstadien weisen darüber hinaus weitere Charakteristika auf, unter anderem das Ausmaß der Aktivität des autonomen Nervensystems und die Veränderung der Spiegel von Neuromodulatoren. Während des REM Schlafes ist die Aktivität des autonomen Nervensystems vergleichbar mit der im Wachzustand, in der Phase des Non-REM Schlafes dominiert der Parasympathikotonus (Trinder, Kleiman et al. 2001, Penzel, Kantelhardt et al. 2016). In den Schlafstadien werden unterschiedliche Spiegel von Neuromodulatoren beobachtet. Während des SWS ist der Acetylcholinespiegel niedriger, hingegen ist er im REM Schlaf etwa auf Höhe des Spiegels im Wachzustand. Der Serotoninspiegel ist in beiden Phasen erniedrigt, während des REM Schlafes jedoch stärker als während des SWS (Hasselmo 1999).

1.3 Gedächtnis

1.3.1 Gedächtnissysteme

Das Gedächtnis ist nicht als eine homogene Einheit zu verstehen, sondern wird in verschiedene Gedächtnissysteme unterteilt (Squire and Zola-Morgan 2015). Atkinson und

Shiffrin unterschieden einen sensorischen Speicher, ein Kurzzeit- und ein Langzeitgedächtnis (Atkinson and Shiffrin 1968). Der sensorische Speicher ist für die unmittelbare Registrierung eines Sinnesreizes verantwortlich. Die empfangene Information kann entweder in andere Gedächtnissysteme integriert werden oder sie geht innerhalb von Millisekunden verloren. Das Kurzzeitgedächtnis kann begrenzt Informationen bis zu ca. 30 Sekunden lang speichern, bevor sie vergessen oder in das Langzeitgedächtnis überführt werden (Atkinson and Shiffrin 1968).

Das Langzeitgedächtnis kann Informationen unbegrenzter Kapazität über Jahre speichern (Nadel and Hardt 2011). Es wird weiter in das deklarative und das nondeklarative Gedächtnis unterteilt, wie in Abbildung 1 dargestellt.

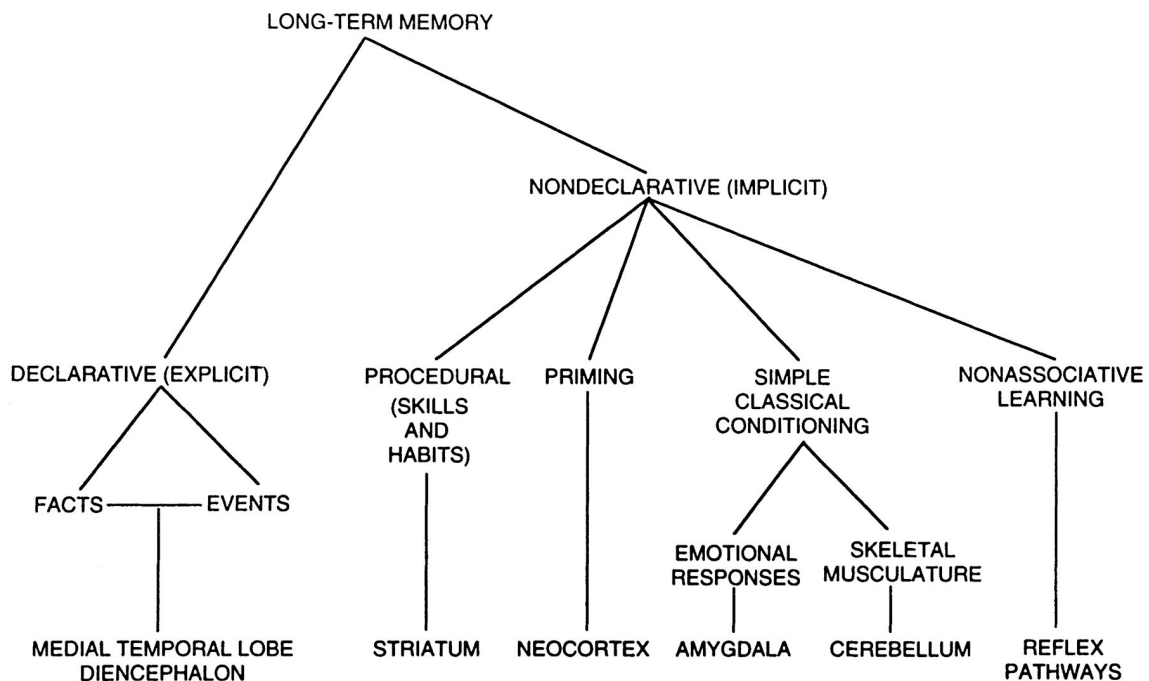


Abbildung 1: Taxonomie des Langzeitgedächtnisses

Das Langzeitgedächtnis wird in das deklarative und nondeklarative Gedächtnis eingeteilt. Das deklarative Gedächtnis (auch explizites Gedächtnis genannt) speichert Wissen über Fakten und Ereignisse ab. Das nondeklarative Gedächtnis (auch implizites Gedächtnis genannt) umfasst die verschiedenen Subsysteme des prozeduralen Gedächtnisses, des Primings, der klassischen Konditionierung und des nonassoziativen Lernens. Den verschiedenen Gedächtnissystemen werden die Hirnstrukturen zugeordnet, die jeweils als besonders funktionell relevant angesehen werden (Kandel and Squire 2000).

1.3.2 Neuroanatomie des deklarativen Gedächtnisses

Das deklarative Gedächtnissystem speichert Erinnerungen von Fakten und Ereignissen. Die Enkodierung und der Abruf dieser Informationen erfolgen bewusst. Der mediale Temporallappen und Strukturen des Diencephalons werden mit dem deklarativen Gedächtnis in Verbindung gebracht (zusammenfassend Kandel and Squire 2000). Innerhalb des medialen Temporallappens wurden der Hippocampus, der entorhinale Kortex, der perirhinale Kortex und der parahippocampale Kortex als anatomische Korrelate des deklarativen Gedächtnisses identifiziert (Squire and Zola-Morgan 1991). Das deklarative Gedächtnis kann weiter unterteilt werden in das semantische Gedächtnis, das unser Faktenwissen repräsentiert, und das episodische Gedächtnis, das Erinnerungen über Ereignisse und Erfahrungen mit Kontextinformationen wie Zeit und Ort verknüpft (Tulving 1984). Es werden außerdem die verschiedenen Gedächtnisprozesse der Enkodierung, Konsolidierung und Abruf voneinander abgegrenzt. Die Enkodierung erfolgt während des Wachzustands und bezeichnet die Aufnahme von Informationen und Transformation in eine erste neuronale Repräsentation im Hippokampus. In der nachfolgenden Konsolidierung werden Informationen gefestigt und in stabile Netzwerke im Neokortex integriert. Beim Abruf werden gespeicherte Erinnerungen abgerufen (Vorster and Born 2015).

Das Zwei-Stufen Modell der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses beschreibt zwei separate Gedächtnisspeicher. Der Hippokampus fungiert demnach als schnell lernender, temporärer Speicher und der Neokortex als langsam lernender Langzeitspeicher. Neue Informationen werden initial in beiden Strukturen enkodiert und in nachfolgender Konsolidierung durch den Hippokampus wiederholt reaktiviert. Dadurch kommt es ebenfalls zu einer Reaktivierung im Neokortex und zu einer stufenweisen Umverteilung der Gedächtnisrepräsentationen, sodass diese im Langzeitspeicher im Neokortex gefestigt werden. Neue Informationen werden in vorbestehende Gedächtnisnetzwerke integriert, dies erleichtert die Festigung und beugt doppelter Speicherung vor (Diekelmann and Born 2010).

Ein grundlegender zellulärer Mechanismus der Bildung des Langzeitgedächtnisses ist die synaptische Plastizität (Pittenger and Kandel 2003). Sie ist charakterisiert durch die Vorgänge der Langzeitpotenzierung (engl. long-term-potential, LTP) und Langzeitdepression (engl. long-term-depression, LTD) (Vitureira and Goda 2013). Die synaptische Plastizität und mit ihr einhergehende Veränderungen der synaptischen Transmission sind Grundlage für das Prozessieren von Informationen in neuronalen Netzwerken (Vitureira and Goda 2013). Diese Mechanismen liegen der

synaptischen Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zugrunde (Diekelmann and Born 2010).

Das Subsequent-Memory-Paradigma ist ein weit verbreitetes Instrument zur Untersuchung einer erfolgreichen Gedächtnisenkodierung im deklarativen Gedächtnissystem. Dabei wird die neuronale Aktivität bei der Enkodierung gemessen und nach einem Wiedererkennungstest in erfolgreiche und nicht erfolgreiche Enkodierungsaktivität differenziert. Die Messung der neuronalen Aktivität kann auf unterschiedliche Weise erfolgen, unter anderem lassen sich durch EEG-Aufnahmen die ereigniskorrelierten Potenziale untersuchen. Aber auch mit Hilfe der ereigniskorrelierten fMRT kann der Subsequent-Memory-Effect (engl. SME) untersucht werden (zusammenfassend Wagner, Koutstaal et al. 1999, Kamp, Bader et al. 2017). Dabei werden fMRT-Aufnahmen aufgezeichnet, während die Probanden eine Reihe von Stimuli enkodieren. Anhand der Ergebnisse in einem nachfolgenden Wiedererkennungstest werden die Stimuli im Nachhinein in zwei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgt in Stimuli, die erinnert wurden, und in Stimuli, die vergessen wurden. Im Rahmen von fMRT-Studien spricht man von einem SME, wenn rückblickend ein stärkeres fMRT-Signal bei der Enkodierung von den Stimuli, die später erinnert wurden, als bei der Enkodierung von den Stimuli, die später vergessen wurden, beobachtet werden kann. Er gibt somit einen Hinweis auf die neuronale Aktivität, die eine erfolgreiche Gedächtnisenkodierung unterstützt (zusammenfassend Kim 2011).

Eine Metaanalyse von fMRT-Studien, die nach dieser Art durchgeführt wurden, hat fünf Hirnregionen identifiziert, die mit dem Subsequent-Memory-Effekt am stärksten assoziiert werden können: den linken inferioren Frontalkortex, den bilateralen Gyrus fusiformis des Temporallappens, die bilaterale Hippokampusformation, den bilateralen prämotorischen Kortex und den bilateralen posterioren Parietalkortex (zusammenfassend Kim 2011).

1.4 Schlaf und Gedächtnis

Viele Studien haben gezeigt, dass dem Schlaf eine Schlüsselrolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zukommt. Im Folgenden werden zwei weithin anerkannte Hypothesen der zugrundeliegenden Mechanismen erläutert. Sie stehen nicht in direkter Konkurrenz, sondern ergänzen sich vielmehr, um die komplexen Prozesse der Konsolidierung zu beschreiben (Diekelmann and Born 2010).

1.4.1 Theorie der synaptischen Homöostase

Im Zuge der Enkodierung neuer Informationen im Wachzustand werden die synaptischen Verbindungen im Gehirn potenziert. Es resultiert ein allgemeiner Zuwachs der synaptischen Stärke. Die Menge an Slow-Wave-Activity (SWA) während des nachfolgenden Schlafes ist proportional zu der vorangegangenen synaptischen Potenzierung. SWA hat die Funktion, die globale synaptische Stärke wieder zu vermindern. In Folge werden schwache Verbindungen beseitigt, die stärkeren Verbindungen bleiben proportional zueinander erhalten. Dieser Mechanismus ermöglicht den Ausgleich von Energiehaushalt und Raumbedarf und unterstützt das Lernen und das Gedächtnis. Unter anderem wird die Fähigkeit zur erneuten Enkodierung von Informationen wiederhergestellt. Die synaptische Homöostase wird durch den homöostatischen Prozess S der Zweiprozesstheorie der Schlafregulation von Borbely beschrieben (zusammenfassend Tononi and Cirelli 2006).

1.4.2 Theorie der aktiven Systemkonsolidierung

Basierend auf dem Zwei-Stufen Modell der Gedächtniskonsolidierung wird angenommen, dass neue Informationen sowohl im Neokortex als auch im Hippokampus enkodiert werden. Im nachfolgenden SWS werden die neu entstandenen Gedächtnisspuren reaktiviert und dabei so umverteilt, dass die Verbindungen im Neokortex zunehmend gestärkt werden und stabilere Gedächtniseinheiten bilden. Die neuen Informationen werden in bereits bestehende Netzwerke des Gedächtnisses integriert, was zu qualitativen Veränderungen von Erinnerungen führt. Slow-Oscillations (dt. langsame Oszillationen) ausgehend vom Neokortex synchronisieren thalamokortikale und hippokampale Aktivität, was den Transfer von Informationen vom Hippokampus zum Neokortex optimiert (Diekelmann and Born 2010). Der Neokortex generiert Slow-Oscillations, die die gesamte neuronale Aktivität synchronisieren. Dadurch entstehen die Zeitfenster für die Umverteilung von Informationen vom Hippokampus, dem Kurzzeitspeicher, zum Neokortex in den Langzeitspeicher. Im Bereich des Thalamus entsteht die Spindelaktivität, welche kortikale Netzwerke zur Langzeitspeicherung von Informationen vorzubereiten scheint. Im Hippokampus entstehen Sharp-Waves (dt. steile Wellen), schnell depolarisierende Ereignisse aus CA3-Zellen, die von Ripples (dt. Wellen), hochfrequente Oszillationen von 100-300 Hz aus CA1-Zellen, überlagert werden. Sie bilden die charakteristischen Sharp-Wave-Ripples und sind mit der Reaktivierung von Neuronengruppen assoziiert, die während der vorhergehenden Enkodierungsphase aktiv waren. Es wird angenommen, dass sie

die synaptische Potenzierung fördern und eine kausale Rolle in der schlafabhängigen Konsolidierung haben (zusammenfassend Diekelmann and Born 2010). In Abbildung 2 wird die aktive Systemkonsolidierung im Schlaf dargestellt.

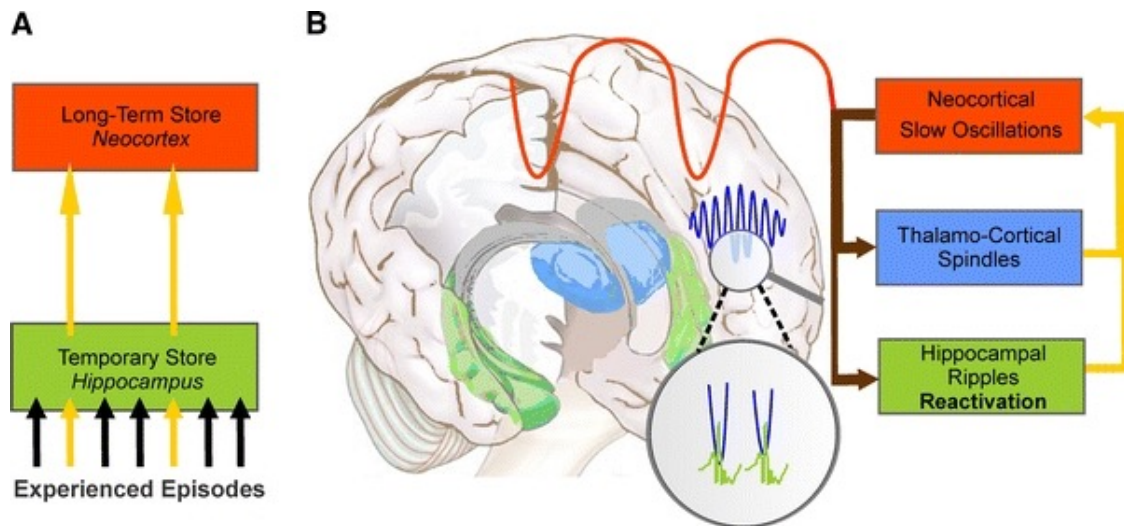


Abbildung 2: Aktive Systemkonsolidierung im Schlaf

A: Neue Informationen im Kurzzeitspeicher, dem Hippocampus für das deklarative Gedächtnis, werden während des SWS wiederholt reaktiviert und dadurch in den Langzeitspeicher, den Neokortex, umverteilt. B: Die Slow Oscillations des Neokortexes synchronisieren die neuronale Aktivität. Sie generieren Zeitfenster, in denen die hippocampalen sharp wave-ripples und damit assoziierte Gedächtnisreaktivierungen in den Tälern der thalamokortikalen Spindeln stattfinden (Born and Wilhelm 2012).

Nach der Theorie der aktiven Systemkonsolidierung ist der Neokortex verantwortlich für die Steuerung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung durch die Generierung von Slow Oscillations. Es wurde in vielen Studien herausgefunden, dass im Schlaf die Informationen nicht alle gleichermaßen, sondern selektiv konsolidiert werden. Die Mechanismen, die dazu führen, dass eine Information Zugang zur schlafabhängigen Konsolidierung erhält, sind bislang nicht eindeutig geklärt (Rasch and Born 2013). Die initiale Selektion scheint durch Markierung der Informationen während oder kurz nach der Enkodierung getroffen zu werden (Stickgold and Walker 2013). Enkodierte Informationen werden selektiv schlafabhängig konsolidiert. Das heißt, nur ausgewählte Gedächtnisspuren werden im Schlaf gefestigt und ins Langzeitgedächtnis transferiert. Es wurde nachgewiesen, dass im Schlaf vor allem Informationen von besonderer Bedeutung für die Zukunft (engl. future relevance) konsolidiert werden. Die future relevance einer Information kann unter anderem durch

die Ankündigung eines Wiedererkennungstests, Emotionalität oder Belohnungserwartung erzeugt werden (Wilhelm, Diekelmann et al. 2011). Auf Ebene neuronaler Netzwerke wird vermutlich eine Hierarchie der Informationen nach ihrer Wichtigkeit erstellt und im Folgenden vornehmlich die wichtigen Informationen konsolidiert. Wilhelm, Diekelmann et al. stellten die Vermutung auf, dass die Kennzeichnung (engl. tagging) von Gedächtnisspuren im Hippocampus durch den Präfrontalkortex (PFC) die Reaktivierung während der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung fördert (zusammenfassend Wilhelm, Diekelmann et al. 2011). Die Hypothese des synaptic tagging beschreibt die zellulären Vorgänge der Konsolidierung. Synaptic tagging ist ein temporärer struktureller Zustand einer Synapse, bei dem eine Vielzahl von Proteinen und deren Interaktion involviert sind. Dieser Zustand repräsentiert stattgefundenene synaptische Plastizität. Abhängig von der Verfügbarkeit von bestimmten plastizitätsassoziierten Proteinen (engl. plasticity-related-proteins, PRP) wird dieser neue strukturelle Zustand stabilisiert und so die Synapse gestärkt. Die Hochregulation dieser PRP kann durch Ereignisse vor oder nach der Enkodierung einer Information geschehen. Die Stabilisierung von Informationen im Langzeitgedächtnis ist abhängig von der neuronalen Aktivität, die auf die Enkodierung folgt oder ihr sogar vorausgeht (zusammenfassend Redondo and Morris 2011). Mehrere fMRT-Studien haben Hinweise darauf gefunden, dass die Selektionsmechanismen, die eine erfolgreiche Gedächtnisenkodierung unterstützen, im PFC ablaufen (Blumenfeld and Ranganath 2007).

Dem gegenüber steht eine Studie von Rauchs et al., die die Enkodierungsaktivität im Gehirn in Bezug zur schlafabhängigen Konsolidierung untersuchte. Rauchs et al. fanden eine stärkere Aktivierung vor schlafabhängiger Konsolidierung im linksseitigen Hippokampus im Vergleich zur Konsolidierung unter Schlafdeprivation (Rauchs, Feyers et al. 2011). Wie oben beschrieben gelten der Hippokampus und der Neokortex als wichtige organische Korrelate des deklarativen Gedächtnisses. Unklar bleibt allerdings, in welchem Ausmaß die Initiierung der schlaf- und wachabhängigen Konsolidierung von Hippokampus und Präfrontalkortex abhängt.

2. Ableitung der Fragestellung

Wie oben beschrieben werden enkodierte Informationen bevorzugt im Schlaf konsolidiert. Die zugrunde liegenden Selektionsmechanismen der Enkodierung für eine nachfolgende schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung sind bislang jedoch nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass das Markieren von Informationen, welches zur bevorzugten Konsolidierung führt, durch den Präfrontalkortex ausgeführt wird. Weiterhin wird angenommen, dass eine Enkodierungsaktivität im Präfrontalkortex mit einer erfolgreichen, schlafabhängigen Konsolidierung assoziiert werden kann. Da der Präfrontalkortex eine besondere Rolle bei der Generierung der Slow Oscillations während der schlafabhängigen Konsolidierung und auch beim Abruf und Speicherung von Informationen im Langzeitgedächtnis involviert ist, wird erwartet, dass speziell auch die Aktivierung des Präfrontalkortex während der Enkodierung die nachfolgende schlafabhängige Konsolidierung unterstützt.

Der Hippokampus spielt ebenfalls eine besondere Rolle beim Enkodieren deklarativer Gedächtnisinhalte. Da der Hippokampus jedoch als kurzfristiger Speicher von Informationen gilt, wird vermutet, dass der Hippokampus vor allem während der Enkodierung vor nachfolgender wachabhängiger Konsolidierung aktiviert ist.

Somit lauten die Fragestellungen dieser Arbeit erstens, ob eine bessere deklarative Gedächtnisleistung nach schlafabhängiger gegenüber wachabhängiger Konsolidierung zu beobachten ist. Die zweite Fragestellung ist, ob sich eine stärker ausgeprägte Aktivierung im Präfrontalkortex mit der Enkodierung von deklarativen Gedächtnisinhalten in Form von visuellen Stimuli, die erfolgreich schlafabhängig konsolidiert werden, assoziieren lässt. Die dritte Fragestellung lautet, ob sich die Enkodierung von deklarativen Gedächtnisinhalten in Form von visuellen Stimuli, die erfolgreich wachabhängig konsolidiert wurden, mit einer stärker ausgeprägten Aktivierung im Hippokampus assoziieren lässt.

3. Methoden

3.1 Probanden

Gesunde, männliche Erwachsene zwischen zwanzig und dreißig Jahren wurden über Aushänge in der Stadt Kiel angeworben. Die Probanden wurden mündlich und schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie sowie über die Schweigepflicht der Testleiterinnen und Anonymisierung der Daten aufgeklärt. Dies beinhaltete u.a. die Aufklärung über die Elektroenzephalographie (EEG), die PSG, die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und das Lernparadigma. Zusätzlich wurden die Teilnehmer unmittelbar vor der Messung durch einen approbierten Arzt über die fMRT-Messung aufgeklärt. Die Probanden gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden 120 Euro, nachdem die kompletten Daten erhoben worden waren. Kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Datenerhebung, wurde ein anteiliger Betrag ausgezahlt. Außerdem wurden anfallende Anfahrtskosten erstattet. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität geprüft (Aktenzeichen A 142/14). Die Studie bewahrt die Standards gemäß der Deklaration von Helsinki zur Ethik in der Medizin.

In einem Telefoninterview vor der Studienteilnahme wurden einfache Ausschlusskriterien abgefragt, wie das Rauchen (Ausschluss bei > 10 Zigaretten/Tag), Übergewicht (Ausschluss bei Body-Mass-Index (BMI) > 30), eine nicht korrigierbare Einschränkung der Sehfähigkeit und das Bestehen von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten. Nach Eignung im Telefoninterview wurde ein ausführliches Screening mittels Fragebögen und Testinstrumenten durchgeführt.

Es wurde zum Ausschluss psychiatrischer Krankheitsbilder das strukturierte klinische Interview nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. Auflage) I und II (SKID-I und -II) (Wittchen, Zaudig et al. 1997) durchgeführt. Zunächst wurde das Screening-Interview für psychische Störungen (SKID I) und Persönlichkeitsstörungen (SKID II) durchgeführt und bei auffälligen Items das Hauptinterview hinzugezogen. Zum Ausschluss aus der Studie führte ein Überschreiten der Cut-Offs der einzelnen Störungsbilder gemäß dem Manual. Außerdem wurde die Symptomcheckliste SCL-90-R (Franke 2002) erhoben. Dies ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit 90 Items, in denen psychiatrische Symptome in den letzten sieben Tage erfragt werden. T-Werte größer als 60 in einzelnen Skalen der

Symptomcheckliste führten zum Ausschluss aus der Studie, da dies als Hinweis für das Vorliegen einer psychiatrischen Belastung gewertet wurde.

Zusätzlich wurden ADHS-Symptome mit zwei Selbstbeurteilungsfragebögen der Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene erfasst (HASE; Rösler, Retz-Junginger et al. 2008). ADHS-Symptome in der Kindheit wurden mittels der Wender Utah Rating Scale K (HASE WURS K), Ausschluss bei Summenscore > 30 , und gegenwärtige Kriterien der ADHS mittels ADHS Selbstbeurteilungsskala (HASE ADHS SB), Ausschluss bei Summenscore > 10 , ausgeschlossen. Ein Summenscore über den oben genannten Werten wurde als Hinweis auf das Vorliegen von Merkmalen der ADHS in der Kindheit bzw. zum Zeitpunkt des Screenings gewertet. Zur Ermittlung des Intelligenzquotienten wurde der Grundintelligenztest Skala 2 Revision (engl. Culture Fair Intelligence Test, CFT-20-R) (Weiß 2006) durchgeführt. Es wurde der erste Teil des Tests durchgeführt. Dieser bestand aus vier Einzeltests, in denen verschiedene geometrische Aufgaben in einer bestimmten Zeit gelöst werden mussten. Zum Ausschluss aus der Studie führte ein unterdurchschnittlicher Intelligenzquotient (IQ) < 85 oder überdurchschnittlicher IQ > 130 . Eine ausreichende Gedächtnisleistung wurde durch das Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS) (Lamberti and Weidlich 1999) gesichert. Der Proband musste sich bei diesem Test neun verschiedene Figuren merken und diese mit fünf Holzstäbchen *aus dem Gedächtnis nachlegen*. Ein Ergebnis < 16 . Perzentile wurde als ungenügende Gedächtnisleistung bewertet und führte zum Ausschluss aus der Studie. Zum Ausschluss von Schlafstörungen wurde der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (engl. Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) (Buysse, Reynolds et al. 1989) erhoben. Dies ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit 19 Items, der die Schlafqualität im letzten Monat untersucht. Hier erfolgte der Ausschluss bei einem Summenscore > 5 als Hinweis auf eine gestörte Schlafphysiologie. Die Rechtshändigkeit wurde mittels des Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield 1971), einem Selbstbeurteilungsfragebogen mit zehn Items, festgestellt. Zum Ausschluss aus der Studie führte ein Überwiegen von mit der linken Hand ausgeführten Tätigkeiten.

Mit 101 Personen wurde das Telefoninterview durchgeführt. Davon wurden 53 zum weiteren Screening eingeladen. Davon schieden 24 auf Grund der oben genannten Ausschlusskriterien aus und 29 gingen in die Testung. Von 20 dieser Probanden wurden vollständige Daten zur Gedächtnisleistung und zum Schlaf erhoben. Bei 16 Probanden konnten zudem vollständige fMRT-Daten erhoben werden. Die restlichen Datensätze wurden auf Grund von technischen Problemen nicht ausgewertet. Insgesamt wurden 16 vollständige Datensätze erhoben, die in die Auswertung eingingen ($N = 16$). Alle Probanden waren gesund und Rechtshänder. Das Alter lag durchschnittlich bei $25,4 \pm 2,7$ Jahren ($M \pm SD$, Mittelwert \pm

Standardabweichung). Insbesondere lag bei keinem Probanden eine ADHS oder der Verdacht auf eine ADHS in der Kindheit vor. Der durchschnittliche Intelligenzquotient lag bei $105 \pm 9,1$. Alle Probanden verfügten über eine ausreichende Gedächtnisleistung, der durchschnittliche Wert im DCS betrug $59,5 \pm 21,7$, und Schlafqualität, der mittlere Wert im PSQI lag bei $2,94 \pm 1,4$. Tabelle 1 stellt die diagnostischen Parameter der Stichprobe dar.

Tabelle 1: Screeningergebnisse des Probandenkollektivs

| | N | Min | Max | M | SD |
|--------------------|----|-----|------|------|------|
| Alter | 16 | 22 | 30,7 | 25,4 | 2,7 |
| HASE | | | | | |
| ADHS SB | 16 | 1 | 10 | 4,7 | 2,6 |
| WURS K | 16 | 1 | 20 | 8,8 | 6,1 |
| Kontrollwert | 16 | 7 | 15 | 10,3 | 2,6 |
| PSQI | 16 | 1 | 5 | 2,9 | 1,4 |
| SCL | | | | | |
| GSI | 16 | 37 | 53 | 46,4 | 4,7 |
| PSDI | 16 | 41 | 59 | 47,1 | 6,4 |
| PST | 16 | 37 | 52 | 46,7 | 4,4 |
| DCS (Prozentrang) | 16 | 29 | 93,6 | 59,5 | 21,7 |
| CFT-20-R (IQ-Wert) | 16 | 90 | 123 | 105 | 9,1 |

In der Tabelle werden die Ergebnisse der Fragebögen und Tests des Screenings dargestellt. HASE = Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene, ADHS SB = ADHS-Selbstbeurteilungsskala, WURS K = Wender Utah Rating Scale K, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, SCL = Symptomcheckliste 90 Revision, GSI = Global Severity Index - Grundsätzliche psychische Belastung, PSDI = Positive Symptom Distress Index - Intensität der Belastungen, PST = Positive Symptom Total - Anzahl der Belastungen, DCS = Diagnosticum für Cerebralschädigung, CFT-20-R = Grundintelligenztest Skala 2-Revision.

3.2 Messmethoden

3.2.1 Gedächtnisparadigma

Die Versuchsdurchführung bestand aus einer Wachbedingung, bei der die Konsolidierung zuvor gelernter Bilder im Wachzustand erfolgte, und einer Schlafbedingung, bei der schlafabhängige Konsolidierung stattfand. Jede Bedingung bestand aus Enkodierung von bildlichen Stimuli, einem Konsolidierungsintervall und einem Wiedererkennungstest.

Als Stimuli wurden Bilder verwendet. Aus verschiedenen Quellen wurde eine Auswahl zusammengestellt. Die Bilder stammten aus International affective picture system (IAPS) (Lang 2005), The Geneva affective picture database (GAPED) (Danglauser and Scherer 2011) und dem Artikel „How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy“ (Jackson, Meltzoff et al. 2005) sowie aus eigenen Bilddatenbanken.

Die Bilder wurden von erfahrenen Mitarbeitern der Freiwilligen Selbstkontrolle Multimediaanbieter e. V. (FSM) geprüft und begutachtet. Die FSM ist ein staatlich anerkanntes, unabhängiges Prüfungsorgan zur Wahrung des Jugendmedienschutzes bei der Veröffentlichung von Bildmaterial. Alle Bilder des Paradigmas sind von der FSM für Kinder ab 12 Jahren als unbedenklich eingestuft worden, die meisten sind sogar ab 6 Jahren freigegeben. Alle Bilder haben eine Auflösung von 800*600 Pixel und wurden hinsichtlich der Luminanz standardisiert, d. h. die mittlere Luminanz unterschied sich nicht zwischen den Bildern. Insgesamt wurden zwei verschiedene Parallelversionen (A und B) mit je 222 Bildern erstellt. 40 Kinder bewerteten die Bilder in einer Vorstudie nach ihrem subjektiven Arousal (Skala: 0 = keine Erregung bis 8 = sehr starke Erregung) und ihrer subjektiven Valenz (Skala: -4 = sehr unangenehm bis 4 = sehr angenehm). Es gab emotional negative und neutrale Bilder.

Die Auswertung der Emotionalität ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die Bilder, die sowohl bei der Enkodierung als auch beim Wiedererkennungstest präsentiert wurden, wurden als Targets definiert. Die Bilder, die nur beim Wiedererkennungstest präsentiert wurden, wurden als Distraktoren definiert. Die Mittelwerte und Standardabweichungen von Valenz und Arousal der beiden Bildersets sind in Tabelle 2 dargestellt.

Jedes Bilderset wurde in drei Blöcke unterteilt. Am Anfang und am Ende jeden Blocks wurde ein Dummy-Bild gezeigt. Insgesamt gab es sechs Dummy-Bilder in einem Bilderset, die nicht in die Auswertung eingingen, um seriellen Positionseffekten vorzubeugen. Vor der Enkodierung und vor der Rekognition wurde je ein

Übungsdurchgang mit einem zusätzlichen analog aufgebauten Bilderset durchgeführt, um einen möglichst reibungslosen Ablauf der Testung zu ermöglichen. So konnte der Proband mit dem Ablauf vertraut und Fragen beantwortet werden.

Tabelle 2: Bewertungsdaten von Valenz und Arousal des Enkodierungsmaterials aus der Vorstudie

| Set | Funktion | Emotionalität | Anzahl | Valenz | | Arousal | |
|-----|------------|---------------|--------|--------|------|---------|------|
| | | | | M | SD | M | SD |
| A | Target | Neutral | 72 | 0,82 | 0,77 | 1,52 | 0,44 |
| | | Negativ | 72 | -2,00 | 0,94 | 5,06 | 0,95 |
| A | Distraktor | Neutral | 36 | 0,79 | 0,64 | 1,49 | 0,58 |
| | | Negativ | 36 | -2,00 | 0,86 | 5,07 | 0,92 |
| B | Target | Neutral | 72 | 0,82 | 0,79 | 1,53 | 0,41 |
| | | Negativ | 72 | -2,03 | 0,85 | 5,01 | 0,95 |
| B | Distraktor | Neutral | 36 | 0,82 | 0,82 | 1,50 | 0,52 |
| | | Negativ | 36 | -1,99 | 0,86 | 5,20 | 0,91 |

In der Tabelle werden die Ergebnisse der Bewertung für Valenz und Arousal des Enkodierungsmaterials abgebildet. Set = Parallelversionen A bzw. B der Stimuluspräsentationen, Funktion = Einteilung der Stimuli in Targets und Distraktoren, Target = Stimulus, der sowohl bei der Enkodierung als auch Rekognition präsentiert wurde, Distraktor = Stimulus, die nur bei der Rekognition präsentiert wurde, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Bei der Enkodierung wurden dem Probanden insgesamt 150 Bilder gezeigt, die er nach seinem subjektiven Arousal bewerten sollte. Es wurden drei Blöcke à 50 Bilder durchlaufen, jeder Block enthielt 24 neutrale und 24 emotional negative Bilder und zwei Dummy-Bilder. Die Stimuli wurden einmalig pseudorandomisiert und jedem Probanden in derselben pseudorandomisierten Reihenfolge dargeboten. Bei der Pseudorandomisierung der Bilder wurde darauf geachtet, dass nicht zu häufig neutrale und emotional negative Bilder aufeinander folgten. Die Stimuli wurden dem Probanden

präsentiert, während dieser im MRT-Scanner lag. Hierzu wurde das Enkodierungsparadigma über einen Laptop im MRT-Steuerraum mit Hilfe der Software presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, USA) abgespielt und eine Videobrille von Visual System (NordicNeuroLab, Bergen, Norwegen) auf der Kopfspule befestigt, sodass der Proband die Stimuli auf dem Bildschirm des Laptops scharf sehen konnte. Über eine MR-kompatible Maus mit drei Tasten konnte der Proband das Paradigma mit der rechten Hand bequem steuern. Der Stimulus wurde bildschirmfüllend gezeigt. Die Auflösung betrug 800*600 Pixel und die Bildwiederholfrequenz 60 Hz.

Der Ablauf einer Bildpräsentation inklusive Bewertung wird als Trial bezeichnet. Ein Trial begann mit dem Intertrialintervall (ITI), in dem ein blauer Punkt in der Bildschirmmitte zu sehen war. Nach maximal 1440 ms wechselte die Farbe des Punktes zu Orange, als Zeichen, dass der Stimulus zeitnah präsentiert werden würde. Nun sollte der Proband den Punkt fixieren, um sicher zu stellen, dass er bei Erscheinen des Stimulus auch das Bild betrachten würde. Nach 1500 ms wurde dann der Stimulus für 1500 ms präsentiert, danach erschien wieder eine Maske mit einem orangenen Punkt für maximal 5500 ms. Zum Ende eines Trials wurde die neunstufige Bewertungsskala gezeigt, auf welcher der Proband sein subjektiv empfundenes Arousal dem präsentierten Stimulus zuordnen sollte. Die Zieldauer der einzelnen Elemente eines Trials ist in Abbildung 3 dargestellt.

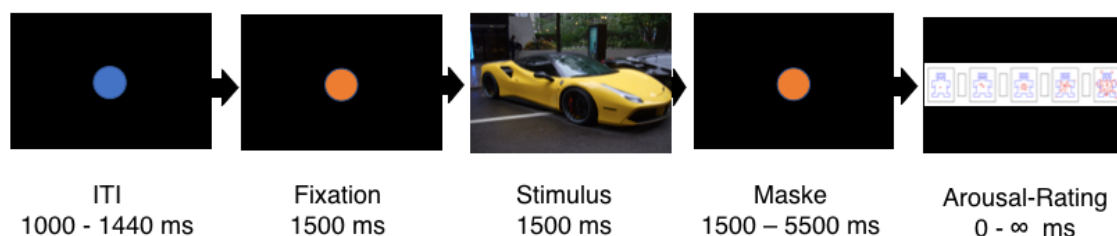


Abbildung 3: Zeitlicher Ablauf eines Trials der Enkodierung

In der Abbildung wird der Ablauf eines Trials der Enkodierung abgebildet. ITI = Intertrialintervall, Arousal-Rating = Bewertung des Stimulus nach Emotionalität auf neunstufiger Skala.

Die Dauer für die Bewertung des Arousals schwankte abhängig von der Reaktionszeit der Versuchsperson. Das Intertrialintervall beinhaltete einen Jitter, ein Zeitbereich, in dem das Intervall von ca. 1000 bis 1440 ms variiert wurde, mit einer linksschiefen Verteilung der Zeiten. Die Maske beinhaltete einen Jitter von ca. 1500 bis 5500 ms mit einer symmetrischen Verteilung der Zeiten. Die Jitter wurden eingesetzt, um die interessierenden Ereignisse (Stimuluspräsentation) von den nicht-interessierenden Ereignissen (Arousalrating) zeitlich zu entkoppeln.

Der Wiedererkennungstest wurde im Labor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Kiel durchgeführt, hierbei wurden keine fMRT-Daten aufgezeichnet. Bei der Rekognition wurden dem Probanden 222 Bilder präsentiert. Davon waren 144 Targets, die bereits aus der Enkodierungssitzung bekannt bzw. alt waren. 72 Bilder waren neue Distraktoren und die restlichen sechs waren die Dummy-Bilder. Die Bilder wurden zu gleichen Anteilen auf drei Blöcke zu je 74 Stück pseudorandomisiert aufgeteilt und jedem Probanden in derselben pseudorandomisierten Reihenfolge präsentiert. Es wurde die Software E-Prime 2 (Psychology Software Tools, Sharpsburgh, USA) und der Eyetracker-Monitor des TX 300 Eyetracker der Firma Tobii verwendet. Die Stimuluspräsentation erfolgte in der Originalauflösung 800*600 Pixel und mit einer Bildwiederholfrequenz von 60 Hz. Der vertikale Sehwinkel betrug 15,1° und der horizontale Sehwinkel 20,1° bei einem Bildschirmabstand von 60 cm. Ein Trial begann mit dem Intertrialintervall. am Ende des Intertrialintervalls erschien ein blauer Punkt, der nach 500 ms die Farbe zu Orange wechselte. Bei der Rekognition war das Paradigma so programmiert, dass der Stimulus nur gezeigt wurde, nachdem der Proband für mindestens 1000 ms den orangenen Punkt fixiert hatte. Nachdem der Eyetracker die Fixation erkannt hatte, wurde der orangene Fixationspunkt für weitere 50 ms angezeigt, um eine reibungslose Übertragung der Trigger an den Eyetracker-Rec-PC zu ermöglichen. Der Stimulus wurde für 1500 ms präsentiert. Danach folgte wieder ein orangener Punkt für 1500 ms. Als nächstes musste der Proband entscheiden, ob der Stimulus „alt“, d. h. bei der Enkodierung gezeigt, oder „neu“, d.h. bei der Enkodierung nicht gezeigt, war. Zum Schluss gab der Proband an, wie sicher er sich bei seiner Entscheidung über „alt“ oder „neu“ war. Die Zieldauer der einzelnen Elemente ist in Abbildung 4 abgebildet. Jeder Proband absolvierte beide Konsolidierungsbedingungen. Zwischen den beiden Testungen eines Probanden lag mindestens eine Woche Abstand. Die Reihenfolge der Konsolidierungsbedingung und der Bildersets A und B wurde gleichmäßig ausbalanciert, um Übertragungseffekte zu kontrollieren.



Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf eines Trials der Rekognition

In der Abbildung wird der Ablauf eines Trials der Rekognition dargestellt. ITI = Intertrialintervall, Rekognition = Entscheidung, ob Stimulus alt oder neu, Konfidenz = Sicherheit der Entscheidung bei der Rekognition.

3.2.3 Polysomnographie

Die Erfassung der Schlafdaten in der Eingewöhnungs- und in der Testnacht erfolgte mittels PSG, welche im Schlaflabor des Zentrums für integrative Psychiatrie in Kiel durchgeführt wurde. Verwendet wurde das System SOMNOScreen Plus (Einheit aus Rekorder und Computerarbeitsplatz) und die Software Domino (SOMNOmedics, Randersacker, Deutschland). Auf die behaarte Kopfhaut wurden Ag/AgCl-Napfelektroden mit EC2-Elektrodenpaste (Grass / Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA) geklebt, an den restlichen Körperstellen wurden selbstklebende Ag/AgCl-Einmalelektroden (BlueSensor N, Ambu, Dänemark) benutzt, die mittels Druckknopf-kabelbinder mit dem Rekorder verbunden wurden. Abgeleitet wurden die EEG-Positionen F3, F4, C3, C4, Cz, Fz, O1 und O2. Als Referenz diente eine Elektrode auf einer Seite des knöchernen Anteils der Nase und die Groundelektrode klebte mittig auf der Stirn. Das EEG wurde mit einer Abtastrate von 256 Hz, einem Hochpassfilter von 0,2 Hz und einem Tiefpassfilter von 35 Hz aufgezeichnet. Das Elektrokulogramm (EOG) wurde durch eine Elektrode 1 cm oberhalb des rechten äußeren Augenwinkels und eine Elektrode 1 cm unterhalb des linken äußeren Augenwinkels abgeleitet. Beide Elektroden wurden zusätzlich um 1 cm nach lateral versetzt. Das EOG wurde mit einer Abtastrate von 256 Hz, einem Hochpassfilter von 0,2 Hz und einem Tiefpassfilter von 128 Hz aufgezeichnet. Für das Elektromyogramm (EMG) klebten zwei Elektroden unter dem Kinn auf der submentalen Muskulatur und zwar 1 cm nach dorsal und 1 cm von der Mittellinie nach lateral versetzt. Die Referenzelektrode klebte mittig auf der Vorderseite des Kinns über dem Musculus mentalis. Das EMG wurde mit einer Abtastrate von 256 Hz, einem Hochpassfilter von 0,2 Hz und einem Tiefpassfilter von 128 Hz aufgezeichnet. Die Impedanzen wurden kontinuierlich gemessen und sollten 10 kOhm nicht übersteigen. Im Schlafprotokoll wurde vermerkt, wann der Proband sich abends schlafen legte und morgens erwachte, sowie nächtliche Bewegungen z. B. Gang zur Toilette oder Elektrodenkorrekturen. Die Rohdaten wurden von einer trainierten medizinisch-technischen Assistentin nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (Kales, Rechtschaffen et al. 1968) ausgewertet. Folgende Schlafparameter wurden festgehalten: Schlafstadien 1-4 und REM Schlaf, Zeit im Bett, Licht an, Licht aus, Schlaflatenzen (Zeit bis S1, S2, SWS), Gesamtschlafdauer, Schlaffeffizienz (Verhältnis von Gesamtschlafdauer zu der Zeit im Bett), Anzahl der Aufwachphasen, Dauer der Wachheit nach Schlafbeginn, Bewegungen im Schlaf.

In der Eingewöhnungsnacht lernten die Probanden die Umgebung und die Abläufe im Schlaflabor kennen und es wurde zusätzlich die Atmung über einen

Thermistor in der Nase und die Bewegung der Beine über je zwei Einmalelektroden auf der vorderen Unterschenkelmuskulatur überwacht, um gravierende Störungen des Schlafes auszuschließen.

3.2.4 fMRT-Aufzeichnungs- und Auswertungsparameter

Während der Gedächtnisenkodierung erfolgte die Aufnahme der Hirnaktivität mittels fMRT. Es wurde ein Achieva MR-Tomograph (Philips, Amsterdam, Niederlande) mit einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla und eine Sense-Kopfspule verwendet. Nachdem die Elektroden von EEG-, EKG- und elektrodermaler Aktivität (EDA) angebracht worden waren, wurde der Proband rücklings auf der Scanner-Liege gelagert. Mit Gehörschutz versorgt, wurde der Kopf auf einem speziellen MR-Kissen gelagert. Über den Alarmknopf und die Gegensprechanlage konnte zu jeder Zeit zwischen Proband und Testleiterinnen kommuniziert werden.

Zunächst erfolgte die Aufzeichnung der funktionellen Daten während der Proband das Enkodierungsparadigma durchführte. Hierzu wurde eine T2*-gewichtete Echo-Planar Imaging (EPI)-Sequenz genutzt. Das Field-Of-View (FOV) maß 216.0 mm * 117.5 mm * 216.0 mm. Die Dimensionen wurden mit 72 * 71 * 31 gemessen und daraus 80 * 80 * 31 Voxel rekonstruiert. Die rekonstruierte Schicht-Matrix bestand aus 80 * 80 Pixel. Die Anzahl der Schichten betrug 31. Die Voxelgröße betrug 2.7 * 2.7 * 3.8 mm³ und die Schichtdicke 3.5 mm + 0.3 mm gap. Die gemessene Auflösung in der Schicht betrug 3.0 * 3.0 mm². Die Reihenfolge der Akquisition war aufsteigend (ascending). Die Repetitionszeit (TR) betrug 2511 ms, die Echozeit (TE) 35 ms, der Flipwinkel 90° und der EPI-Faktor 71. Analog zum Paradigma wurden drei Durchgänge mit maximal 360 Dynamiken aufgezeichnet. Ein Durchgang dauerte maximal 15,14 min, die Gesamtdauer der Enkodierung betrug maximal 45:42 min. Die Schichtführung war transversal.

Im Anschluss an die Aufzeichnung der funktionellen Daten wurde eine T1-gewichtete 3D-Messung zur Erstellung eines strukturellen, anatomischen Referenzbildes durchgeführt. Dazu wurde eine Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo Sequenz (MPRAGE) genutzt. Der SENSE (Sensitivity encoded)-Faktor betrug 2. Das FOV betrug 240.0 * 240.0 * 160.0 mm³. Die Dimensionen der Voxel betrugen 240 * 240 * 160 und die Schicht-Matrix bestand aus 240 * 240 Pixel. Die Anzahl der Schichten war 160. Die Voxel hatten eine Größe von 1 * 1 * 1 mm³. Die TR betrug 8.3 ms, die TE 3.9 ms und der Flipwinkel 8°. Die Schichtführung war sagittal.

Die fMRT-Daten wurden mit der Software Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>), die auf der Software Matlab (MathWorks, Natick, USA) basiert, verarbeitet. Zunächst erfolgte die Vorverarbeitung (engl. Preprocessing) der Daten und im Anschluss die Auswertung mittels First- und Second-Level-Analyse.

Beim Preprocessing wurden zunächst die fMRT-Bilder aus dem Par-/Rec-Format von Philips mit dem Tool r2agui (Version 2.6.0, Bas Neggess, Depot of Brain Research, University Medical Center, 2006) in das Nifti (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) 1.0 Format konvertiert, welches die Bearbeitung mit SPM 12 ermöglicht. Die restlichen Schritte des Preprocessing wurden mit den in SPM 12 implementierten Funktionen durchgeführt. Begonnen wurde mit „Set Origin“. Dabei wurden die funktionellen EPI-Bilder und das anatomische T1-Bild von Hand in die Orientierung der entsprechenden Templates gedreht und der Origin auf die Commissura anterior gesetzt. So wurden die Voraussetzungen für die spätere Normalisierung optimiert. Danach wurde das „Realignment“ durchgeführt. Mit der Funktion „Realign: Estimate and Reslice“ wurde eine Bewegungskorrektur durchgeführt. Die resultierenden Bewegungsparameter für die Rotation um die drei Raumachsen und die Translation auf eben diesen wurden im Verlauf als Regressoren in das First-Level-Modell integriert, um residuale Varianz durch Bewegungsartefakte zu binden. Es folgte die „Slice Time Correction“. Mit der Funktion „Slice Time Correction“ wurde die Zeitreihe der Bilder für unterschiedliche Aufnahmezeitpunkte der Schichten korrigiert und auf die mittlere Schicht des Stapels standardisiert. Bei der anschließenden „Coregistration“ wurden mit der Funktion „Coregister: Estimate“ die funktionellen EPI-Bilder, unter Verwendung des mittleren EPI-Bildes als „Source-Image“, an das strukturelle T1-Bild koregistriert. Als nächstes wurde die „Segmentation“ durchgeführt. Mit der Funktion „Segment“ wurden die strukturellen T1-Bilder in sechs Gewebeklassen segmentiert. Die Gewebeklassen graue Substanz, weiße Substanz und Liquor wurden für die Erstellung eines DARTEL-Templates (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) vorbereitet. Mit der DARTEL-Toolbox in SPM12 wurde aus den Segmenten der grauen und weißen Substanz ein Template für die Stichprobe der Studie erstellt. Danach erfolgte die DARTEL-Normalisierung. Mit der DARTEL-Toolbox wurden die funktionellen und strukturellen Bilder der gesamten Stichprobe unter Verwendung der Tissue-Probability-Maps in SPM12 auf das MNI-Standardgehirn (Montreal Neurological Institute) normalisiert. Mit der DARTEL-Toolbox wurde außerdem das Smoothing (FWHM = 8 mm³) durchgeführt, um Signalsprünge auszugleichen. Abschließend wurde über die gesamte Stichprobe eine mittlere Gehirn-Maske berechnet, die im First-Level-Modell

als explizite Maske verwendet wurde. Außerdem wurde ein mittleres anatomisches Bild berechnet, auf das die Ergebnisse überlagert werden.

Nach der Vorverarbeitung wurde zunächst die intraindividuelle First-Level-Analyse durchgeführt. Hierzu wurde für jeden Probanden für jede Konsolidierungsbedingung ein First-Level-Modell entworfen und geschätzt. Um alpha-Inflation zu minimieren und die Power zu maximieren, wurde die Analyse auf Voxel beschränkt, die in der während des Preprocessings berechneten Hirnmaske enthalten sind. Dabei gingen die onsets der später erinnerten Bilder (Hits) und der später vergessenen Bilder (Misses) als Regressoren ein. Die Einteilung in erinnerte und vergessene Bilde erfolgte mittels aus den Verhaltensdaten erstellten Vektoren. Die Bewegungsparameter aus dem Realignment wurden als weitere Regressoren aufgenommen. Die t-Kontraste, die für jedes Modell verwendet wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: t-Kontraste der fMRT-Auswertung

| Kontrast | Hits | Misses | Realignment-Parameter | | | | | |
|---------------|------|--------|-----------------------|---|---|---|---|---|
| Misses | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hits | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Misses > Hits | -1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hits > Misses | 1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

In der Tabelle sind die t- Kontraste dargestellt die für die fMRT-Auswertung verwendet wurden.

Danach erfolgte die interindividuelle Second-Level-Analyse, in der die Daten des gesamten Probandenkollektivs berücksichtigt wurden. Zur Testung der Hypothesen erfolgte eine Varianzanalyse mit den Faktorstufen NK-Misses, NK-Hits, TK-Misses, TK-Hits und der abhängigen Variable SME. Dazu wurden aus dem First-Level die Kontraste für „Hit“ und „Miss“ über die Bedingungen NK und TK übernommen. Auch hier wurde die eigens errechnete explizite Maske verwendet. Die Haupteffekte für den Faktor ERINNERUNG wurden durch die Kontraste Hit > Miss und Miss > Hit unabhängig von der Konsolidierungsbedingung berechnet. Dadurch wurden die Hirnareale detektiert, die bei der Enkodierung von Hits bzw. Misses eine Mehraktivierung zeigten. Im Anschluss erfolgte die Berechnung der Interaktionseffekte von ERINNERUNG * KONSOLIDIERUNG, bei der die Kontraste in Bezug zu den

beiden Konsolidierungsbedingungen gesetzt wurden. Es wurden die Interaktionskontraste „(NK-Hits > NK-Misses) > (TK-Hits > TK-Misses)“ und „(TK-Hits > TK-Misses) > (NK-Hits > NK-Misses)“ berechnet. Durch die Berechnung der Interaktionseffekte wurden die Hirnareale entdeckt, die bei der erfolgreichen Enkodierung vor schlafabhängiger und vor wachabhängiger Konsolidierung mehraktiviert waren. Die Berechnung der Kontraste erfolgte für ein festgelegtes Signifikanzniveau von $\leq ,001$. Bei der FWE-Korrektur (Family-Wise-Error) für multiple Vergleiche wurde das Signifikanzniveau auf $\leq 0,05$ festgelegt. Die Voxelschwelle pro Cluster betrug 5 Voxel. Zur Lokalisation der Ergebnisse wurden die aktivierten Cluster mit Hilfe der AAL-Toolbox (Automated-Anatomical-Labeling, Quantitative Neuroscience Laboratory, Boston University, Boston, MA) in der Software SPM mit der eingebauten probabilistischen Datenbank verglichen. Zusätzlich wurde die funktionelle Aktivität auf das Standardgehirn projiziert und die Lokalisation manuell überprüft.

3.2.4 Weitere Messverfahren

Im Rahmen der Testung wurden zudem weitere Messgrößen für andere Studienzwecke erhoben, die jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit sind. Sie werden der Vollständigkeit halber in den Methoden erwähnt, jedoch findet keine Auswertung und Diskussion der Ergebnisse dieser Daten im Rahmen der vorliegenden Arbeit statt. Während der Enkodierung wurden das EEG, die EDA und die Pupillenreaktion aufgezeichnet. Während der Rekognition wurden das EEG, das EOG, die EDA aufgezeichnet und die Pupillometrie (Aufnahme der Augenbewegungen) durchgeführt. Der Proband wurde bei beiden Konsolidierungsbedingungen und auch bei der Eingewöhnungsnacht regelmäßig nach seinem subjektiven Befinden befragt. Dazu wurde das Self-Assessment-Manikin (Bradley and Lang 1994) verwendet. Vor und nach jeder Enkodierung und Rekognition und PSG wurde der Proband gebeten seine aktuelle Stimmungslage auf einer neunstufigen visuellen Analogskala einzutragen. Es wurde nach Valenz, Arousal und Dominanz gefragt, im Sinne wie glücklich, wie erregt und wie selbstbestimmt sich die Versuchsperson fühlte. Die Valenz wurde auf einer Skala von +4 = völlig glücklich bis -4 = völlig unglücklich eingestuft. Das Arousal wurde auf einer Skala von 0 = völlig entspannt bis 9 = völlig erregt eingeteilt. Die Dominanz wurde auf einer Skala von 0 = völlig fremdbestimmt bis 9 = völlig selbstbestimmt eingestuft. Ausführlichere Informationen werden im Anhang dargestellt.

3.3 Studienablauf

Die Erhebung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit zwei weiteren Doktorandinnen der Arbeitsgruppe. Ein Teil der erhobenen Daten ist Gegenstand dieser Arbeit, andere Teilbereiche des Datensatzes werden in separaten Arbeiten ausgewertet.

Zu Beginn der Studie erfolgte die Akquirierung der Probanden. Der erste Kontakt zu den Probanden war ein Telefongespräch, in dem Inhalt und Ablauf der Studie erklärt sowie ein kurzes Interview geführt wurde, um bereits wichtige Ausschlusskriterien zu erfragen. Bei Eignung und Einverständnis zur Studienteilnahme bekam der Proband ausführliche Informationen schriftlich per Post zugesandt, beigelegt waren außerdem einige Fragebögen des Screenings. Bei fehlender Eignung oder fehlendem Einverständnis wurden keine weiteren Schritte eingeleitet. Sobald die ausgefüllten Fragebögen zurückgeschickt worden waren, wurden sie ausgewertet und bei Eignung für die Studie ein Termin zum weiteren Screening mit dem Probanden vereinbart. Bei dieser Sitzung konnten individuelle Fragen erläutert und das schriftliche Einverständnis des Probanden eingeholt werden. Es wurden das SKID I und II erhoben, außerdem wurden der CFT-20-R und der DCS durchgeführt. Konnte der Proband in das Kollektiv eingeschlossen werden, wurden die Messtermine geplant. Bei der Schlafbedingung wurde zuerst die Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor durchgeführt. Dazu kam der Proband gegen 21:00 Uhr ins Schlaflabor und wurde dort mit den Elementen der PSG vertraut gemacht. Morgens wurde er gegen 6:30 Uhr geweckt und konnte seinem normalen Alltag nachgehen. Die Schlafkonsolidierung begann um 17:00 Uhr in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Kiel (UKSH Kiel). Dort wurde der Proband für die Enkodierung vorbereitet und von einem approbierten Arzt über die fMRT-Messung aufgeklärt. Um 18:00 Uhr startete die Enkodierung. Danach fuhren die Testleiterinnen zusammen mit dem Probanden ins Schlaflabor. Dort konnte er duschen und zu Abend essen. Die Elektroden der PSG wurden angelegt und um 22:00 Uhr wurde der Proband gebeten, sich schlafen zu legen und das Licht zu löschen. Nach acht Stunden wurde der Proband um 6:00 Uhr des folgenden Tages geweckt. Nach dem Frühstück wurden die Elektroden vervollständigt und der Abruf um 06:45 Uhr im Forschungslabor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie (KJP) gestartet. Nach Abschluss des Wiedererkennungstests konnte der Proband gegen 08:00 Uhr nach Hause gehen.

Die Wachkonsolidierung begann um 06:00 Uhr mit den Vorbereitungen in der Klinik für Neurologie. Um 7:00 wurden das Paradigma und die Aufzeichnung der Parameter gestartet. Danach konnte der Proband seinem Alltag nachgehen. Er wurde

gebeten den Tag über nicht zu schlafen. Am selben Abend wurde um 19:00 Uhr in der KJP alles für die Rekognition vorbereitet und um 19:45 Uhr wurde die Testung gestartet. Danach konnte der Proband gegen 21:00 Uhr nach Hause gehen. In Tabelle 4 ist der Ablauf der Studie mit der durchschnittlichen Dauer der einzelnen Komponenten aufgeführt.

Tabelle 4: Studienablauf

| Kontakt | Inhalt | Dauer |
|---------|----------------------|-------------------|
| 1 | Telefoninterview | 15 Minuten |
| 2 | Screening | 2 Stunden |
| 3 | Eingewöhnungsnacht | 21:00 - 07:00 Uhr |
| 4 | Schlafkonsolidierung | |
| | Enkodierung | 18:00 - 18:45 Uhr |
| | Schlaflabor | 19:00 - 06:30 Uhr |
| | Rekognition | 06:45 - 08:00 Uhr |
| 5 | Wachkonsolidierung | |
| | Enkodierung | 07:00 - 07:45 Uhr |
| | Rekognition | 19:45 - 21:00 Uhr |

Geplante Dauer der einzelnen Studienkomponenten. Der Beginn mit Schlaf- oder Wachkonsolidierung wurde innerhalb des Kollektivs ausbalanciert.

Bei beiden Bedingungen betrug das Konsolidierungsintervall zwischen dem Ende der Enkodierung und dem Start der Rekognition zwölf Stunden. Nach Abschluss der letzten Messung wurde dem Probanden ein Nachbefragungsbogen mitgegeben und er wurde gebeten, diesen eine Woche später auszufüllen und zurück zu schicken. Im Rahmen dieser Arbeit wird auf die Auswertung des Nachbefragungsbogens nicht näher eingegangen. Die Aufwandsentschädigung wurde nach Abschluss der letzten Messung an den Probanden überwiesen.

3.4 Studiendesign

Für die Analyse der Verhaltensdaten ergibt sich ein Messwiederholungsdesign mit dem Innersubjektfaktor KONSOLIDIERUNG mit den Ausprägungen Schlaf vs. Wach. Als abhängige Variable wird d' als Maß der Gedächtnisleistung verwendet. d' wird nach der Signalentdeckungstheorie (SDT) bestimmt (Stanislaw and Todorov 1999). Die SDT dient dazu, die Gedächtnisleistung in Relation zur Antworttendenz zu setzen. Dafür wurden alle Bilder nach dem Wiedererkennungstest in Hit = erinnert, Miss = vergessen, False Alarm = fälschlicherweise als erinnert gewertet und Correct Rejection = richtig als neu erkannt eingeteilt. Diese Einteilung wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Einteilung der Stimuli nach dem Wiedererkennungstest

| | | Urteil des Probanden | |
|----------|------------------|----------------------|--------------------|
| | | Target („Alt“) | Distraktor („Neu“) |
| Stimulus | Target (Alt) | Hit | Miss |
| | Distraktor (Neu) | False Alarm | Correct Rejection |

Target = Stimulus, der sowohl bei der Enkodierung als auch Rekognition präsentiert wurde, Distraktor = Stimulus, die nur bei der Rekognition präsentiert wurde, Hit = richtig erinnert, Miss = vergessen, False Alarm = fälschlicherweise als erinnert gewertet, Correct Rejection = richtig als neu erkannt.

d' wird durch die Differenz der z-Werte von Hits und False-Alarms berechnet.

$$d' = z(\text{hits}) - z(\text{false alarms})$$

Die Raten der Hits und False Alarms wurden bezogen auf die Anzahl der Targets (alte Bilder) und Distraktoren (neue Bilder) berechnet.

Hit-Rate = Anzahl der Hits / Anzahl der Targets

False-Alarm-Rate = Anzahl der False-Alarms/Anzahl der Distraktoren
(Stanislaw and Todorov 1999)

Für die Analyse der fMRT-Daten ergibt sich ebenfalls ein Messwiederholungsdesign. Als unabhängige Variable geht der Innersubjektfaktor KONSOLIDIERUNG mit den Ausprägungen Schlaf vs. Wach ein. Die abhängige Variable ist der Subsequent-Memory-Effekt. Wie in Tabelle 4 nachzuvollziehen, wurden die enkodierten Stimuli anhand der Ergebnisse im Wiedererkennungstest in verschiedene Kategorien (Hits, Misses, False Alarms, Correct Rejections) eingeteilt. Der Subsequent-Memory-Effekt ergibt sich nun aus der Differenz der Enkodierungsaktivität der Hits im Vergleich zu den Misses (Kim 2011).

3.5 Statistische Hypothesen

3.5.1 Verhalten

Nach den eingangs formulierten Fragestellungen wird eine bessere Gedächtnisleistung nach der Schlafkonsolidierung im Vergleich zur Wachkonsolidierung auf Ebene der Verhaltensdaten erwartet. Daraus lässt sich die zu prüfende Hypothese 1 ableiten: d' ist nach Schlaf größer als nach Wach.

$$H_0: d'(\text{Schlaf}) \leq d'(\text{Wach}) \quad H_1: d'(\text{Schlaf}) > d'(\text{Wach})$$

Zur Überprüfung wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse verwendet, in die als unabhängige Variable der Faktor KONSOLIDIERUNG in den Ausprägungen Schlaf vs. Wach und als abhängige Variable die Gedächtnisleistung d' einging. Das Signifikanzniveau wurde zuvor auf $\leq 5\%$ festgelegt. Es wird ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Schlaf erwartet, der zeigt, dass d' nach der Schlafkonsolidierung größer war als nach der Wachkonsolidierung. Durchgeführt wird die Analyse der Verhaltensdaten mit der Software IBM SPSS Statistics 25 der Firma IBM Deutschland GmbH (Deutschland, Ehningen). Die deskriptive Statistik wird mit Mittelwert (M) und Standardfehler des Mittelwertes (engl. Standard Error of the Mean = SEM) angegeben.

3.5.2 fMRT-Bildgebung

Es wird erwartet, dass sich ein größerer SME im Bereich des PFC vor schlafabhängiger als vor wachabhängiger Konsolidierung zeigt. Die Hypothese 2 lässt sich wie folgt formulieren: Es wird angenommen, dass das BOLD-Signal „hit >

miss“ (SME) zum Zeitpunkt der Enkodierung im PFC vor der schlafabhängigen Konsolidierung stärker ausgeprägt ist als vor der wachabhängigen Konsolidierung.

H_0 : SME-PFC: Schlaf \leq Wach

H_1 : SME-PFC: Schlaf $>$ Wach

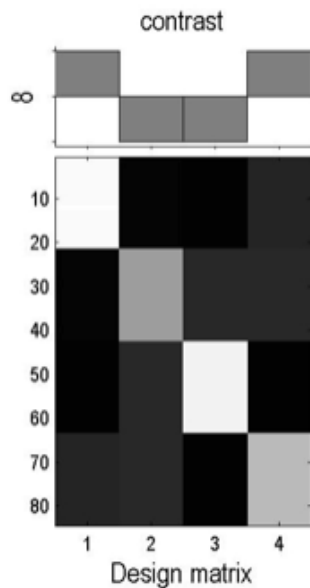
Demgegenüber wird ein größerer SME im Bereich des Hippokampus vor wachabhängiger als vor schlafabhängiger Konsolidierung erwartet. Hypothese 3 lautet: Es wird angenommen, dass das BOLD-Signal „hit $>$ miss“ (SME) zum Zeitpunkt der Enkodierung im Hippokampus (HC) vor der wachabhängigen Konsolidierung stärker ausgeprägt ist als vor der schlafabhängigen Konsolidierung.

H_0 : SME-HC: Wach \leq Schlaf

H_1 : SME-HC: Wach $>$ Schlaf

Abbildung 5 verdeutlicht die verschiedenen Kontraste der Second-level-Analyse der fMRT-Auswertung in SPM 12 zur Überprüfung der jeweiligen Hypothesen. Die Designmatrix bildet alle Stimuli entsprechend ihrer Einteilung in erinnerte Bilder der Schlafbedingung (S-Hits), vergessene Bilder der Schlafbedingung (S-Misses), erinnerte Bilder der Wachbedingung (W-Hits) und vergessene Bilder der Wachbedingung (W-Misses) ab. Durch die unterschiedliche Gewichtung, 1 bzw. -1, in SPM 12 der erinnerten und vergessenen Bilder, lassen sich die entsprechenden Kontraste zur Überprüfung der Hypothesen durchführen.

A) Kontrast SME-schlafabhängig



B) Kontrast SME-wachabhängig

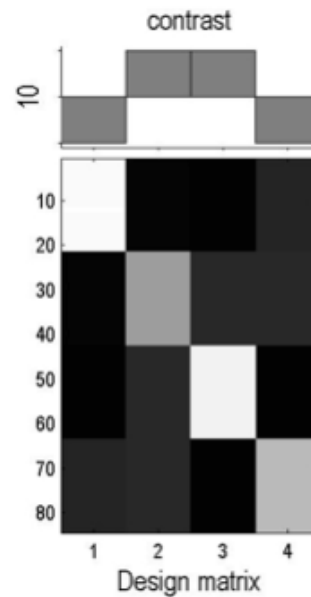


Abbildung 5: Kontraste der fMRT-Auswertung für SME-schlafabhängig und -wachabhängig

In der Designmatrix stehen die vier Säulen von links nach rechts für 1. Erinnernte Bilder der Schlafbedingung (S-Hits), 2. Vergessene Bilder der Schlafbedingung (S-Misses), 3. Erinnernte Bilder der Wachbedingung (W-Hits), 4. Vergessene Bilder der Wachbedingung (W-Misses).

A) Kontrast SME-schlafabhängig: Gewichtung S-Hits = 1, S-Misses = -1, W-Hits = -1, W-Misses = 1. Es folgt daraus der Kontrast (1 -1 -1 1). Dieser Kontrast diente zur Überprüfung, in welchen Hirnarealen der SME stärker bei Schlaf im Vergleich zu Wach ausgeprägt war. Testung der Hypothese 2.

B) Kontrast SME-wachabhängig: Gewichtung S-Hits = -1, S-Misses = 1, W-Hits = 1, W-Misses = -1. Es folgt daraus der Kontrast (-1 1 1 -1). Dieser Kontrast diente zu Überprüfung, in welchen Hirnarealen der SME stärker bei Wach im Vergleich zu Schlaf ausgeprägt war. Testung von Hypothese 3.

4 Ergebnisse

4.1 Schlafdaten

Die Daten der PSG geben einen Überblick über die durchschnittliche Gesamtschlafzeit sowie Dauer und Latenzen der einzelnen Schlafstadien. Diese Schlafparameter sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Probanden schliefen im Mittel $409 \pm 36,0$ Minuten ($M \pm SD$), dies entspricht $6,8 \pm 0,6$ Stunden. Die mittlere Dauer des SWS-Anteils betrug $75,7 \pm 21,8$ Minuten ($M \pm SD$) und die des REM-Schlafanteils $86,6 \pm 19,6$ Minuten ($M \pm SD$).

Tabelle 6: Schlafparameter

| | Min | Max | Mean | SD |
|---------------------------|------|------|------|------|
| TST (min) | 353 | 478 | 409 | 36,0 |
| Schlafeffizienz (%) | 79,2 | 96,4 | 88,1 | 5,09 |
| Dauer Schlafstadien (min) | | | | |
| S1 | 12,5 | 39,5 | 22,8 | 6,84 |
| S2 | 162 | 280 | 224 | 34,0 |
| S3 | 22,5 | 67,5 | 40,8 | 13,7 |
| S4 | 9,0 | 69,5 | 34,3 | 18,3 |
| S1 + S2 | 180 | 301 | 247 | 34,6 |
| S3 + S4 | 47,0 | 137 | 75,7 | 21,8 |
| REM | 51,0 | 113 | 86,6 | 19,6 |
| Dauer Latenz (min) | | | | |
| S1 | 7,0 | 82,0 | 31,8 | 20,6 |
| S2 | 11,5 | 96,0 | 37,4 | 22,7 |
| S3 + S4 | 16,0 | 108 | 51,8 | 22,6 |
| REM | 51,0 | 148 | 95,6 | 28,6 |
| REM-Dichte (%) | 10 | 31,0 | 17,1 | 7,22 |

TST = Total Sleep Time (Gesamtschlafzeit), Schlafeffizienz = Gesamtschlafzeit/ Zeit-im-Bett, S1-4 = Schlafstadien 1-4, REM = Rapid Eye Movement-Schlaf, Latenz = Zeit von Zeitpunkt Licht aus bis zum Eintritt des jeweiligen Schlafstadiums, REM-Dichte = Anzahl der Augenbewegungen / Dauer-REM.

4.2 Verhaltensdaten

Laut Hypothese 1 wurde erwartet, dass die Gedächtnisleistung nach Schlafkonsolidierung besser als nach Wachkonsolidierung war. Die varianzanalytische Auswertung der Gedächtnisleistung ergab für den Faktor Konsolidierung keinen signifikanten Haupteffekt. Somit muss Hypothese 1 zunächst verworfen werden [$N = 16$, $F(1,15) = 1,7$, $p = ,209$]. Bei der Analyse unter Einschluss der Verhaltensdaten der vier Probanden ohne vollständige fMRT-Daten zeigte sich hingegen eine signifikant bessere Gedächtnisleistung nach der Schlafkonsolidierung [$N = 20$, $F(1,19) = 5,2$, $p = ,034$]. Daraus folgt, dass Hypothese 1 unter dem Vorbehalt einer größeren Stichprobe nicht verworfen werden muss. In Tabelle 7 sind diese Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 7: Gedächtnisleistung in Schlaf- und Wachbedingung

| N | Schlaf | Wach | Schlaf vs. Wach | |
|----|-----------|-----------|-----------------|------|
| | M (SD) | M (SD) | F | p |
| 16 | 2,1 (0,3) | 1,9 (0,2) | 1,7 | ,209 |
| 20 | 2,5 (0,3) | 2,0 (0,1) | 5,2 | ,034 |

Mittelwerte und Standardfehler der Gedächtnisleistung d' in der Schlaf- und in der Wachbedingung. Varianzanalyse: $F = F$ -Statistik, $p =$ Signifikanzniveau. Die Varianzanalyse ergab kein signifikantes Ergebnis bei der Stichprobe, die in die fMRT-Auswertung einging ($N = 16$). Die Analyse aller Verhaltensdaten ($N = 20$) zeigte jedoch eine signifikant bessere Gedächtnisleistung nach der Schlafkonsolidierung.

Das Retentionsintervall zwischen Enkodierung und Rekognition sollte bei der Wachbedingung und der Schlafbedingung gleich lang sein und exakt 12 Stunden betragen. Da es durch unvorhersehbare technische Probleme und organisatorische Schwierigkeiten nicht immer möglich war, dies zu erfüllen, wurde mittels ANOVA für Messwiederholungsdesign überprüft, ob sich die Retentionsintervalle zwischen Wachbedingung und Schlafbedingung im Mittel signifikant unterschieden. Die Retentionsintervalle der Wachbedingung ($M = 685$ Minuten, $SD = 33,3$ Minuten) und der Schlafbedingung ($M = 693$ Minuten, $SD = 36,1$ Minuten) unterschieden sich nicht signifikant voneinander [$t(15) = 0,6$, $p = ,565$].

In der fMRT-Auswertung wurden nur Kontraste zwischen der Enkodierungsaktivität später erinnelter (Hits) und später vergessener (Misses) Bilder berechnet ohne Berücksichtigung der Antworttendenz wie bei d' . Daher wurden auch die reinen Wiedererkennungsraten (Hit-Rates) zwischen der Schlaf- und der Wachbedingung verglichen. Erinnernte und vergessene Bilder addieren sich zu 1 (100%) auf. Die Rate der vergessenen Bilder (Miss-Rate) ergibt sich analog aus der Differenz $1 - \text{Hit-Rate}$. Mittels t-Test für abhängige Stichproben wurde geprüft, ob sich die Anzahl der erinnerten Bilder zwischen der Schlafbedingung ($\text{Hit-Rate-Schlaf} = 0,8$) und der Wachbedingung ($\text{Hit-Rate-Wach} = 0,8$) der Stichprobe ($N = 16$), die in die fMRT-Auswertung einging, signifikant voneinander unterschied. Die Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied der Wiedererkennungsraten zwischen der Schlaf- und der Wachbedingung [$t(15) = 0,6$, $p = ,956$]. Dies bedeutet, dass die Probanden im Mittel bei der Schlaf- und bei der Wachbedingung gleich viele Bilder wiedererkannt haben.

4.3 fMRT-Daten

Zur Validitätskontrolle der verwendeten Methoden wurde der Kontrast des BOLD-Signals während der Enkodierung später korrekt erinnelter (Hits) und später vergessener Bilder (Misses) zur Darstellung von SME unabhängig von den Konsolidierungsbedingungen durchgeführt. Gemäß den Ergebnissen aus vorhergehenden Studien wurden Mehraktivierungen in Bereichen des bilateralen Gyrus fusiformis, der Hippokampusformation und des posterioren Parietalkortex erwartet. Auf dem Peak-Level ließen sich wie angenommen signifikante Mehraktivierungen in den Regionen des Gyrus temporalis medius rechts [$x = 50, y = -56, z = 12, p(\text{unc.}) < ,001$] und des Gyrus fusiformis rechts [$x = 44, y = -12, z = -40, p(\text{unc.}) < ,001$] beobachten. Dies spricht für einen Subsequent-Memory-Effekt in diesen Regionen. Diese Aktivierungen überlebten jedoch eine FWE-Korrektur nicht [$p(\text{FWE}) = ,748, p(\text{FWE}) = ,101$]. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: SME unabhängig von Konsolidierungsbedingung

| X | Y | Z | Label | Voxel pro Cluster | Cluster-Level | | Peak-Level | |
|----|-----|-----|---------------------------------|-------------------|---------------|---------|------------|---------|
| | | | | | p(FWE) | p(unc.) | p(FWE) | p(unc.) |
| 50 | -56 | 12 | Gyrus temporalis medius, rechts | 263 | ,045 | ,006 | ,748 | < ,001 |
| 44 | -12 | -40 | Gyrus fusiformis, rechts | 92 | ,468 | ,076 | ,101 | < ,001 |

SME = Subsequent-Memory-Effekt, x/y/z = Koordinaten in mm der Aktivitätszentren (Cluster), Label = anatomische Lokalisation, Voxel pro Cluster = Anzahl der Voxel (k) in angegebenen Cluster, Cluster-Level = Aktivität auf Cluster-Ebene, Peak-Level = Aktivität auf Voxel-Ebene, p(FWE) = Family Wise Error/ korrigierter p-Wert, p(unc.) = unkorrigierter p-Wert.

Auf Cluster-Level ließ sich ein großflächiges Aktivierungscluster ($k = 263$) im Bereich des Gyrus temporalis medius rechts finden, welches auch nach FWE-Korrektur ein signifikantes Ergebnis zeigte [$p(\text{FWE}) = ,045$]. Die Aktivierung im Bereich des Gyrus fusiformis erreichte auf Cluster-Level keine Signifikanz (siehe Tabelle 7).

Im Gegenkontrast („Misses > Hits“) wurde die Enkodierungsaktivität von später vergessenen Bildern mit später erinnerten Bildern unabhängig von der Konsolidierungsbedingung verglichen. Diese Berechnung ergab unkorrigiert

signifikante Mehraktivierungen im Gyrus angularis und im Precuneus der rechten Hemisphäre, welche für einen Subsequent-Forgetting-Effekt (SFE) in diesen Regionen sprechen. Auf Cluster-Level erreichten die Ergebnisse (Gyrus angularis rechts $k = 38$; Precuneus rechts $k = 40$) jedoch keine Signifikanz. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Ergebnisse der Validitätsprüfung sprechen dafür, dass die vorliegende Untersuchung geeignet war, den SME valide abzubilden.

Tabelle 9: SFE unabhängig von Konsolidierungsbedingung

| X | Y | Z | Label | Voxel pro Cluster | Cluster-Level | | Peak-Level | |
|--------|-----|----|---------------------------|-------------------|---------------|---------|------------|---------|
| | | | | | p(FWE) | p(unc.) | p(FWE) | p(unc.) |
| 4 8 | -58 | 42 | Gyrus angularis rechts | 38 | ,863 | ,239 | ,895 | < ,001 |
| 0 | -68 | 38 | Precuneus rechts | 40 | ,849 | ,228 | ,938 | < ,001 |

SFE = Subsequent-Forgetting-Effekt, x/y/z = Koordinaten in mm der Aktivitätszentren (Cluster), Label = anatomische Lokalisation, Voxel pro Cluster = Anzahl der Voxel in angegebenen Cluster, Cluster-Level = Aktivität auf Cluster-Ebene, Peak-Level = Aktivität auf Voxel-Ebene, p(FWE) = Family Wise Error/ korrigierter p-Wert, p(unc.) = unkorrigierter p-Wert.

Laut Hypothese 2 wird erwartet, dass das BOLD-Signal „hit > miss“ (SME) im PFC zum Zeitpunkt der Enkodierung vor der schlafabhängigen Konsolidierung stärker ausgeprägt ist als vor der wachabhängigen Konsolidierung. Auf dem Peak-Level ließen sich wie angenommen Mehraktivierungen in den Regionen des anterioren Orbitofrontalkortex links [$x = -28, y = 28, z = -24, p(unc.) < ,001$], des Gyrus angularis rechts [$x = 48, y = -62, z = -34, p(unc.) < ,001$] und des medialen Orbitofrontalkortex rechts [$x = 18, y = 40, z = -20, p(unc.) < ,001$] beobachten. Dies spricht für SME vor schlafabhängiger Konsolidierung in diesen Regionen. Von diesen Ergebnissen überlebte jedoch nur die Aktivierung im Bereich des Gyrus angularis recht eine FWE-Korrektur [$p(FWE) = ,043$]. Auf Cluster-Level ließen sich drei großflächige Aktivierungen (in den Bereichen des anterioren Orbitofrontalkortex links $k = 500$, des Gyrus angularis rechts $k = 310$ und des medialen Orbitofrontalkortex rechts $k = 131$) finden. Von diesen wurde die größte Cluster-Aktivierung im Bereich des anterioren Orbitofrontalkortex links sowohl auf dem unkorrigierten alpha-Niveau [$p(unc.) < ,001$] als auch nach FWE-Korrektur signifikant [$p(FWE) = ,003$]. Die Cluster-Aktivierungen im

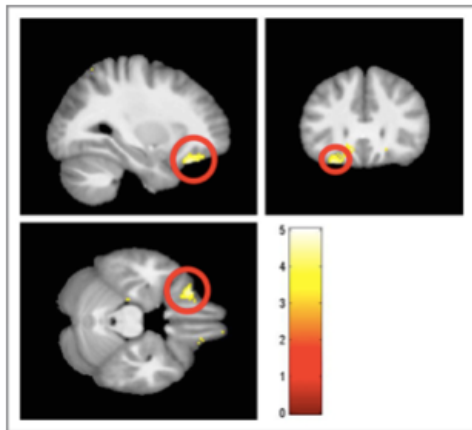
Bereich des Gyrus angularis rechts erreichte nur nach FWE-Korrektur ein signifikantes Ergebnis [$p(\text{unc.}) = 0,003$, $p(\text{FWE}) = ,025$]. Das Aktivitätscluster im Bereich des Orbitofrontalkortex rechts erreichte weder unkorrigiert noch korrigiert ein signifikantes Ergebnis [$p(\text{unc.}) = 0,038$, $p(\text{FWE}) = ,272$]. Diese Ergebnisse zeigen einen SME im Bereich des PFC vor schlafabhängiger Konsolidierung. Somit kann Hypothese 2 bestätigt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 und Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 10: SME-schlafabhängig

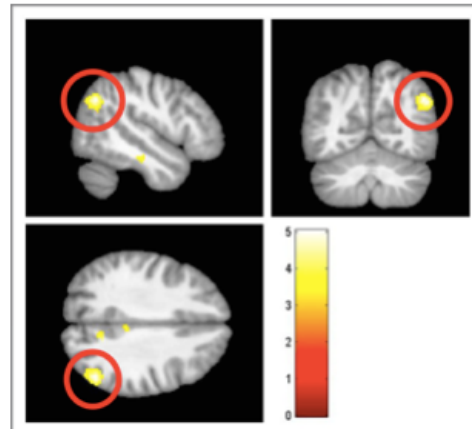
| X | Y | Z | Label | Voxel pro Cluster | Cluster-Level | | Peak-Level | |
|-----|----------|-----|-------------------------|-------------------|---------------|---------|------------|---------|
| | | | | | p(FWE) | p(unc.) | p(FWE) | p(unc.) |
| -28 | 28 | -24 | OFC anterior, links | 500 | ,003 | < ,001 | ,133 | < ,001 |
| 48 | - 6 2 | 34 | Gyrus angularis, rechts | 310 | ,025 | ,003 | ,043 | < ,001 |
| 18 | 40 | -20 | OFC medius, rechts | 131 | ,272 | ,038 | ,149 | < ,001 |

X, Y, Z = Koordinaten in mm der Aktivitätszentren (Cluster), Label = anatomische Hirnregion der Cluster, Cluster-Level = Aktivität mehrerer Voxel zusammengefasst als Cluster, Peak-Level = Aktivität einzelner Voxel, $p(\text{FWE})$ = korrigierter p-Wert für die große Anzahl an Voxelanalysen, FWE = Family-Wise-Error, $p(\text{unc.})$ = unkorrigierter p-Wert, OFC = Orbitofrontalkortex, Angular = Gyrus angularis.

A) Orbitofrontalkortex links



B) Gyrus angularis rechts



C) Orbitofrontalkortex rechts

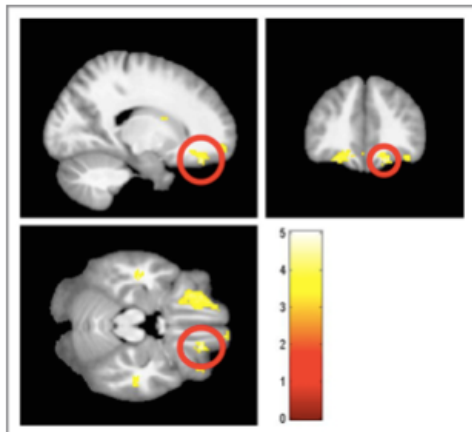


Abbildung 6: SME-schlafabhängig

Die Auswertung für den SME vor schlafabhängiger Konsolidierung ergab drei relevante Aktivitätscluster, die in dieser Abbildung, auf das Standardgehirn projiziert, dargestellt werden.

A) Aktivität im Orbitofrontalkortex links. Dieses Cluster ist sowohl auf Peak- als auch auf Cluster-Level unkorrigiert signifikant.

B) Aktivität im Gyrus angularis rechts. Dieses Cluster ist auf Peak-Level unkorrigiert signifikant.

C) Orbitofrontalkortex rechts. Dieses Cluster ist auf Peak-Level unkorrigiert signifikant.

Laut Hypothese 3 wird angenommen, dass das BOLD-Signal „hit>miss“ (SME) im Hippokampus zum Zeitpunkt der Enkodierung vor der wachabhängigen Konsolidierung stärker ausgeprägt ist als vor der schlafabhängigen Konsolidierung. Der Kontrast ergab, entgegen den Erwartungen, eine Mehraktivität bei der Enkodierung von wachabhängig konsolidierten und erinnerten Bildern im Bereich der Inselregion ($x = -34$, $y = 6$, $z = 18$). Die Aktivität ist auf Peak-Ebene unkorrigiert signifikant [$p(\text{unc.}) < ,001$]. Auf Cluster-Ebene wurde das Ergebnis jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 11). Somit muss Hypothese 3 zunächst verworfen werden.

Tabelle 11: SME-wachabhängig

| X | Y | Z | Label | Voxel pro Cluster | Cluster-Level | | Peak-Level | |
|----------|---|----|---------------------------------|-------------------|---------------|---------|------------|---------|
| | | | | | p(FWE) | p(unc.) | p(FWE) | p(unc.) |
| - 3 4 | 6 | 18 | Rolandic Operculum, links | 88 | ,493 | ,082 | ,233 | < ,001 |

X, Y, Z = Koordinaten in mm der Aktivitätszentren (Cluster), Label = anatomische Hirnregion der Cluster; Cluster-Level = Aktivität mehrerer Voxel zusammengefasst als Cluster, Peak-Level = Aktivität einzelner Voxel, p(FWE) = korrigierter p-Wert für die große Anzahl an Voxelanalysen, FWE = Family-Wise-Error, p(unc) = unkorrigierter p-Wert, Rolandic Operculum = Inselregion.

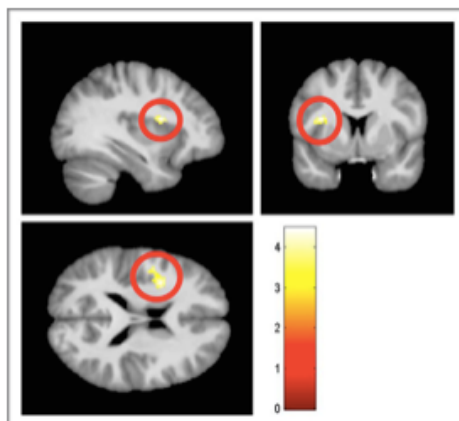
Da entgegen der Erwartungen kein SME vor wachabhängiger Konsolidierung im Bereich des Hippocampus beobachtet werden konnte, wurde eine explorative Region-Of-Interest-Analyse (ROI-Analyse) durchgeführt. Dafür wurde die Software wfu-PickAtlas (Radiology Informatics and Imaging Laboratory, Department of Radiology, Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, NC) als Toolbox in SPM verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% angepasst. Bei den Ergebnissen wurden nur Aktivitätscluster mit >10 Voxeln berücksichtigt. Durch Anwendung der liberaleren ROI-Analyse konnte nun wie angenommen eine Mehraktivierung [$p(\text{unc}) = ,015$] im Kontrast „hit > miss“ im Falle wachabhängiger Konsolidierung im Bereich des Hippocampus beobachtet werden. Hingegen zeigte sich im selben Kontrast für die schlafabhängige Konsolidierung keine Mehraktivität im Hippocampus. Aufgrund der schwachen Signifikanzen ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt im Sinne der Hypothesen zu interpretieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 und Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 12: ROI-Analyse Hippokampus

| X | Y | Z | Label | Voxel pro Cluster | Cluster-Level | | Peak-Level | |
|-----|-----|-----|--------------------|-------------------|---------------|---------|------------|---------|
| | | | | | p (FWE) | p (unc) | p (FWE) | p (unc) |
| -30 | -24 | -12 | Hippokampus, links | 12 | ,689 | ,855 | ,408 | ,015 |

X, Y, Z = Koordinaten in mm der Aktivitätszentren (Cluster), Label = anatomische Hirnregion der Cluster, Cluster-Level = Aktivität mehrerer Voxel zusammengefasst als Cluster, Peak-Level = Aktivität einzelner Voxel, p(FWE) = korrigierter p-Wert für die große Anzahl an Voxelanalysen, FWE = Family-Wise-Error, p(unc) = unkorrigierter p-Wert.

A) Inselregion



B) ROI-Analyse: Hippokampus

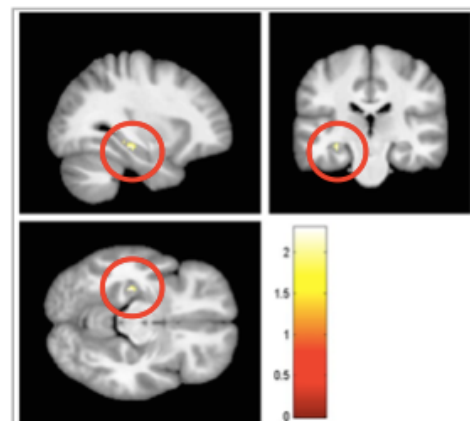


Abbildung 7: SME-wachabhängig und ROI-Analyse Hippokampus

A) Die Auswertung des SME vor wachabhängiger Konsolidierung ergab ein relevantes Aktivitätscluster, dass in dieser Abbildung auf das Standardgehirn projiziert dargestellt wird. Die funktionelle Aktivierung liegt im Bereich der Inselregion der linken Hemisphere.

B) Die Auswertung der ROI-Analyse ergab ein Aktivitätscluster im Bereich des linksseitigen Hippokampus.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die neuronale Aktivierung während der Gedächtniskodierung in Hinblick auf eine erfolgreiche Gedächtnisbildung deklarativer Inhalte vor schlafabhängiger und vor wachabhängiger Konsolidierung untersucht. Hierzu wurde der Subsequent-Memory-Effekt (SME) mittels fMRT-Aufzeichnungen analysiert. Es wurde eine bessere Gedächtnisleistung nach schlafabhängiger im Vergleich zu wachabhängiger Konsolidierung erwartet (Hypothese 1). Des Weiteren wurde ein SME vor schlafabhängiger Konsolidierung im PFC (Hypothese 2) und ein SME vor wachabhängiger Konsolidierung im HC erwartet (Hypothese 3). Wie erwartet zeigte sich auf der Verhaltensebene nach Schlaf im Vergleich zu Wach eine bessere Gedächtnisleistung. Dieser Unterschied wurde jedoch nur signifikant unter Einschluss von allen Versuchsteilnehmern, also auch derjenigen, welche aufgrund technischer Probleme von der fMRT-Auswertung ausgeschlossen werden mussten. In Einklang mit den Erwartungen konnte ein SME im Bereich des PFC vor schlafabhängiger Konsolidierung beobachtet werden. Darüber hinaus wurde auch Aktivierung im Bereich des Gyrus angularis mit einer erfolgreichen schlafabhängigen Konsolidierung assoziiert. Die Hypothese zur maßgeblichen Beteiligung des Hippokampus an der wachabhängigen Konsolidierung konnte nur unter Anwendung einer ROI-Analyse eingeschränkt bestätigt werden.

Auf Verhaltensebene wurde nach der Schlafbedingung eine größere Wiedererkennungsrates erwartet als nach der Wachbedingung. Diese Hypothese konnte in der Studienpopulation nicht bestätigt werden, bei welcher ein gültiges fMRT-Signal erfasst werden konnte. Aufgrund technischer Probleme im MRT-Scanner mussten 20% der Teilnehmer im Nachhinein von der Auswertung ausgeschlossen werden. Jedoch konnte unter Einschluss aller Versuchsteilnehmer ein signifikant positiver Einfluss von Schlaf auf die Wiedererkennungsrates beobachtet werden. Damit stehen die Ergebnisse im Einklang mit bisherigen Forschungserkenntnissen, die dem Schlaf eine essentielle Rolle bei der Gedächtnisbildung zuschreiben (Diekelmann and Born 2010)(Klinzing, Niethard et al. 2019).

Der SME wurde in mehreren Studien mittels der fMRT untersucht. Es wurden in den folgenden Hirnregionen SMEs beobachtet: linksseitiger inferiorer Frontalkortex, ventromedialen und lateralen PFC, bilateraler Hippokampus, parahippokampaler Kortex, bilateraler Gyrus fusiformis, Gyrus angularis, bilateraler prämotorischer Kortex, bilateralen posteriorer Parietalkortex und okzipitaler Kortex (Spaniol, Davidson et al.

2009, Kim 2011, Wagner, van Buuren et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit konnte in der Kontrolle der Methodenvallidität zwar nicht in allen, jedoch in zwei entscheidenden der oben genannten Hirnregionen (medialer Temporallappen, Gyrus fusiformis) ebenfalls SMEs unabhängig von der Konsolidierungsbedingung beobachtet werden. Daher lässt sich unter Vorbehalt feststellen, dass die Aufzeichnungs- und Auswerteparameter geeignet waren, um einen SME valide abzubilden.

In Hinblick auf die Hypothese 2 wurde im Vergleich zur Wachbedingung ein stärkerer SME vor schlafabhängiger Konsolidierung im PFC erwartet. In Einklang mit den Erwartungen ergab die Analyse der vorliegenden Daten eine signifikant stärkere Aktivierung bei der Enkodierung von visuellen Stimuli, die nachfolgend schlafabhängig konsolidiert und korrekt erinnert wurden. Diese Mehraktivierung lässt sich in drei Aktivitätscluster unterscheiden, die für einen SME in den Regionen des anterioren Orbitofrontalkortex der linken Hemisphäre, des Gyrus angularis der rechten Hemisphäre und des medialen Orbitofrontalkortex der rechten Hemisphäre sprechen. Das Aktivitätscluster mit der meisten Voxelanzahl und der größten Signifikanz liegt im Bereich des linken, anterioren Orbitofrontalkortex. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass neuronale Selektionsmechanismen bereits während der Enkodierung im Bereich des PFC ablaufen, die zur erfolgreichen Konsolidierung einer Information im Schlaf führen.

In diesem Zusammenhang ist die Erwähnung einer Studie mit ähnlichem Ziel, jedoch unterschiedlichem Aufbau und unterschiedlichen Ergebnissen relevant: Rauchs et al. untersuchten eine Stichprobe von insgesamt 26 Probanden, welche in eine Gruppe mit normalem Schlaf und eine Gruppe mit Schlafdeprivation eingeteilt wurde (Rauchs, Feyers et al. 2011). Das Enkodierungsmaterial bestand aus verbalen Stimuli, welche sich die Probanden a) ausdrücklich merken sollten (engl. To-Be-Remembered, TBR) und b) wieder vergessen sollten (engl. To-Be-Forgotten, TBF). Der Abruf fand 4 Tage nach der Enkodierung statt. Die Datenanalyse ergab in der normalen Schlafgruppe eine signifikant größere Hirnaktivität im linken Hippokampus bei der Enkodierung von TBR-Wörtern, die erinnert wurden, im Vergleich zu TBR-Wörtern, die vergessen wurden. In der Gruppe mit Schlafdeprivation ergab diese Analyse keine signifikant größere Aktivität einer Hirnregion (Rauchs, Feyers et al. 2011). Somit stehen die Ergebnisse von Rauchs et al. scheinbar im Gegensatz zu unseren, da Rauchs et al. einen SME vor schlafabhängiger Konsolidierung im Bereich des Hippokampus detektierten. Allerdings entstand durch den Studienablauf ein Konsolidierungsintervall von vier Tagen. Lediglich in der ersten Nacht nach der Enkodierung erfolgte die Trennung der Gruppen in schlaf- und wachabhängige Konsolidierung. Durch die

darauffolgenden zwei Tage und zwei Nächte muss davon ausgegangen werden, dass eine scharfe Trennung schlaf- und wachabhängiger Konsolidierung nicht mehr möglich ist, da sowohl in der Schlafgruppe wachabhängige Konsolidierung und in der Schlafdeprivationsgruppe auch schlafabhängige Konsolidierung stattfand. In der vorliegenden Studie wurden die Daten von jedem Probanden für beide Konsolidierungsbedingungen erhoben, während bei Rauchs et al. jeder Proband nur eine Konsolidierungsbedingung durchlief. Durch die Aufteilung des Kollektivs wurden in jeder Konsolidierungsbedingung nur 13 Probanden untersucht. Außerdem erfolgte die wachabhängige Konsolidierung bei Rauchs et al. in der Nacht unter Schlafdeprivation, während in der vorliegenden Untersuchung die zirkadiane Rhythmik erhalten blieb. Darüber hinaus verwendeten Rauchs et al. verbales Enkodierungsmaterial und die Stimuli wurden jeweils mit der Aufforderung „zu erinnern“ oder „zu vergessen“ präsentiert. Aufgrund dieser deutlichen Unterschiede im Versuchsdesign und Stimulusmaterial kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden, welcher Einflussfaktor die unterschiedlichen Aktivierungsmuster in den beiden Studien erklären kann. Hierzu sollten zukünftige Studien und vergleichbare Studiendesigns herangezogen werden, um die Aktivierungsmuster und damit assoziierten Funktionen in PFC und HC weiter auf zu schlüsseln.

Im Gegensatz zum SME beschreibt der Subsequent-Forgetting-Effekt (SFE) Enkodierungsaktivität, die mit einer nichterfolgreichen Gedächtnisbildung assoziiert ist (Kim 2011). Hierzu wird der in der Regel der Gegenkontrast zum SME berechnet („Vergessen – Erinnert“). Hier wird dem rechten Gyrus angularis eine größere Bedeutung zugesprochen (Kim 2011, Yang, Cai et al. 2015) (Wagner, van Buuren et al. 2016), da der Gyrus angularis bei der Enkodierung von Informationen, die nachfolgend vergessen wurden, stärker aktiviert wurde. Der Gyrus angularis wird unter anderem als Teil des Default-Mode-Networks beschrieben. Aktivierung in diesem Netzwerk wird mit dem Abschweifen von Aufmerksamkeit und Behinderung von neuronalen Ressourcen bei der Enkodierung assoziiert (Kim 2011). Auch in anderen Studien wurde der Gyrus angularis mit dem Default-Mode-Network bei Prozessen des episodischen Gedächtnisses assoziiert (Seghier 2013). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde unabhängig der Konsolidierungsbedingung im SFE-Kontrast („Vergessen – Erinnert“) eine unkorrigiert signifikante Aktivität im rechtsseitigen Gyrus angularis detektiert.

Interessanterweise zeigte sich eine Aktivierung im rechtsseitigen Gyrus angularis aber eben nicht nur wie zu erwarten im SFE-Kontrast unabhängig der Konsolidierungsbedingung, sondern ebenfalls auch im SME-Kontrast im Falle der schlafabhängigen Enkodierung. Die Mehraktivierung im rechtsseitigen Gyrus angularis vor schlafabhängiger Konsolidierung erreichte sowohl auf Peak-Level als auch auf

Cluster-Level statistische Signifikanz. Aufgrund der extrem geringen Datenlage kann derzeit nur spekuliert werden, dass diese Region, welche ansonsten mit dem Vergessen assoziiert ist, tatsächlich im Falle schlafabhängiger Konsolidierung eine entscheidende Rolle spielt. Welche Rolle der Gyrus angularis hier einnimmt, müssen zukünftige Studien klären.

Gemäß Hypothese 3 wurde vor wachabhängiger Konsolidierung auf Ebene der Bildgebung ein SME im Hippokampus erwartet. Unsere Datenanalyse zeigte vor tagabhängiger Konsolidierung einen SME jedoch zunächst nur im Bereich der Inselregion der linken Hemisphäre. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Hippokampus als zentrales morphologisches Korrelat des deklarativen Gedächtnisses (Squire and Zola-Morgan 1991) bei allen Enkodierungsvorgängen beteiligt ist. Es ist zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Studie die Mehraktivierungen zweier erfolgreicher Enkodierungsbedingungen miteinander verglichen wurden. Eine solche Kontrastierung schließt eine grundsätzliche Beteiligung des HC in beiden Bedingungen nicht aus. Vielmehr scheint es, dass der HC an beiden Bedingungen in ähnlicher Form beteiligt ist. Zur differenzierten Hypothesentestung wurde im Folgenden eine ROI-Analyse gerechnet, um einer möglichen zu geringen statistischen Power Rechnung zu tragen. In dieser ROI-Analyse zeigte sich wie erwartet eine stärkere Aktivierung im HC vor wachabhängiger im Vergleich zu schlafabhängiger Konsolidierung. Es lässt sich also durch die ROI-Analyse erkennen, dass der Hippokampus tatsächlich in größerem Ausmaß die wachabhängige als die schlafabhängige Konsolidierung unterstützt. Insgesamt können wir unsere Hypothese unter Vorbehalt festigen, dass Aktivierung im Hippokampus die erfolgreiche Enkodierung vor wachabhängiger Konsolidierung unterstützt.

Wie oben beschrieben, zeigte die Inselregion im direkten Vergleich der Enkodierungsaktivitäten eine stärkere Aktivierung vor wachabhängiger- als vor schlafabhängiger Konsolidierung. Interessanterweise wird die Inselregion in der Literatur nicht mit dem SME in Verbindung gebracht (Kim 2011), jedoch werden der Inselrinde vor allem Funktionen in sensorischer Verarbeitung, Entscheidungsfindung und bewusster Verarbeitung von Emotionen zugeschrieben (Gu, Hof et al. 2013, Droutman, Bechara et al. 2015, Yeung 2018). Bei der Interpretation der Daten ist jedoch auch hier zu beachten, dass in der vorliegenden Studie nicht der Kontrast zwischen erfolgreicher und nicht-erfolgreicher Enkodierung untersucht wurde, sondern eben der Kontrast zwischen zwei erfolgreichen Enkodierungsbedingungen. Somit ist in diesem Kontrast der beiden erfolgreichen Enkodierungsbedingungen auch nicht zwangsläufig mit den zuvor beschriebenen SME-Aktivitäten zu rechnen. Vielmehr

sprechen die Daten dafür, dass die Inselregion eine Region darstellt, welche über die bereits beschriebenen SME-Regionen hinaus sensitiv dafür ist, in welchem Bewusstseinszustand nachfolgend die Konsolidierung stattfindet.

Bei Interpretation der Ergebnisse sind mögliche Limitationen der vorliegenden Studie zu berücksichtigen. Sowohl bei der Schlafbedingung als auch bei der Wachbedingung wurden von dem Probandenkollektiv erheblich mehr Bilder erinnert als vergessen. Bei der Ermittlung des SME werden die Enkodierungsaktivitäten später erinnelter und später vergessener Bilder gegenübergestellt. In der vorliegenden Studie stehen somit viele erinnerte Stimuli gegenüber wenig vergessenen Stimuli. Dieses Ungleichgewicht könnte die Validität der Auswertung der vergessenen Stimuli beeinträchtigt haben. Bei der Planung der Studie dienten Ergebnisse vorheriger Studien der Arbeitsgruppe als Orientierung. Da das Studiendesign die zukünftige Testung von gesunden Kindern und Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung vorsah, wurde das bildliche Enkodierungsmaterial entsprechend so gewählt, dass es auch für das Kinderkollektiv geeignet war. Allen Probanden sollten dieselben Bilder präsentiert werden, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Zwar ist eine hohe Wiedererkennungsrates in der Literatur kein Einzelfall, so lag unter anderem auch in einer Studie von Tulving et al. eine ähnlich hohe Wiedererkennungsrates von 0.88 vor (Tulving, Markowitsch et al. 1996), aber zur Erhöhung der Validität der Ergebnisse, wäre ein ausgeglicheneres Verhältnis wünschenswert. Zur Optimierung des Verhältnisses von erinnerten zu vergessenen Bildern in der vorliegenden Arbeit wäre es unter anderem sinnvoll, den Schwierigkeitsgrad durch eine größere Anzahl ähnlicher Bilder zu erhöhen.

In dieser Arbeit wurden emotionale und neutrale Stimuli verwendet. Jedoch wurde aufgrund der Berechnung des individuellen SME auf eine Auswertung gemäß normativer Emotionalitätseinschätzungen (emotional vs. neutral) verzichtet. Diese hier vorgenommene post-hoc geleitete Differenzierung von erinnerten und vergessenen Stimuli hat somit den entscheidenden Vorteil, den individuellen Vorgang der Gedächtnisbildung besser abzubilden als eine a priori formulierte Einteilung in emotionale (und deswegen vermutlich besser erinnerte) Stimuli und neutrale (und deswegen vermutlich schlechter erinnerte Stimuli). Somit ist der SME für die Darstellung von Enkodierungseffekten optimal, indem solche Kontraste verwendet werden, welche zwischen tatsächlich erinnerten und tatsächlich vergessenen Stimuli trennen.

Bei der Durchführung der Datenerhebung traten unvorhergesehene technische Probleme auf, wodurch vier Probanden aufgrund unvollständiger fMRT-Daten

ausgeschlossen werden mussten. Wie bei der Auswertung der Verhaltensdaten deutlich wurde, hat eine Verringerung der Stichproben (aufgrund technischer Probleme) einen deutlich Einfluss auf die Validität der Studie. Daher sind die Befunde zur Bildgebung nur unter gewissem Vorbehalt interpretierbar.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass offensichtlich differenzierte neuronale Subsysteme während der Enkodierung aktiviert sind, je nachdem in welchem Bewusstseinszustand eine nachfolgende Konsolidierung stattfindet. Neben einer besseren Wiedererkennungslleistung nach schlafabhängiger im Vergleich zu wachabhängiger Konsolidierung geben die Resultate Aufschluss darüber, welche Hirnregionen jeweils die unterschiedlichen Konsolidierungsbedingungen (schlafabhängig und wachabhängig) unterstützen. Eine Aktivierung in den Bereichen des bilateralen Orbitofrontalkortex und des Gyrus angularis der rechten Hemisphäre während der Enkodierung einer Information scheint die nachfolgende erfolgreiche Konsolidierung im Schlaf zu unterstützen. Hingegen gibt es Hinweise darauf, dass der Hippokampus vor allem die Initiierung der wachabhängigen Konsolidierung unterstützt.

6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde untersucht, welche neuronale Aktivität bei der Gedächtnisenkodierung mit einer nachfolgenden erfolgreichen schlafabhängigen Konsolidierung und folglich einer Festigung der Information im Langzeitgedächtnis assoziiert werden kann. Es konnte in zahlreichen Studien belegt werden, dass der Schlaf eine essentielle Funktion für die Bildung des deklarativen Gedächtnisses hat. Es ist auch bekannt, dass nicht alle enkodierten Informationen gleichermaßen gefestigt werden, sondern nur bestimmte Gedächtnisspuren für die Konsolidierung im Schlaf selektioniert werden. Bislang ist nur wenig über diese Selektionsmechanismen bekannt und die Frage, wie eine Information Zugang zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung erhält, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Es wird vermutet, dass bereits während der Enkodierung Selektionsmechanismen ablaufen und dass der Präfrontalkortex bei der Auswahl von Informationen für die schlafabhängige Konsolidierung beteiligt ist.

Es wurde eine ereigniskorrelierte Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie und Subsequent-Memory-Paradigma durchgeführt, in der 16 gesunde, männliche Probanden untersucht wurden. Die Probanden enkodierten Bilder, während fMRT-Aufnahmen angefertigt wurden. Nach 12 Stunden erfolgte ein Wiedererkennungstest mit bekannten und unbekannten Bildern. Dieser Ablauf wurde jeweils einmal über Tag, unter wachabhängiger Konsolidierung, und einmal über Nacht, unter schlafabhängiger Konsolidierung, durchgeführt. Es wurde der Subsequent-Memory-Effekt durch Vergleich der Enkodierungsaktivitäten zwischen später erinnerten und später vergessenen Bildern ermittelt.

Die Ergebnisse zeigen Subsequent-Memory-Effekte vor schlafabhängiger Konsolidierung im bilateralen Orbitofrontalkortex und im rechtsseitigen Gyrus angularis. Der Hippokampus kann unter Vorbehalt mit einer erhöhten Enkodierungsaktivität vor einer nachfolgenden, erfolgreichen Konsolidierung im Wachzustand assoziiert werden.

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse lässt sich schlussfolgern, dass in Regionen des Präfrontalkortex und des rechtsseitigen Gyrus angularis während der Gedächtnisenkodierung Mechanismen zur Selektion von Informationen für die schlafabhängige Konsolidierung ablaufen und so die Bildung des Langzeitgedächtnisses initiiert wird. Der Hippokampus hingegen scheint vor allem für die wachabhängige Konsolidierung verantwortlich zu sein.

7. Bibliografie

Amzica, F. and M. Steriade (2002). "The functional significance of K-complexes." Sleep Med Rev **6**(2): 139-149.

Atkinson, R. C. and R. M. Shiffrin (1968). "Human memory: A proposed system and its control processes." (Psychology of learning and motivation 2): 89-195.

Blumenfeld, R. S. and C. Ranganath (2007). "Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging." Neuroscientist **13**(3): 280-291.

Born, J. and I. Wilhelm (2012). "System consolidation of memory during sleep." Psychol Res **76**(2): 192-203.

Bradley, M. M. and P. J. Lang (1994). "Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential." Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry **25**(1): 49-59.

Buysse, D. J., C. F. Reynolds, 3rd, T. H. Monk, S. R. Berman and D. J. Kupfer (1989). "The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research." Psychiatry Res **28**(2): 193-213.

Dan-Glauser, E. S. and K. R. Scherer (2011). "The Geneva affective picture database (GAPED): a new 730-picture database focusing on valence and normative significance." Behav Res Methods **43**(2): 468-477.

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

Dijk, D. J. (2009). "Regulation and functional correlates of slow wave sleep." J Clin Sleep Med **5**(2 Suppl): S6-15.

Droutman, V., A. Bechara and S. J. Read (2015). "Roles of the Different Sub-Regions of the Insular Cortex in Various Phases of the Decision-Making Process." Front Behav Neurosci **9**: 309.

Franke, G. H. (2002). SCL-90-R - Die Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis. Göttingen, Hogrefe.

Gu, X., P. R. Hof, K. J. Friston and J. Fan (2013). "Anterior insular cortex and emotional awareness." J Comp Neurol **521**(15): 3371-3388.

Hasselmo, M. E. (1999). "Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation." Trends Cogn Sci **3**(9): 351-359.

Jackson, P. L., A. N. Meltzoff and J. Decety (2005). "How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy." Neuroimage **24**(3): 771-779.

Kales, A., A. Rechtschaffen, L. A. B. I. S. University of California and N. N. I. Network (1968). A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects: Allan Rechtschaffen and Anthony Kales, Editors, U. S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network.

- Kamp, S. M., R. Bader and A. Mecklinger (2017). "ERP Subsequent Memory Effects Differ between Inter-Item and Unitization Encoding Tasks." Front Hum Neurosci **11**: 30.
- Kandel, E. R. and L. R. Squire (2000). "Neuroscience: breaking down scientific barriers to the study of brain and mind." Science **290**(5494): 1113-1120.
- Kim, H. (2011). "Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: a meta-analysis of 74 fMRI studies." Neuroimage **54**(3): 2446-2461.
- Klinzing, J. G., N. Niethard and J. Born (2019). "Mechanisms of systems memory consolidation during sleep." Nat Neurosci **22**(10): 1598-1610.
- Lamberti, G. and S. Weidlich (1999). DCS - A visual Learning and Memory Test for Neuropsychological Assessment (3rd ed.). Goettingen, Hogrefe.
- Lang, P. J., M. M. Bradley and B. N. Cuthbert (2005). International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual.
- Nadel, L. and O. Hardt (2011). "Update on memory systems and processes." Neuropsychopharmacology **36**(1): 251-273.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Penzel, T., J. W. Kantelhardt, R. P. Bartsch, M. Riedl, J. F. Kraemer, N. Wessel, C. Garcia, M. Glos, I. Fietze and C. Schobel (2016). "Modulations of Heart Rate, ECG, and Cardio-Respiratory Coupling Observed in Polysomnography." Front Physiol **7**: 460.
- Pittenger, C. and E. R. Kandel (2003). "In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: Aplysia and the hippocampus." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **358**(1432): 757-763.
- Rasch, B. and J. Born (2013). "About sleep's role in memory." Physiol Rev **93**(2): 681-766.
- Rauchs, G., D. Feyers, B. Landeau, C. Bastin, A. Luxen, P. Maquet and F. Collette (2011). "Sleep contributes to the strengthening of some memories over others, depending on hippocampal activity at learning." J Neurosci **31**(7): 2563-2568.
- Redondo, R. L. and R. G. Morris (2011). "Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis." Nat Rev Neurosci **12**(1): 17-30.
- Rösler, M., P. Retz-Junginger, W. Retz and R.-D. Stieglitz (2008). HASE – Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene. Göttingen, Hogrefe.
- Seghier, M. L. (2013). "The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions." Neuroscientist **19**(1): 43-61.
- Spaniol, J., P. S. Davidson, A. S. Kim, H. Han, M. Moscovitch and C. L. Grady (2009). "Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation." Neuropsychologia **47**(8-9): 1765-1779.
- Squire, L. R. and A. J. Dede (2015). "Conscious and unconscious memory systems." Cold Spring Harb Perspect Biol **7**(3): a021667.
- Squire, L. R. and S. Zola-Morgan (1991). "The medial temporal lobe memory system." Science **253**(5026): 1380-1386.
- Stanislaw, H. and N. Todorov (1999). "Calculation of signal detection theory measures." Behav Res Methods Instrum Comput **31**(1): 137-149.

- Stickgold, R. and M. P. Walker (2013). "Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing." Nat Neurosci **16**(2): 139-145.
- Tononi, G. and C. Cirelli (2006). "Sleep function and synaptic homeostasis." Sleep Med Rev **10**(1): 49-62.
- Trinder, J., J. Kleiman, M. Carrington, S. Smith, S. Breen, N. Tan and Y. Kim (2001). "Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage." J Sleep Res **10**(4): 253-264.
- Tulving, E. (1984). "Precis of elements of episodic memory." (Behavioral and Brain Sciences 7.02): 223-238.
- Tulving, E., H. J. Markowitsch, F. E. Craik, R. Habib and S. Houle (1996). "Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval." Cereb Cortex **6**(1): 71-79.
- Vitureira, N. and Y. Goda (2013). "Cell biology in neuroscience: the interplay between Hebbian and homeostatic synaptic plasticity." J Cell Biol **203**(2): 175-186.
- Vorster, A. P. and J. Born (2015). "Sleep and memory in mammals, birds and invertebrates." Neurosci Biobehav Rev **50**: 103-119.
- Wagner, A. D., W. Koutstaal and D. L. Schacter (1999). "When encoding yields remembering: insights from event-related neuroimaging." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **354**(1387): 1307-1324.
- Wagner, I. C., M. van Buuren, L. Bovy and G. Fernandez (2016). "Parallel Engagement of Regions Associated with Encoding and Later Retrieval Forms Durable Memories." J Neurosci **36**(30): 7985-7995.
- Wallant, D. C., P. Maquet and C. Phillips (2016). "Sleep Spindles as an Electrographic Element: Description and Automatic Detection Methods." Neural Plast **2016**: 6783812.
- Waterhouse, J., Y. Fukuda and T. Morita (2012). "Daily rhythms of the sleep-wake cycle." J Physiol Anthropol **31**: 5.
- Weiß, R. H. (2006). Grundintelligenztest Skala 2 Revision, CFT 20-R. Göttingen, Hogrefe.
- Wilhelm, I., S. Diekelmann, I. Molzow, A. Ayoub, M. Molle and J. Born (2011). "Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance." J Neurosci **31**(5): 1563-1569.
- Wittchen, H.-U., M. Zaudig and T. Fydrich (1997). Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen, Hogrefe.
- Yang, H., Y. Cai, Q. Liu, X. Zhao, Q. Wang, C. Chen and G. Xue (2015). "Differential Neural Correlates Underlie Judgment of Learning and Subsequent Memory Performance." Front Psychol **6**: 1699.
- Yeung, A. W. K. (2018). "The 100 Most Cited Papers Concerning the Insular Cortex of the Brain: A Bibliometric Analysis." Front Hum Neurosci **12**: 337.

8. Anhang

Ethikvotum

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik - Schwanebergweg 20 - 24105 Kiel

Dipl.-Psych. Dr. A. Prehn-Kristensen
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Zentrum für Integrative Psychiatrie ZIP gGmbH
Niemannsweg 147
24105 Kiel

Postanschrift:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D 24105 Kiel

Telefon: 0431 / 567-1909
Telefax: 0431 / 567-5333
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum:

18.3.2015

AZ.:

Studienplan:

A 142/14 (bitte stets angeben)

Gedächtniskodierung und schlafabhängige Konsolidierung bei ADHS (GEKA)

Anschreiben vom 21.08.2014; Gutachten der fsm vom 24. Juli 2014;
Übersichtstabelle zur im Versuch verwendeten Bilder;
Elterninformation; Teilnehmerinformation (minderjährig);
Teilnehmerinformation (volljährig); Aufklärung und Einverständniserklärung für die Eltern von Patienten; Aufklärung und Einverständniserklärung für die Eltern von Probanden; Aufklärung und Einverständniserklärung für Probanden; Aufklärung und Einverständniserklärung für erwachsene Probanden

Studienleiter und

Antragsteller:

Dr. Alexander Prehn-Kristensen, Zentrum für Integrative Psychiatrie, UKSH, Campus Kiel

Erstantrag/Nachreichungen

vom:

Überarbeitung vom:

3. Juni, 23. Juli, 21. August, 10. September 2014

24. Februar 2015 (Eingang 12. März 2015)

Stellungnahme zu Anmerkungen der EK, überarbeitetes Studienprotokoll ohne Versionsdatum, überarbeitete Informationen und Einwilligungserklärungen, CE-Zertifikate, Stimulusmaterial für den Gedächtnistest: ausgewählte Bilder, Altersfreigaben der ausgewählten Bilder, Aushang zur Rekrutierung

Votum

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem obengenannten Antrag gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein eingereichten Unterlagen beraten. Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei dem Studienleiter und den an der Studie teilnehmenden Mitarbeitern.

Telefoninterview

| |
|---|
| Vorname und Nachname |
| Telefonnummer |
| Email |
| Adresse für Unterlagen: |
| Wann und wie erreichen wir Sie am besten? |

| |
|--|
| Geschlecht (m/w) |
| Alter? (nur 20-30 Jahre) |
| Höchster Schulabschluss? |
| Ggf. Berufsausbildung? |
| Ggf. Studienfach bzw. Studienabschluss? |
| Händigkeit? (nur Rechtshänder) |
| BMI (nur < 30) $\frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2} = \text{-----} =$ |
| Können Sie gut schlafen? |
| Wann gehen Sie gewöhnlich zu Bett? |
| Wann stehen Sie gewöhnlich auf? |
| Halten Sie regelmäßig Mittagsschlaf? |
| Hatten Sie schon einmal Schlafprobleme? Was? Wann? Wie lange? Behandelt? Wie sah es in den letzten 4 Wochen aus? |
| Sind Sie gesund? |

| |
|---|
| Hatten Sie schon einmal eine neurologische Erkrankung? |
| Hatten Sie schon einmal eine psychiatrische Erkrankung? |
| Nehmen Sie Medikamente? (Wann, was, wieviel?) |
| Waren Sie als Kind hyperaktiv oder besonders unaufmerksam? |
| Haben Sie Allergien? |
| Tragen Sie eine Brille/Kontaktlinsen? |
| Haben Sie eine Rot-Grün-Schwäche? |
| Haben Sie eine nicht korrigierte Fehlsichtigkeit? |
| Haben Sie irgendwelche Behinderungen/ Einschränkungen? |
| Sind Sie schon einmal operiert worden? |
| <p>Haben Sie Metallteile am oder im Körper?</p> <p>z.B. nicht ok: nicht entfernbare Piercings, Schienen, Implantate, Metallsplitter, feste Zahnklammern</p> <p>meist ok: Zahnfüllungen und Kronen, Tattoos, entfernbare Schmuck</p> |

Ansprechpartner:

Dipl.-Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen

Telefon: 0431 - 9900 2531

Email: a.prehn@zip-kiel.de

Studie „Gedächtnisprozesse bei ADHS“

Information für Probanden

Sehr geehrter Herr Mustermann,

in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie beschäftigen wir uns mit seelischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. In dieser Studie wollen wir untersuchen, welche Veränderungen im Lernen und Gedächtnis bei Kindern und Jugendlichen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auftreten. Da die ADHS als eine Störung der Hirnentwicklung definiert wird, möchten wir neben gesunden Kindern auch Erwachsene als Vergleichsgruppen untersuchen.

Die ADHS ist durch Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen sowie Bewegungsunruhe gekennzeichnet. Kinder mit einer ADHS sind oft sehr „zappelig“ und haben Schwierigkeiten, sich über längere Zeiträume zu konzentrieren. Zudem kommen sie oft abends nicht zur Ruhe und haben Schwierigkeiten einzuschlafen. Darüber hinaus leiden Kinder und Jugendliche mit einer ADHS auch häufig unter emotionalen Problemen. Diese Probleme sind Teil der Erkrankung und bestehen meist schon von klein auf. Man geht heute davon aus, dass bei der ADHS Veränderungen in der Hirnentwicklung eine wichtige Rolle spielen. Des Weiteren ist bekannt, dass Schlafmuster, die für das emotionale Gedächtnis wichtig sind, bei ADHS Veränderungen aufweisen können. Wir wollen mit dieser Studie nun bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS den Zusammenhang zwischen Emotionen, Gedächtnis und Schlaf umfangreich untersuchen. Dabei interessieren wir uns für alle Stufen des Gedächtnisses. Hierzu gehören das Lernen, das Behalten und der Abruf. Aus vielen Studien weiß man, dass bei ADHS auf all diesen Stufen Probleme auftauchen können.

Wir setzen bei der Untersuchung verschiedene Messverfahren ein, die es uns erlauben, die Aktivität des Gehirns während des Lernens am Abend, während des Behaltens im Schlaf und während des Abrufs am nächsten Morgen zu beobachten. Diese Messverfahren werden unten genauer erläutert. Außerdem finden Sie unten eine genaue Beschreibung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Sitz und Amtsgericht Kiel 501 HRB 6088
USt-ID: DE 814 172 144
Institutionskennzeichen: 260102376 (00)
260102537 (HL)

Geschäftsführung:
Prof. Dr. Jens Scholz
Christa Meyer
Prof. Dr. Fritz Hohagen
Manfred Baxmann

Bankverbindung:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 900 258 67
BLZ 290 501 70
IBAN: DE05 2105 0170 0090 0258 67



des Ablaufs der Studie. Wir erhoffen uns mit dieser Studie ein besseres Verständnis der emotionalen Probleme, welche eine ADHS häufig begleiten.
 Bevor Sie sich für eine Teilnahme an der Studie entscheiden, lesen Sie sich bitte dieses Informationsblatt gut durch. Falls etwas nicht verständlich sein sollte, fragen Sie bitte noch einmal nach. Diese Information ist für Sie bestimmt, Sie können sie gerne behalten.

Wie läuft die Untersuchung ab?

Die Untersuchung besteht aus drei Teilen, die in der folgenden Übersicht dargestellt sind:

| Teil | Wann | Wo | Was |
|------|-------------------------------|--|---|
| 1 | nach Wahl | Kinder-/ Jugendpsychiatrie Schlaflabor | Diagnostik (Interview, Fragebogen, Tests) Probeschlafen |
| 2 | Morgens Tagsüber Abends | Neurozentrum Frei Kinder-/ Jugendpsychiatrie | Lernen mit MRT- und EEG-Messung Frei Gedächtnisabruf mit EEG-Messung |
| 3 | Abends Nachts Morgens | Neurozentrum Schlaflabor Kinder-/ Jugendpsychiatrie | Lernen mit MRT- und EEG-Messung Schlafen im Schlaflabor Gedächtnisabruf mit EEG-Messung |

Im **ersten Teil** der Untersuchung führen wir mit Ihnen ein Interview durch, um festzustellen, ob Sie für die Untersuchung geeignet sind. Dabei stellen wir verschiedene Fragen zu Ihrem Erleben und Verhalten im Alltag. Außerdem bitten wir Sie, einen Fragebogen zu Ihrem Befinden und zu Ihren Schlafgewohnheiten auszufüllen. Anschließend führen wir zwei kurze Tests durch, um einen Eindruck von Ihrer Gedächtnisleistung und Ihrer allgemeinen geistigen Leistungsfähigkeit zu bekommen. Der erste Untersuchungsteil dient lediglich dazu festzustellen, ob Sie an unserer Studie teilnehmen können. Das heißt, dass es sein kann, dass eine weitere Teilnahme nicht möglich ist. Sollten Sie für die Studie geeignet sein, vereinbaren wir einen weiteren Termin zum „Probeschlafen“, damit Sie sich an die neue Umgebung des Schlaflabors gewöhnen kann.

Im **zweiten Teil** der Untersuchung werden Sie morgens am Computer emotional aufregende und weniger aufregende Bilder betrachten und sollen sich diese gleichzeitig merken. Während des Lernens messen wir die Stoffwechselaktivität Ihres Gehirns mit Hilfe der sogenannten funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Gleichzeitig

wollen wir die elektrische Nervenzellaktivität mittels eines sogenannten Elektroenzephalographen (EEG) erfassen. Da nur im Neurozentrum der Uniklinik Kiel die Möglichkeit besteht, beide Messinstrumente gleichzeitig einzusetzen, findet der Abschnitt „Lernen“ dort statt. Nach dem Lernen können Sie ihren gewöhnlichen Tagesbeschäftigung nachgehen. Am Abend findet dann der Gedächtnisabruf bei uns in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie statt. Dabei messen wir wieder ein EEG, diesmal jedoch ohne eine fMRT.

Im **dritten Teil** der Untersuchung sollen Sie abends lernen, wobei wir wieder eine MRT- und eine EEG-Messung vornehmen. Anschließend sollen Sie im Schlaflabor schlafen. Nach dem Schlafen findet der Gedächtnisabruf in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie statt. Dabei messen wir wieder ein EEG.

Die Reihenfolge des zweiten und dritten Untersuchungsteils kann auch vertauscht sein, je nachdem, in welche Stichprobe Sie aufgenommen werden.

Messung emotionaler Gedächtnisleistungen

Um Ihre **emotionale** Gedächtnisleistungen erfassen zu können, präsentieren wir Ihnen viele Bilder, welche Sie zunächst hinsichtlich ihrer Emotionalität einschätzen sollen. Später sollen Sie diese Bilder dann unter anderen Bildern wiederzuerkennen. Die Hälfte der Bilder besitzt einen hohen emotionalen Gehalt, der in der Regel als negativ wahrgenommen wird. Hierunter fallen z.B. Bilder von gefährlichen Tieren, wütenden Menschen, verunreinigten Toiletten oder Waffen. Das gesamte Bildmaterial wurde zuvor von der Freiwilligen Selbstkontrolle Multimedia-Diensteanbieter e.V. (FSM) in Sinne des Kinder- und Jugendmedienschutzes geprüft und für die Altersgruppe ab 12 Jahren als unbedenklich freigegeben. Die FSM (www.fsm.de) ist eine unabhängige, staatliche anerkannte Kontrollereinrichtung zur Wahrung des Jugendschutzes bei der Veröffentlichung von Bildmaterial z.B. über das Internet. Bevor Sie über Ihre Teilnahme an der Studie entscheiden, möchten wir Ihnen gerne ein paar Beispielbilder zeigen, damit Sie einschätzen können, um welche Art von Bildern es sich handelt. Möglicherweise haben Sie schon mal mit der einen oder anderen Sache schlechte Erfahrungen gemacht und möchten daran nicht erinnert werden oder Sie haben ganz einfach keine Lust, sich solche Bilder anzuschauen. Erst nach der Sichtung der Beispielbilder entscheiden Sie, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten.

Messung des Hirnstoffwechsels / Funktionelle Magnetresonanztomographie

Was ist eine funktionelle Magnetresonanztomographie?

Die Magnetresonanztomographie (MRT) dient zur bildlichen Darstellung des Körpers ohne Röntgenstrahlen. Hierbei treffen Radiowellen, die in einem Magnetfeld erzeugt werden, auf den Körper. Diese Signale schickt der Körper, je nach Beschaffenheit des Körperteils,

als Echosignale zurück. Eben diese Echosignale werden von einer hochempfindlichen Antenne aufgefangen und im Computer ausgewertet. Mit bestimmten Einstellungen des Gerätes ist es sogar möglich, den Stoffwechsel des Gehirns darzustellen. Hierüber lässt sich dann messen, welche Bereiche des Gehirns beispielsweise bei der Bearbeitung unserer Gedächtnisaufgabe vermehrt aktiv waren. Diese Art der Messung nennt man dann funktionelle MRT oder auch **fMRT**.

Wie läuft die funktionelle Magnetresonanztomographie ab?

Die MRT wird im Neurozentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel durchgeführt. Es sind zwei Messtermine vorgesehen (Teil 2 und 3 der Untersuchung). Ein Messtermin dauert einschließlich der Vorbereitung ca. 1,5 Stunden, wobei die eigentliche Messung nur ca. 45 min dauert. Vor Beginn der Messung kontrollieren wir nochmal, ob Sie alle Metallteile abgelegt haben und zeigen und erklären Ihnen das MRT-Gerät. Anschließend wird die Kappe für die EEG-Messungen (siehe unten) aufgesetzt und sichergestellt, dass alle Messelektroden funktionieren. Bei der Untersuchung im MRT-Gerät sollen Sie sich entspannt auf eine Liege legen. Der Kopf wird hierbei in ein Schaumstoffkissen gebettet, damit es Ihnen leichter fällt, den Kopf still zu halten. Mit dieser Liege werden Sie dann langsam in das MRT-Gerät bewegt, das wie eine große Röhre aussieht. In den ersten 5 Minuten wird das Gerät auf die eigentliche Messung vorbereitet. In den folgenden 3 x 10 Minuten bearbeiten Sie die Lernaufgabe. Dabei werden auf einem Bildschirm verschiedene Bilder mit unterschiedlich emotionalem Gehalt gezeigt, die Sie sich merken sollen. Zwischendurch werden immer wieder kleinere Pausen eingelegt. Zum Abschluss werden noch mehrere Bilder aufgezeichnet, um die Struktur des Gehirns darzustellen (ca. 10 min). Sie werden von den Messungen selber nichts merken, abgesehen von den Klopfgeräuschen des Gerätes. Die Lautstärke der Klopfgeräusche wird gedämmt durch Ohrstöpsel, die er während der Messung trägt. Über eine Sprechanlage können Sie jederzeit mit den Untersuchern sprechen.

Welche Risiken hat die funktionelle Magnetresonanztomographie?

Die Technik der MRT wird seit vielen Jahren in der klinischen Routine als Messverfahren eingesetzt. Bei der geplanten Form der MRT-Untersuchung handelt es sich jedoch um ein Verfahren, das noch nicht standardmäßig zur Patientenuntersuchung eingesetzt wird. Bei der Untersuchung wird mit starkem Magnetfeldern (3 Tesla) und elektromagnetischen Schwingungen gearbeitet. Diese Magnetfelder haben nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft keine Störungen oder Langzeitschäden der Gesundheit zur Folge. Röntgenstrahlen werden nicht verwendet. Die Gabe eines Kontrastmittels ist für die Studie nicht notwendig. Dennoch gibt es einige Risiken, über die wir Sie hier aufklären möchten:

1. Zufallsbefunde

Es ist möglich, dass wir bei dieser Untersuchung durch Zufall eine krankhafte Veränderung des Gehirns entdecken. Die Aufzeichnungen werden routinemäßig von einem Facharzt (Neuroradiologe) der Klinik für Neuroradiologie des UKSH-Kiel befundet. Sollte tatsächlich durch diese Untersuchung ein Zufallsbefund festgestellt werden, dessen Kenntnis für Sie von Bedeutung ist und aus welchem sich eventuell Behandlungskonsequenzen ableiten, so wird Ihnen dieser Befund rückgemeldet.

2. Eignung für die fMRT

Die fMRT ist nicht bei allen Menschen anwendbar. Um gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die Untersuchung zu vermeiden, möchten wir Sie bitten, die folgenden Fragen durchzulesen. Vergewissern Sie sich, dass Sie alle Fragen mit „nein“ beantworten können.

| | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Wurde bei Ihnen ein Herzschrittmacher eingepflanzt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Befinden sich Metallteile in oder an Ihrem Körper (z.B. nicht entfernbare Piercings, festsitzende Zahnsperre, Zahnschrauben, metallische Prothesen oder Implantate, Gefäßclips)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Wurden Operationen am Herzen, Kopf oder Gefäßen durchgeführt? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Haben Sie oder hat jemand in Ihrer Familie ein Anfallsleiden (Epilepsie/Krampfanfälle)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Litten oder leiden Sie an Ohrengeräuschen (Tinnitus)? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Haben Sie Angst in engen Räumen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

3. Lose Metallteile

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu erheblichen Verletzungen führen. Sie sollen deshalb darauf achten, dass die folgenden Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes abgelegt werden. Sie werden für Sie aufbewahrt.

- Uhr, Brille, Ohrringe, Ketten, Piercings
- Scheckkarten mit Magnetstreifen (werden sonst gelöscht)
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen)
- Geldmünzen, Kugelschreiber, Schlüssel und andere Metallteile (z.B. Messer)
- Zahnsperre, Zahnersatz
- Hörgerät

Zur Sicherheit werden diese Punkte vor der Untersuchung nochmals überprüft. Wenn Sie weitere Fragen haben, können Sie diese gerne mit dem Arzt besprechen, der die Aufklärung durchführt.

Messung der elektrischen Hirnaktivität / Elektroenzephalographie

Was ist eine Elektroenzephalographie?

Bei der Elektroenzephalographie (EEG) wird die elektrische Aktivität des Gehirns gemessen. Hirnaktivität zieht immer eine geringfügige Veränderung von messbaren elektrischen Potenzialen nach sich. Mit Hilfe hochsensibler Messelektroden, welche mit Hilfe einer speziellen Haube (eine Art Badekappe) auf dem Kopf positioniert werden, können diese elektrischen Signale erfasst werden.

Wie läuft die Elektroenzephalographie ab?

Sie bekommen dazu eine Haube aufgesetzt, über die kleine Metallplättchen (Elektroden) auf bestimmte Punkte der Kopfhaut platziert werden. Um einen guten Kontakt zwischen Elektrode und Kopfhaut herzustellen, wird eine Paste verwendet, die sich problemlos aus den Haaren wieder heraus waschen lässt. Zwischen jeweils 2 Elektroden werden natürlich auftretende elektrische Spannungsunterschiede gemessen. Über einen speziellen Verstärker werden diese Unterschiede sichtbar als EEG-Kurven aufgezeichnet. Beim EEG wird kein Strom oder ähnliches dem Körper zugeführt oder entzogen. Es werden lediglich die natürlich auftretenden, geringfügigen elektrischen Veränderungen an der Kopfhaut gemessen.

Welche Risiken hat die Elektroenzephalographie?

Die Ableitung eines EEGs hat keine Störungen oder Langzeitschäden der Gesundheit zur Folge. Bei der Verwendung der Elektrodenpaste kann es in Ausnahmefällen zu lokalen Hautrötungen kommen, die nach Entfernung der Paste wieder rasch abklingen. Zusätzliche Risiken durch die Elektroenzephalographie bestehen nicht.

Messung des Schlafes / Polysomnographie

Was ist eine Polysomnographie?

Bei der Polysomnographie (PSG) oder Schlafableitung werden die elektrische Aktivität des Gehirns, die Muskelspannung im Kinn, die Augenbewegungen, Atmung und Herzschlag gemessen, um die Schlafstadien bestimmen zu können.

Wie läuft eine Polysomnographie ab?

Die Messung des Schlafes erfolgt in einem Schlaflabor. Das Zimmer, in dem Sie schlafen sollen, ist wie ein normales Hotelzimmer gestaltet. Es gibt allerdings zusätzlich Anschlüsse für die Messgeräte, eine Gegensprechanlage und eine Infrarotkamera. Während des Schlafes werden Infrarotkameraaufnahmen von Ihnen aufgezeichnet. Es handelt es sich um Aufnahmen, die standardmäßig im Schlaflabor zur Überwachung

aufgezeichnet werden. Diese werden jedoch am nächsten Morgen wieder gelöscht. Damit Sie sich an die Geräte gewöhnen können, vereinbaren wir vor der eigentlichen Untersuchung einen Termin zum Probeschlafen.

Um den Schlaf beurteilen zu können wird mit einem EEG die elektrische Aktivität des Gehirns aufgezeichnet (siehe oben). Bei der Schlafableitung werden außer an der Kopfhaut noch weitere Messelektroden angebracht. Damit werden die Augenbewegungen, die Muskelspannung im Kinn, die Atmung und der Herzschlag aufgezeichnet.

Welche Risiken hat eine Polysomnographie?

Bei einer Schlafableitung werden lediglich die natürlich auftretenden, geringfügigen elektrischen Veränderungen am Körper gemessen. Die Ableitung des Schlafes hat keine Störungen oder Langzeitschäden der Gesundheit zur Folge. Für eine erfolgreiche Messung der elektrischen Signale wird eine Paste verwendet, welche den Kontakt zwischen der Elektrode und der Kopfhaut herstellt. Bei der Verwendung dieser Paste kann es in Ausnahmefällen zu lokalen Hautrötungen kommen, die nach Entfernung der Paste wieder rasch abklingen. Zusätzliche Risiken durch die Schlafableitung bestehen nicht.

Medikamente

Da eine medikamentöse Behandlung einen Einfluss auf den Schlaf haben kann, nehmen nur solche Personen an der Studie teil, welche aktuell keine Medikamente einnehmen

Vertraulichkeit der Unterlagen

Wenn Sie sich entschlossen haben, die an der Studie teilzunehmen, möchten wir Sie bitten, eine **Einwilligungserklärung** zu unterschreiben. Alle Informationen werden selbstverständlich **streng vertraulich** behandelt. Alle Mitarbeitenden unterliegen der **Schweigepflicht** und der Einhaltung des **Datenschutzes**. Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten werden zunächst in **pseudonymisierter** Form gespeichert. Das bedeutet, dass Ihre Daten nicht unter Ihrem richtigen Namen sondern unter einer Studiencode-Nummer gespeichert werden. Ihr richtiger Name sowie Adresse und Geburtsdaten werden lediglich auf einer sog. Referenzliste gespeichert. Die Referenzliste wird nach Abschluss der Studie gelöscht. Damit können Ihre Daten nicht mehr Ihrem Namen zugeordnet werden. In diesem Moment sind die Daten **anonymisiert**. Eine Veröffentlichung der Daten erfolgt nur in anonymisierter Form, sodass der Datenschutz in voller Weise gewährleistet ist. Ihre anonymisierten Daten werden auf einem geschützten Datenträger gespeichert und nach 10 Jahren gelöscht.

Können Sie Ihre Einwilligung auch zurückziehen?

Ja! Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung **jederzeit ohne Angaben von Gründen zurücknehmen**. Für den Fall, dass Sie die Einwilligung vor der Veröffentlichung der Ergebnisse zurückziehen, entscheiden Sie selber, ob Ihre Daten gelöscht werden sollen oder ob diese von uns weiterhin in anonymisierter Form verwendet oder veröffentlicht werden dürfen. Auch nach einer Veröffentlichung der anonymisierten Daten werden auf Ihren Wunsch hin alle Ihre Daten gelöscht. Jedoch weisen wir darauf hin, dass der Teil der Daten, welcher bereits veröffentlicht wurde, nicht mehr nachträglich aus der entsprechenden Veröffentlichung gelöscht werden kann.

Aufwandsentschädigung

Nach Beendigung der Teilnahme erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 120 EUR in Form eines Einkaufsgutscheins für den Citti-Park Kiel. Außerdem übernehmen wir die Anfahrtskosten (20 Cent / km) bis zu einer Höhe von maximal 50 EUR.

Versicherungsschutz

Die Durchführung der Studie fällt unter den Versicherungsschutz des ZIP gGmbH. Vorsorglich wird an dieser Stelle jedoch darauf hingewiesen, dass ein Versicherungsschutz im Rahmen der Teilnahme an dieser Studie nur in solchen Fällen besteht, bei welchen Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen auftreten, die auf schuldhaftes Fehlverhalten eines Arztes oder seiner Mitarbeiter zurückzuführen sind. Eine Wegeunfallversicherung besteht nicht.

Wem können Sie weitere Fragen stellen?

Herr Dipl.-Psych. Dr. Prehn-Kristensen, Tel.: 0431- 9900 2531, ist gern bereit, Ihre Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu beantworten.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Weitere Messmethoden bei der Testung

Enkodierung:

Das EEG wurde mit Hilfe einer Kappe mit 32 integrierten Ag/AgCl-Elektroden (EASYCAP, Herrsching, Deutschland) abgeleitet. Für das EEG wurde eine Kalium-/Natrium-Elektrolytpaste mit abrasiver Komponente (Apotheke des UKSH, Lübeck) verwendet. Der Verstärker BrainAmp MR Plus (Brainproducts, Gilching, Germany) für das EEG wurde am Kopfende im Scanner platziert. Die Abtastrate betrug 5000 Hz, der Hochpassfilter 10 Hz und der Tiefpassfilter 250 Hz. Die Hautleitfähigkeit wurde über einen EDA MR Sensor (Brainproducts, Gilching, Germany) von der Palmarseite des mittleren Fingerglieds von Zeige- und Mittelfinger abgeleitet. Das EKG wurde über MR-kompatible Elektroden abgeleitet. Der Verstärker BrainAmp ExG MR (Brainproducts) für EDA und EKG wurde am Fußende des Probanden platziert. Die Abtastrate betrug bei beiden 5000 Hz und der Tiefpassfilter 250 Hz. Der Hochpassfilter betrug beim EKG 10 Hz und bei der EDA DC. Alle Daten wurden auf einem Laptop im Steuerraum gespeichert. Außerdem wurden die Bewegungen des rechten Auges der Probanden aufgenommen. Die MR-kompatible Infrarotkamera von NordicNeuroLab wurde auf das Visual System montiert und filmte das rechte Auge des Probanden. Die Daten wurden auf einem Laptop im Steuerraum gesichert.

Rekognition:

Während der Rekognition wurden das EEG, das EOG und die EDA aufgezeichnet und ein Eyetracking (Aufnahme der Augenbewegungen) durchgeführt. Die Ag/AgCl-Napfelektroden für das EEG wurden an die Positionen Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 und O2 mit EC2-Elektrodenpaste (Grass/Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA) geklebt. Abgeleitet wurde gegen Referenzen auf beiden Mastoiden. Die Groundelektrode klebte auf einer Seite des knöchernen Anteils der Nase. Das EEG wurde mit einer Abtastrate von 128 Hz und einem Bandpass-Filter von 0,2-35 Hz aufgezeichnet. Der Verstärker BrainAmp der Firma Brainproducts (Gilching, Deutschland) wurde auf eine Abtastrate von 5000 Hz, ein Hochpassfilter von 10 Hz und ein Tiefpassfilter von 250 Hz eingestellt. Das EOG wurde durch vier Elektroden gemessen; eine oberhalb des rechten Auges, eine unterhalb des rechten Auges, eine neben dem rechten äußeren Augenwinkel und eine neben dem linken äußeren Augenwinkel. Die Groundelektrode hierfür befand sich auf der Stirnmitte. Das EOG wurde mit einer Abtastrate von 128 Hz und einem Filter von 0,2-75 Hz aufgezeichnet. Der Verstärker BrainAmp ExG wurde auf eine Abtastrate von

5000 Hz, ein Hochpassfilter von 10 Hz und ein Tiefpassfilter von 250 Hz eingestellt. Die zwei EDA-Elektroden zur Messung der Hautleitfähigkeit wurden auf die Palmarseite des mittleren Fingerglieds von Zeige- und Mittelfinger der linken Hand geklebt. Der Verstärker BrainAmp ExG wurde auf eine Abtastrate von 5000 Hz, ein Hochpassfilter von DC und ein Tiefpassfilter von 250 Hz eingestellt. Das Eyetracking erfolgte mittels des Eye-Trackers TX300 der Firma Tobii (Danderyd Schweden).

Nächtebuch

| | |
|-------|------|
| Datum | Code |
|-------|------|

„Nächtebuch“ - NK



Mit Hilfe dieses Fragebogens wollen wir herausfinden, wie es Ihnen **im Moment** geht und wie Sie geschlafen haben.
















Vor dem Schlafen

Vor dem Bilder Lernen

Im Folgenden sehen Sie drei Reihen mit jeweils fünf Figuren. Sie können mit Hilfe der Figuren angeben, wie Sie sich gerade fühlen. Die Reihen zeigen drei verschiedene Arten von Gefühlen: **glücklich vs. unglücklich**, **erregt vs. ruhig** und **fremdbestimmt/unterlegen vs. selbstbestimmt/dominant**.

Auf dieser Skala können Sie angeben, wie glücklich Sie sich im Moment fühlen. Wenn Sie sich **völlig glücklich, erfreut, zufrieden oder optimistisch** fühlen, dann setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur ganz links. Wenn Sie sich **völlig unglücklich, genervt, unzufrieden, traurig oder verzweifelt** fühlen, dann setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur ganz rechts. Wenn Sie sich weder glücklich noch traurig fühlen, setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur in der Mitte. Sie können sich auch für ein Kästchen zwischen den Figuren entscheiden.

Bitte kreuzen Sie in jeder Reihe die Figur an, die am besten darstellt, wie Sie sich jetzt gerade im Moment fühlen.

| | | | | | | | | | |
|---|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|--|--------------------------|---|
| <p>völlig glücklich erfreut zufrieden optimistisch</p> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  |
| | Neutral | | | | | | | | |
| <p>völlig entspannt ruhig schwerfällig träge schläfrig</p> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  |
| <p>⊕</p> <p>völlig fremdbestimmt beeinflusst umsorgt eingeschüchtert geführt</p> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  |
| | Neutral | | | | | | | | |
















Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen indem Sie einen **senkrechten Strich** auf die Linie setzten, eine **Zahl** eintragen oder das zutreffende **Kästchen ankreuzen**.

| | |
|--|---|
| Wie fühlen Sie sich jetzt? | |
| wach | <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">sehr müde</div> <div style="flex-grow: 1; border-bottom: 1px solid black; position: relative;"> <div style="position: absolute; left: 0; top: -5px; width: 100%; height: 1px; background: linear-gradient(to right, transparent 49%, black 49%, black 51%, transparent 51%);"></div> </div> <div style="text-align: center;">sehr</div> </div> |
| Haben Sie heute tagsüber geschlafen? | |
| <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja: von __ bis __ Uhr |
| Welche Aktivitäten haben Sie heute ausgeübt? | |
| Morgens/Vormittags: _____ Mittags: _____ Nachmittags: _____ Abends: _____ | |
| Ist Ihnen heute etwas Aufregendes oder Außergewöhnliches passiert? | |
| <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja: Was ist passiert? _____ _____ _____ |
| Haben Sie heute Medikamente eingenommen? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja: Welche? _____ Wann?: _____ Warum?: _____ | |

Nach dem Bilder Lernen

Auf dieser Skala können Sie angeben, wie glücklich Sie sich im Moment fühlen. Wenn Sie sich **völlig glücklich, erfreut, zufrieden oder optimistisch** fühlen, dann setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur ganz links. Wenn Sie sich **völlig unglücklich, genervt, unzufrieden, traurig oder verzweifelt** fühlen, dann setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur ganz rechts. Wenn Sie sich weder glücklich noch traurig fühlen, setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur in der Mitte. Sie können sich auch für ein Kästchen zwischen den Figuren entscheiden.

Bitte kreuzen Sie in jeder Reihe die Figur an, die am besten darstellt, wie Sie sich jetzt gerade im Moment fühlen.

| | | |
|--|---|----------------|
| <p>völlig glücklich erfreut zufrieden optimistisch</p> |      | <p>Neutral</p> |
| <p>völlig entspannt ruhig schwerfällig träge schläfrig</p> |      | <p>Neutral</p> |
| <p>völlig fremdbestimmt beeinflusst umsorgt eingeschüchtert geführt</p> |      | <p>Neutral</p> |






Nach dem Schlafen
Vor dem Bilder
Wiedererkennen






Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen indem Sie entweder einen **senkrechten Strich** auf die Linie setzten, oder eine **Zahl** eintragen oder das zutreffende **Kästchen ankreuzen**.

| | | | |
|---|--------|--------|-------|
| <p>Wie erholsam war Ihr Schlaf?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-top: 10px;"><div style="text-align: center;">sehr erholsam</div><div style="flex-grow: 1; border-top: 1px solid black; position: relative;"><div style="position: absolute; left: 0; top: -5px; width: 10px; height: 10px; border-left: 1px solid black; border-top: 1px solid black;"></div><div style="position: absolute; right: 0; top: -5px; width: 10px; height: 10px; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black;"></div></div><div style="text-align: center;">gar nicht erholsam</div></div> | | | |
| <p>Wie fühlen Sie sich jetzt?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-top: 10px;"><div style="text-align: center;">sehr müde</div><div style="flex-grow: 1; border-top: 1px solid black; position: relative;"><div style="position: absolute; left: 0; top: -5px; width: 10px; height: 10px; border-left: 1px solid black; border-top: 1px solid black;"></div><div style="position: absolute; right: 0; top: -5px; width: 10px; height: 10px; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black;"></div></div><div style="text-align: center;">sehr wach</div></div> | | | |
| <p>Wie lange hat es gedauert, bis Sie eingeschlafen sind?</p> <p style="margin-top: 5px;">ca. ____ Minuten</p> <p>War das für Sie vergleichsweise</p> <table border="1" style="margin: 10px auto; width: 60%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="text-align: center; padding: 5px;">kurz</td><td style="text-align: center; padding: 5px;">normal</td><td style="text-align: center; padding: 5px;">lang?</td></tr></table> | kurz | normal | lang? |
| kurz | normal | lang? | |




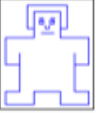
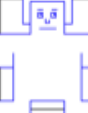
Auf dieser Skala können Sie angeben, wie glücklich Sie sich im Moment fühlen. Wenn Sie sich **völlig glücklich, erfreut, zufrieden oder optimistisch** fühlen, dann setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur ganz links. Wenn Sie sich **völlig unglücklich, genervt, unzufrieden, traurig oder verzweifelt** fühlen, dann setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur ganz rechts. Wenn Sie sich weder glücklich noch traurig fühlen, setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur in der Mitte. Sie können sich auch für ein Kästchen zwischen den Figuren entscheiden.

Bitte kreuzen Sie in jeder Reihe die Figur an, die am besten darstellt, wie Sie sich **jetzt** gerade im Moment fühlen.

| | | | | | | | | | |
|--|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|
| völlig glücklich erfreut zufrieden optimistisch |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  |
| | Neutral | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|
| völlig entspannt ruhig schwerfällig träge schläfrig |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  |
|---|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|

⊕

| | | | | | | | | | |
|--|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|
| völlig fremdbestimmt beeinflusst umsorgt eingeschüchtert geführt |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/> |  |
|--|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|





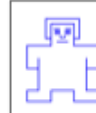

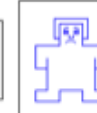

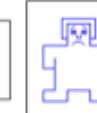
⊕










Neutral

Nach dem Bilder Wiedererkennen



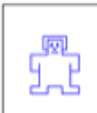

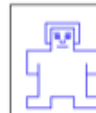

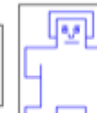

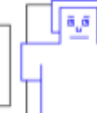
Auf dieser Skala können Sie angeben, wie glücklich Sie sich im Moment fühlen. Wenn Sie sich **völlig glücklich, erfreut, zufrieden oder optimistisch** fühlen, dann setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur ganz links. Wenn Sie sich **völlig unglücklich, genervt, unzufrieden, traurig oder verzweifelt** fühlen, dann setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur ganz rechts. Wenn Sie sich weder glücklich noch traurig fühlen, setzen Sie bitte ein „X“ auf die Figur in der Mitte. Sie können sich auch für ein Kästchen zwischen den Figuren entscheiden.

Bitte kreuzen Sie in jeder Reihe die Figur an, die am besten darstellt, wie Sie sich jetzt gerade im Moment fühlen.

| | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|--|---|---|
| völlig glücklich erfreut zufrieden optimistisch |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| | Neutral | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|--|---|---|
| völlig entspannt ruhig schwerfällig träge schläfrig |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|--|---|---|

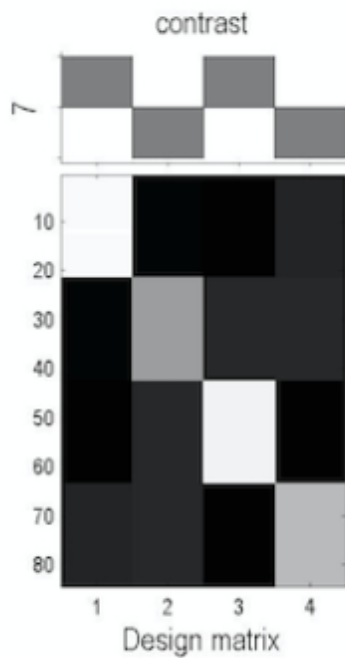
+

| | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|--|---|---|
| völlig fremdbestimmt beeinflusst umsorgt eingeschüchtert geführt |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| | Neutral | | | | | | | | |

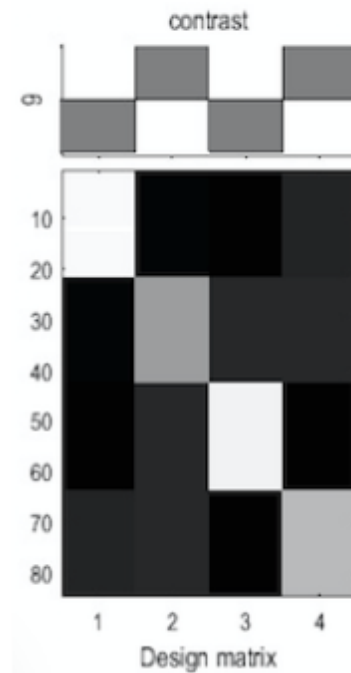
+

Kontraste

1) Kontrast SME



2) Kontrast SFE



In der Designmatrix stehen die vier Säulen von links nach rechts für: 1. Erinnernte Bilder der Schlafbedingung (S-Hits), 2. Vergessene Bilder der Schlafbedingung (S-Misses), 3. Erinnernte Bilder der Wachbedingung (W-Hits), 4. Vergessene Bilder der Wachbedingung (W-Misses).

1) Kontrast SME: Gewichtung S-Hits = 1, S-Misses = -1, W-Hits = 1, W-Misses = -1. Es folgt daraus der Kontrast (1 -1 1 -1). Dieser Kontrast diente zur Überprüfung des SME unabhängig von der Konsolidierungsbedingung.

2) Kontrast SFE: Gewichtung S-Hits = -1, S-Misses = 1, W-Hits = -1, W-Misses = 1. Es folgt daraus der Kontrast (-1 1 -1 1). Dieser Kontrast diente zur Überprüfung des SFE unabhängig von der Konsolidierungsbedingung.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dipl. Psych. Alexander Prehn-Kristensen für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Promotion einschließlich der tatkräftigen Unterstützung während der Vorbereitung, Datenerhebung und Auswertung sowie beim Verfassen meiner Dissertationsschrift.

Herrn Dr. Dipl. Psych. Christian Wiesner möchte ich herzlich für die Unterstützung bei der Durchführung der Datenerhebung und der statistischen Auswertung sowie der Korrektur danken.

Frau Susanne Kell und Frau Petra Schneckenburger danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Studienorganisation, Datenerhebung und Auswertung.

Meinen Mitdoktorandinnen Anna Pirch und Sara Zielke möchte ich herzlich für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung danken. Oliver Arnold danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung. Carina Benneke danke ich für die Unterstützung bei der Korrektur.

Außerdem bedanke ich mich bei Jasper Vöckel, Ursula Vöckel und Hans-Josef Vöckel, die mir immer persönlichen Rückhalt gegeben haben und mir mit Rat und Tat Beiseite gestanden haben.