

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

Schlafabhängige Neuroplastizität der Mustererkennung

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

vorgelegt von
Johannes Hacker
aus Regensburg

Kiel, 2024

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch

Klinik für Neurologie

Christian-Albrechts-Universität

UKSH Campus Kiel

Neurozentrum (Haus 41)

Arnold-Heller-Str. 3

24105 Kiel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Göder

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Christian-Albrechts-Universität

UKSH Campus Kiel

Niemannsweg 147

24105 Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.09.2024

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 22.07.2024

gez.: Prof. Dr. Franziska Theilig

(Vorsitzende des Promotionsausschusses)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Gedächtnis.....	2
1.1.1 Gedächtnissysteme	2
1.1.2 (Hippocampusabhängige) Gedächtnisprozesse	5
1.1.3 Anatomie und Konnektivität der hippocampalen Formation.....	7
1.1.4 <i>Pattern Completion</i> und <i>Pattern Separation</i>	9
1.2 Schlaf.....	16
1.2.1 Merkmale, Schlafstadien und Schlafprofil beim gesunden Menschen.....	16
1.2.2 Kurzschlaf	18
1.3 Schlafvermittelte Gedächtnismodulation in der <i>aktiven Systemkonsolidierung</i>	20
2 Zielsetzung.....	25
3 Testpersonen und Methodik.....	27
3.1 Testpersonen	27
3.2 Testmethoden	27
3.2.1 <i>Memory Image Completion Task</i> (MIC)	27
3.2.2 Neuropsychologische Testung und Fragebögen	30
3.2.3 Polysomnographie.....	33
3.2.4 Statistische Analyse.....	34
3.3 Studiendesign	35
4 Ergebnisse	38
4.1 Neuropsychologische Testung.....	38

4.2	<i>Memory Image Completion Task (MIC)</i>	39
4.2.1	Vergleich der Ergebnisse der Schlaf- und Wachbedingung: Prä-Intervention ..	39
4.2.2	Vergleich der Ergebnisse der Schlafbedingung: Prä- und Post-Intervention.....	41
4.2.3	Vergleich der Ergebnisse der Wachbedingung: Prä- und Post-Intervention	43
4.2.4	Vergleich von Schlaf- und Wachbedingung	45
4.2.5	Ausschluss möglicher Einflussfaktoren	47
4.3	Polysomnographie	47
4.3.1	Schlafarchitektur und Poweranalyse	47
4.3.2	Spindeln und langsame Oszillationen	49
5	Diskussion.....	51
5.1	Erörterung der Ergebnisse.....	51
5.2	Limitationen.....	57
5.3	Ausblick.....	59
6	Zusammenfassung.....	62
7	Literaturverzeichnis.....	64

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
CA	Cornu ammonis
DG	Gyrus dentatus
EC	Entorhinaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth-Sleepiness Scale
FISH	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
IEG	immediate early genes
LTD	long-term depression
LTP	long-term potentiation
MIC	Memory Image Completion Task
MST	Mnemonic Similarity Task
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest
N1/2/3	Schlafstadium 1/2/3
NREM	non-rapid-eye-movement
PSG	Polysomnographie

PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
REM	rapid-eye-movement
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SO	slow oscillation
SU	Subiculum
SWA	slow wave activity
SWR	sharp-wave-ripple
SWS	slow-wave-sleep
tDCS	transcranial direct current stimulation
TMT	Trail-Making-Test

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie und Konnektivität der hippocampalen Formation	9
Abbildung 2: Pattern Separation und Pattern Completion	10
Abbildung 3: Expansion Recoding.....	11
Abbildung 4: EEG-Korrelate der einzelnen Schlafstadien	17
Abbildung 5: Hypnogramm/Schlafprofil eines gesunden Menschen	18
Abbildung 6: Memory Image Completion Task (MIC)	29
Abbildung 7: Studienbedingungen und Ablauf	36
Abbildung 8: Vergleich der Ergebnisse der Wach- und Schlafbedingung: Prä-Intervention ..	40
Abbildung 9: Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Schlafphase	42
Abbildung 10: Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Wachphase.....	44
Abbildung 11: Direkter Vergleich der Schlaf- und Wachbedingung.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Resultate der neuropsychologischen Testung	38
Tabelle 2: Schlafarchitektur	47
Tabelle 3: Poweranalyse	48
Tabelle 4: Anzahl, Dichte, Dauer und Amplitude von Spindeln und langsamen Oszillationen	49

1 Einleitung

„hör gut zu - ich hab dir eine botschaft von zeus zu überbringen [...] laß deine kriegler sich rüsten zum kampf, beeile dich - denn jetzt kannst du ilios' breite gassen einnehmen! [...] zeus hat die troianer jetzt dem untergang geweiht! merk es dir gut - und behalt es auch noch im kopf wenn du aus deinem honigsüßen schlaf erwachst!“ (Homer, 2011, S. 36) Diese Aufforderung richtet der Traumgott Óneiros im 2. Gesang der Ilias auf Geheiß des Göttervaters Zeus an Agamemnon, den Heerführer der Achaier. Zeus möchte Agamemnon durch eine vernichtende Niederlage dazu bewegen, seinen eigenen Stolz zu überwinden und Achilles, dem er vorher im Streit die Ehre genommen hat, um Verzeihung zu bitten.

Wie dieser Ausschnitt aus einer der ältesten Erzählungen der Menschheitsgeschichte verdeutlicht, vermutete man bereits in der Antike einen Einfluss von Schlaf auf die Gedächtnisleistung. Der berühmte Rhetoriker Quintilian kam zu einem ähnlichen Schluss, nämlich, dass Gelerntes während des Schlafes gleichsam einen unbewussten Reifungsprozess durchmacht, wodurch einer Person das Erinnern am nächsten Tag deutlich leichter fällt (Quintilianus, 1995, S. 605). Den ersten wissenschaftlichen Nachweis für diese allgemeinen Beobachtungen lieferte im 19. Jahrhundert aber erst Hermann Ebbinghaus, der Vater der experimentellen Gedächtnisforschung (Rasch und Born, 2013), im Eigenversuch. Er erkannte, dass ein Schlafintervall das Vergessen von neu erworbenem Wissen hinauszögern konnte (Ebbinghaus, 1885). Ausgehend von diesen frühen Untersuchungen stellt der Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnisleistung einen Aspekt dar, der speziell in der gegenwärtigen neurowissenschaftlichen Forschung verstärkt Gegenstand akademischer Studien ist. Der Hippocampus wird hierbei als eine zentrale koordinierende Instanz betrachtet, die sowohl für die kurz- und langfristige Speicherung neuer als auch für den Abruf alter Gedächtnisinhalte unabdingbar ist (Walker und Stickgold, 2006). Zwei hippocampusabhängige, zueinander komplementäre Gedächtnisprozesse erfahren hierbei in den letzten Jahren besondere Aufmerksamkeit (Guzowski et al., 2004; Knierim und Neunuebel, 2016; Neunuebel und Knierim, 2014): *Pattern Separation* (z. Dt.: Mustertrennung) und *Pattern Completion* (z. Dt.: Musterkomplettierung). Möchte man beispielsweise die verschiedenen Stellplätze, an denen man sein Auto zu verschiedenen Zeitpunkten in einer vollgeparkten Straße oder Parkgarage abgestellt hat, wiederfinden, ist intakte *Pattern Separation* unabdingbar, da sie die differenzierte Speicherung zweier sich ähnelnder, aber dennoch

verschiedener Informationen in Form zweier separater neuronaler Repräsentationen ermöglicht (Guzowski et al., 2004; Yassa und Stark, 2011). *Pattern Completion* dagegen erlaubt es dem Individuum, einen Gedächtnisinhalt nur anhand einer kleinen Teilinformation in toto zu reaktivieren (Guzowski et al., 2004; Hunsaker und Kesner, 2013). Dadurch wird es zum Beispiel möglich, anhand der Fackel, welche die Freiheitsstatue in ihrer rechten Hand hält, das Objekt als Ganzes mental zu rekonstruieren. In der Forschungsliteratur herrscht breiter Konsens darüber, dass Tiefschlaf die Konsolidierung hippocampaler deklarativer Gedächtnisinhalte stützt (Drosopoulos et al., 2005; Plihal und Born, 1999, 1997). Inwieweit aber Schlaf und insbesondere Tiefschlaf Einfluss auf *Pattern Separation* und v.a. auf *Pattern Completion* ausübt, ist bisher weitestgehend unerforscht.

1.1 Gedächtnis

1.1.1 Gedächtnissysteme

Das Gedächtnis stellt kein einheitliches, sondern ein höchst komplexes und in seinen Funktionen vielfältiges Gebilde dar. Möchte man die verschiedenen Bestandteile des Gedächtnisses klassifizieren, so kann dies anhand zeitlicher und inhaltlicher Kriterien erfolgen (Calabrese und Markowitsch, 2003).

Das wohl bekannteste Modell des Gedächtnisses, das vornehmlich auf temporären Merkmalen gründet, ist das sog. *modal model* von Atkinson und Shiffrin (1968). Obwohl es über die Jahre hinweg zunehmend erweitert und verfeinert wurde, haben die grundlegenden Annahmen dieses Mehrspeichermodells die Zeit überdauert (Malmberg et al., 2019). Danach unterscheidet man drei Gedächtnissysteme: Im Ultrakurzzeitgedächtnis (*sensory register*) werden aufgenommene Reize bzw. Informationen nur für einige Millisekunden zwischengelagert, ehe sie an das Kurzzeitgedächtnis (*short-term store*) weitergereicht werden oder verloren gehen. Das Kurzzeitgedächtnis speichert nunmehr diese Inhalte für Sekunden bis wenige Minuten (Atkinson und Shiffrin, 1968; Calabrese und Markowitsch, 2003). Während lange Zeit ein Speichervermögen von 7 ± 2 Informationseinheiten (*chunks*) als Konsens galt (Miller, 1956), legt die neuere Forschung eine geringere Kapazität von ca. 4 Einheiten (Cowan, 2001) nahe. Anschließend hinterlegt das Kurzzeitgedächtnis die Informationen dauerhaft im Langzeitgedächtnis (*long-term store*) (Atkinson und Shiffrin, 1968; Calabrese und Markowitsch, 2003). Atkinson und Shiffrin (1968) schrieben dem Kurzzeitgedächtnis ebenfalls die Funktion als

Arbeitsgedächtnis zu. Ihre ursprüngliche Theorie wurde zunehmend angepasst, sodass man heute im Arbeitsgedächtnis ein mehrteiliges System sieht, in dem vorübergehend mehrere Informationen simultan zwischengelagert und modifiziert werden können, während gleichzeitig neue Inhalte aufgenommen werden. Dadurch werden komplexe kognitive Prozesse wie z.B. Sprachverständnis oder Kopfrechnen möglich (Baddeley, 1986).

Dass auch das Langzeitgedächtnis anhand des zu speichernden Inhalts unterschieden werden kann, machte der Fall eines Patienten deutlich, der unter den Initialen „H.M.“ in die Annalen der Neurowissenschaft einging: Henry Molaison wurde 1953 zur Behandlung einer seit seiner Kindheit bestehenden und schwer zu kontrollierenden Epilepsie einer bilateralen Resektion des medialen Temporallappens unterzogen, in deren Folge er eine unerwartet schwere Amnesie (v.a. anterograd) bei ansonsten unveränderter Persönlichkeit und Intelligenz entwickelte (Scoville und Milner, 1957; Squire, 2009). Trotz des Verlustes großer Teile des Temporallappens und der damit assoziierten Amnesie gelang es ihm aber, eine deutliche Verbesserung in einem visuell-motorischen Testverfahren (sog. *mirror tracing*¹) gegenüber der Baseline-Testung zu erzielen, obwohl er sich nicht erinnern konnte, die Aufgabe überhaupt bearbeitet zu haben (Milner, 1962). Diese Beobachtung suggerierte, dass es mehr als nur eine Dimension des Gedächtnisses geben und diese zudem außerhalb des resezierten Areals liegen müsse (Squire, 2009). Ausgehend von diesem Befund und anhand weiterer Studien - u.a. mit anderen Amnesiepatienten und mit Tiermodellen - schlugen Squire und Zola-Morgan (1988) die Einteilung des Langzeitgedächtnisses in einen deklarativen und einen nicht-deklarativen Anteil vor. Vereinfacht gesagt kann diese Dichotomie auf den Gegensatz zwischen den Fragen nach dem „Was?“ (deklarativ) und dem „Wie?“ (nicht-deklarativ) reduziert werden (Walker und Stickgold, 2006).

Das deklarative Gedächtnis ist - wie der Fall von H.M. demonstriert - abhängig von den Strukturen des medialen Temporallappens (insbesondere Hippocampus, entorhinaler, perirhinaler und parahippocampaler Kortex), sodass eine Schädigung in diesem Bereich je nach Ausmaß des Defektes eine Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses nach sich zieht (Squire und Zola-Morgan, 1991, 1988). Da jede Person bewussten Zugriff auf die Inhalte des deklarativen Speichers hat und diese aktiv bzw. willentlich abrufen kann, wird es auch als explizites

¹ Hierbei muss die Probandin/der Proband die Umrisse eines Sternes nachzuzeichnen, während sie/er das zu bearbeitende Blatt in einem Spiegel betrachtet.

Gedächtnis bezeichnet (Graf und Schacter, 1985; Squire und Zola-Morgan, 1991). Das deklarative bzw. explizite Gedächtnis wird ferner in ein semantisches und ein episodisches Erinnerungsvermögen unterteilt (Tulving, 1972). Während das semantische Gedächtnis kontextloses, organisiertes Faktenwissen (z.B. Vokabeln, historische Daten und Ereignisse, physikalische und mathematische Formeln) einem Lexikon gleich hinterlegt (Tulving, 1972; Zola-Morgan et al., 1983), dient der episodische Speicher der Aufbewahrung von autobiographischen Inhalten in ihrem jeweiligen räumlich-zeitlichen Kontext (Tulving, 1972; Zola-Morgan et al., 1983). Eine Besonderheit episodischer gegenüber semantischen Erinnerungen ist, dass sie - neben ihrer Gebundenheit an die Strukturen des medialen Temporallappens - zusätzlich vom Frontallappen abhängig sind (Schimamura et al., 1991; Tulving, 1989).

Unter dem nicht-deklarativen Gedächtnis wird eine Reihe verschiedener Fähigkeiten und Gedächtnisprozesse zusammengefasst, deren Erwerb und Abruf im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis unbewusst erfolgt, sodass man daher auch vom impliziten Gedächtnis spricht (Graf und Schacter, 1985; Squire und Zola-Morgan, 1991). Das nicht-deklarative Gedächtnis umfasst u.a. prozedurale Gedächtnisinhalte (Fertigkeiten und Gewohnheiten²), Priming³, Wahrnehmungslernen und einfache Konditionierungsprozesse, die alle nicht an die Strukturen des medialen Temporallappens gebunden sind (Squire und Zola-Morgan, 1991). So sind Inhalte des prozeduralen Gedächtnisses abhängig von kortikostriatalen Verbindungen (Squire et al., 1993), wohingegen bei klassischer Konditionierung das verantwortliche neuronale Areal von der sensorischen Modalität des zu konditionierenden Reizes vorgegeben wird. Beispielsweise ist die Konditionierung einer verzögerten Blinzelreaktion, die v.a. an Kaninchen untersucht wurde, vom Kleinhirn abhängig (Thompson und Steinmetz, 2009). Ähnlich der klassischen Konditionierung diktiert beim Priming und Wahrnehmungslernen die Modalität des Stimulus, an welche kortikalen Areale die Prozesse gebunden sind (Schacter et al., 2007; Gilbert et al., 2009). Angesichts der Tatsache, dass sich nicht-deklarative Gedächtnisprozesse dem Bewusstsein entziehen, spiegeln sich diese unmittelbar im Verhalten des Menschen wider.

² So z.B. Schwimmen, Klavierspielen, Auto-, Fahrrad- oder Skifahren

³ Priming beschreibt eine Form des impliziten Gedächtnisses, bei der der Kontakt mit einem bestimmten Reiz das spätere Verhalten bzw. die spätere Reaktion des Individuums auf diesen Reiz auf unbewusster Ebene beeinflusst. In einem typischen Testverfahren lernt die Testperson beispielsweise zunächst eine Reihe an Wörtern (*targets*) und wird in einer späteren Testphase mit Teilen dieser Wörter konfrontiert. Lernt eine Versuchsperson z.B. als *target* das Wort „Tisch“, wird sie bei späterer Präsentation des Wortteils „isch“, diesen wahrscheinlich zu „Tisch“ vervollständigen (Tulving und Schacter, 1990).

Daher äußert sich eine Verbesserung der jeweiligen Gedächtnisleistung in einem optimierten Ablauf derselben (Squire und Zola-Morgan, 1991). Bedacht werden muss in diesem Kontext aber, dass deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis im alltäglichen Leben meist nicht isoliert zum Einsatz kommen. Ganz im Gegenteil. Viele kognitive Prozesse wie z.B. das Erlernen einer Sprache sind nur durch die gleichzeitige Verwendung beider Gedächtnissysteme möglich (Walker und Stickgold, 2006).

1.1.2 (Hippocampusabhängige) Gedächtnisprozesse

Der Hippocampus spielt eine bedeutende Rolle in den drei fundamentalen Stadien, die eine Erinnerungsspur mit der Zeit durchläuft: Enkodierung bzw. Verschlüsselung (*Encoding*), Konsolidierung (*Consolidation*) und Abruf (*Retrieval*) (Walker und Stickgold, 2006). Während der Enkodierung wird zunächst eine neuartige, neuronale Gedächtnisspur angelegt (Diekelmann et al., 2009; Walker und Stickgold, 2006), die zu diesem Zeitpunkt noch eine hohe Anfälligkeit gegenüber Interferenzen durch konkurrierende Gedächtnisspuren aufweist (Müller und Pilzecker, 1900). Der Hippocampus und assoziierte Strukturen des medialen Temporallappens bündeln hierbei die unterschiedlichen kortikalen Areale, die bei einem bestimmten Ereignis aktiv waren, und erstellen auf diese Weise eine neuronale Repräsentation eines Ereignisses (Squire und Zola-Morgan, 1991). Anschließend stabilisiert sich die neue Erinnerung im Rahmen der Konsolidierung und wird in eine langlebige Speicherform überführt, die vom Individuum bei Bedarf jederzeit reaktiviert und abgerufen werden kann (Diekelmann et al., 2009). In diesem Kontext sei auch darauf hingewiesen, dass einmal gespeicherte Erinnerungsspuren keine statischen Konstrukte darstellen (Lee et al., 2017). Der Abruf einer Gedächtnisspur versetzt diese in einen plastischen Zustand, in dem sie zwar störungsanfällig, aber gleichermaßen modifizierbar bzw. erweiterbar wird. Folglich muss die reaktivierte Gedächtnisspur nach dem Abruf durch Rekonsolidierung (*Reconsolidation*) erneut gefestigt werden (Nader, 2003). Dem Kreislauf aus Reaktivierung mit anschließender Rekonsolidierung wird eine große Bedeutung beigemessen, da es dadurch möglich wird, alte Gedächtnisinhalte - wie bei der Aktualisierung des Betriebssystems eines Computers - mit neuen Informationen zu ergänzen und somit deren weitere Relevanz für das Individuum zu garantieren (Lee, 2009).

Die Konsolidierung findet auf zwei verschiedenen Betrachtungsebenen statt (Frankland und Bontempi, 2005). Zum einen wird die Gedächtnisspur innerhalb der ersten Minuten bis

Stunden nach der Enkodierung durch lokale Konsolidierungsprozesse in den Synapsen der jeweiligen Hirnareale, die ursprünglich für die Verschlüsselung der Erinnerung verantwortlich waren, stabilisiert. Dies bezeichnet man als synaptische Konsolidierung (*synaptic consolidation*). Hierbei kommt es mittels verschiedenster Modifikationen der Synapse (z.B. Modulation der Genexpression, posttranslationale Modifikationen synaptischer Proteine) zu einer Optimierung der synaptischen Funktion und somit ihrer Plastizität. (Dudai, 2004; Dudai et al., 2015). Die Veränderung der synaptischen Funktion wird durch die gemeinsame elektrische Aktivität der kommunizierenden Neurone induziert. Kommt es unmittelbar nach einem prä-synaptischen zu einem postsynaptischen Spike, triggert dies eine Verbesserung der synaptischen Funktion (Bliss und Collingridge, 1993). Diesen Vorgang bezeichnet man als Langzeitpotenzierung (*long-term potentiation/ LTP*) (Bliss und Lomo, 1973). Ist das Spikemuster umgekehrt, führt dies zu einer Schwächung der Synapse, auch Langzeitdepression (*long-term depression/ LTD*) genannt (Dudek und Bear, 1992). Die oben beschriebene Abhängigkeit der synaptischen Plastizität von der Reihenfolge bzw. vom relativen Timing der neuronalen Aktivität wird unter dem Begriff der *vom Zeitpunkt der Potenzialentstehung abhängigen Plastizität* (*spike-timing dependent plasticity*) zusammengefasst (Bi und Poo, 1998).

Zum anderen kommt es im Rahmen der Systemkonsolidierung (*system consolidation*) zu einer Umorganisation der für eine Gedächtnisspur verantwortlichen neuronalen Areale. Dabei können sogar neuronale Einheiten rekrutiert werden, die ursprünglich nicht für die Enkodierung zuständig waren. Dieser Prozess kann sich über einen Zeitraum von Wochen bis Jahren erstrecken (Dudai, 2004). Die Systemkonsolidierung fußt auf einer funktionellen Zweiteilung des Gedächtnisses (sog. *two-stage-memory-system*), die erstmals von Marr (1971) postuliert wurde. Demnach fungiert der Hippocampus als Kurzzeitspeicher, in dem Informationen schnell aufgenommen werden und schnell verfallen, während der Neokortex als Langzeitspeicher dient, in dem Inhalte langsam eingelagert werden und auch langsam verschwinden.⁴ Während der Enkodierung wird eine neue Gedächtnisspur zunächst simultan im Hippocampus und in den

⁴ Der unterschiedlichen Geschwindigkeit, mit der Hippocampus und Neokortex lernen, wird eine wichtige Rolle im sog. *Stabilitäts-Plastizitäts-Dilemma* (*Stability-Plasticity-Dilemma*) zugewiesen. Demnach ist ein fein abgestimmtes Gleichgewicht zwischen Plastizität und Stabilität erforderlich, um die Aufnahme neuer Informationen möglich zu machen (Plastizität) und gleichzeitig bestehendes Wissen zu erhalten (Stabilität). Ist dieses Verhältnis nicht ausgeglichen, werden entweder alte Gedächtnisspuren von neuen überschrieben oder neue Informationen können nicht mehr im adäquaten Maß aufgenommen werden (Abraham und Robins, 2005; Dudai, 2004; Mermillod et al., 2013).

verantwortlichen neokortikalen Arealen angelegt. Diese lokalen Prozesse basieren auf synaptischer Konsolidierung. Im Anschluss treibt die wiederholte Reaktivierung der hippocampalen Repräsentation schrittweise eine Stabilisierung und Umorganisation der Repräsentation im neokortikalen Langzeitspeicher voran, sodass diese zunehmend ihre Abhängigkeit vom Hippocampus verliert (Dudai, 2004; McClelland et al., 1995). Auch diese - vom Hippocampus befeuerten - kortikalen Umorganisationsprozesse beruhen auf Modifikationen auf synaptischer Ebene durch die synaptische Konsolidierung (Dudai et al., 2015). Somit kann die synaptische Konsolidierung als Basis für die Reorganisationsprozesse im Rahmen der Systemkonsolidierung betrachtet werden (Dudai, 2012).

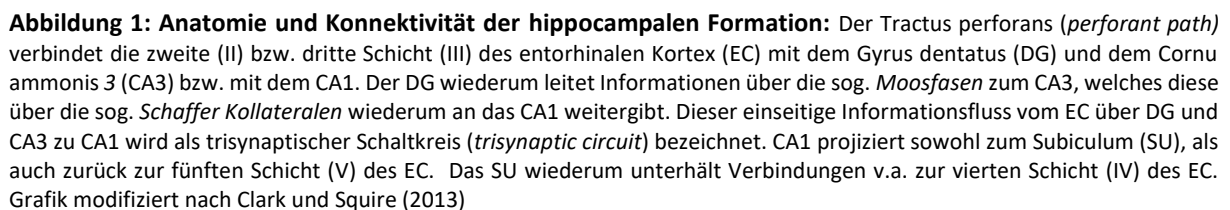
1.1.3 Anatomie und Konnektivität der hippocampalen Formation

Wie der Fall von H.M. (s.o.) verdeutlicht, sind der Hippocampus und assoziierte Strukturen des Temporallappens unentbehrlich für das Lernen und Speichern deklarativer Gedächtnisinhalte. Zwar beruht ein Großteil der Kenntnisse zur Anatomie und Konnektivität der hippocampalen Formation insbesondere auf Studien mit Ratten und Primaten (Insausti und Amaral, 2012), doch scheint die Anatomie zwischen den verschiedenen Spezies weitestgehend vergleichbar und somit auch auf den Menschen übertragbar zu sein (Clark und Squire, 2013).

Die Bezeichnung *Hippocampus* geht auf den Anatomen Arantius (1587) zurück, der eine äußerliche Ähnlichkeit der gleichnamigen Struktur mit einem Seepferdchen beschrieb. Zu beachten ist dabei die Unterscheidung zwischen dem Hippocampus und der hippocampalen Formation. Der Hippocampus ist lediglich ein Synonym für das Cornu ammonis (CA) bzw. Ammonshorn. Während Lorente De Nó (1934) dieses ursprünglich in vier Einheiten (CA1-4) unterteilte, beschränkt man sich heutzutage meist auf CA1-3 (Insausti and Amaral, 2012). Die hippocampale Formation dagegen ist ein Sammelbegriff und beschreibt mehrere Hirnareale, die aufgrund des überwiegend unidirektionalen Informationsflusses zu einer funktionellen Einheit zusammengefasst werden: Entorhinaler Kortex (EC), Gyrus dentatus (DG), Hippocampus bzw. Cornu ammonis (CA), Subiculum, Präsubiculum und Parasubiculum. Makroskopisch ist die hippocampale Formation als Wulst am Boden des Cornu temporale des Seitenventrikels zu erkennen (Insausti und Amaral, 2012).

Die Informationsverarbeitung innerhalb der hippocampalen Formation beginnt im EC, der den Ausgangspunkt des trisynaptischen Schaltkreises (*trisynaptic circuit*) darstellt. Hierunter

versteht man den einseitig gerichteten Informationsfluss von EC über DG und CA3 zu CA1 (Newman und Hasselmo, 2014). Der EC ist gleichzusetzen mit dem Brodmann-Areal 28 (Brodmann, 1909) und ist in mehrere Schichten (I-VI) aufteilbar (Insausti et al., 1995). Er erhält verschiedene kortikale Inputs (Van Hoesen et al., 1975; Van Hoesen und Pandya, 1975) - wobei eine Vielzahl aus verschiedenen sensorischen Assoziationskortexen stammt (Insausti et al., 1987) - und entsendet gleichzeitig verschiedene kortikale Efferenzen (aus EC V und VI). Der EC scheint zu den meisten kortikalen Regionen, die zu ihm projizieren, ebenfalls Verbindungen zu unterhalten (Insausti und Amaral, 2012). Im Rahmen des trisynaptischen Schaltkreises besitzt der EC Verbindungen sowohl zum CA3 und DG (v.a. aus EC Schicht II) als auch zum CA1 und Subiculum (SU) (v.a. aus EC Schicht III), die als Tractus perforans (*perforant path*) bezeichnet werden (Witter und Amaral, 1991). Die Projektionen des Tractus perforans vermitteln einen Großteil des Inputs zum DG. Dort sitzende Körnerzellen, die die Hauptzellform im 3-schichtigen DG darstellen, entsenden sog. *Moosfasern (mossy fibers)*, welche an Neurone im Stratum Lucidum von CA3 andocken (Amaral et al., 2007). Die Nervenzellen von CA3 sind untereinander durch ein ausgedehntes Netzwerk an Kollateralen stark verbunden und bilden auf diese Art ein autoassoziatives Gedächtnis, dessen funktionelle Bedeutung im kommenden Abschnitt en détail erörtert werden soll. Zudem gibt CA3 verarbeitete Informationen über sog. *Schaffer Kollateralen* an CA1 weiter (Ishizuka et al., 1990). CA1 wiederum projiziert überwiegend zum Subiculum, besitzt aber auch Rückprojektionen zum EC (v.a. Schicht V) (Finch et al., 1983; Witter, 1993). Das Subiculum stellt den bedeutendsten efferenten Anteil der hippocampalen Formation dar (Finch et al., 1983), denn es hat u.a. direkte Verbindungen zum Kortex (Rosene und Van Hoesen, 1977). Der überwiegende Teil der Efferenzen zieht aber zum Prä- und Parasubiculum, welche wiederum zurück zum EC projizieren (Köhler, 1985). Das Subiculum selbst unterhält auch Rückprojektionen zum EC, die vornehmlich in Schicht IV enden (Finch et al., 1983; Köhler, 1985). (vgl. Abbildung 1)



Die hippocampale Formation hat einen herausragenden Stellenwert im deklarativen Gedächtnissystem. Ihre funktionelle Bedeutung beruht auf ihrer Fähigkeit, neue Inhalte differenziert abzuspeichern und diese anschließend möglichst effizient abzurufen. Hierbei spielen zwei Prozesse eine elementare Rolle: *Pattern Separation* und *Pattern Completion*. *Pattern Separation* läuft v.a. im Rahmen der Enkodierung ab, wohingegen *Pattern Completion* insbesondere während des Abrufs erfolgt (Hunsaker und Kesner, 2013; O'Reilly und McClelland, 1994). Beide Prozesse können gleichermaßen auf verschiedenste Arten von Inputs (z.B. auf räumliche und zeitliche Inhalte, Objektinformationen) angewendet werden (Hunsaker und Kesner, 2013).

9

stattfindet, besteht ein gewisser Grad an Überlagerung in den Kodierungsmustern zweier Repräsentationen, welche anschließend durch *Pattern Separation* entzerrt werden, sodass zwei dekorrelierte Gedächtnisspuren entstehen (vgl. Abbildung 2) (Knierim und Neunuebel, 2016). Sollte es allerdings zu Defiziten in *Pattern Separation*-Prozessen kommen, werden ähnliche Reize aufgrund zu starker Überlagerung nicht als unterschiedliche Gedächtnisspuren hinterlegt, sodass ggf. der gesamte Lernprozess aufgrund katastrophaler Interferenz bzw. Überschneidung (*catastrophic interference*) (McCloskey und Cohen, 1989) fehlschlägt. Deshalb ist erfolgreiche *Pattern Separation* unabdingbar für das Anlegen neuer Gedächtnisspuren und somit neuer Gedächtnisinhalte (Hunsaker und Kesner, 2013; McClelland et al., 1995; Yassa und Stark, 2011).

Pattern Completion wiederum beschreibt einen zu *Pattern Separation* komplementären Prozess. Wird man mit einem Hinweisreiz (*cue*) konfrontiert, welcher meist nur einen kleinen Teil einer bekannten Gedächtnisspur ausmacht, kann die hippocampale Formation ausgehend von diesem unvollständigen Reiz die ursprüngliche Erinnerung in ihrer Gesamtheit rekonstruieren (Guzowski et al., 2004; Hunsaker und Kesner, 2013) (vgl. Abbildung 2).

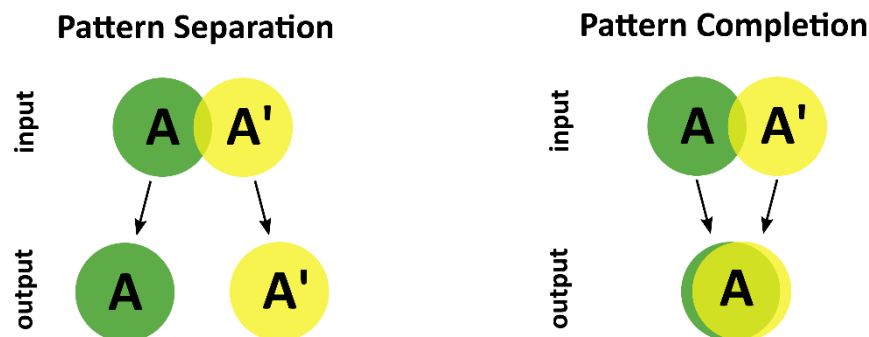


Abbildung 2: Pattern Separation und Pattern Completion: *Pattern Separation* reduziert Überlagerungen zwischen ähnlichen Inputmustern (A und A'), *Pattern Completion* dagegen erhöht den Grad an Überschneidung. (Yassa und Stark, 2011)

Die Frage, wie die hippocampale Formation *Pattern Separation* und *Pattern Completion* ermöglicht, wurde auf Basis anatomischer und neurophysiologischer Erkenntnisse in computer-gestützten Modellen erörtert. Danach werden *Pattern Separation* und *Pattern Completion* insbesondere durch eine graduelle Informationsverarbeitung in den Stationen des trisynaptischen Schaltkreises möglich, wobei dem DG die größte Bedeutung für *Pattern Separation*, der CA3-Region wiederum der größte Einfluss auf *Pattern Completion* zugeschrieben wird (O'Reilly und McClelland, 1994; Treves und Rolls, 1994, 1992). Die Projektionen des EC zum DG über

den Tractus perforans liefern den ersten großen Beitrag zu *Pattern Separation*. Da ca. 200.000 EC-Zellen auf 1.000.000 DG-Zellen⁵ projizieren, können Repräsentationen, die aufgrund der geringeren Zellzahl im EC noch mit Überlappungen kodiert wurden, im DG durch die fünfmal höhere Zellzahl mit geringerer Überlagerung repräsentiert werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als sog. *expansion recoding* (vgl. Abbildung 3) (Amaral et al., 1990; Knierim und Neunuebel, 2016; Myers und Scharfman, 2011). Im nächsten Schritt dekorreliert der DG die Repräsentationen weiter, indem er über die Moosfasern ein spärliches - dafür aber umso stärkeres - Signal an die CA3-Pyramidenzellen weiterleitet (O'Reilly und McClelland, 1994; Treves und Rolls, 1994). Dieses Signal beruht zum einen auf den besonders starken Synapsen, die die Moosfasern mit CA3 bilden (Rolls, 1989), zum anderen auf der verhältnismäßig geringen neuronalen Aktivität im DG selbst (Barnes et al., 1990). Des Weiteren ist die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Gruppen an CA3-Zellen Input aus derselben DG-Region bekommen, sehr gering, da der DG deutlich mehr Zellen als CA3 (ca. 1.000.000 in DG, 330.000 in CA3) besitzt und gleichzeitig seine Moosfasern nur sehr wenige Synapsen mit CA3-Pyramidenzellen ausbilden (Amaral et al., 1990; Rolls, 1989). Somit ergibt sich am Ende der Verarbeitung im DG - verglichen mit ihrer ursprünglichen Form - eine deutliche Dekorrelation der beiden Repräsentationen (Knierim und Neunuebel, 2016).

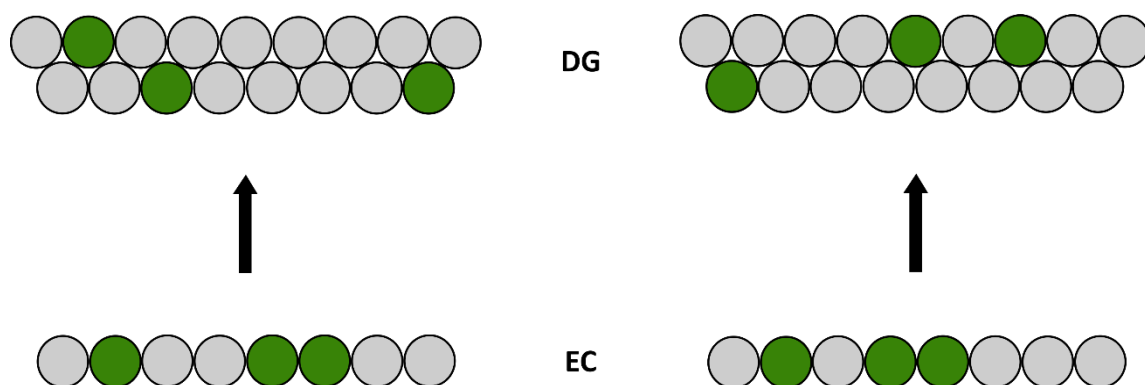


Abbildung 3: Expansion recoding: Graue Kreise stehen für inaktive, grüne Kreise für aktive Zellgruppen. Der entorhinale Kortex (EC) weist eine geringere Zellzahl auf, sodass zwei unterschiedliche Informationen mit mehr Überlagerung kodiert werden müssen. Im Gyrus dentatus (DG) dagegen können die Informationen durch die deutlich höhere Zellzahl als zwei unterschiedliche Repräsentationen ohne Überlagerung angelegt werden. - Graphik modifiziert nach Knierim und Neunuebel (2016).

Das zentrale Merkmal der sich anschließenden CA3-Region ist die ausgeprägte Konnektivität der CA3-Zellen untereinander, die sich durch ein extrem ausgedehntes Netzwerk an exzitatorischen Kollateralen zwischen den CA3-Pyramidenzellen ergibt (s.o.). Auf diese Weise erhält

⁵ Die angegebenen Zellzahlen entstammen Untersuchungen an Ratten (Amaral et al., 1990).

der überwiegende Teil der Dendriten einer beliebigen CA3-Zelle Input von anderen Schwesterzellen (Amaral et al., 1990; Treves und Rolls, 1992). Durch die starke intrinsische Verbundenheit der Zellen können diese gleichsam als funktionelle Einheit fungieren. Aus diesem Grund wird CA3 die Funktion eines autoassoziativen Gedächtnisses zugeschrieben (Rolls, 1989; Treves und Rolls, 1994, 1992). Hierbei werden Zellgruppen durch gemeinsame Aktivität aneinandergeschaltet. Genauso wie das Umstoßen des ersten Dominosteines alle anderen Steine in einer Kette zu Fall bringt, kann die spätere Aktivierung eines kleinen Teils der gekoppelten Zellen alle anderen noch inaktiven Zellen triggern (Marr, 1971; McNaughton und Morris, 1987). Ebendiese Eigenschaft von CA3, das gesamte Netzwerk lediglich durch Stimulation eines kleinen Teiles aktivieren zu können, stellt die Grundlage von *Pattern Completion* dar.

Neben *Pattern Completion* ist die CA3-Region außerdem zum Weiterführen von im DG begonnenen *Pattern Separation*-Prozessen fähig, d.h. sie erfüllt gleichsam eine doppelte Funktion (Guzowski et al., 2004; Knierim und Neunuebel, 2016). Den Modus Operandi von CA3 bestimmt dabei das relative Gleichgewicht zwischen den Moosfaser-Inputs des DG und den Tractus perforans-Inputs des EC (Treves und Rolls, 1992). Liegen ausgeprägte Änderungen im hippocampalen Input vor, treibt der DG, nachdem dieser eine Dekorrelation des Inputs geleistet hat, das autoassoziative Gedächtnis zum Erstellen einer neuen Gedächtnisspur an. Sind dagegen die Veränderungen im Input lediglich moderat bzw. kommt das Individuum mit einem bekannten Hinweisreiz - d.h. mit einem Teil einer Gedächtnisspur - in Kontakt, bewegen die Tractus perforans-Projektionen das autoassoziative Gedächtnis in CA3 zur Reaktivierung der bekannten Repräsentation (Treves und Rolls, 1992). Ergebnisse einer Bildgebungsstudie an Ratten (Vazdarjanova und Guzowski, 2004), die mittels einer besonderen FISH-Methode (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) Zellaktivität anhand sog. *immediate early genes* (IEG) darstellbar machte, unterstützen diese Theorie: Wurden die Versuchstiere lediglich mit moderaten Veränderungen der Konfiguration der Testumgebung konfrontiert, so war die Kohärenz der Zellaktivität in CA3 höher als in CA1 (*Pattern Completion*). Wurde dagegen das Testgehege radikal verändert, zeigte CA3 - verglichen mit CA1 - eine extrem dekorrelierte Aktivität (*Pattern Separation*).

Die zentrale Bedeutung des DG für *Pattern Separation* konnte sowohl in mehreren Tierexperimenten als auch in Untersuchungen mit Menschen demonstriert werden:

Nagetiere, bei denen Forscher eine gezielte Inaktivierung des DG vornahmen, zeigten anschließend Defizite in behavioraler *Pattern Separation* (Gilbert et al., 2001; Hunsaker et al., 2008; McHugh et al., 2007). Sowohl bei Gilbert et al. (2001) als auch bei Hunsaker et al. (2008) wiesen Ratten nach einer chirurgisch gesetzten Läsion des DG signifikante Defizite in einer räumlichen *Pattern Separation*-Aufgabe auf. McHugh et al. (2007) deaktivierten durch gezielte genetische Manipulation die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors in den Körnerzellen des DG von Mäusen (sog. *knock-out*). Dadurch waren die Versuchstiere im Unterscheiden verschiedener Testgehege im Rahmen eines Furcht-Konditionierungsparadigmas (*fear conditioning paradigm*) im Vergleich mit einer normalen Kontrollgruppe beeinträchtigt. Leutgeb et al. (2007) leiteten direkt die Aktivität von Ortszellen (*place cells*)⁶ in DG und CA3 von Ratten ab, während sie graduell die Form des Testgeheges veränderten. Schon kleine Abweichungen erzeugten im DG eine starke - mit *Pattern Separation* vereinbare - Dekorrelation der Feuermuster, wohingegen CA3 erst bei deutlicherer Manipulation des Testumfeldes *Pattern Separation* zeigte.

Weitere Belege für die Rolle des DG bei *Pattern Separation* lieferten sowohl Bildgebungsstudien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) als auch klinische Beobachtungen beim Menschen. Bakker et al. (2008) konfrontierten Testpersonen während eines fMRTs mit einem Bildersatz, der sich zum einen aus neuen und bekannten Bildern, zum anderen aus ähnlichen Bildern bzw. Ködern (*lure*) zusammensetzte. Ihre Hypothese bestand darin, dass die Muster der kortikalen Aktivität bei Präsentation eines Köders eher der Aktivität beim Vorführen eines neuen als der eines alten Bildes gleichen würden. Die Forscher beobachteten dementsprechende Aktivität v.a. in DG und CA3, wohingegen sie mit *Pattern Completion* vereinbare Muster insbesondere in CA1 feststellten. Lacy et al. (2011) erweiterten diese Erkenntnisse, indem sie Köder mit einem variablen Grad an Ähnlichkeit verwendeten. Hierbei zeigten DG und CA3 schon bei sehr ähnlichen Reizen eine hohe Aktivität im Sinne von *Pattern Separation*, wohingegen CA1 erst bei deutlich geringeren Graden an Ähnlichkeit dasselbe Level von Aktivität erreichte. Die größte Einschränkung der Studien von Bakker et al. (2008) und Lacy et al. (2011) bestand in der verhältnismäßig geringen Auflösung der fMRT-Aufnahmen, die eine Unterscheidung des DG und der CA3-Region nicht zuließ. Durch technische Fortschritte in der

⁶ Hierunter versteht man eine Zellpopulation, die nur dann feuert, wenn sich das Tier an einem bestimmten Ort, dem sog. *place field*, befindet (O'Keefe und Nadel, 1978).

fMRT-Bildgebung war es Berron et al. (2016) möglich, diese Hürde zu überwinden und DG und CA3 getrennt zu analysieren. Sie beobachteten eine zu *Pattern Separation* passende, auf den DG beschränkte Steigerung der kortikalen Aktivität bei der Präsentation von Ködern. Baker et al. (2016) wiederum beschrieben in einem erhellenden Fallbericht einen Patienten, welcher - aufgrund bilateraler Ischämien - Läsionen im DG und in Teilen von CA3 erlitten hatte. Mittels der spezialisierten *Mnemonic Similarity Task* (MST) (Kirwan und Stark, 2007) konnten sie daraufhin deutliche Defizite in der *Pattern Separation*-Leistung nachweisen. In einer Kohorte von Patientinnen und Patienten mit sog. *anti-leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) Enzephalitis*, welche besonders DG und CA3 befällt, beobachteten Hanert et al. (2019) eine signifikante Verschlechterung der *Pattern Separation*-Leistung. Bemerkenswerterweise war hierbei das Ausmaß der Atrophie im DG der beste Prädiktor für die *Pattern Separation*-Leistung, d.h. je höher das DG-Volumen, umso höher war der gemessene *Pattern Separation*-Score.

Direkte elektrophysiologische Nachweise für *Pattern Completion* entstammen der Elektroden-gestützten Messung hippocampaler Ortszellen in Ratten während einer sog. *double rotation task* (Lee et al., 2004; Neunuebel und Knierim, 2014). Bei dieser Aufgabe bewegen sich Ratten in einem kreisförmigen Testgehege, welches mit verschiedenen beweglichen Landmarken versehen ist, die der Ratte als Referenzpunkte dienen sollen. Nachdem das Tier an eine Standardkonfiguration gewöhnt wurde, werden die Landmarken graduell gegeneinander verschoben, sodass sich das Testumfeld mit der Zeit immer stärker verändert. Lee et al. (2004) positionierten die Elektroden in CA3 und CA1 und beobachteten, dass das Feuerverhalten der CA3-Zellen auch bei zunehmendem Wandel des Testumfeldes weitestgehend kohärent blieb, wohingegen die Aktivität der CA1-Zellen schon bei moderater Veränderung ihre Kohärenz verlor. Neunuebel und Knierim (2014) gelang es als Ersten *Pattern Separation* und *Pattern Completion* gleichzeitig zu untersuchen, indem sie die Elektroden im DG und in CA3 platzierten. Interessanterweise erzeugten schon kleine Modifikationen des Testgeheges eine massive Dekorrelation der neuronalen Aktivität im DG, während die Aktivität in CA3 auch bei starker Veränderung kohärent blieb. Diese Befunde stehen im Einklang mit den computermodellierten Hypothesen bezüglich *Pattern Separation* bzw. *Pattern Completion* (s.o.).

Ein beliebtes Versuchsmodell, um behaviorale Manifestationen von *Pattern Completion* bei Ratten zu untersuchen, ist das sog. *Cheeseboard Maze*. Es handelt sich hierbei um ein Testgehege, mit 177 Löchern, in denen Essensbelohnungen für Versuchstiere hinterlegt werden.

Diese sollen von den Ratten nach einer initialen Lernphase lokalisiert werden. Zur Orientierung stehen den Tieren verschiedene Landmarken zur Verfügung, deren Anzahl während der Testphasen variiert wird (Gold und Kesner, 2005; Kesner et al., 2016; Kesner und Warthen, 2010; Kirwan et al., 2005). In einer Studie von Kirwan et al. (2005) wurden einer Gruppe von Ratten hippocampale Läsionen gesetzt, infolge derer die geschädigten Versuchstiere deutliche Defizite sowohl in der Baseline-Testung als auch bei zunehmender Manipulation der Landmarken aufwiesen. Gold und Kesner (2005) und Kesner et al. (2016) ergänzten diese Resultate, indem sie Versuchsobjekten gezielte Verletzungen in CA3 bzw. im dorsalen Anteil von CA3 zufügten. Beide Experimente beschrieben - im direkten Vergleich zu einer Kontrollgruppe - signifikante Performanceeinbußen, die umso deutlicher ausfielen, je weniger Landmarken den Versuchstieren zur Verfügung standen. Kesner und Warthen (2010) wiederum infundierten u.a. einen Opioid-Antagonisten (Naloxon) und einen selektiven μ -Opioidrezeptor-Antagonisten (CTOP) in die dorsale CA3-Region, wodurch sich die Versuchstiere in visuell-räumlicher *Pattern Completion* deutlich beeinträchtigt zeigten. In einer weiteren Studie wiesen Mäuse mit einem *knock-out* des NMDA-Rezeptorgens in den CA3-Zellen in der sog. *Morris Water Maze Task* bei Reduktion der verfügbaren Landmarken eine deutliche Störung der räumlichen *Pattern Completion* auf (Nakazawa et al., 2002). Die vorgestellten Ergebnisse sprechen deutlich für die herausragende Bedeutung des Hippocampus und insbesondere von CA3 für räumliche *Pattern Completion*. Mittels eines acht-armigen Labyrinthes wurde von Hoang und Kesner (2008) auch die räumlich-zeitliche *Pattern Completion* untersucht. In der Trainingsphase wurde den Versuchstieren beigebracht, sechs der acht Arme des Labyrinths in einer bestimmten Reihenfolge aufzusuchen. Im Anschluss wurden die Ratten an verschiedene Punkte innerhalb dieser Reihenfolge gesetzt und sollten von dort die Sequenz korrekt weiterführen: diejenigen Ratten mit Läsionen in CA3a/b, im dorsalen Hippocampus oder in CA1 wiesen dabei signifikante Schwierigkeiten mit der Rekonstruktion der ursprünglichen Abfolge auf.

Beim Menschen konnten Grande et al. (2019) erstmals mittels fMRT die zentrale Rolle von CA3 in der *Pattern Completion* vermittelten holistischen Rekonstruktion von episodischen Gedächtnisinhalten demonstrieren. Die Testsubjekte mussten hierbei randomisierte Assoziationen u.a. zwischen Orten, Gegenständen, Tieren und bekannten Persönlichkeiten lernen. Im Anschluss galt es, bei der Präsentation eines bestimmten Begriffes das jeweils assoziierte Wort korrekt auszuwählen. Die Forscher beobachteten hierbei eine signifikante Korrelation der

CA3-Aktivität mit der gemessenen kortikalen Reaktivierung der jeweiligen Episode. Dies suggeriert eine wichtige Rolle von CA3 für *Pattern Completion*-Prozesse beim Abruf von episodischen Gedächtnisinhalten. Grande et al. (2019) erweiterten so die Erkenntnisse von Horner et al. (2015), die - ebenfalls im Rahmen einer fMRT-Studie mit ähnlicher Methodik - aber lediglich dem Hippocampus als Ganzes eine entscheidende Rolle in der Enkodierung und der anschließenden holistischen Reaktivierung einer Episode nachweisen konnten.

1.2 Schlaf

1.2.1 Merkmale, Schlafstadien und Schlafprofil beim gesunden Menschen

Schlaf ist ein vollständig reversibler Zustand, der sich u.a. durch einen temporären Verlust des Bewusstseins, eine Reduktion des motorischen Aktivitätslevels und eine stark verminderte Ansprechbarkeit des Individuums auszeichnet (Carskadon und Dement, 2011; Diekelmann und Born, 2010). Nach außen hin ist eine schlafende Person gemeinhin durch geschlossene Augen, wenig Bewegung und durch eine zumeist liegende Position erkennbar (Markov und Goldman, 2006).

Schlaf lässt sich anhand einer Polysomnographie (PSG) in zwei unterschiedliche Formen unterteilen, die sich zyklisch abwechseln: sog. *rapid-eye-movement-sleep* (REM) und *non-rapid-eye-movement-sleep* (NREM). Wie der Name suggeriert, ist das entscheidende Merkmal des REM-Schlafs das regelmäßige Wiederkehren von schnellen Augenbewegungen. Obwohl die Augenlider geschlossen sind, bewegen sich die Augäpfel nach außen erkennbar schnell hin und her. Gehäuftes Auftreten von Träumen, eine vermehrte Durchblutung der Genitalregion, u.a. mit Erektionen beim Mann, und ein Verlust des Muskeltonus der gesamten Skelettmuskulatur sind weitere essenzielle Merkmale des REM-Schlafs. Der NREM-Schlaf wiederum lässt sich in die Stadien 1 (N1) und 2 (N2), die beide einen eher leichten Schlaf widerspiegeln, sowie den Tiefschlaf (N3 bzw. *slow wave sleep*/ SWS) unterteilen. Während des NREM-Schlafes sind einige wesentliche körperliche Prozesse wie z.B. Puls, Blutdruck, Atemfrequenz reduziert, wohingegen beim REM-Schlaf das Gegenteil zu beobachten ist (Carskadon und Dement, 2011; Sadock et al., 2017, S. 191f).

Beim gesunden Menschen zeigt die PSG nach dem Einschlafen zunächst Stadium N1 an. In diesem - meist nur wenige Minuten andauernden - Stadium ist der Schläfer leicht zu wecken. Im Elektroenzephalogramm (EEG) fallen zum einen die sog. *Vertexwellen*, zum anderen die

niedrigamplitudigen und gemischt-frequenten θ -Wellen (4-7 Hz) auf, welche zunehmend die im ruhigen Wachzustand vorherrschenden α -Wellen (8-13 Hz) ersetzen. Das sich anschließende Stadium N2 ist durch Schlafspindeln und sog. *K-Komplexe* gekennzeichnet. Die Weckschwelle ist nun erhöht, sodass ein stärkerer Stimulus notwendig ist, um eine Weckreaktion zu provozieren. Der Eintritt in den Tiefschlaf (N3) wird durch hochamplitudige *slow wave activity* (SWA) markiert. Diese umfasst sowohl δ -Wellen (0,5-4 Hz) als auch langsame Oszillationen (sog. *slow oscillations*/ SO; < 1 Hz) (s.u.). Nach Abschluss der Tiefschlafphase schließt sich meist ein Zyklus REM-Schlaf an. Im EEG fallen hierbei die sägezahnartigen Wellen (2-6 Hz) auf, die in Kombination mit den Interferenzen, welche die Augenbewegungen mit sich bringen, den Eindruck eines vergleichsweise hohen Levels an kortikaler Aktivität - ähnlich dem Wachzustand - vermitteln, was dem REM-Schlaf auch den Namen *paradoxe Schlaf* eingebracht hat (Peigneux et al., 2001). Außerdem sind der o.g. geringe Muskeltonus im Elektromyogramm (EMG) und die rhythmischen Augenbewegungen im Elektrookulogramm (EOG) zu erkennen (Carskadon und Dement, 2011; Iber et al., 2007; Rasch and Born, 2013). (Vgl. Abbildung 4)

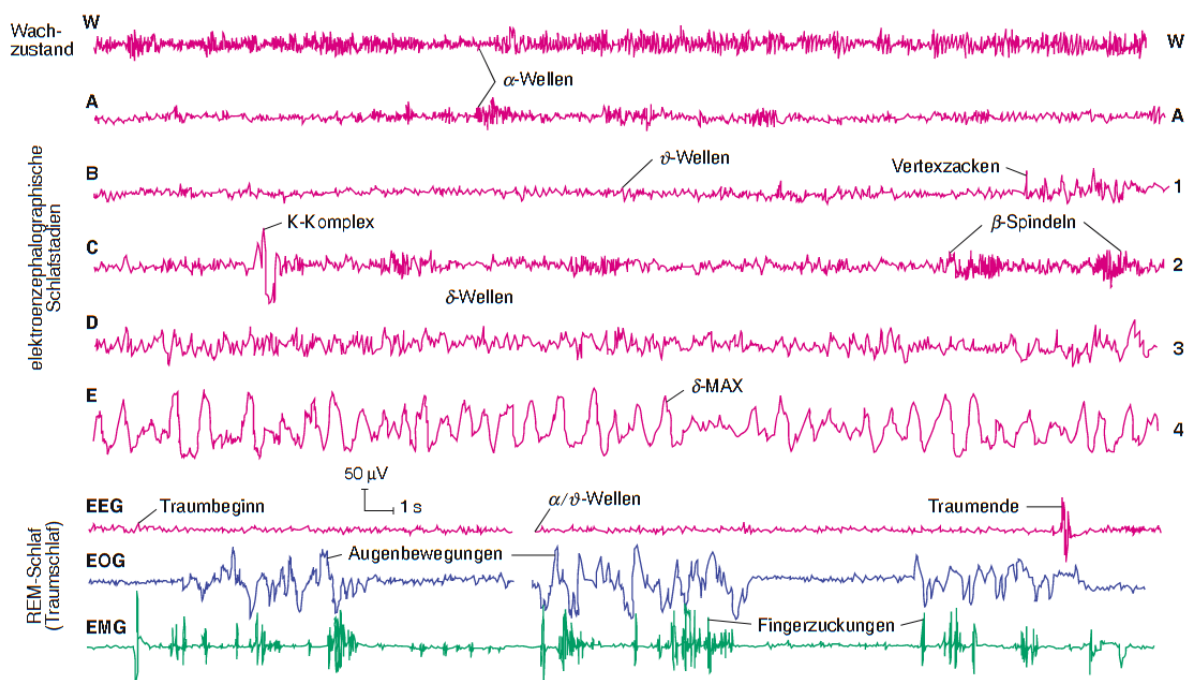


Abbildung 4: EEG-Korrelate der einzelnen Schlafstadien: Im ruhigen Wachzustand (A) finden sich im Elektroenzephalogramm (EEG) v.a. α -Wellen, welche mit Einsetzen des NREM-Schlafes in Schlafstadium 1 durch θ -Wellen und Vertexzacken abgelöst werden. In Stadium 2 verlangsamt sich die Aktivität weiter und weist als typisches Charakteristikum Spindeln und K-Komplexe auf. In den Tiefschlafstadien 3 und 4 (*Slow Wave Sleep* /SWS) prädominieren dann insbesondere δ -Wellen. Mit Beginn des REM-Schlafes zeigen sich dann die namensgebenden schnellen Augenbewegungen im Elektrookulogramm (EOG) sowie die typischen Sägezahnwellen. - Grafik mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags entnommen aus: Schmidt und Schaible (2006), S. 392.

Insgesamt dauert ein solcher Zyklus aus NREM- und anschließend REM-Schlaf im Durchschnitt ca. 90 min (Stickgold, 2005). Zeichnet man über eine Nacht hinweg den regelmäßigen Wechsel der REM- und NREM-Phasen mittels einer PSG auf, ergibt sich ein sog. *Hypnogramm*, auch *Schlafprofil* genannt. Ein typisches Schlafprofil eines gesunden Menschen ist in Graphik 5 abgebildet. Darin fällt v.a. auf, dass die SWS-Phasen überwiegend in der ersten Nachthälfte zu beobachten sind, wohingegen die REM-Phasen v.a. in die zweite Nachthälfte fallen, d.h. SWS und REM verhalten sich über die Nacht hinweg entgegengesetzt (Peigneux et al., 2001).⁷ Insgesamt nimmt REM-Schlaf ca. 20% der Gesamtschlafzeit einer Nacht ein (Medrick und Drummond, 2009).

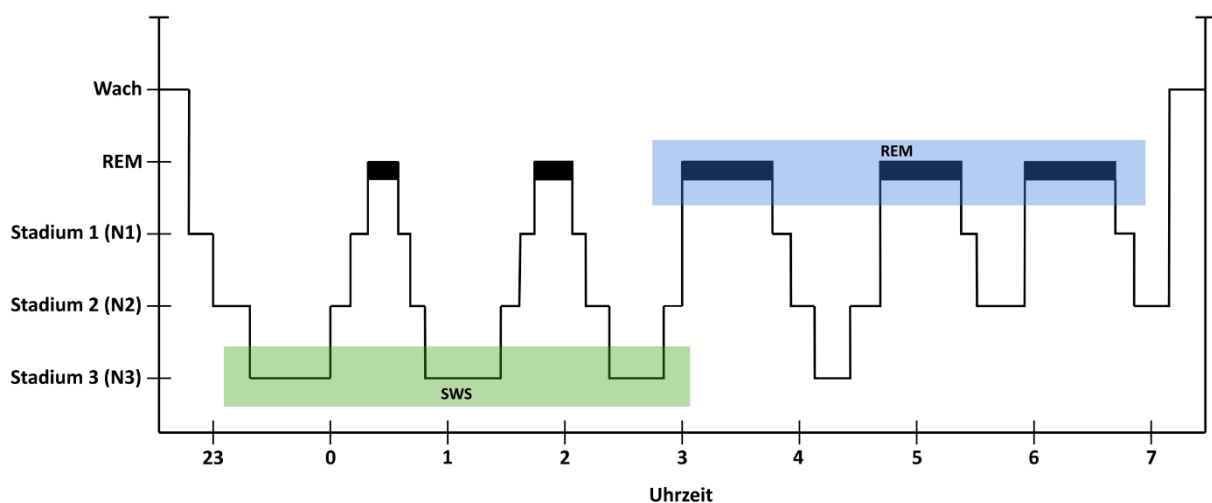


Abbildung 5: Hypnogramm/Schlafprofil eines gesunden Menschen: Physiologischerweise durchläuft der Mensch über die Nacht hinweg die unterschiedlichen Schlafstadien mehrmals. Auffallend ist, dass Tiefschlaf (*slow wave sleep*/ SWS) in der ersten Nachthälfte vorherrscht, während *rapid-eye-movement*-Schlaf (REM) die zweite Nachthälfte dominiert. - Graphik modifiziert nach Inostroza und Born (2013).

1.2.2 Kurzschlaf

Eine exakte Definition von Kurzschlaf (*Nap*) ist schwierig, da es keinen standardisierten bzw. allgemeingültigen Zeitrahmen gibt. Laut Dinges et al. (1987) stellt jede beliebige Schlafperiode, deren Länge < 50% der individuell üblichen Nachtschlafzeit liegt, einen Kurzschlaf dar.

⁷ Diese Fokussierung von SWS in der ersten bzw. REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte nutzte die Arbeitsgruppe von Ekstrand (Fowler et al., 1973; Yaroush et al., 1971) aus, um die Wirkung von SWS bzw. REM-Schlaf auf die Gedächtnisleistung getrennt voneinander untersuchen zu können (*night-half paradigm* (Rasch und Born, 2013)). Zur Erfassung der SWS-vermittelten Effekte wird hierbei die eine Hälfte der Testpersonen nach einer abendlichen Lernphase nach der ersten, SWS-reichen Nachthälfte, zur Testung der Gedächtnisleistung geweckt. Zur Messung der REM-Schlaf-Effekte hingegen werden die restlichen Teilnehmenden nach der ersten Nachthälfte lediglich kurz für die Lernphase geweckt. Der Abruf erfolgt dann erst nach der zweiten, REM-Schlaf-gefüllten Nachthälfte. Die Nachteile klassischer REM-Schlafdeprivationsexperimente - insbesondere die unspezifische kognitive Beeinträchtigung (Born und Gais, 2000) - können auf diese Art negiert werden (Gais und Born, 2004), sodass diese Forschungsmethode über die Jahre hinweg weitere Anwendung fand (Plihal und Born, 1999, 1997).

Medrick und Drummond (2009) dagegen setzen grob einen Zeitraum von drei Minuten bis drei Stunden an. Insgesamt scheinen 30 bis 90 Minuten typisch zu sein (Dinges und Broughton, 1989). Die Häufigkeit von regelmäßigem Kurzschlafen (hier definiert als mindestens 2-mal pro Woche) steigt mit zunehmendem Alter linear an (Ohayon und Zulley, 1999).

In der einschlägigen Literatur wird eine große Bandbreite verschiedener Vorteile für Mittagschlaf beschrieben. So verbessert eine Kurzschlafphase die individuelle Aufmerksamkeit (Takahashi et al., 2004, 1998; Takahashi und Arito, 2000) und reduziert Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit (Horne und Reyner, 1996; Ru et al., 2019; Takahashi et al., 1998). Außerdem modifiziert ein Kurzschlaf unsere Stimmung (Caldwell und Caldwell, 1998; Ru et al., 2019) und reguliert unsere Emotionen (Goldschmied et al., 2015). Obendrein kann er auf die Funktion verschiedener Domänen des Gedächtnisses Einfluss nehmen. Beispielsweise fördert der Kurzschlaf die Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte (Backhaus und Junghanns, 2006; Wilhelm et al., 2012) und das Wahrnehmungslernen (Mednick et al., 2003). Von besonderem Interesse für diese Studie ist aber, dass ein Kurzschlaf die Funktion des deklarativen Gedächtnisses durch verstärkte Offline-Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte verbessert, was u.a. in einem verbesserten Abruf zum Ausdruck kommt. (Kurdziel et al., 2013; Lo et al., 2014; Scullin et al., 2017; Tucker et al., 2006; Tucker und Fishbein, 2008).⁸

Die Methode des Kurzschlafs wird in der Schlafforschung gerne angewendet, da sie verschiedene Vorteile gegenüber einer klassischen Nachtschlafstudie besitzt. So ermöglicht sie beispielsweise durch Variieren der Schlafdauer die zielgerichtete Isolation und Untersuchung spezifischer Schlafstadien (Medrick und Drummond, 2009). Möchte man in einer Nachtschlafstudie einen direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe, welche teils im Wachzustand verbleibt, anstellen, droht aufgrund der möglichen assoziierten Unterschiede im Hinblick auf die Schläfrigkeit zwischen den Gruppen eine Kontamination der Testergebnisse (Ficca et al., 2010). Ferner ist bei einem Kurzschlaf das Risiko geringer, dass hormonelle Schwankungen - insbesondere von Kortisol und Wachstumshormon - Enkodierung und Abruf (s.u.) beeinflussen (Backhaus und Junghanns, 2006).

⁸ Es sei darauf hingewiesen, dass die o.g. Effekte des Kurzschlafs lediglich eine Auswahl darstellen, da es den Rahmen dieser Dissertation sprengen würde, all diese en détail zu erläutern.

Die geplante Dauer des Kurzschlafs in dieser Studie betrug ca. 90 Minuten, was der durchschnittlichen Dauer eines typischen NREM-REM-Zyklus entspricht (Stickgold, 2005). Ferner durften die Probandinnen und Probanden in Nacht vor dem Testtag höchstens sechs Stunden schlafen. Beide Maßnahmen sollten die SWA während des Kurzschlafs maximieren, da - wie beschrieben - die SWA typischerweise in den ersten Schlafstunden am höchsten ist (Peigneux et al., 2001) und die Beschränkung der Nachtschlafzeit eine kompensatorische Steigerung der SWA erzeugt (Dijk et al., 1993, 1991).

1.3 Schlafvermittelte Gedächtnismodulation in der *aktiven Systemkonsolidierung*

Im öffentlichen Bewusstsein durchaus präsent ist die Tatsache, dass Schlaf die Gedächtnisleistung verbessert. Weniger bekannt hingegen ist, dass die verschiedenen Gedächtnissysteme unterschiedlich stark von den verschiedenen Schlafstadien und -formen beeinflusst werden (sog. *Dual Process Hypothesis*) (Maquet, 2001). Die aktuelle Studienlage deutet darauf hin, dass das deklarative Gedächtnis insbesondere von SWS profitiert (Drosopoulos et al., 2005; Fowler et al., 1973; Plihal und Born, 1999, 1997; Yaroush et al., 1971), wohingegen nicht-deklarative, implizite Inhalte von REM-Schlaf gefördert werden (Plihal und Born, 1999, 1997; Verleger et al., 2008; Wagner et al., 2003, 2001).

Die schlafabhängige Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte soll im Rahmen der sog. *aktiven Systemkonsolidierung* (*Active System Consolidation*) während des SWS erfolgen. Diese fußt auf dem koordinierten Zusammenspiel von drei spezifischen Rhythmen neuronaler Aktivität: langsame Oszillationen (*slow oscillations*/SO), thalamokortikale Spindeln und hippocampale *Sharp-Wave-Ripple-Events* (SWR) (Diekelmann und Born, 2010; Rasch und Born, 2013).

Die SO stellen ein charakteristisches Muster hochamplitudiger und niedrigfrequenter Hirnaktivität dar (< 1 Hz; Hauptfrequenzbereich: 0,8 Hz) (Mölle et al., 2002), welches vor allem in den Pyramidenzellen der fünften Schicht des Neokortex generiert wird (Sanchez-Vives und McCormick, 2000) und sich anschließend von anterior nach posterior und auch in subkortikale Hirnanteile (v.a. in den Hippocampus) ausbreitet (Nir et al., 2011). SOs bestehen zum einen aus Phasen großflächiger Depolarisation mit hoher neuronaler Aktivität (sog. *Up-Phase*) und zum anderen aus Epochen neuronaler Ruhe im Rahmen weitläufiger Hyperpolarisation (sog. *Down-Phase*) (Steriade, 2006). Durch dieses zyklische Auf und Ab der Nervenzellaktivität werden klar

definierte Zeiträume für Informationsverarbeitung und anschließende Rekalibrierung des Netzwerkes abgesteckt (Klinzing et al., 2019). SOs sind von großer funktioneller Bedeutung für die Gedächtniskonsolidierung. Verschiedene Studien, die durch unterschiedliche externe Stimulationen (u.a. transkranielle Gleichstromstimulation, auditorisch, Schaukeln des Bettes) die SO-Aktivität steigerten, konnten signifikante Verbesserungen der deklarativen Gedächtnisleistung in der Follow-up-Testung nachweisen (Marshall et al., 2006; Ngo et al., 2013; Perrault et al., 2019). Ferner zeigten Mölle et al. (2009), dass das Lernen vor dem Schlaf eine Steigerung der Amplitude und der Steilheit der SO induziert.

Die thalamokortikalen Spindeln treten in N2 und im SWS auf und bewegen sich in einem Frequenzrahmen von 12 bis 14 Hz. Äußerlich erkennt man sie an der graduellen Zu- und Abnahme ihrer Amplitude. Man unterscheidet langsame Spindeln (≈ 12 Hz), die vornehmlich im frontalen Kortex beobachtet werden können, und schnelle Spindeln (≈ 14 Hz), die insbesondere über dem zentralen und dem parietalen Kortex zu finden sind (De Gennaro und Ferrara, 2003). Sie entstehen durch ein rhythmisches Hin und Her zwischen den inhibitorischen, GABAergen Zellen des Nucleus reticularis, welche als Taktgeber fungieren, und den exzitatorischen thalamokortikalen Zellen (Lüthi, 2014). Die Spindelaktivität ist – ähnlich den SOs (s.o.) - nach dem Lernen gesteigert, wobei insbesondere die Spindeldichte positiv mit dem Abruf deklarativer Erinnerungen korreliert (Gais et al., 2002; Holz et al., 2012; Mednick et al., 2013; Mölle et al., 2009; Niknazar et al., 2015; Schabus et al., 2008, 2004; Schmidt, 2006). Diese Veränderungen treten vor allem über Arealen auf, die an der Enkodierung beteiligt waren (Bergmann et al., 2012). Schabus et al. (2004) demonstrierten auf elegante Weise die funktionelle Bedeutung der Spindeln, indem sie zeigten, dass lediglich Versuchspersonen, die eine verstärkte Spindelaktivität zeigten, eine Verbesserung in einer verbalen Gedächtnisaufgabe erzielten.

Die SWRs wiederum entstehen durch das Verschmelzen von schnellen Depolarisationen (sog. *sharp-waves*), die in CA3 generiert werden, mit sog. *ripples* (ca. 200 Hz in der Ratte; ca. 80-140 Hz im Menschen) aus CA1 (Bragin et al., 1999a, 1999b; Buzsaki et al., 1992; Buzsáki, 1986; Staba et al., 2002). Sie treten insbesondere im NREM-Schlaf auf, sind aber auch z.B. während des Essens oder Trinkens zu beobachten (Buzsáki, 2006). Mehrere Studien beschrieben im Tierversuch eine Zunahme der SWR-Aktivität nach dem Erlernen verschiedener deklarativer Gedächtnisinhalte, die außerdem in Zusammenhang mit einer Leistungssteigerung stand (Eschenko et al., 2008; Ramadan et al., 2009). Eindrucksvoller aber sind Befunde, wonach ein

gezieltes Stören bzw. Unterbrechen der SWRs die Konsolidierung hippocampusabhängiger Erinnerungen bzw. die Funktion des deklarativen Gedächtnisses beeinträchtigt (Ego-Stengel und Wilson, 2010; Girardeau et al., 2009; Jadhav et al., 2012).

Im Modell der aktiven Systemkonsolidierung werden Gedächtnisspuren, welche initial im Hippocampus und Neokortex angelegt wurden (s.o.), während des SWS wiederholt im Hippocampus reaktiviert und somit sukzessive in den Neokortex verlagert. Außerdem ermöglicht das Reaktivieren der Gedächtnisspur, neue Inhalte in bestehende Repräsentationen zu integrieren und somit in einen größeren Zusammenhang einzuordnen und mit der Zeit den Kern der gespeicherten Information herauszuarbeiten (Rasch und Born, 2007). Hierbei fungieren die SOs als Taktgeber und koordinieren durch ihren zyklischen Wechsel aus *Up-* und *Down-Phasen* die synchronisierte Bildung von thalamokortikalen Spindeln und hippocampalen SWRs, welche die Reaktivierung einer Gedächtnisspur reflektieren (Clemens et al., 2007; Mölle et al., 2009, 2002). Dementsprechend treten Spindeln bevorzugt in der *Up-Phase* auf, was nach vorausgegangenem Lernen verstärkt zu beobachten ist (Möller et al., 2009, 2002). Ferner sind SWRs insbesondere an den Übergängen von *Down-* zu *Up-Phasen* zu beobachten und finden sich in zeitlicher Nähe zur Spindelaktivität (Battaglia, 2004; Siapas und Wilson, 1998). Der auf diese Weise geschaffene enge zeitliche Zusammenhang von SWRs und Spindeln ermöglicht deren Fusion zu sog. *spindle ripple events* (Clemens et al., 2011; Siapas und Wilson, 1998; Staresina et al., 2015), welche als Mechanismus bzw. als elektrophysiologisches Korrelat des hippocampo-neokortikalen Informationstransfers gelten (Möller und Born, 2009). Die Spindeln treffen während der *Up-Phase* der SO, einem Zustand maximaler Erregbarkeit, im Neokortex ein und triggern einen starken Ca^{2+} -Einstrom in kortikale Zellen (Gais et al., 2002; Seibt et al., 2017). Hierdurch werden die idealen Bedingungen für synaptische Plastizität und somit für das Speichern der transportierten Informationen geschaffen (Klinzing et al., 2019; Möller et al., 2002). Eine Studie, in der Spindeln durch externe Stimulation verstärkt wurden, untermauert die angenommene Bedeutung der zeitlichen Kopplung von SOs und Spindeln, da man nur eine verbesserte Konsolidierung hippocampaler Gedächtnisinhalte nachweisen konnte, wenn die Spindeln während des *SO-Up-Phase* induziert wurden (Latchoumane et al., 2017).

Insgesamt scheint die geregelte Kommunikation zwischen Hippocampus und Neokortex, die sich in dem abgestimmten Auftreten von SOs, SWRs und Spindeln widerspiegelt, entscheidend für Konsolidierungsprozesse zu sein. Maingret et al. (2016) verstärkten in Ratten durch

externe Stimulation des Neokortex die zeitliche Kopplung der drei Rhythmen (s.o.) und beschrieben im Anschluss eine stärkere Konsolidierung labiler Erinnerungen. Eine altersbedingte Veränderung des im jungen Alter bestehenden präzisen Musters der Kopplung von SO und Spindeln geht hingegen mit einer verschlechterten Gedächtniskonsolidierung und -leistung einher (Muehlroth et al., 2019). Direkte Nachweise für die Existenz von hippocampalen Reaktivierungen entstammten ursprünglich Untersuchungen von Ortszellen im Hippocampus von Ratten. Pavlides und Winson (1989) waren die Ersten, die Anzeichen für eine schlafabhängige Reaktivierung von im Wachzustand aktivierten Ortszellen liefern konnten. Wilson und McNaughton (1994) zeigten zudem, dass Aktivitätsmuster, die in den Ortszellen auftraten, während ein Versuchstier das Testgehege durchquerte, im Schlaf erneut auffielen. Der Replay, welcher von SWRs begleitet wird, erfolgt üblicherweise - verglichen mit dem Wachzustand - in erhöhter Geschwindigkeit und kann sowohl in derselben als auch in umgekehrter Reihenfolge stattfinden (Diba und Buzsáki, 2007; Kudrimoti et al., 1999; Lee und Wilson, 2002; Nádasdy et al., 1999). Neben Zeichen für hippocampalen Replay wurden ebenfalls Belege für eine neokortikale Reaktivierung während des Schlafes in Arealen gezeigt, die schon an der Enkodierung beteiligt waren (Bergmann et al., 2012; Maquet et al., 2000). Andere Forschungsgruppen konnten einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen hippocampalem und kortikalem Replay nachweisen und bestätigten ferner, dass die hippocampale der kortikalen Reaktivierung vorausgeht, was mit der Annahme, dass der Hippocampus den neokortikalen Replay vorantreibt, im Einklang steht (Ji und Wilson, 2007; Lansink et al., 2009; Qin et al., 1997; Wierzynski et al., 2009). Des Weiteren wurden direkte Hinweise auf die vermutete Umverteilung der Erinnerungen in Richtung Neokortex gefunden. Zwei unabhängige Arbeitsgruppen beschrieben unter Anwendung funktioneller Bildgebung, dass mit der Zeit die beim Abruf beobachtete Aktivierung in den verantwortlichen kortikalen Arealen auf Kosten der hippocampalen Aktivität steigt (Gais et al., 2007; Takashima et al., 2009). Mehrere andere Studien, welche zunächst die zu lernenden Inhalte mit einem bestimmten Hinweisreiz (z.B. einem Ton) koppelten und diesen Inhalt anschließend während des NREM-Schlafes durch das erneute Präsentieren des Hinweisreizes reaktivierten, erbrachten zudem einen Nachweis für durchweg signifikante Steigerungen der Performance (Rasch et al., 2007; Rudoy et al., 2009).

In diesem Zusammenhang soll ein Konzept nicht unerwähnt bleiben, von dem angenommen wird, dass es aktive Systemkonsolidierungsprozesse ergänzt: die sog. *Synaptic Homeostasis*

Hypothesis (Tononi und Cirelli, 2003). Demnach kommt es im Wachzustand zu einer zunehmenden Potenzierung von Synapsen, was erhöhten Energie- und Platzverbrauch mit sich bringt. Um das System zu rekalisieren und somit die Ausgangsbedingungen für neue Enkodierung in kommenden Wachperioden - sprich die Homöostase des Systems - wiederherzustellen, induziert die SWA eine allgemeine Herunterregulierung der potenzierten Synapsen. Als Nebeneffekt ergibt sich eine verbesserte Konsolidierung neuer Inhalte, da es zu einer Selektion relevanter Synapsen kommt, während schwach potenzierte, bedeutungslose Synapsen eliminiert werden. Somit wird gleichsam die Spreu vom Weizen getrennt (Tononi und Cirelli, 2014, 2006, 2003).

2 Zielsetzung

Wie vorher dargelegt, ermöglicht eine exakte Koordination von SOs, SWRs und Spindeln die schlafabhängige Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte in einem aktiven Systemkonsolidierungsprozess. Inwieweit sich diese schlafbeeinflussten neurophysiologischen Prozesse auf *Pattern Separation* und insbesondere *Pattern Completion* auswirken, ist bis dato wenig untersucht worden. Die aktuellen Ergebnisse - v.a. anhand von Studien zu *Pattern Separation* - sind widersprüchlich, deuten aber auf einen aktiven Einfluss von Schlaf hin. Während Davidson et al. (2020) und Cellini et al. (2020) keinen Vorteil des Mittagsschlafs auf *Pattern Separation* nachweisen konnten, demonstrierten Saletin et al. (2016), dass ein forcierter Schlafmangel *Pattern Separation* beeinträchtigt, diese Defizite aber durch einen anschließenden Mittagsschlaf - insbesondere durch assoziierte SWA - kompensiert werden können. Doxey et al. (2018) erforschten den Einfluss von Schlaf auf *Pattern Separation* sowohl auf behavioraler Ebene mittels einer Variation der *Mnemonic Similarity Task* (MST) (Kirwan und Stark, 2007) als auch auf funktioneller Ebene mittels fMRT. Hierbei kam es nur in der Wachbedingung zu einer Verschlechterung der behavioralen *Pattern Separation*. Der Hippocampus zeigte im fMRT in Schlaf- und Wachbedingung vergleichbare, mit *Pattern Separation* vereinbare Aktivitätsmuster. Die Aktivität im Kortex hingegen signalisierte nach der Schlafintervention eine stärkere Tendenz hin zu *Pattern Completion*. In einer früheren Studie dieser Arbeitsgruppe (Hanert et al., 2017) konnte - gemessen am *Pattern Separation Score* im MST (Kirwan und Stark, 2007) - eine überwiegend stabilisierende Wirkung von Schlaf auf *Pattern Separation* beobachtet werden, die v.a. von SO- und Spindeldichte und SO-gekoppelter θ -Power vermittelt wurde. Interessanterweise war diese Stabilisierung bei Ködern (*lures*), welche die geringste Ähnlichkeit zum Zielreiz aufwiesen, am deutlichsten ausgeprägt. Bei Ködern wiederum, welche den Zielreizen sehr ähnlich waren, verschlechterte Schlaf - verglichen mit Wachzeit - sogar die *Pattern Separation* Performance. Die Testpersonen zeigten also nach dem Schlaf eine gesteigerte Tendenz dahingehend, einen ähnlichen, aber dennoch unbekannten Köder als bekannt zu klassifizieren. Dies wurde als eine erhöhte Neigung zu komplementären *Pattern Completion*-Prozessen für sehr ähnliche Reize nach der Schlafintervention gedeutet.

Ausgehend von dieser Beobachtung und der beschriebenen Studienlage setzt sich die vorliegende Promotion zum Ziel, die in der Vorgängerstudie (Hanert et al., 2017) angedeutete Wirkung von Schlaf auf hippocampale *Pattern Completion* nachzuweisen und zu untersuchen,

welchen Einfluss dabei SWS-assozierte EEG-Muster (v.a. Spindeln und SOs) auf diesen hippocampusabhängigen Gedächtnisprozess ausüben. Zu diesem Zwecke wurde die *Pattern Completion Performance* von 25 Männern und Frauen im Alter von 18 bis 30 Jahren in einer Kurzschlaf- und einer Wachbedingung durch den *Memory Image Completion Task* erfasst und die Ergebnisse in Zusammenhang mit im Schlaf aufgezeichneter EEG-Aktivität betrachtet.

Die folgenden Fragen sollen dabei systematisch erörtert werden:

1. Finden sich nach der jeweiligen Intervention Steigerungen der *Pattern Completion*-Leistung im Sinne von Konsolidierungsprozessen?
2. Fallen diese Leistungszuwächse im direkten Vergleich in der Schlafbedingung höher aus als in der Wachbedingung?
3. Stehen diese - wie in (Hanert et al., 2017) angedeutet - in Zusammenhang mit der Vollständigkeit des präsentierten Stimulus?
4. Gibt es hierbei eine direkte Beziehung zu SWS sowie den mit aktiver Systemkonsolidierung assoziierten EEG-Mustern?

3 Testpersonen und Methodik

3.1 Testpersonen

Insgesamt nahmen 28 Personen (14 weiblich, 14 männlich) im Alter von 18 bis 30 Jahren ($23,36 \pm 3,06$ Jahre) an den Versuchen teil. Drei Testpersonen mussten allerdings aufgrund technischer Probleme oder fehlenden Schlafs von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen werden, sodass schließlich die Daten von 25 Personen (13 weiblich, 12 männlich; $23,2 \pm 2,99$ Jahre) in die Auswertung einfließen. Die Zahl der Bildungsjahre lag zwischen 12 und 21 Jahren ($15,4 \pm 2,26$ Jahre). Abgesehen von zwei Teilnehmenden (1 männlich, 1 weiblich) war die Muttersprache der Testpersonen Deutsch. Die Probandinnen und Probanden wurden über Anzeigen im Internet, aus Vorlesungen an der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, aus dem persönlichen Bekanntenkreis und über Vermittlung durch Bekannte rekrutiert. Interessenten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie nach eigener Auskunft mittags zuverlässig schlafen konnten, keine Psychopharmaka einnahmen und nicht unter einer psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung litten. Um adäquaten Schlafdruck zu garantieren, war es den Testpersonen untersagt, in der Nacht vor den Messungen länger als sechs Stunden zu schlafen, am Morgen des jeweiligen Testtages später als um sieben Uhr aufzustehen, vor den Messungen Koffein sowie andere aufputschende Substanzen zu konsumieren oder an intellektuell oder körperlich anstrengenden Tätigkeiten wie z.B. Prüfungen oder Sport zu partizipieren. Nach Ende der Studie erhielten die Teilnehmenden eine finanzielle Kompensation von 30 Euro. Alle Testpersonen wurden vor Teilnahmebeginn über Zielsetzung und Ablauf der Studie aufgeklärt und gaben anschließend ihr schriftliches Einverständnis.

3.2 Testmethoden

3.2.1 *Memory Image Completion Task* (MIC)

Die *Memory Image Completion Task* (MIC) ist ein von Vieweg et al. (2015) kürzlich entwickelter Test, um die *Pattern Completion*-Leistung zu messen. Das Testverfahren setzt sich aus drei Teilen zusammen und wurde selbstständig von den Teilnehmern an einem 24-Zoll-Computerbildschirm durchgeführt. Die Testitems bestanden aus verschiedenen Schwarz-Weiß-Bildern, die typische Haushaltsszenen darstellten (z.B. „Wohnzimmer“, „Kinderzimmer“). Im Rahmen dieser Studie wurden die Testversionen 2 und 3 verwendet, wobei jeder Teilnehmende beide

Versionen zu absolvieren hatte. Es kam eine modifizierte Variante des Tests zum Einsatz. Zum einen hatten die Probandinnen und Probanden lediglich vier - anstatt der üblichen fünf (Vieweg et al., 2015) - Bilder einzustudieren. Zum anderen mussten die teilnehmenden Personen Teil 3 des Tests nach der Wach- bzw. Schlafbedingung ein zweites Mal durchlaufen.

In Teil 1 der Lernphase musste sich die Versuchsperson vier Bilder mit seiner jeweiligen Bezeichnung einprägen. Hierfür wurde zunächst immer der Name des Bildes (z.B. „Küche“) für eine Sekunde und anschließend das Bild selbst für zwei Sekunden gezeigt. Jedes Bild und seine Bezeichnung wurden dreimal in randomisierter Reihenfolge vorgeführt (Vieweg et al., 2015).

Anschließend sollte in Teil 2 sichergestellt werden, dass sich die Testsubjekte alle Bilder und deren jeweilige Bezeichnung korrekt eingeprägt hatten. Hierfür wurden vier unbekannte Bilder zusammen mit den gelernten Szenen aus Teil 1 gezeigt. Bei jedem Bild galt es anzugeben, ob dieses aus Teil 1 bekannt war, und ggf. die korrekte Bezeichnung aus einer Liste auszuwählen. Jede Antwort wurde mit den Worten „richtig“ bzw. „falsch“ quittiert. Teil 2 konnte nur beendet werden, sofern jedes in Teil 1 gelernte Bild dreimal hintereinander korrekt identifiziert wurde (Vieweg et al., 2015).

Teil 3 diente schließlich der Abfrage des Gelernten. Der Bilderpool bestand hierbei aus den vier Szenen aus Teil 1 (*Targets*) und vier weiteren unbekannten Bildern (*Foils*), die jeweils in einer vollständigen (100%) und in vier weiteren Versionen mit einem variablen Grad (35%, 21%, 12%, 5%) an sog. *Image Completeness* (z. Dt.: Vollständigkeit des Bildes) bzw. in unterschiedlich starker Maskierung vorlagen, sodass insgesamt 40 Stimuli mit einem variablen Ausmaß an *Image Completeness*/Maskierung existierten. Um die verschiedenen Grade an Maskierung zu erzeugen, wurde jedes der acht ursprünglichen Bilder (100%) mit einem Raster aus 5x6 weißen Kreisen überzogen, deren Radii sukzessive größer wurden, sodass das ursprüngliche Bild immer mehr überdeckt wurde und der Testperson immer weniger Bildinformation zur Verfügung stand, anhand derer sie eine Entscheidung treffen konnte (vgl. Abbildung 6). Jedes Element des Bilderpools wurde viermal in einer randomisierten Abfolge vorgeführt. Nachdem ein Bild für zwei Sekunden gezeigt worden war, musste die Versuchsperson aus einer Liste auswählen, ob es sich um eines der vier Bilder aus Teil 1 oder um keines der ursprünglichen Bilder handelte (z.B. „Kinderzimmer“, „Küche“, „Schlafzimmer“, „Büro“, „keines davon“), und anhand einer fünfstufigen Skala einschätzen, wie sicher sie sich ihrer Entscheidung war (1 = sehr unsicher, 5 = sehr sicher) (Vieweg et al., 2015).

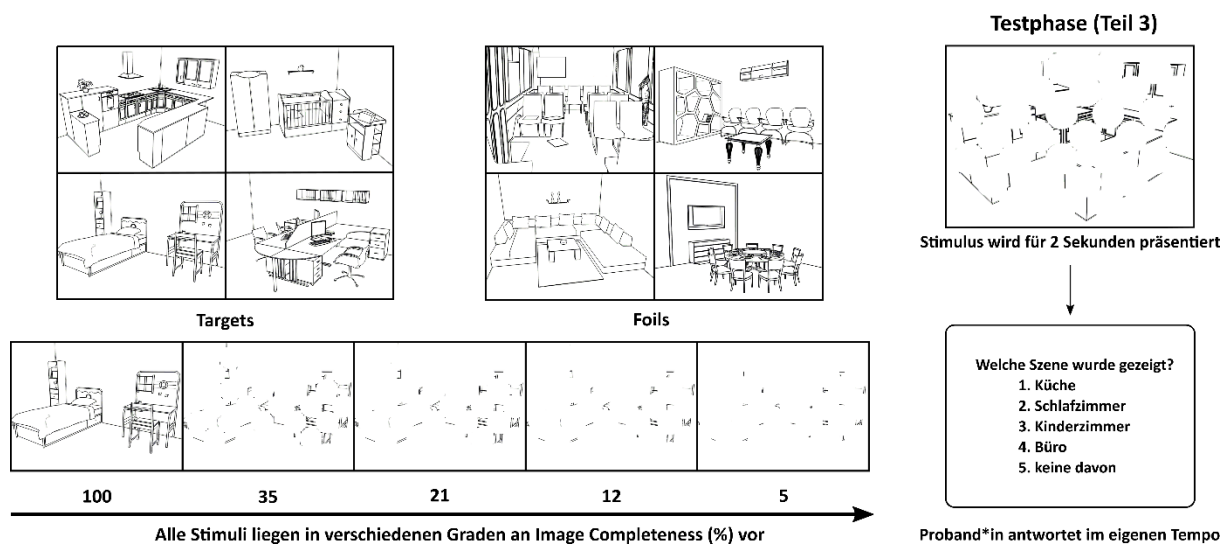


Abbildung 6: Memory Image Completion Task (MIC): Zunächst lernt die Testperson einen Satz an Zielreizen (*Targets*) und deren Bezeichnung. In der Testphase (Teil 3) werden sowohl die *Targets* als auch unbekannte bzw. neue Stimuli (*Foils*) in fünf unterschiedlichen Graden an Vollständigkeit bzw. Maskierung (*Image Completeness*) vorgeführt. Je nach Art des gezeigten Stimulus, soll der/die Teilnehmende entweder die korrekte Bezeichnung auswählen oder diesen Reiz korrekt als unbekannt erkennen. - Graphik modifiziert nach Vieweg et al. (2015).

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden für jede einzelne Testperson und für jeden Grad der *Image Completeness* drei Scores errechnet. Zunächst wurde ein sog. *Target-Performance-Score* erstellt. Die *Targets* stellen hierbei die zu erkennenden, gelernten Bilder aus Teil 1 dar. Der *Target-Performance-Score* quantifiziert also, wie gut eine Probandin bzw. ein Proband im Wiedererkennen eines bekannten Stimulus ist, und offenbart somit die individuelle *Pattern Completion*-Fähigkeit (Vieweg et al., 2019). Als Nächstes wurde ein sog. *Foil-Performance-Score* kalkuliert. Die *Foils* stellen die neuen Bilder dar, die es vom Testsubjekt als unbekannt zu verwerfen galt, was intakte *Pattern Separation* erfordert (Vieweg et al., 2019). Schließlich wurde der *Bias-Score* wie folgt berechnet: $\text{Bias-Score} = \text{Target-Performancescore} \text{ minus } \text{Foil-Performance-Score}$. Ein $\text{Bias-Score} > 0$ stellt somit die Tendenz (sog. *Bias*) einer Testperson hin zur *Pattern Completion* dar, also einen neuen Reiz fälschlicherweise als bekannt einzuordnen (Vieweg et al., 2015). Liegt der *Bias-Score* hingegen < 0 , kennzeichnet dies einen Hang zur *Pattern Separation* (Vieweg et al., 2019). Im Idealfall halten sich *Pattern Completion* und *Pattern Separation* aber die Waage, d.h. das Individuum kann Neues und Altes gleichermaßen identifizieren.

Hunsaker und Kesner (2013) theoretisierten, dass *Pattern Completion* überwiegend im Rahmen des Abrufs stattfindet und am effektivsten durch das Präsentieren eines Anteils eines

bekannten Stimulus getriggert werden kann. Sie beriefen sich hierbei auf eine Hypothese von Treves and Rolls (1992), die suggerierten, dass eine neuronale Repräsentation während des Abrufs ausgehend von einer kleinen Teilmenge vollständig reaktiviert werden könne. Die zunehmende Reduktion der *Image Completeness* der Stimuli während des Abrufs ist die Realisierung dieser Annahme in der *Memory Image Completion Task* (Vieweg et al., 2015). Der MIC dient somit einer möglichst exakten Erfassung der *Pattern Completion*. Liu et al. (2016) bestätigten in ihrer Metaanalyse die Validität der MIC zum Assessment der *Pattern Completion*.

3.2.2 Neuropsychologische Testung und Fragebögen

Im Rahmen der Wachbedingung durchliefen die Teilnehmenden kurz vor Schluss immer eine Batterie an neuropsychologischen Tests und bearbeiteten verschiedene Fragebögen. Ziel dieses Abschnittes war die Erfassung verschiedener kognitiver Dimensionen wie z. B. Gedächtnisleistung, Exekutivfunktionen etc. und die Ermittlung von Schlafqualität, Händigkeit und Tagesschläfrigkeit. Hiermit sollte ein vergleichbares intellektuelles Niveau aller Versuchspersonen garantiert und mögliche signifikante Defizite in einem oder mehreren Bereichen ausgeschlossen und zudem einer Verzerrung der Daten vorgebeugt werden. Die neuropsychologische Testung hatte immer denselben Ablauf: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT)-Teil 1, Zahlenmerkspanne, *Regensburger Wortflüssigkeitstest* (RWT), *Trail-Making-Test* Version A und B (TMT-A/B), *Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest* (MWT-B), *Edinburgh Handedness Inventory*, *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), RAVLT-Teil 2.

Die Testverfahren im Einzelnen:

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Dieser Test zielt insbesondere auf die Evaluation der deklarativen Gedächtnisleistung ab. Hierfür wird den Testpersonen jeweils zuerst eine Liste (Liste 1) aus 15 Wörtern (z.B. „Glocke“, „Kaffee“ etc.) vorgelesen und unmittelbar darauf abgefragt. Dieser Vorgang wird fünfmal hintereinander wiederholt. Anschließend wird eine neue sog. *Distraktorliste* (Liste 2), die ebenfalls 15 Wörter umfasst, vorgelesen und sofort abgeprüft. Danach werden die Teilnehmenden – ohne ihnen die Liste 1 erneut akustisch zu präsentieren – jeweils nochmals dazu examiniert. Damit endet Teil 1 des RAVLT. Ca. 30 min später sollen die Versuchspersonen erneut Liste 1 frei aus dem Gedächtnis wiedergeben. Zuletzt wird die Fähigkeit der Teilnehmenden zum Wiedererkennen von Gelerntem geprüft. Hierfür präsentiert die Prüfungsleitung eine weitere

Wortliste bestehend aus 50 Items, die sowohl die Begriffe aus der ersten sowie der Distraktorliste als auch unbekannte Begriffe beinhaltet. Die Prüflinge sollen dabei angeben, ob das jeweilige Wort Liste 1 (Recall A) oder 2 (Recall B) zuzuordnen ist oder ob es sich um einen neuen Begriff handelt. Mit dieser Aufgabe endet der RAVLT. Das Testergebnis errechnet sich aus der Zahl an Begriffen/Wörtern, an die sich die Probandinnen und Probanden korrekt erinnern bzw. sie richtig wiedererkennen (Lezak, 2012, S. 471–475; Rey, 1941).

Der RAVLT (Rey, 1941) bildet dabei die Fähigkeit des Individuums ab, verbale Informationen ins unmittelbare Gedächtnis aufzunehmen, abzuspeichern, anschließend - teils auch mit zeitlicher Verzögerung - wiederzugeben und Gelerntes wiederzuerkennen. Zusätzlich kann mit diesem Test die Wirkung von Störfaktoren auf die Gedächtnisleistung erfasst werden (Khosravi Fard et al., 2016).

Zahlenmerkspanne

Dieser Test misst die Funktion des Arbeitsgedächtnisses. Hierfür muss sich die Versuchsperson zunehmend länger werdende Zahlreihen merken und unmittelbar nach einmaligem Vorlesen wiedergeben. Die Zahlenserien sind in Paaren von gleicher Länge angeordnet. In der ersten Hälfte gilt es, die Nummern in derselben, in der zweiten Hälfte in umgekehrter Reihenfolge zu benennen. Der Test wird abgebrochen, sobald die teilnehmende Person ein Zahlenreihenpaar falsch wiedergibt (Lezak, 2012, p. 403f; Wechsler, 1997).

Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Beim RWT haben die einzelnen Testpersonen jeweils eine Minute Zeit, so viele Vornamen und so viele Wörter wie nur möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ aufzuzählen. Ziel ist dabei das Einschätzen der individuellen Wortflüssigkeit (Aschenbrenner et al., 2000).

Trail-Making-Test (TMT)

Der TMT (Reitan, 1979) besteht aus zwei Teilen (A und B). In Teil A sollen die Teilnehmenden die Zahlen 1 bis 25, die ungeordnet auf einem Papier gedruckt vorliegen, in aufsteigender Reihenfolge mit Linien verbinden. In Teil B sind die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge zu verknüpfen (d.h. 1-A-2-B-3-C etc.). Sowohl der TMT-A als auch der TMT-B sollen so schnell wie möglich bearbeitet werden. Anschließend werden die benötigte Bearbeitungszeit und die Anzahl der Fehler dokumentiert. Da der TMT

ein hohes Maß an kognitiver Flexibilität und Aufmerksamkeit erfordert, eignet er sich besonders zur Einschätzung der exekutiven Funktionen (Lezak, 2012, S. 422). Bei den beiden Testpersonen, deren Muttersprache nicht Deutsch war, war nicht von vergleichbaren Ausgangsbedingungen auszugehen, insbesondere weil sich deren jeweilige Erstsprachen (Weißrussisch und Arabisch) nicht des lateinischen Alphabets bedienen. Bei diesen beiden Teilnehmenden wurde dieser Testteil daher nicht gewertet.

Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Bei dieser Prüfung haben die Teilnehmenden die Aufgabe, in 37 Zeilen von je fünf Wörtern das einzige korrekte deutsche Wort jeder Zeile zu identifizieren, wobei am Ende die Gesamtsumme an richtig erkannten Begriffen dokumentiert wird. Auch bei diesem Test wurden die Ergebnisse der beiden Teilnehmenden mit einer anderen Herkunftssprache als Deutsch ausgeschlossen. Der MWT-B (Lehrl, 2005) ist eine deutsche Variante des sog. *National Adult Reading Test* (Nelson, 1982) und bildet das kristalline Intelligenzniveau ab, welches v.a. der Wiedergabe von erworbenen Gedächtnisinhalten dient. Diese Form der Intelligenz gilt als zeitlich vergleichsweise stabil (Antretter et al., 2013).

Edinburgh Handedness Inventory

Dieser Fragebogen dient der Erfassung der dominanten Hand eines Menschen. Das Testsubjekt muss hier beispielsweise angeben, mit welcher Hand es schreibt, zeichnet oder ein Streichholz anzündet. Aus seinen Angaben wird ein Prozentwert errechnet, anhand dessen eine Einteilung der Teilnehmenden in links-, rechts- oder beidhändig erfolgt (Oldfield, 1971).

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Auf diesem Prüfungsbogen soll die teilnehmende Person auf einer Skala von 0 (= „würde niemals einnicken“) bis 3 (= „hohe Wahrscheinlichkeit, einzunicken“) angeben, wie wahrscheinlich es ist, dass sie in einer von acht geschilderten Szenarien während des Tages (z.B. „beim Fernsehen“) einschläft. Der jeweils von maximal 24 Punkten erreichte Punktwert zeigt danach die Einschätzung der individuellen Tagesschläfrigkeit der Teilnehmenden an. (Johns, 1991). Die ESS wurde in ihrer frei verfügbaren, mit dem englischen Original vergleichbaren, deutschen Übersetzung gebraucht (Bloch et al., 1999).

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Der *Pittsburgh Sleep Quality Index* dient der Erfassung der subjektiven Schlafqualität der Probanden während der letzten vier Wochen. Sie werden u.a. über ihre effektive Schlafzeit, ihre übliche Aufstehzeit und über die möglichen Gründe für schlechten Nachtschlaf (z.B. Schmerzen, Atembeschwerden, Träume etc.) etc. befragt. Die Auswertung des Testes ergibt einen Zahlenwert von 0 bis 21, wobei die subjektive Schlafqualität umso höher ist, je niedriger der Zahlenwert ausfällt. Der Test wurde ursprünglich primär für die Anwendung in der klinischen Umgebung konzipiert (Buysse et al., 1989). Allerdings konnten Mollaveva et al. (2016) in ihrer Metaanalyse von 37 Studien zeigen, dass sich die Punktwerte von Gesunden und Patienten, die an einer Vielzahl verschiedener mit Schlafstörungen assoziierten Krankheiten litten, signifikant unterscheiden, sodass der PSQI auch in der gesunden Population einsetzbar zu sein scheint.

3.2.3 Polysomnographie

3.2.3.1 Durchführung der Polysomnographie

Die Polysomnographie umfasste ein EEG, ein EOG sowie ein EKG und wurde mit einem spezialisierten, tragbaren Gerät (SOMNOscreen™plus 10-20, SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Deutschland) dokumentiert. Die Aufzeichnung der Polysomnographie erfolgte gefiltert (EEG: 0.2-35 Hz; EOG: 0.2-10 Hz; ECG lowpass: 50 Hz) bei 128 Hz oder 256 Hz. Die Montage begann immer, nachdem die Probandinnen und Probanden ihre Schlafkleidung angezogen hatten. Zur Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms und des Elektrookulogramms wurden Elektroden (Genuine Grass Electrodes, Grass Technologies, West Warwick, USA) gemäß des internationalen 10-20-Systems an den folgenden Positionen angebracht: F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, A1, A2, Fp1, Fp2 und Stirn. Eine Stirnelektrode diente dabei der Erdung. Nach Markierung aller Elektrodenpositionen, wurden die Stirn, die Processus Mastoidei und die EOG-Positionen mit Desinfektionsmittel (Kodan® Tinktur forte, Schülke&Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) entfettet. Zur weiteren Entfernung von Talg und Schuppen wurden anschließend alle Elektrodenpositionen mit einer speziellen Paste (everi, Spes Medica Srl, Genua, Italien) gereinigt. Hierdurch sollten eine bessere Haftung der Elektroden und eine Optimierung der Leitfähigkeit der Haut garantiert werden. Die Elektroden wurden nun jeweils mit einem speziellen

Elektrodenkleber (Grass EC2 Electrode Cream, Grass Product Group, West Warwick, USA) an der vorgesehenen Position fixiert.

Die EKG-Elektroden (EKG Festgel Elektroden Clinical S55, Bio Protech Inc., Wonju-si, Korea), die der Dokumentation der Herzaktivität dienten, wurden subclaviculär rechts und subcostal links jeweils auf der Medioclavicularlinie angebracht.

3.2.3.2 Auswertung der Polysomnographie

Zunächst erfolgte ein visuelles Scoring der Polysomnographie gemäß den Kriterien des Manuals der American Academy of Sleep Medicine (2007). Hierbei wurde die Menge an den Stadien 1 und 2, SWS, REM-Schlaf, Wachzeit und Bewegungsartefakten registriert. Das erstmalige Auftreten von Stadium 1 nach dem Zeitpunkt „Licht aus“ markierte den offiziellen Beginn der Schlafphase, „Licht an“ hingegen deren Endpunkt. Das Scoring wurde zunächst vom Autor dieser Dissertation selbst durchgeführt und anschließend von einer zweiten, in der EEG-Auswertung erfahrenen Untersucherin verifiziert.

Außerdem mussten die zugrundeliegenden neurophysiologischen Vorgänge beleuchtet werden, die während des NREM-Schlafes Einfluss auf die zu untersuchenden Gedächtnisprozesse nehmen. Hierfür galt es vor allem, die langsamen Oszillationen, Schlafspindeln und die EEG Power der verschiedenen Frequenzbänder zu erfassen. Deshalb erfolgte eine tiefgreifende Analyse aller artefaktfreien Epochen (30s) des EEGs mittels der von Frederik Weber 2013 erstellten *SpisOP tool(box)* (<https://www.spisop.org>) auf Basis von MATLAB 2015a (MathWorks) und FieldTrip (Oostenveld et al., 2011). Zur diesbezüglichen Vorgehensweise sei auch auf eine frühere Publikation unserer Arbeitsgruppe verwiesen (Hanert et al., 2017).

3.2.4 Statistische Analyse

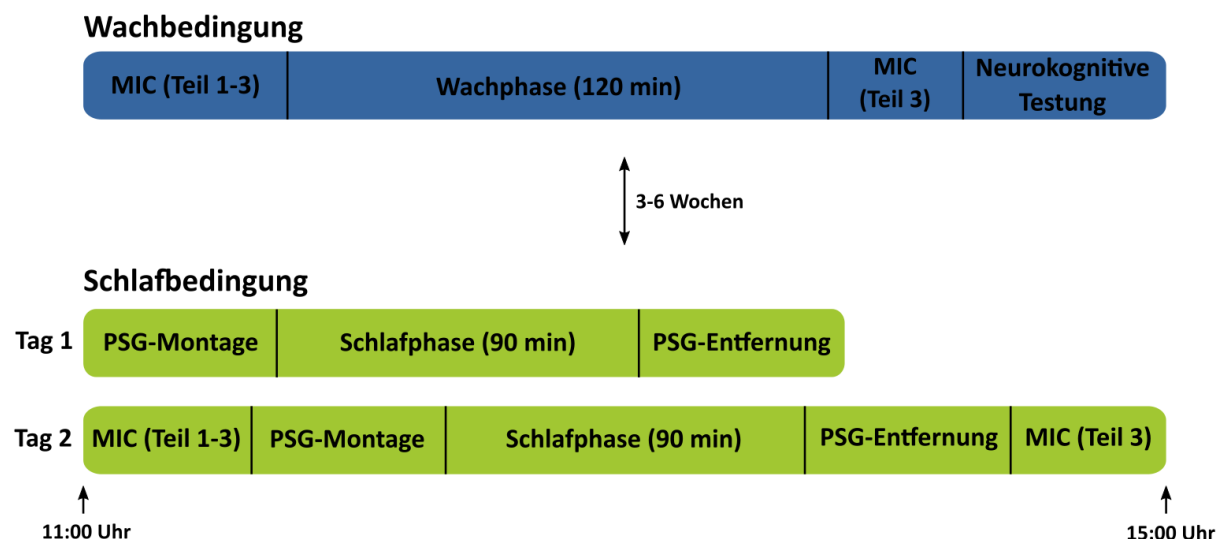
Die statistischen Berechnungen wurden mittels *SPSS Statistics* (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, New York, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde wie im Allgemeinen üblich bei 0,05 festgelegt, sodass bei einem $p < 0,05$ von einem signifikanten, bei $p < 0,01$ von einem hochsignifikanten und bei $p < 0,001$ von einem höchst signifikanten Unterschied gesprochen wird. Die Ergebnisse sind durchweg als Mittelwerte (M) \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

Für eine deskriptive Statistik der Daten der Neuropsychologie, des MICs und der Polysomnographie wurden deren Ergebnisse als arithmetische Mittelwerte (M) \pm Standardabweichung (SD) kalkuliert und durch einen *Shapiro-Wilk-Test* auf Normalverteilung überprüft. Damit etwaige Unterschiede, die zwischen den Geschlechtern oder durch die Bedingungs- bzw. Versionsreihenfolge entstanden sein könnten, erkennbar wurden, kam als nicht parametrisches Testverfahren der *Mann-Whitney-U-Test* und als parametrisches Verfahren ein nicht gepaarter *t-Test* zum Einsatz. *Zweifaktorielle Varianzanalysen (ANOVA)* mit Messwiederholung mit Bedingung (Schlaf- bzw. Wachbedingung) bzw. Prä-/Post-Intervention und *Image Completeness* (100% - 5%) als Innersubjektfaktoren dienten der Erfassung signifikanter Unterschiede zwischen Schlaf- und Wachbedingung oder zwischen Prä- und Post-Intervention innerhalb der jeweiligen Bedingung in den *Target-*, *Foil-Performance-* und *Bias-Scores*. Die Ergebnisse wurden mittels eines *Mauchly-Tests* auf *Sphärizität* geprüft. Lag eine Verletzung derselben vor, wurden die Freiheitsgrade nach *Greenhouse-Geisser* dokumentiert. Mittels *Post-hoc-Tests* wurden gezielt Performanceunterschiede zwischen Schlaf- und Wachbedingung in den verschiedenen Graden der *Image Completeness* erfasst. Die *Target-Performance* nach der jeweiligen Intervention wurde bei 5%-*Image Completeness* mittels eines gepaarten *t-Tests* verglichen. Ferner sollte ein Zusammenhang hergestellt werden zwischen in der Schlafbedingung im MIC gemessenen Performanceänderungen und in der Polysomnographie aufgezeichneten Schlafparametern (d.h. Schlafarchitektur, Poweranalyse, Spindeln, SOs). Zu diesem Zweck kamen bei normalverteilten Daten *bivariate Korrelationen nach Pearson* und bei nicht normalverteilten Daten *bivariate Korrelationen nach Spearman* zum Einsatz. Der α -Fehler wurde nach *Holm-Bonferroni* korrigiert. Ab einem Korrelationskoeffizienten $\geq 0,5$ bzw. $\leq 0,5$ spricht man von einer hohen positiven bzw. negativen Korrelation.

3.3 Studiendesign

Die Studie bestand sowohl aus einer Wach- als auch einer Schlafbedingung. Zur Wachbedingung erschienen die Teilnehmenden immer um 11 Uhr im Schlaflabor. Zunächst absolvierten sie einmal die *Memory Image Completion Task* in Gänze (Teil 1-3). Um vergleichbare Bedingungen zu garantieren und störende Einflüsse zu minimieren, verbrachten alle Testpersonen die folgenden zwei Stunden im Schlaflabor und sahen sie sich währenddessen eine Naturdokumentation an. Im Anschluss daran bearbeiteten sie lediglich Teil 3 der MIC, ohne vorher die gelernten Bilder nochmals betrachten zu können. Zuletzt durchliefen die Teilnehmenden

Tag 2 begann ebenfalls um 11 Uhr, wobei die Versuchsperson zunächst die komplette MIC durchlief, ehe sie im Anschluss mit der Polysomnographie ausgestattet wurde. Nun schlief sie für ca. 90 Minuten. Die Teilnehmenden wurden nach Ablauf dieser Zeit nur geweckt, wenn sie sich zu diesem Zeitpunkt laut EEG nicht im Tiefschlaf (SWS bzw. N3) befanden. Ansonsten wurden sie erst geweckt, wenn das EEG ein oberflächliches Schlafstadium (N1/2) anzeigte. Nach dem Aufstehen wurden die Elektroden entfernt und die Versuchsperson bekam die Gelegenheit, sich umziehen, den Elektrodenkleber zu entfernen etc.. Damit wurde außerdem sichergestellt, dass etwaige Restmüdigkeit (*sleep inertia*) verfliegen konnte, die eventuell die Ergebnisse verfälscht hätte. Zum Schluss wurde nochmals Teil 3 der MIC absolviert. Hiermit endete die Schlafbedingung (vgl. Abbildung 7).



36

Alle Teilnehmenden waren verpflichtet, sowohl an der Schlaf- als auch an der Wachbedingung zu partizipieren, wobei sie hier jeweils eine andere Version des Tests bearbeiten (z.B. in der Wachbedingung Testversion 2 und dann in der Schlafbedingung Testversion 3). Zwischen den Bedingungen vergingen $39,72 \pm 24,76$ Tage. Um einer Verzerrung der Daten vorzubeugen, erfolgte die Verteilung der Geschlechter hinsichtlich der Reihenfolge, in der die Testpersonen die Bedingungen absolvierten, und der Zuteilung der Testversion, die die Teilnehmenden hierbei jeweils bearbeiteten, randomisiert.

4 Ergebnisse

4.1 Neuropsychologische Testung

Die Resultate der neuropsychologischen Tests und der Fragebögen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Test bzw. Fragebogen	Ergebnisse (n = 25) (Mittelwert \pm Standardabweichung)
RAVLT-1	8,64 \pm 2,25
RAVLT-2	12,00 \pm 2,02
RAVLT-3	13,40 \pm 1,55
RAVLT-4	13,96 \pm 1,46
RAVLT-5	14,36 \pm 0,95
RAVLT-B (Distraktorliste)	7,64 \pm 2,53
RAVLT-6	13,80 \pm 1,66
RAVLT-7 (verzögerter Abruf)	13,72 \pm 2,07
RAVLT-Recall A	14,36 \pm 0,91
RAVLT-Recall B	11,00 \pm 2,35
Zahlenmerkspanne vorwärts	9,12 \pm 1,94
Zahlenmerkspanne rückwärts	7,80 \pm 1,80
TMT-A-Zeit	23,25 \pm 7,82
TMT-A-Fehler	0,00 \pm 0,00
TMT-B-Zeit	50,67 \pm 14,05
TMT-B-Fehler	0,13 \pm 0,34
RWT-Vornamen	33,96 \pm 9,24
RWT-S	18,28 \pm 5,79
MWT-B	31,35 \pm 2,50
ESS	8,92 \pm 2,97
PSQI	4,60 \pm 1,85
	Rechtshändig: 21
EHI	Linkshändig: 2
	Beidhändig: 2

Tabelle 1: Resultate der neuropsychologischen Testung: Diese Tabelle zeigt den Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD) jedes durchgeführten neuropsychologischen Tests. - Abkürzungen: RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; TMT = *Trail-Making-Test*; RWT = *Regensburger Wortflüssigkeitstest*; MWT-B = *Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest*; ESS = *Epworth Sleepiness Scale*; PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*; EHI = *Edinburgh Handedness Inventory*.

4.2 Memory Image Completion Task (MIC)

4.2.1 Vergleich der Ergebnisse der Schlaf- und Wachbedingung: Prä-Intervention

Zunächst sollen die Ergebnisse von Schlaf- und Wachbedingung vor der respektiven Intervention (d.h. vor der folgenden Schlaf- bzw. Wachphase) verglichen werden. Die Inspektion der deskriptiven Statistik (vgl. Abbildung 8) zeigt vergleichbare *Target-* und *Foil-Performance-Scores*, die sich erwartungsgemäß mit abnehmender *Image Completeness* reduzieren. Da Wach- und Schlafbedingung allerdings etwas besser im Erkennen der *Foils* waren, ergibt sich insgesamt eine klare Neigung hin zu *Pattern Separation* (Bias-Score < 0). Eine genauere Analyse der *Target-*, *Foil-Performance-* und *Bias-Scores* erfolgte jeweils mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung mit Bedingung (Schlaf- bzw. Wachbedingung) und *Image Completeness* (100% - 5%) als Innersubjektfaktoren. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen den beiden Bedingungen (*Target-PerformanceScore*: $F_{(2,190, 52,564)} = 1,58$, $p = 0,214$; *Foil-Performance-Score*: $F_{(1,345, 32,279)} = 0,034$, $p = 0,915$; *Bias-Score*: $F_{(1,916, 45,990)} = 1,170$, $p = 0,318$). Der Post-hoc-Vergleich bestätigte diese Beobachtung ($p > 0,05$), sodass davon auszugehen ist, dass die Ausgangsbedingungen vor der Wach- bzw. Schlafphase vergleichbar waren.

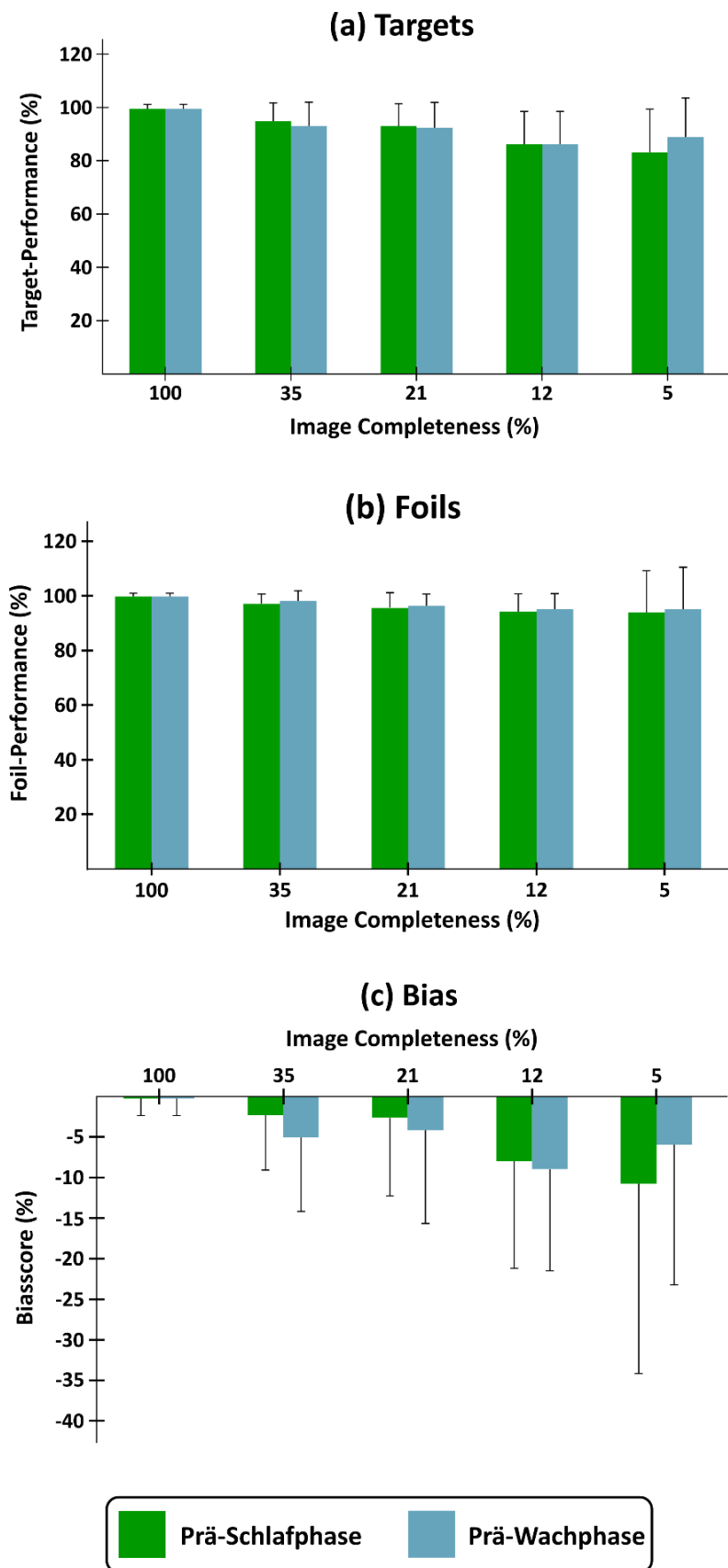


Abbildung 8: Vergleich der Ergebnisse der Wach- und Schlafbedingung: Prä-Intervention: Darstellung der Mittelwerte inklusive Standardabweichung der *Target-* und *Foil-Performance* und des *Bias-Scores* für die Schlaf- und Wachbedingung vor der jeweiligen Intervention.

4.2.2 Vergleich der Ergebnisse der Schlafbedingung: Prä- und Post-Intervention

Bei Betrachtung der deskriptiven Statistik (vgl. Abbildung 9) fällt auf, dass die *Target-* und *Foil-Performance-Scores* nach dem Kurzschlaf besser ausfielen. Außerdem kam es sowohl vor als auch nach der Schlafphase mit zunehmender Maskierung zu einer schwachen Reduktion der *Target-* und *Foil-Performance*. Der *Bias-Score* lag durchweg < 0 , sodass stets ein Hang zu *Pattern Separation* vorlag. Allerdings kam es post Kurzschlaf mit abnehmender *Image Completeness* überwiegend zu einer Reduktion des *Pattern Separation-Bias*. Mittels 2x5 ANOVAs (Prä-/Post-Schlafbedingung x *Image Completeness*) wurden die *Target-* und *Foil-Performance* und der *Bias-Score* hinsichtlich möglicher Interaktionen mit der *Image Completeness* untersucht. Für die *Targets* ergab sich ein höchstsignifikanter Interaktionseffekt ($F_{(1,997, 47,936)} = 5,59$, $p = 0,007$), für *Foils* ($F_{(1,837, 44,096)} = 1,704$, $p = 0,196$) und den *Bias-Score* ($F_{(1,566, 37,579)} = 1,917$, $p = 0,168$) dagegen nicht. Im Post-hoc-Vergleich zeigten sich nach der Schlafphase deutliche Leistungssteigerungen in den *Targets* bei einer *Completeness* von 35% ($p = 0,002$), 21% ($p = 0,011$), 12% ($p = 0,003$) und 5% ($p = 0,001$) und in den *Foils* bei einer *Completeness* von 35% ($p = 0,0004$), 21% ($p = 0,001$) und 12% ($p = 0,002$). Beim *Bias-Score* hingegen konnten post-hoc keine Unterschiede nachgewiesen werden. Somit lässt sich eindeutig sagen, dass es sowohl bei *Targets* als auch bei *Foils* zu einer signifikanten Verbesserung der Resultate nach Abhalten des Mittagsschlafes gekommen ist.

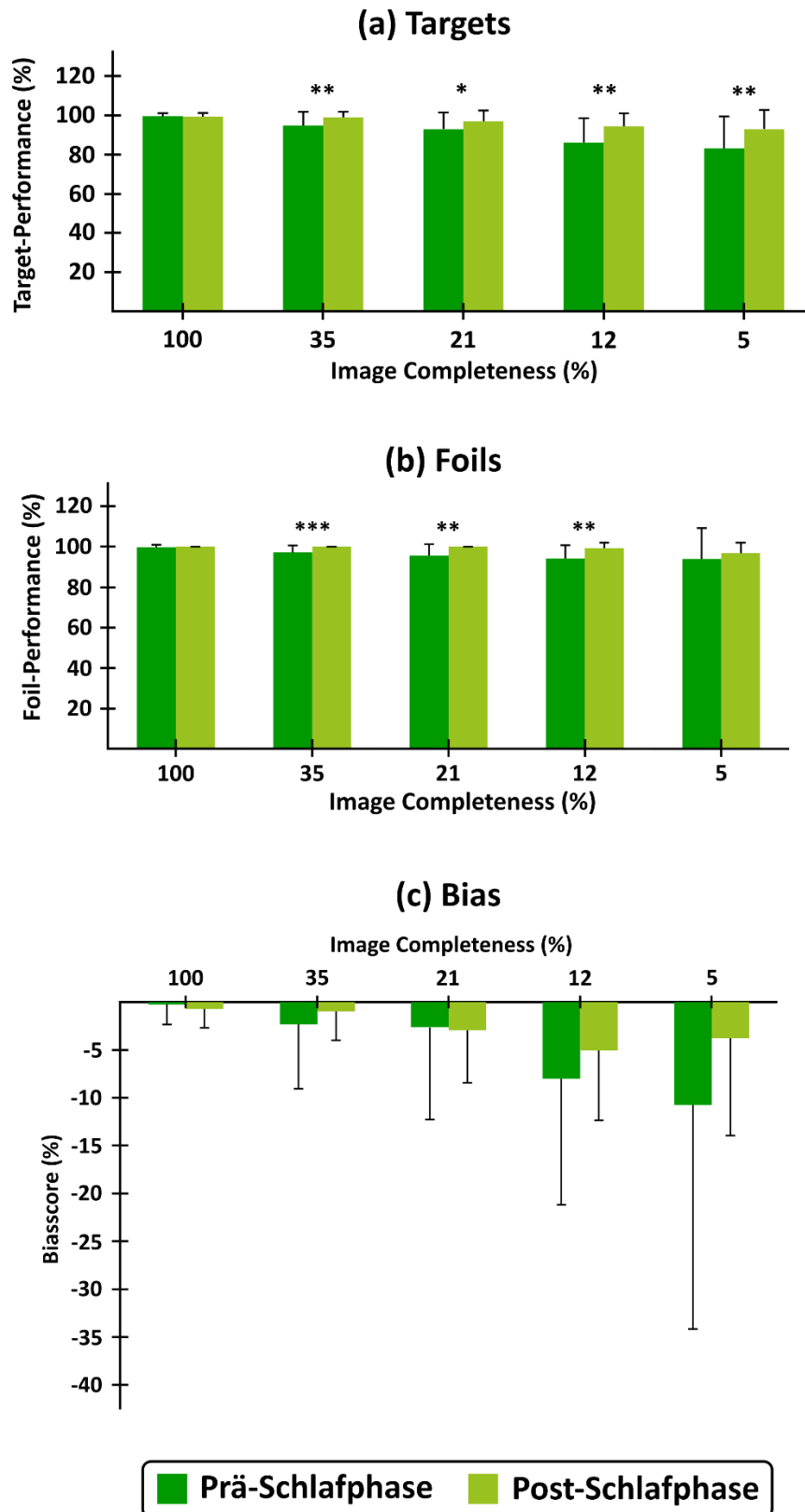


Abbildung 9: Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Schlafphase: Darstellung der Mittelwerte inklusive Standardabweichung der *Target*- und *Foil-Performance* und des *Bias-Scores* jeweils vor und nach der Schlafphase; Sternchen markieren signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen vor und nach der Schlafphase (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$).

4.2.3 Vergleich der Ergebnisse der Wachbedingung: Prä- und Post-Intervention

Die *Target-* und *Foil-Performance* zeigten sich nach der Wachphase - wie in der Schlafbedingung (vgl. 4.2.2) - überwiegend verbessert. Außerdem lag auch hier durchweg ein *Pattern Separation-Bias* vor (*Bias-Score* < 0), welcher sich nach der Wachphase mit zunehmender Maskierung - außer bei 5%-Completeness - reduzierte (vgl. Abbildung 10). Signifikante Unterschiede zwischen den Testergebnissen vor und nach der Wachzeit fanden sich in einer vergleichbaren ANOVA (s.o.) für die *Target-Performance* ($F_{(1,974, 47,377)} = 9,873$, $p = 0,0003$) und den *Bias-Score* ($F_{(2,120, 50,885)} = 4,724$, $p = 0,012$), für die *Foil-Performance* hingegen nicht ($F_{(1,261, 30,276)} = 0,802$, $p = 0,405$). Im Post-hoc-Test waren *Target-Performance-Scores* nach der Wachperiode bei einer *Image Completeness* von 35% ($p = 0,007$), 21% ($p = 0,007$) und 12% ($p = 0,0001$) erheblich besser. Für die *Foils* zeigte sich ebenfalls eine hochsignifikante Performancesteigerung nach der Wachphase bei einer *Completeness* von 35% ($p = 0,018$), 21% ($p = 0,001$) und 12% ($p = 0,0001$). Der *Bias-Score* bei 12%-Completeness deutete auf einen hochsignifikant stärkeren *Pattern Separation-Bias* vor der Wachphase hin ($p = 0,01$).

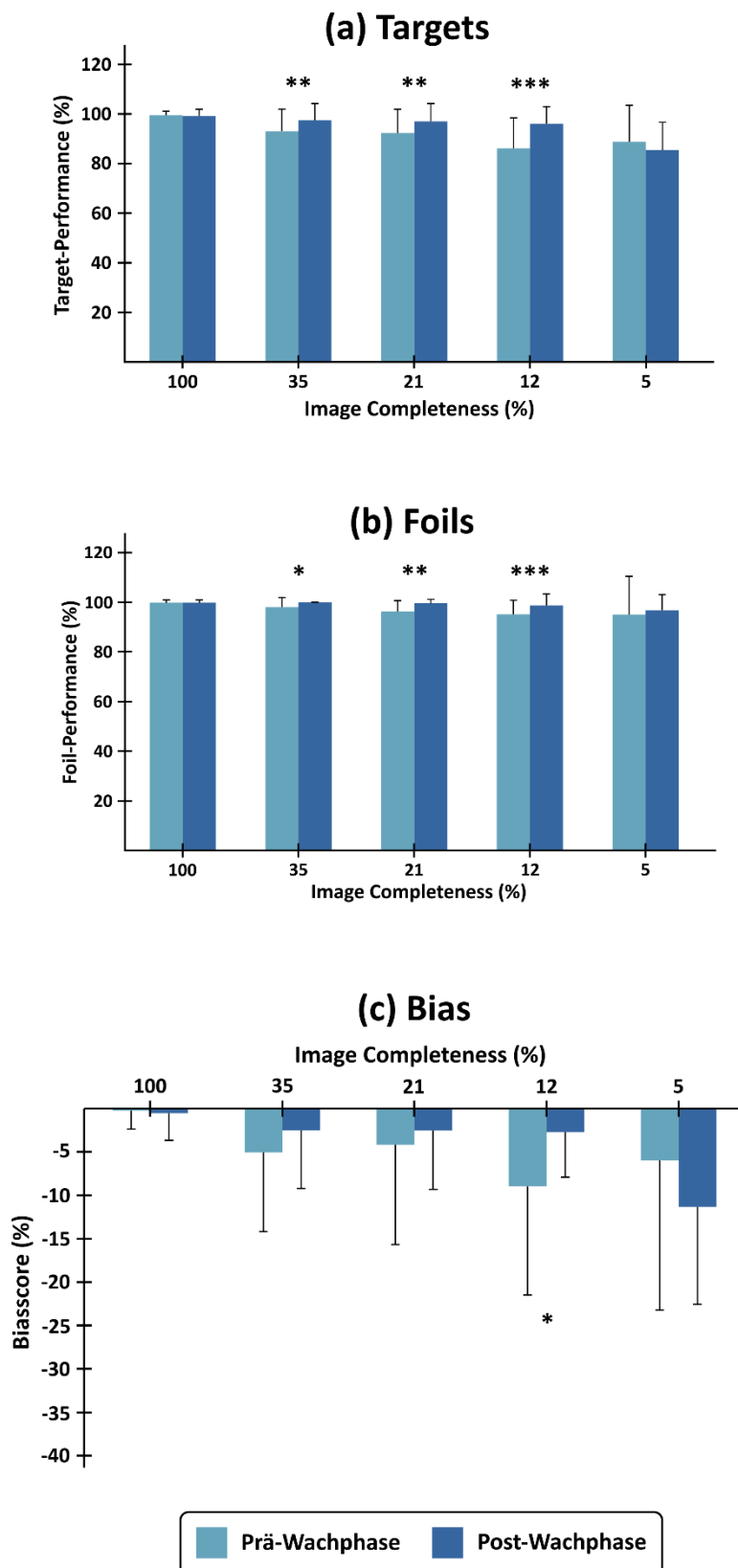


Abbildung 10: Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Wachphase: Darstellung der Mittelwerte inklusive Standardabweichung der *Target*- und *Foil-Performance* und des *Bias-Scores* jeweils vor und nach der Wachphase; Sternchen markieren signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen vor und nach der Wachphase (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$).

4.2.4 Vergleich von Schlaf- und Wachbedingung

Um die Schlaf- und Wachbedingung nicht nur isoliert betrachten zu können, sondern Unterschiede zwischen den Testkonditionen einfacher darstellbar zu machen, wurden innerhalb jeder Bedingung für jede *Image Completeness* die Mittelwerte der Post-Interventionsergebnisse von den Mittelwerten der Prä-Interventionsergebnisse subtrahiert (sog. *Prä-/Post-Differenz* = *Prä-Intervention* – *Post-Intervention*). Auf diese Weise werden innerhalb der jeweiligen Bedingung etwaige Veränderungen der *Target-/Foil-Performance-Scores* und des *Bias-Scores* nach der Intervention leichter erkennbar. Aufgrund dieser Rechnung sind zwei wichtige Hinweise für das Verständnis zu beachten: Erstens gilt für die *Prä-/Post-Differenz* der *Target-* und *Foil-Performance-Scores*, dass eine Verbesserung der Performance Post-Intervention umso deutlicher ausfällt, je negativer der Wert ist. Zweitens gilt, dass - in einer Umkehrung der in 3.2.1 geschilderten Interpretation des *Bias-Scores* - Werte < 0 der *Prä-/Post-Differenz* des *Bias-Scores* für die relative Reduktion eines *Pattern Separation-Bias* bei gleichzeitiger Zunahme des *Pattern Completion-Bias* - und Werte > 0 für eine Steigerung eines *Pattern Separation-Bias* bei gleichzeitiger Minderung eines *Pattern Completion-Bias* sprechen. Lag beispielsweise vor der jeweiligen Intervention ein *Pattern Separation-Bias* vor, welcher nach der Schlaf- bzw. Wachphase abgeschwächt ist, so kam es zu einer relativen Abnahme des *Pattern Separation-Bias* bzw. zu einer relativen Zunahme des Hangs zu *Pattern Completion*, sodass die *Prä-/Post-Differenz* des *Bias-Scores* < 0 liegt.

In diesem direkten Vergleich zeigte die zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) (Schlaf- bzw. Wachbedingung \times *Image Completeness*), dass sich die *Prä-/Post-Differenz* des *Target-Performance-Scores* ($F_{(2,187, 52,492)} = 8,579$, $p = 0,0004$) und des *Bias-Scores* ($F_{(1,875, 44,994)} = 5,497$, $p = 0,008$) zwischen Wach- und Schlafbedingung über die unterschiedlichen Grade der *Completeness* deutlich unterscheiden. Bezüglich der *Prä-/Post-Differenz* des *Foil-Performance-Scores* konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden ($F_{(1,389, 33,327)} = 0,076$, $p = 0,861$). Im Post-hoc-Vergleich ergab sich für die Schlafbedingung bei 5%-*Completeness* eine klare Leistungssteigerung bezüglich der *Targets* ($p = 0,0002$). Folglich fiel es den Teilnehmenden nach dem Kurzschlaf deutlich leichter bekannte Stimuli wiederzuerkennen. Die Schlafbedingung zeigt demnach im direkten Vergleich zur Wachbedingung eine klare Verbesserung der *Pattern Completion* gemessen anhand der *Target-Performance* bei stark maskierten Reizen nach der jeweiligen Intervention (gepaarter t-Test: $p = 0,027$). Betrachtet man nun die *Prä-*

/Post-Differenz des Bias-Scores, so fällt bei 5%-Completeness ebenfalls auf, dass es in der Schlafbedingung zu einer Reduktion des vor dem Kurzschlaf bestehenden *Pattern Separation-Bias* gekommen ist ($p = 0,01$) (vgl. Abbildung 11).

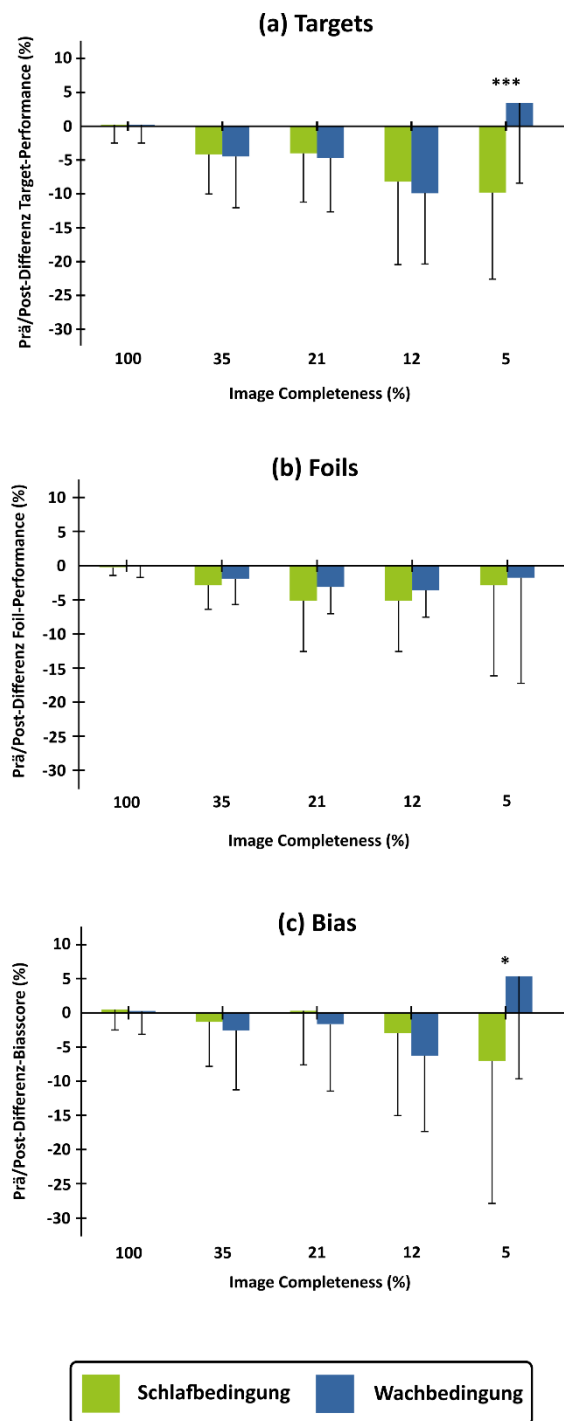


Abbildung 11: Direkter Vergleich der Schlaf- und Wachbedingung: Darstellung der Ergebnisse inklusive Standardabweichung der Prä-/Post-Differenz der *Target* - und *Foil-Performance* und des *Bias-Scores* in der Schlaf- und Wachbedingung; Sternchen markieren signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Wach- und Schlafbedingung (* = $p < 0,05$; *** = $p < 0,001$).

4.2.5 Ausschluss möglicher Einflussfaktoren

Um festzustellen, ob entweder das Geschlecht der Testpersonen oder die Reihenfolge, in der sie die Bedingungen bzw. die Testversionen durchliefen, Auswirkungen auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung und des MICs hatten, wurde ein *Mann-Whitney-U-Test* oder ein *t-Test* bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Hierbei konnte aber ausgeschlossen werden, dass diese drei Faktoren nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben.

4.3 Polysomnographie

4.3.1 Schlafarchitektur und Poweranalyse

Schlafstadien	Dauer (min) (n = 25) (Mittelwert ± Standardabweichung)
N1	5,76 ± 5,38
N2	45,68 ± 16,80
SWS	20,20 ± 15,48
REM	11,74 ± 12,24
Gesamtschlafzeit	86,22 ± 23,35
Wachzeit nach Schlafbeginn	2,84 ± 5,87

	Anteil an Gesamtschlafzeit (%) (n = 25)
N1	6,49 ± 4,68
N2	54,01 ± 15,50
SWS	23,48 ± 19,25
REM	13,24 ± 13,90
Wachzeit nach Schlafbeginn	2,78 ± 5,10

Tabelle 2: Schlafarchitektur: Mittelwerte ± Standardabweichung der Dauer bzw. des prozentualen Anteils der unterschiedlichen Schlafphasen; REM = *Rapid-Eye-Movement-Schlaf*; SWS = *Slow Wave Sleep* (Tiefschlaf); N1 bzw. 2 = Schlafstadium 1 bzw. 2.

Die Dauer der verschiedenen Schlafstadien und deren prozentualer Anteil an der Gesamtschlafzeit sind in Tabelle 2 aufgeführt und bezeugen einen normalen Schlaf. Erwartungsgemäß verbrachten die Testpersonen den Großteil der Schlafzeit in Stadium 2 und nur wenig Zeit in

Stadium 1, da dieses eher ein Übergangsstadium darstellt. Der relativ hohe Anteil an REM-Schlaf ist aufgrund der verhältnismäßig langen Gesamtschlafzeit nicht überraschend.

Frequenzband	Power Density ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) (n = 25)
	Mittelwerte \pm Standardabweichung
β (13-30 Hz)	0,51 \pm 0,18
α (8-13 Hz)	5,15 \pm 2,26
θ (4-7 Hz)	11,94 \pm 3,15
δ (0,5-4 Hz)	80,67 \pm 34,63
langsame Spindeln (\approx 12 Hz)	4,34 \pm 1,81
schnelle Spindeln (\approx 14 Hz)	4,31 \pm 1,75
Spindeln gesamt (12-14 Hz)	4,33 \pm 1,55
langsame Oszillationen (SO; $<$ 1 Hz)	342,5 \pm 224,44
Slow Wave Activity (0,5-4 Hz)	118,29 \pm 59,82

Tabelle 3: Poweranalyse: Mittelwerte \pm Standardabweichung der mittleren Power Density der unterschiedlichen Frequenzbänder.

Die Ergebnisse der Poweranalyse können Tabelle 3 entnommen werden. Hierfür wurde die Hirnaktivität - gemessen in den Elektroden C3 und C4 - für jeden Teilnehmenden gemittelt und anschließend für jedes Frequenzband der Mittelwert \pm Standardabweichung für das Testpersonenkollektiv als Ganzes errechnet.

Korreliert man für alle Grade der *Image Completeness* die Ergebnisse der Poweranalyse oder der Schlafarchitektur mit der *Prä-/Post-Differenz* des *Target-Performance-Scores* oder des *Bias-Scores* finden sich keine signifikanten Zusammenhänge (p-Wert durchweg $>$ 0,05). Somit ist nicht davon auszugehen, dass bestimmte Frequenzbänder oder Schlafstadien die *Target-Performance* oder *Pattern Completion* bzw. *Pattern Separation* nennenswert beeinflussen.

4.3.2 Spindeln und langsame Oszillationen

Mittelwerte \pm Standardabweichung (n = 25)				
Wellenform	Anzahl (gesamt)	Dichte (/30s)	Dauer (s)	Amplitude (μ V)
Spindeln (gesamt)	280,56 \pm 85,7	2,33 \pm 0,38	0,85 \pm 0,06	30,66 \pm 6,66
Spindeln (in Stadium 2)	188 \pm 73,76	2,28 \pm 0,45	0,88 \pm 0,06	31,72 \pm 6,78
langsame Oszillationen	269,16 \pm 147,12	2,15 \pm 0,93	1,22 \pm 0,04	122,64 \pm 28,48

Tabelle 4: Anzahl, Dichte, Dauer und Amplitude von Spindeln und langsamen Oszillationen.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Mittelwerte der Spindeln und langsamen Oszillationen wurden auf dieselbe Art und Weise gewonnen wie die Ergebnisse der Poweranalyse (vgl. 4.3.1).

Um den Einfluss, den Spindeln und langsame Oszillationen auf die hippocampalen Funktionen ausüben, darstellbar zu machen, wurden *Pearson*- oder *Spearman*-Korrelationen der Spindeln bzw. langsamen Oszillationen mit der o.g. *Prä-/Post-Differenz des Target-Performance-Scores* bzw. des *Bias-Scores* kalkuliert. Der α -Fehler wurde mittels der *Holm-Bonferroni*-Korrektur mit vier Vergleichen angepasst.

So korreliert die *Prä-/Post-Differenz des Bias-Scores* bei 35%-*Completeness* zum einen mit der Gesamtspindeldichte/30s [$p = 0,538$; $p = 0,024$], zum anderen mit der Spindeldichte/30s in N2 [$p = 0,556$; $p = 0,016$]. Ferner fanden sich bei 21%-*Completeness* Korrelationen sowohl mit der mittleren Gesamtspindelanzahl [$r = 0,56$; $p = 0,012$] und Gesamtspindeldichte/30s [$r = 0,659$; $p = 0,0012$] als auch mit der in N2 gemessenen Spindelzahl [$r = 0,537$; $p = 0,018$] und Spindeldichte/30s [$r = 0,648$; $p = 0,002$]. Es besteht somit bei 35% und 21% Maskierung ein moderater linearer Zusammenhang der o.g. Spindelparameter mit der *Prä-/Post-Differenz des Bias-Scores*.

Bei Betrachtung der *Prä-/Post-Differenz der Target-Performance* in der Schlafbedingung offenbarten sich bei 21%-*Completeness* signifikante Zusammenhänge mit der Gesamtspindelzahl [$p = 0,479$; $p = 0,045$] und -dichte/30s [$p = 0,594$; $p = 0,008$], der mittleren SO-Dauer [$p =$

-0,506; $p = 0,04$] und der Spindelzahl [$\rho = 0,478$; $p = 0,048$] und -dichte/30s in N2 [$\rho = 0,63$; $p = 0,004$].

5 Diskussion

Ziel dieser Dissertation war es, die in einer Vorgängerstudie (Hanert et al., 2017) angedeutete Beeinflussung von *Pattern Completion* durch Schlaf nachzuweisen. Es zeigt sich eindeutig, dass es in der Schlafbedingung bei stark maskierten Reizen (5%) sowohl zu einer gesteigerten *Pattern Completion*-Leistung in Folge einer verbesserten *Target-Performance* als auch zu einer signifikanten Reduktion des vorher bestehenden *Pattern Separation*-Bias gekommen ist. Weiter sollte untersucht werden, welche mit aktiver Systemkonsolidierung assoziierte Muster neuronaler Aktivität (Spindeln, SOs) mit der *Pattern Completion*-Leistung korrelieren. Bei schwach (35%) und moderat (21%) maskierten Reizen demonstrieren positive Korrelationen, dass die Zunahme eines bestehenden *Pattern Separation*-Bias umso deutlicher ausfiel, je stärker die mittlere Gesamtspindelzahl und -dichte sowie die mittlere Spindelzahl und -dichte gemessen im Schlafstadium 2 stiegen. Außerdem ist auffallend, dass bei 21%-*Image Completeness* eine Zunahme der o.g. Spindelparameter mit einer Verschlechterung der *Pattern Completion*-Fähigkeit gemessen anhand der *Target-Performance* (Vieweg et al., 2019) assoziiert ist, wohingegen eine Verlängerung der mittleren SO-Dauer mit einer Verbesserung derselben einhergeht.

5.1 Erörterung der Ergebnisse

Zunächst fällt auf, dass es bei isolierter Betrachtung der Schlaf- und Wachbedingung in beiden Bedingungen in mehreren Graden der *Image Completeness* zu einer Steigerung der *Target*- und *Foil-Performance* nach der jeweiligen Intervention gekommen ist. Somit verbesserte sich gemessen an der *Target-Performance* nach beiden Interventionen die *Pattern Completion*-Fähigkeit. Insgesamt zeigen die Leistungszuwächse - v.a. der *Target-Performance* - nach der Schlaf- bzw. Wachphase, dass während der Intervention Konsolidierungsprozesse auftreten. Das verbesserte Erkennen der *Foils* dürfte sich v.a. mit dem Studiendesign erklären lassen (s.u.). Der *Bias-Score* zeigte in beiden Bedingungen überwiegend keine nennenswerten Veränderungen. Lediglich in der Wachbedingung kam es bei 12%-Maskierung zu einer Senkung der Tendenz zu *Pattern Separation* nach der Wachphase. Da allerdings im direkten Vergleich zwischen Schlaf- und Wachbedingung bei 12%-*Completeness* keine signifikanten Unterschiede in der *Prä-/Post-Differenz* des *Bias-Scores* nachzuweisen sind, dürfte dieses Ergebnis nicht

aussagekräftig sein. Vergleicht man nämlich Schlaf- und Wachbedingung direkt, so zeigen sich signifikante Unterschiede erst bei 5%-*Image Completeness*.

Die im direkten Vergleich zur Wachbedingung beobachtete Steigerung der *Target-Performance* nach der Schlafphase bei 5%-*Image Completeness* spricht dafür, dass es im Schlaf zu einer Konsolidierung der *Target*-Reize gekommen ist, was deren späteren Abruf erleichtert und somit die *Target-Performance* verbessert hat. Laut Vieweg et al. (2019) fungiert diese als Maß für die individuelle *Pattern Completion*-Fähigkeit des Testsubjektes, sodass die Verbesserung der *Target-Performance* auch mit der im direkten Vergleich in der Schlafbedingung gemessenen Zunahme der *Pattern Completion*-Leistung in Einklang steht. Da für die Reduktion eines *Pattern Separation-Bias* bzw. für die Zunahme eines *Pattern Completion-Bias* (vgl. $\text{Bias} = \text{Target-Performance} - \text{Foil-Performance}$) eine bessere Identifikation der *Targets* notwendig ist, lässt sich die Senkung des *Pattern Separation-Bias* durch die gesteigerte *Target-Performance* und die hiermit assoziierte Verbesserung der *Pattern Completion*-Leistung erklären. In der Zusammenschau stimmt die beschriebene Abnahme des *Pattern Separation-Bias* bei 5%-*Image Completeness* mit der Annahme überein, dass Schlaf eine konsolidierende Wirkung auf Gelerntes ausübt. Eine Aussage darüber, welche Eigenschaft bzw. Dimension des Schlafes (z.B. bestimmte Schlafstadien, EEG-Rhythmen) für die beobachtete Verbesserung der *Pattern Completion*-Fähigkeit und die assoziierte Reduktion des *Pattern Separation-Bias* bei stark maskierten Reizen (5%) verantwortlich ist, ist aber nicht möglich. Gemäß der *Dual Process Hypothesis* (Maquet, 2001) fördert REM-Schlaf insbesondere die Speicherung nicht-deklarativer Inhalte (Plihal and Born, 1999, 1997; Verleger et al., 2008; Wagner et al., 2003, 2001), während die Konsolidierung hippocampusabhängiger, deklarativer Inhalte v.a. von SWS vermittelt wird (Drosopoulos et al., 2005; Fowler et al., 1973; Plihal and Born, 1999, 1997; Yaroush et al., 1971). Folglich wäre anzunehmen, dass sich klare Korrelationen zwischen der *Prä-/Post-Differenz* der *Target-Performance* bzw. des *Bias-Scores* der Schlafbedingung und der Länge bzw. dem prozentualen Anteil an SWS finden würden. Solche Korrelationen sind allerdings nicht nachweisbar, sodass es der vorgelegten Studie nicht möglich ist, einen Zusammenhang von SWS mit der beschriebenen Steigerung der *Pattern Completion*-Fähigkeit oder der Reduktion des *Pattern Separation-Bias* darzustellen. Da es sich bei *Pattern Completion* und *Separation* um hippocampusabhängige Gedächtnisfunktionen handelt, bestand die Annahme darin, dass deren Funktion insbesondere während des SWS durch die Interaktion von SOs, Spindeln und

SWRs in der aktiven Systemkonsolidierung modulierbar ist. Allerdings konnte bei stark maskierten Reizen (5%) keine Verbindung zwischen der *Prä-/Post-Differenz* der *Target-Performance* bzw. des *Bias-Scores* und den Spindel- oder SO-Parametern hergestellt werden, sodass diese Studie keine verlässliche Aussage zu möglichen Zusammenhängen von *Pattern Completion* und aktiver Systemkonsolidierung zulässt. Die verfügbare Forschungsliteratur allerdings beschreibt einen klaren Zusammenhang zwischen dem koordinierten Zusammenspiel v.a. von Spindeln und SOs in der aktiven Systemkonsolidierung und einer verbesserten Konsolidierung hippocampusabhängiger Gedächtnisinhalte (Latchoumane et al., 2017; Maingret et al., 2016; Muehlroth et al., 2019; Niknazar et al., 2015). Daher erscheint es - auch wenn in dieser Studie ein klarer Beweis ausgeblieben ist - dennoch wahrscheinlich, dass *Pattern Completion* von aktiver Systemkonsolidierung beeinflusst wird. Bemerkenswerterweise signalisiert bei 21%-*Completeness* eine signifikante, negative Korrelation zwischen der mittleren SO-Dauer und der *Prä-/Post-Differenz* der *Target-Performance*, dass eine Verlängerung der SOs mit einem verbesserten Erkennen der *Target-Reize* bzw. mit einer verbesserten *Pattern Completion*-Fähigkeit nach der Schlafphase in Zusammenhang steht. Da SOs mit schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte in Zusammenhang gebracht werden (Marshall et al., 2006, 2004), erscheint der Kurzschlaf mittels der SOs die Konsolidierung der *Targets* voranzutreiben und somit Einfluss auf die *Pattern Completion*-Fähigkeit zu nehmen.

In summa scheinen die beschriebenen Resultate die Beobachtungen der o.g. Vorgängerstudie (Hanert et al., 2017) zu bestätigen und zu ergänzen. Hierbei war mittels der *Mnemonic Similarity Task* (MST) (Kirwan und Stark, 2007) gezeigt worden, dass eine Schlafperiode *Pattern Separation* je nach Ähnlichkeit zweier Stimuli entweder begünstigt oder schwächt: Waren zwei Reize sehr unähnlich, verstärkte eine Schlafintervention die gemessene *Pattern Separation*, waren die Reize dagegen ähnlich, sank die *Pattern Separation*-Leistung nach der Schlafphase. Die Autoren interpretierten diese Reduktion der *Pattern Separation* als relative Steigerung der *Pattern Completion* und kamen somit zu dem Schluss, dass Schlaf *Pattern Separation* und *Pattern Completion* in Abhängigkeit von der Ähnlichkeit zweier Stimuli moduliert. Demnach kommt Schlaf eine doppelte Rolle zu. Hanert et al. (2017) konnten somit eine Beeinflussung von *Pattern Completion* durch Schlaf lediglich indirekt demonstrieren. Der vorgelegten Studie wiederum gelang nun aber mittels der auf *Pattern Completion* spezialisierten MIC (Liu et al., 2016) der direkte Nachweis einer schlafabhängigen Reduktion eines bestehenden

Pattern Separation-Bias durch eine Steigerung der *Pattern Completion*-Leistung. Geht man allerdings von der Hypothese von Hanert et al. (2017) (d.i. Schlaf begünstigt bei ähnlichen Reizen *Pattern Completion*) aus, erscheint es bemerkenswert, dass die Zunahme der *Pattern Completion*-Leistung erst bei 5%-*Image Completeness* beginnt, da hier die Entfremdung gegenüber dem Original am stärksten ist. Eher wäre anzunehmen, dass sich eine schlafabhängige Reduktion der *Pattern Separation* bzw. Steigerung der *Pattern Completion* bei hohen Graden der *Image Completeness* manifestieren würde bzw. umgekehrt eine Steigerung der *Pattern Separation* bzw. Abnahme der *Pattern Completion* bei niedrigen Graden der *Image Completeness* anzutreffen wäre. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass das Anforderungsprofil der Aufgabe bis einschließlich 12%-*Image Completeness* für die Teilnehmenden etwas zu niedrig war bzw. die Teilnehmenden zu leistungsstark waren, sodass der Test die Leistungsunterschiede am oberen Rand nicht mehr adäquat messen konnte (sog. Deckeneffekt). Hierfür spricht, dass sich die Ergebnisse von Schlaf- und Wachbedingung durchweg sehr ähneln und sich signifikante Unterschiede erst bei 5%-*Completeness* finden. Dementsprechend wäre anzunehmen, dass sich die postulierte Förderung der *Pattern Separation* durch Schlaf erst bei noch niedrigeren Graden der Maskierung (z.B. 1-2% *Image Completeness*) zeigen würde. In ähnlichen künftigen Studien wäre es somit ratsam, ein solches Level an *Image Completeness* zur Untersuchung dieser Annahme zu nutzen. Hier gilt es allerdings anzumerken, dass es wahrscheinlich nicht möglich ist, die fünf Ähnlichkeitsstufen im MST mit den fünf Graden der *Image Completeness* in der MIC unmittelbar gleichzusetzen (s.u.).

Insgesamt stimmt die in Hanert et al. (2017) und in der vorgelegten Studie postulierte doppelte Wirkung von Schlaf auf *Pattern Separation* und *Pattern Completion* in Abhängigkeit von der Stimulusähnlichkeit auch mit Computermodellen und empirischen Studien überein, wonach sich *Pattern Separation* und *Pattern Completion* in CA3 gegenüberstehen und CA3 je nach Ähnlichkeit bzw. Verschiedenheit eines beliebigen Reizes zwischen *Pattern Separation*- und *Pattern Completion*-Prozessen wechselt. Unterscheidet sich also ein neuer Stimulus deutlich von einer bekannten Gedächtnisspur, vollzieht CA3 *Pattern Separation*. Ist der Stimulus dagegen ähnlich, führt CA3 *Pattern Completion*-Prozesse aus (Guzowski et al., 2004; Knierim und Neunuebel, 2016; Lee et al., 2004; Leutgeb et al., 2004; Vazdarjanova und Guzowski, 2004).

Von großem Interesse sind außerdem die oben beschriebenen signifikanten, positiven Korrelationen der *Prä-/Post-Differenz* des *Bias-Scores* und der Spindelparameter (mittlere Gesamtspindelzahl und -dichte/30s, mittlere Spindelzahl und -dichte/30s in N2) bei einer *Image Completeness* von 35% und 21%. Folglich gilt, dass der bestehende *Pattern Separation-Bias* nach dem Kurzschlaf umso größer wird, je mehr die Spindelparameter ansteigen. Diese Ergebnisse stimmen mit der Vorgängerstudie (Hanert et al., 2017) überein, da auch hier die Spindeldichte mit der *Pattern Separation*-Leistung korrelierte. Betrachtet man die beiden Studien von Vieweg et al. (2019, 2015), fällt auf, dass - wie in der einschlägigen Literatur postuliert (s.u.) - ältere Testpersonen eine stärkere Tendenz in Richtung *Pattern Completion* zeigten, während sich bei jüngeren Teilnehmenden überwiegend eine Neigung in Richtung *Pattern Separation* manifestierte. Auch in der vorgelegten Studie wies die junge Kohorte durchweg einen *Pattern Separation-Bias* auf. Interessanterweise kommt eine neuere umfassende Studie, welche die Wandlung der Spindelaktivität über die Lebenszeit hinweg betrachtet, zu dem Ergebnis, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Reduktion der Spindeldichte, -amplitude und -dauer kommt (Purcell et al., 2017). Angesichts der in dieser Studie und in Hanert et al. (2017) an jungen Menschen beobachteten Beeinflussung der *Pattern Separation* durch Spindelparameter stellt sich die Frage, ob die altersbedingte Verschlechterung der *Pattern Separation* und die simultane Zunahme des *Pattern Completion-Bias* zumindest teilweise von den physiologischen Veränderungen der Spindelaktivität im Laufe des Lebens bedingt werden. Passend zum o.g. Zusammenhang der Spindelparameter und der *Prä-/Post-Differenz* des *Bias-Scores* korrelieren bei 21%-*Completeness* ebenfalls die *Prä-/Post-Differenz* der *Target-Performance* und die Spindelparameter. Folglich gilt: Je höher die Spindelparameter ansteigen, umso schlechter fällt die *Target-Performance* bzw. die *Pattern Completion*-Fähigkeit nach der Schlafintervention aus. Dieser Befund ergänzt den o.g. Einfluss der Spindelparameter auf den *Pattern Separation-Bias*, da für eine Zunahme desselben eine Verschlechterung der *Target-Performance* notwendig ist.

Dass die Spindelparameter, wie es die bisherigen Forschungsergebnisse nahelegen, mit Steigerungen der deklarativen Gedächtnisleistung assoziiert sind (Gais et al., 2002; Holz et al., 2012; Mednick et al., 2013; Mölle et al., 2009; Niknazar et al., 2015; Schabus et al., 2008, 2004; Schmidt, 2006), konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich stattdessen, dass eine Steigerung der Spindelparameter mit einer Verschlechterung der *Target-*

Performance bzw. der Konsolidierung in Verbindung stehen. Dies ist umso bemerkenswerter, als die SO-Dauer mit einer Verbesserung derselben in Zusammenhang steht. Folglich verhalten sich SO und Spindeln bezüglich der *Target-Performance* und somit auch der Konsolidierung entgegengesetzt. Dies steht allerdings im Widerspruch zu den Annahmen des aktiven Systemkonsolidierungsmodells, da laut des Modells Spindeln und SOs in einem synergistischen Verhältnis stehen (Diekelmann und Born, 2010; Inostroza und Born, 2013). Die neokortikale SO garantiert die synchronisierte Bildung hippocampaler SWRs, welche die Reaktivierung einer Gedächtnisspur markieren, und thalamokortikaler Spindeln (Clemens et al., 2007; Mölle et al., 2009, 2002), sodass sich diese zu *spindle-ripple-events* kombinieren können (Clemens et al., 2011; Siapas und Wilson, 1998; Staresina et al., 2015). Dank der exakten zeitlichen Abstimmung erreicht die reaktivierte Information den kortikalen Langzeitspeicher während der SO-*Up-Phase* - einem Zustand hoher Erregbarkeit -, sodass der Inhalt möglichst effizient gespeichert werden kann (Mölle et al., 2009; Siapas und Wilson, 1998).

Des Weiteren ist auffällig, dass die Teilnehmenden in beiden Testbedingungen durchweg eine Tendenz hin zu *Pattern Separation* zeigten, d.h. der *Bias-Score* lag durchweg < 0 . Dies ist insofern überraschend, als man im Idealfall davon ausgehen würde, dass sich *Pattern Separation* und *Pattern Completion* die Waage halten, sodass der *Bias-Score* genau bei null läge. Eine mögliche Erklärung ist, dass es deutlich einfacher sein dürfte, einen fremden Reiz als unbekannt zu erkennen, als gezielt eine bestimmte Gedächtnisspur zu reaktivieren. Diesbezüglich gilt es zu bedenken, dass die Teilnehmenden die *Targets* nicht nur wiedererkennen, sondern obendrein korrekt benennen mussten, während sie bei den *Foils* lediglich angeben mussten, das gezeigte Bild nicht gelernt zu haben. Eine weitere Erklärung des *Pattern Separation-Bias* ist eine methodologische. Wie die Ersteller der MIC selbst erklären, erfordert diese keine starke *Pattern Separation* (Vieweg et al., 2015). Dagegen dient die MST - d.h. ein auf *Pattern Separation* spezialisiertes Testverfahren - der möglichst differenzierten bzw. genauen Erfassung der *Pattern Separation*. Daher sind hier die Unterschiede zwischen *Targets* und *Lures* nur sehr diskret (z.B. Farbänderungen, Rotationen des Bildes, Entfernung einzelner Bildteile). Bei der MIC dagegen sind *Targets* und *Foils* sehr unterschiedlich, sodass das Erkennen der *Foils* in der MIC - verglichen mit dem Erkennen der *Lures* in der MST - deutlich einfacher sein dürfte. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen wider: die *Foil-Performance* fällt besser als die

Target-Performance aus, sodass sich ein dauerhafter *Pattern Separation-Bias* ergibt (vgl. $Bias = Target-Performance - Foil-Performance$).

5.2 Limitationen

Eine dem Studiendesign geschuldete Limitation dieser Dissertation liegt darin, dass die Teilnehmenden Teil 3 der MIC sowohl vor als auch nach der jeweiligen Intervention durchliefen. Dies war notwendig, um Unterschiede in der Gedächtnisfunktion vor und nach der Schlaf- bzw. Wachzeit zu erfassen. Dies hatte allerdings zur Folge, dass den Testpersonen vor der jeweiligen Intervention der gesamte Bilderpool (d.h. alle *Targets* und *Foils* in allen 5 Maskierungsgraden) vorgeführt wurde. Daher könnte davon ausgegangen werden, dass es während der Wach- bzw. Schlafphase nicht nur zu einer Konsolidierung der *Targets* in 100%-*Image Completeness* - wie sie in Teil 1 und 2 der MIC gezeigt werden -, sondern in gewissem Maße auch zur Konsolidierung aller anderen Stimuli kam. Hierfür spricht auch, dass sowohl in der Wach- als auch in der Schlafbedingung teils signifikante Steigerungen der *Target*- und insbesondere der *Foil-Performance* in mehreren Graden der *Image Completeness* nach der jeweiligen Intervention zu verzeichnen waren. Es erscheint dennoch unwahrscheinlich, dass alle Stimuli in gleichem Umfang von der sich anschließenden Wach- bzw. Schlafphase profitierten. Denn zum einen bekommen die Teilnehmenden jeden Stimulus in Teil 3 der MIC max. 8 Sekunden zu Gesicht (4x2 Sekunden pro Stimulus), ohne dass ihnen der Stimulusname mitgeteilt worden wäre. Zum anderen werden die *Target*-Stimuli in Teil 1 und 2 so lange geprüft, bis sie zuverlässig erkannt und vor allem auch benannt werden können. Somit dürfte die Stärke des *Encodings* für die *Targets* deutlich über dessen Stärke für alle anderen Stimuli liegen. Ferner prägt sich die Testperson die *Targets* in einem expliziten Lernvorgang ein, da sie in Teil 1 ausdrücklich gebeten wird, sich die *Targets* und deren Bezeichnung bestmöglich zu merken. Da explizit encodierte Informationen - laut der aktuellen Studienlage (Diekelmann und Born, 2010; Robertson et al., 2004) - schlafabhängige Konsolidierungsprozesse besonders zu Gute kommen, dürften *Targets* verglichen mit den *Foils* bevorzugt gefestigt worden sein. Insgesamt erscheint es somit doch am wahrscheinlichsten, dass die *Targets* am stärksten von der jeweiligen Intervention profitiert haben. Um dennoch einer Konsolidierung der *Foils* in der jeweiligen Bedingung entgegenzuwirken und somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse Prä- und Post-Intervention zu optimieren, wäre eine Erweiterung des *Foil*-Bestandes sinnvoll.

Hierdurch könnten den Teilnehmenden Post-Intervention andere *Foils* gezeigt werden als Prä-Intervention und somit jeglicher Konsolidierung vorgebeugt werden.

Kritisch hinterfragt werden muss auch, inwieweit *Pattern Separation* und *Pattern Completion* anhand verhaltensbezogener Testmethoden wie der MIC oder MST messbar sind. *Pattern Separation* und *Pattern Completion* stellen Prozesse dar, die sich auf zellulärer Ebene innerhalb von Millisekunden abspielen, wohingegen die MIC und MST unter temporärem Aspekt zwangsläufig größere Antwortlatenzen aufweisen (Hunsaker und Kesner, 2013). Außerdem stellt die gemessene Antwort das Endresultat einer längeren, vorausgehenden Verarbeitungskette dar, da die Information nicht nur den DG oder CA3, sondern den gesamten *trisynaptic circuit* (vgl. 1.2.3.) und alle anderen relevanten Hirnbereiche durchläuft, ehe sie im MIC oder MST gemessen wird. Auch wenn dieser Einwand nicht gänzlich von der Hand zu weisen ist, dürfte eine Analyse von *Pattern Separation* und *Pattern Completion*-Prozessen dennoch mittels behavioraler Verfahren möglich sein. So beschreiben Baker et al. (2016) in dem o.g. Fallbericht einen Patienten mit bilateralen, ischämischen Schädigungen des DG und von Teilen des CA3. Sie konnten sowohl *Pattern Separation*-Defizite - gemessen mittels der MST - als auch eine erhöhte Neigung zu *Pattern Completion* in der MIC nachweisen. Die Tatsache, dass beide Testverfahren erfolgreich bei einem Patienten mit selektiven Läsionen in den verantwortlichen Bereichen angewandt wurde, spricht dafür, dass diese in der Lage sind, die zugrundeliegenden neurokognitiven Prozesse abzubilden. Des Weiteren wurde die MIC getreu den aktuellen Annahmen der Computermodele und anatomischen Befunde erstellt, um *Pattern Completion* möglichst differenziert und gezielt messbar zu machen. Liu et al. (2016) prüften die gängigsten Methoden, die zur Untersuchung von *Pattern Separation* und *Pattern Completion* zum Einsatz kommen, auf ihre Validität, d.h. daraufhin, wie gut die Methode das abbildet, was sie zu messen vorgibt. Sie definierten hierbei mehrere Kriterien, welche einen validen *Pattern Completion*-Test auszeichnen. Beispielsweise kann - wie Hunsaker und Kesner (2013) und Liu et al. (2016) betonen - eine gezielte Messung derselben nur mittels einer *Retrieval*-Aufgabe erfolgen, da *Pattern Completion* fast ausschließlich im Rahmen des Abrufs gelernter Information stattfindet. Des Weiteren müssen die verwendeten Hinweisreize - unterschieden werden unvollständige (sog. *partial cue*) und störungsbehaftete Reize (sog. *noisy cue*) (O'Reilly und McClelland, 1994) - möglichst frei von Interferenzen sein. Letztere tendieren dazu, *Pattern Separation*-Prozesse zu provozieren, sodass die Gefahr einer Kontamination mit *Pattern*

Separation droht (O'Reilly und McClelland, 1994). Dementsprechend erfordert eine effektive *Pattern Completion*-Aufgabe die Anwendung möglichst unvollständiger Hinweisreize. Außerdem ist es von Vorteil, mehrere Hinweisreize in unterschiedlichen Stufen - wie z.B. die fünf Grade der *Image Completeness* in der MIC - zu nutzen, um eine möglichst feine Analyse der *Pattern Completion*-Prozesse in mehreren Ebenen zu ermöglichen. Neben den o.g. Kriterien erfüllt die MIC noch zusätzliche Voraussetzungen, sodass Liu et al. (2016) insgesamt zu dem Schluss kommen, dass die MIC ein valides Testverfahren für *Pattern Completion* darstellt.

5.3 Ausblick

Mit dieser Studie konnte zum ersten Mal direkt eine schlafabhängige Verbesserung der hippocampalen *Pattern Completion* bei komplementärer Senkung eines bestehenden *Pattern Separation-Bias* nachgewiesen werden. Es stellt sich die Frage, inwieweit diese Befunde auf andere Alters- oder Bildungsgruppen, auf bestimmte Patientengruppen (v.a. neurologisch-psychiatrische Patienten) oder auf die Bevölkerung im Allgemeinen übertragbar sind. Denn erstens bestand das Patientenkollektiv dieser Studie fast ausschließlich aus Studenten (im Mittel $15,4 \pm 2,26$ Bildungsjahre), wobei der überwiegende Teil zudem in zugangsbeschränkten Studiengängen eingeschrieben war. Dementsprechend dürfte die intellektuelle Begabung der Probandinnen und Probanden über der Norm liegen. Zweitens handelte es sich um eine gesunde und - angesichts eines mittleren Alters von $23,2 \pm 2,99$ Jahre - um eine sehr junge Kohorte. Letzteres ist von besonderer Bedeutung, da sich in der Literatur bezüglich *Pattern Completion* klare Hinweise auf Unterschiede zwischen Jung und Alt finden. Sowohl theoretische Überlegungen (Wilson et al., 2006) als auch empirische Belege (Stark et al., 2010; Toner et al., 2009; Yassa et al., 2011, 2010) konstatieren mit zunehmendem Alter der Testpersonen eine Verschlechterung von *Pattern Separation*-Prozessen und eine simultan erhöhte Neigung hin zu *Pattern Completion*. Vieweg et al. (2019, 2015) beschreiben anhand der MIC ebenfalls einen *Pattern Completion-Bias* für Personen höheren Alters. Bemerkenswert ist dabei zudem, dass ältere Menschen häufiger dazu neigen, bei der Präsentation eines neuartigen Stimulus fälschlicherweise eine bestimmte alte Repräsentation zu reaktivieren. Paleja und Spaniol (2013) verglichen die räumliche *Pattern Completion*-Fähigkeit einer jüngeren und einer älteren Kohorte. Hierbei galt es - ähnlich dem von Gold und Kesner (2005) im Tierversuch angewandten Versuchsaufbau - in einem virtuellen Raum anhand einer variablen Zahl von Landmarken zu einem bestimmten Punkt zu navigieren. Die älteren Teilnehmer schnitten dabei schlechter ab, wobei

dieser Effekt umso deutlicher ausfiel, je weniger Landmarken zur Verfügung standen. Insgesamt spricht dies dafür, dass *Pattern Completion*-Prozesse mit zunehmendem Alter nicht nur vermehrt getriggert werden, sondern zudem fehlerbehafteter sind.

Fraglich ist allerdings, ob Schlaf den erhöhten *Pattern Completion-Bias* und die erhöhte Fehlerrate nennenswert beeinflussen kann. Durch altersbedingte degenerative Prozesse im Hippocampus kommt es u.a. zu einer Verminderung des Inputs aus dem EC zum DG (Smith et al., 2000) und zu einer allgemeinen Reduktion der DG-Funktion (Small et al., 2004, 2002), sodass dortige *Pattern Separation* defizitär wird. Als Folge werden weniger differenzierte bzw. hochauflösende Repräsentationen angelegt (Wilson et al., 2006). Ferner leitet der geschwächte Tractus perforans nur noch unzureichend Informationen an CA3 weiter (Smith et al., 2000), welches auch im Alter weiterhin eine hohe Aktivität aufweist, sodass selbst unzureichende oder mangelhafte Informationen *Pattern Completion* triggern können (Hasselmo et al., 1995; Wilson, 2005; Wilson et al., 2006). Summa summarum scheint der Hippocampus also mit ansteigendem Alter vor allem weniger differenzierte Gedächtnisspuren anzulegen und diese gleichzeitig - u.a. auch bei unpassenden Reizen - bereitwilliger zu reaktivieren. Daher bleibt es offen, welchen Einfluss schlafabhängige Konsolidierungsprozesse in einem derart vorgeschädigten System nehmen können, da die zu konsolidierende Gedächtnisspur zwangsläufig mit dem Originalreiz nicht in Gänze übereinstimmt. Eine in der Literatur beschriebene Konsequenz von Konsolidierungsprozessen ist allerdings, dass der Kern einer bestimmten Information extrahiert bzw. eine Information auf das Wesentliche heruntergebrochen wird (Diekelmann und Born, 2010; Rasch und Born, 2013). Angesichts der in dieser Studie nachgewiesenen Verbesserung der *Pattern Completion*-Fähigkeit nach einer Schlafphase ist es durchaus denkbar, dass eine schlafvermittelte Konsolidierung die „Auflösung“ oder „Schärfe“ einer neuronalen Repräsentation verbessert und somit das Risiko dafür senkt, dass ein neuer bzw. unbekannter Reiz, welcher gewisse Überlagerungen mit einer bestehenden kognitiven Repräsentation aufweist, diese fälschlicherweise reaktiviert. Möglich wäre demnach also, dass Schlaf die im Alter erhöhte Fehlerrate bei *Pattern Completion* senkt.

Des Weiteren wäre es notwendig zu erforschen, ob sich die in dieser Studie und in Hanert et al. (2017) nachgewiesenen Befunde und Messungen auch auf die klinische Population erweitern lassen. Auf der Basis verschiedener neurochemischer und histologischer Befunde suggeriert beispielsweise ein bekanntes Modell (Tamminga et al., 2010), dass es bei Schizophrenie

zu einer pathologischen Verschiebung des physiologischen Gleichgewichtes von *Pattern Separation* im DG und *Pattern Completion* in CA3 hin zu *Pattern Completion* kommt. Hierdurch soll die Entstehung falscher bzw. unlogischer Assoziationen oder Erinnerungen erleichtert und somit die Anfälligkeit für psychotische Episoden erhöht werden. In der Tat liefern die wenigen verfügbaren Studien Hinweise auf eine verschlechterte *Pattern Separation-Performance* bei Schizophreniepatienten (Das et al., 2014; Kraguljac et al., 2018; Martinelli und Shergill, 2015). Dem Autor ist allerdings keine Studie bekannt, welche *Pattern Completion* bei dieser Patientengruppe gezielt mittels einer hierauf spezialisierten Testmethode (z.B. MIC) untersucht hätte. Ausgehend von der in Hanert et al. (2017) und dieser Studie erfassten Beeinflussung von *Pattern Separation* und *Pattern Completion* bei gesunden Menschen wäre es allerdings von großem Interesse zu untersuchen, ob und wie sich beide Prozesse bei Schizophreniepatienten mittels einer Schlafintervention modulieren lassen.

6 Zusammenfassung

Neben vielen anderen Aufgaben obliegt es dem Hippocampus zum einen, neue Informationen möglichst differenziert abzuspeichern (*Pattern Separation*), und zum anderen, bei Kontakt mit einem Teil eines Gedächtnisinhalts diesen in Gänze gezielt abzurufen (*Pattern Completion*) (Hunsaker und Kesner, 2013). Die aktive Systemkonsolidierung treibt durch das Zusammenwirken von neokortikalen langsamen Oszillationen (SOs), thalamokortikalen Spindeln und hippocampalen *Sharp-Wave-Ripples* die Konsolidierung hippocampusabhängiger deklarativer Gedächtnisinhalte voran (Inostroza und Born, 2013). Ob und wie dieser Prozess hippocampale *Pattern Completion* während des Tiefschlafs beeinflusst, war bislang unerforscht.

Zu diesem Zweck wurden 25 gesunde Testpersonen (13 weiblich; $23,2 \pm 2,99$ Jahre) mit der auf *Pattern Completion* spezialisierten *Memory Image Completion Task* (MIC) untersucht. Hierbei prägten sich die Teilnehmenden in der Lernphase zunächst mehrere Bilder (sog. *Targets*) ein, die sie in der folgenden Testphase in einem Bildersatz wiedererkennen mussten, der sich aus den *Targets* und unbekannten Bildern (sog. *Foils*) zusammensetzte, die allesamt in fünf unterschiedlichen Graden der Vollständigkeit (100%-5%-*Image Completeness*) vorlagen. Alle Teilnehmenden bearbeiteten die MIC jeweils vor und nach einer 90-minütigen Schlaf- bzw. 120-minütigen Wachbedingung. Zwischen den Bedingungen vergingen im Mittel $39,72 \pm 24,76$ Tage. Der Schlaf wurde mittels einer Polysomnographie aufgezeichnet.

Im direkten Vergleich der Schlaf- und Wachbedingung fand sich bei stark maskierten Reizen (5%) nach der Schlafphase eine signifikante Verbesserung der *Pattern Completion*-Leistung ($p = 0,027$). Diese vermittelte im Gegenzug eine Senkung der vor der Schlafintervention bestehenden Tendenz zu *Pattern Separation* ($p = 0,01$). Passend hierzu korrelierte eine Steigerung der SO-Dauer mit einer verbesserten *Pattern Completion*-Fähigkeit, sodass diese Befunde insgesamt die Annahme stützen, dass Schlaf auf *Pattern Completion*-Prozesse einwirkt. Außerdem standen bei schwach und moderat maskierten Reizen (35% bzw. 21%) die Spindeldauer und -anzahl sowohl mit einer Zunahme des Hangs zu *Pattern Separation* als auch mit einem verschlechterten Erkennen der *Targets* nach der Schlafphase im Zusammenhang. Dies repliziert die Ergebnisse der Vorgängerstudie (Hanert et al., 2017), welche eine Stabilisierung der *Pattern Separation* mit der Spindeldichte in Zusammenhang stellte.

In Zusammenschau gelang es der vorgelegten Studie, sowohl die postulierte Modulation von *Pattern Completion* durch eine Schlafintervention nachzuweisen als auch eine in der Literatur beschriebene Verbindung von *Pattern Separation* und Spindelaktivität nachzubilden.

7 Literaturverzeichnis

- Abraham, W.C., Robins, A., 2005. Memory retention--the synaptic stability versus plasticity dilemma. *Trends Neurosci.* 28, 73–78.
- Amaral, D.G., Ishizuka, N., Claiborne, B., 1990. Neurons, numbers and the hippocampal network. *Prog. Brain Res.* 83, 1–11.
- Amaral, D.G., Scharfman, H.E., Lavenex, P., 2007. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog. Brain Res.* 163, 3–22.
- American Academy of Sleep Medicine (Ed.), 2007. Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen, 1. Aufl. ed. Steinkopff, Heidelberg, Neckar.
- Antretter, E., Dunkel, D., Haring, C., 2013. Wie zeitgemäß sind die in der deutschsprachigen Erwachsenenpsychiatrie verwendeten psychologischen Leistungstests? *Psychiat Prax* 40, 120–129.
- Arantius, G., 1587. *De humano foetu. Ejusdem anatomicorum observationum liber.* Venedig.
- Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., 1968. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. In: *Psychology of Learning and Motivation.* Elsevier, pp. 89–195.
- Backhaus, J., Junghanns, K., 2006. Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Med.* 7, 508–512.
- Baddeley, A.D., 1986. *Working memory, Oxford psychology series.* Clarendon Press ; Oxford University Press, Oxford [Oxfordshire] : New York.
- Baker, S., Vieweg, P., Gao, F., Gilboa, A., Wolbers, T., Black, S.E., Rosenbaum, R.S., 2016. The Human Dentate Gyrus Plays a Necessary Role in Discriminating New Memories. *Curr. Biol.* 26, 2629–2634.
- Bakker, A., Kirwan, C.B., Miller, M., Stark, C.E.L., 2008. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science* 319, 1640–1642.
- Barnes, C.A., McNaughton, B.L., Mizumori, S.J., Leonard, B.W., Lin, L.H., 1990. Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing. *Prog. Brain Res.* 83, 287–300.
- Battaglia, F.P., 2004. Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical “up-state” transitions. *Learning & Memory* 11, 697–704.
- Bergmann, T.O., Mölle, M., Diedrichs, J., Born, J., Siebner, H.R., 2012. Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *Neuroimage* 59, 2733–2742.
- Berron, D., Schütze, H., Maass, A., Cardenas-Blanco, A., Kuijf, H.J., Kumaran, D., Düzel, E., 2016. Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. *J. Neurosci.* 36, 7569–7579.
- Bi, G., Poo, M., 1998. Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type. *J. Neurosci.* 18, 10464–10472.
- Bliss, T.V., Lomo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)* 232, 331–356.
- Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L., 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31–39.
- Bloch, K.E., Schoch, O.D., Zhang, J.N., Russi, E.W., 1999. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 66, 440–447.

- Born, J., Gais, S., 2000. REM sleep deprivation: The wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behav Brain Sci* 23, 912–913.
- Bragin, A., Engel, J., Wilson, C.L., Fried, I., Buzsáki, G., 1999a. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus* 9, 137–142.
- Bragin, A., Engel, J., Wilson, C.L., Fried, I., Mathern, G.W., 1999b. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid--treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* 40, 127–137.
- Brodmann, K., 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig.
- Buzsáki, G., 1986. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res.* 398, 242–252.
- Buzsáki, G., 2006. *Rhythms of the brain*. Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Buzsaki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., Wise, K., 1992. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science* 256, 1025–1027.
- Calabrese, P., Markowitsch, H.J., 2003. Gedächtnis und Gehirn - Neurobiologische Korrelate von Gedächtnisstörungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71, 211–219.
- Caldwell, J.A., Caldwell, J.L., 1998. Comparison of the effects of zolpidem-induced prophylactic naps to placebo naps and forced rest periods in prolonged work schedules. *Sleep* 21, 79–90.
- Carskadon, M.A., Dement, W.C., 2011. Chapter 2 – Normal Human Sleep : An Overview. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Saunders, St. Louis , Mo, p. 21.
- Cellini, N., Mercurio, M., Vanzetti, V., Bergamo, D., Sarlo, M., 2020. Comparing the effect of daytime sleep and wakefulness on mnemonic discrimination. *Physiology & Behavior* 224, 113078.
- Clark, R.E., Squire, L.R., 2013. Similarity in form and function of the hippocampus in rodents, monkeys, and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110 Suppl 2, 10365–10370.
- Clemens, Z., Mölle, M., Eross, L., Barsi, P., Halász, P., Born, J., 2007. Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain* 130, 2868–2878.
- Clemens, Z., Mölle, M., Eross, L., Jakus, R., Rásonyi, G., Halász, P., Born, J., 2011. Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. *Eur. J. Neurosci.* 33, 511–520.
- Cowan, N., 2001. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci* 24, 87–114; discussion 114–185.
- Das, T., Ivleva, E.I., Wagner, A.D., Stark, C.E.L., Tamminga, C.A., 2014. Loss of pattern separation performance in schizophrenia suggests dentate gyrus dysfunction. *Schizophrenia Research* 159, 193–197.
- Davidson, P., Jönsson, P., Johansson, M., 2020. A daytime nap does not increase mnemonic discrimination ability. *J Sleep Res* e13128.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., 2003. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev* 7, 423–440.
- Diba, K., Buzsáki, G., 2007. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat Neurosci* 10, 1241–1242.
- Diekelmann, S., Born, J., 2010. The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 114–126.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., Born, J., 2009. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev* 13, 309–321.

- Dijk, D.-J., Brunner, D.P., Borbély, A.A., 1991. EEG power density during recovery sleep in the morning. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 78, 203–214.
- Dijk, D.J., Hayes, B., Czeisler, C.A., 1993. Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Res.* 626, 190–199.
- Dinges, D.F., Broughton, R.J. (Eds.), 1989. *Sleep and alertness: chronobiological, behavioral, and medical aspects of napping*. Raven Press, New York.
- Dinges, D.F., Orne, M.T., Whitehouse, W.G., Orne, E.C., 1987. Temporal placement of a nap for alertness: contributions of circadian phase and prior wakefulness. *Sleep* 10, 313–329.
- Doxey, C.R., Hodges, C.B., Bodily, T.A., Muncy, N.M., Kirwan, C.B., 2018. The effects of sleep on the neural correlates of pattern separation. *Hippocampus* 28, 108–120.
- Drosopoulos, S., Wagner, U., Born, J., 2005. Sleep enhances explicit recollection in recognition memory. *Learn. Mem.* 12, 44–51.
- Dudai, Y., 2004. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 55, 51–86.
- Dudai, Y., 2012. The restless engram: consolidations never end. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 227–247.
- Dudai, Y., Karni, A., Born, J., 2015. The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron* 88, 20–32.
- Dudek, S.M., Bear, M.F., 1992. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 4363–4367.
- Ebbinghaus, H., 1885. *Über das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*, 1. Auflage. ed. Duncker & Humblot, Leipzig.
- Ego-Stengel, V., Wilson, M.A., 2010. Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus* 20, 1–10.
- Eschenko, O., Ramadan, W., Molle, M., Born, J., Sara, S.J., 2008. Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learning & Memory* 15, 222–228.
- Ficca, G., Axelsson, J., Mollicone, D.J., Muto, V., Vitiello, M.V., 2010. Naps, cognition and performance. *Sleep Med Rev* 14, 249–258.
- Finch, D.M., Nowlin, N.L., Babb, T.L., 1983. Demonstration of axonal projections of neurons in the rat hippocampus and subiculum by intracellular injection of HRP. *Brain Res.* 271, 201–216.
- Fowler, M.J., Sullivan, M.J., Ekstrand, B.R., 1973. Sleep and Memory. *Science* 179, 302–304.
- Frankland, P.W., Bontempi, B., 2005. The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 119–130.
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T.T., Darsaud, A., Desseilles, M., Rauchs, G., Schabus, M., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Maquet, P., Peigneux, P., 2007. Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 18778–18783.
- Gais, S., Born, J., 2004. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn. Mem.* 11, 679–685.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., Born, J., 2002. Learning-Dependent Increases in Sleep Spindle Density. *J. Neurosci.* 22, 6830–6834.
- Gilbert, C.D., Li, W., Piech, V., 2009. Perceptual learning and adult cortical plasticity. *J. Physiol. (Lond.)* 587, 2743–2751.

- Gilbert, P.E., Kesner, R.P., Lee, I., 2001. Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus* 11, 626–636.
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S.I., Buzsáki, G., Zugaro, M.B., 2009. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci* 12, 1222–1223.
- Gold, A.E., Kesner, R.P., 2005. The role of the CA3 subregion of the dorsal hippocampus in spatial pattern completion in the rat. *Hippocampus* 15, 808–814.
- Goldschmied, J.R., Cheng, P., Kemp, K., Caccamo, L., Roberts, J., Deldin, P.J., 2015. Napping to modulate frustration and impulsivity: A pilot study. *Personality and Individual Differences* 86, 164–167.
- Graf, P., Schacter, D.L., 1985. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 11, 501–518.
- Grande, X., Berron, D., Horner, A.J., Bisby, J.A., Düzel, E., Burgess, N., 2019. Holistic Recollection via Pattern Completion Involves Hippocampal Subfield CA3. *J. Neurosci.* 39, 8100–8111.
- Guzowski, J.F., Knierim, J.J., Moser, E.I., 2004. Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron* 44, 581–584.
- Hanert, A., Rave, J., Granert, O., Ziegler, M., Pedersen, A., Born, J., Finke, C., Bartsch, T., 2019. Hippocampal Dentate Gyrus Atrophy Predicts Pattern Separation Impairment in Patients with LGI1 Encephalitis. *Neuroscience* 400, 120–131.
- Hanert, A., Weber, F.D., Pedersen, A., Born, J., Bartsch, T., 2017. Sleep in Humans Stabilizes Pattern Separation Performance. *J. Neurosci.* 37, 12238–12246.
- Hasselmo, M., Schnell, E., Barkai, E., 1995. Dynamics of learning and recall at excitatory recurrent synapses and cholinergic modulation in rat hippocampal region CA3. *J. Neurosci.* 15, 5249–5262.
- Hoang, L.T., Kesner, R.P., 2008. Dorsal hippocampus, CA3, and CA1 lesions disrupt temporal sequence completion. *Behav. Neurosci.* 122, 9–15.
- Holz, J., Piosczyk, H., Feige, B., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Riemann, D., Nissen, C., 2012. EEG sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation: EEG sigma and SWA and memory consolidation. *J Sleep Res* 21, 612–619.
- Homer, 2011. *Ilias*, 2. Auflage. ed. Fischer Taschenbuch Verlag, Frankfurt am Main.
- Horne, J.A., Reyner, L.A., 1996. Counteracting driver sleepiness: effects of napping, caffeine, and placebo. *Psychophysiology* 33, 306–309.
- Horner, A.J., Bisby, J.A., Bush, D., Lin, W.-J., Burgess, N., 2015. Evidence for holistic episodic recollection via hippocampal pattern completion. *Nat Commun* 6, 7462.
- Hunsaker, M.R., Kesner, R.P., 2013. The operation of pattern separation and pattern completion processes associated with different attributes or domains of memory. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 36–58.
- Hunsaker, M.R., Rosenberg, J.S., Kesner, R.P., 2008. The role of the dentate gyrus, CA3a,b, and CA3c for detecting spatial and environmental novelty. *Hippocampus* 18, 1064–1073.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A.L.Jr., Quan, S.F., 2007. *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen*, 1. Aufl. ed. Steinkopff, Heidelberg, Neckar.
- Inostroza, M., Born, J., 2013. Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 36, 79–102.
- Insausti, R., Amaral, D.G., 2012. Hippocampal Formation. In: Paxinos, G., Mai, J.K. (Eds.), *The Human Nervous System*. Academic Press, San Diego, CA, pp. 896–942.

- Insausti, R., Amaral, D.G., Cowan, W.M., 1987. The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 264, 356–395.
- Insausti, R., Tuñón, T., Sobreviela, T., Insausti, A.M., Gonzalo, L.M., 1995. The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *J. Comp. Neurol.* 355, 171–198.
- Ishizuka, N., Weber, J., Amaral, D.G., 1990. Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. *J. Comp. Neurol.* 295, 580–623.
- Jadhav, S.P., Kemere, C., German, P.W., Frank, L.M., 2012. Awake Hippocampal Sharp-Wave Ripples Support Spatial Memory. *Science* 336, 1454–1458.
- Ji, D., Wilson, M.A., 2007. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci* 10, 100–107.
- Johns, M.W., 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545.
- Kesner, R.P., Kirk, R.A., Yu, Z., Polansky, C., Musso, N.D., 2016. Dentate gyrus supports slope recognition memory, shades of grey-context pattern separation and recognition memory, and CA3 supports pattern completion for object memory. *Neurobiol Learn Mem* 129, 29–37.
- Kesner, R.P., Warthen, D.K., 2010. Implications of CA3 NMDA and opiate receptors for spatial pattern completion in rats. *Hippocampus* 20, 550–557.
- Khosravi Fard, E., L Keelor, J., Akbarzadeh Bagheban, A., W Keith, R., 2016. Comparison of the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and Digit Test among Typically Achieving and Gifted Students. *Iran J Child Neurol* 10, 26–37.
- Kirwan, C.B., Gilbert, P.E., Kesner, R.P., 2005. The role of the hippocampus in the retrieval of a spatial location. *Neurobiol Learn Mem* 83, 65–71.
- Kirwan, C.B., Stark, C.E.L., 2007. Overcoming interference: An fMRI investigation of pattern separation in the medial temporal lobe. *Learning & Memory* 14, 625–633.
- Klinzing, J.G., Niethard, N., Born, J., 2019. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci* 22, 1598–1610.
- Knierim, J.J., Neunuebel, J.P., 2016. Tracking the flow of hippocampal computation: Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiol Learn Mem* 129, 38–49.
- Köhler, C., 1985. Intrinsic projections of the retrohippocampal region in the rat brain. I. The subicular complex. *J. Comp. Neurol.* 236, 504–522.
- Kraguljac, N.V., Carle, M., Frölich, M.A., Tran, S., Yassa, M.A., White, D.M., Reddy, A., Lahti, A.C., 2018. Mnemonic Discrimination Deficits in First-Episode Psychosis and a Ketamine Model Suggests Dentate Gyrus Pathology Linked to N-Methyl-D-Aspartate Receptor Hypofunction. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3, 231–238.
- Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A., McNaughton, B.L., 1999. Reactivation of Hippocampal Cell Assemblies: Effects of Behavioral State, Experience, and EEG Dynamics. *J. Neurosci.* 19, 4090–4101.
- Kurdziel, L., Duclos, K., Spencer, R.M.C., 2013. Sleep spindles in midday naps enhance learning in preschool children. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 17267–17272.
- Lacy, J.W., Yassa, M.A., Stark, S.M., Muftuler, L.T., Stark, C.E.L., 2011. Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. *Learn. Mem.* 18, 15–18.

- Lansink, C.S., Goltstein, P.M., Lankelma, J.V., McNaughton, B.L., Pennartz, C.M.A., 2009. Hippocampus Leads Ventral Striatum in Replay of Place-Reward Information. *PLoS Biol* 7, e1000173.
- Latchoumane, C.-F.V., Ngo, H.-V.V., Born, J., Shin, H.-S., 2017. Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron* 95, 424–435.e6.
- Lee, A.K., Wilson, M.A., 2002. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 36, 1183–1194.
- Lee, I., Yoganarasimha, D., Rao, G., Knierim, J.J., 2004. Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3. *Nature* 430, 456–459.
- Lee, J.L.C., 2009. Reconsolidation: maintaining memory relevance. *Trends Neurosci.* 32, 413–420.
- Lee, J.L.C., Nader, K., Schiller, D., 2017. An Update on Memory Reconsolidation Updating. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 21, 531–545.
- Lehrl, S., 2005. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B. Spitta-Verl., Balingen.
- Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2007. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 315, 961–966.
- Leutgeb, S., Leutgeb, J.K., Treves, A., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2004. Distinct ensemble codes in hippocampal areas CA3 and CA1. *Science* 305, 1295–1298.
- Lezak, M.D. (Ed.), 2012. Neuropsychological assessment, 5th ed. ed. Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Liu, K.Y., Gould, R.L., Coulson, M.C., Ward, E.V., Howard, R.J., 2016. Tests of pattern separation and pattern completion in humans-A systematic review. *Hippocampus* 26, 705–717.
- Lo, J.C., Dijk, D.-J., Groeger, J.A., 2014. Comparing the effects of nocturnal sleep and daytime napping on declarative memory consolidation. *PLoS ONE* 9, e108100.
- Lorente De Nó, R., 1934. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *Journal für Psychologie und Neurologie* 46, 113–177.
- Lüthi, A., 2014. Sleep Spindles: Where They Come From, What They Do. *Neuroscientist* 20, 243–256.
- Maingret, N., Girardeau, G., Todorova, R., Goutierre, M., Zugaro, M., 2016. Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci* 19, 959–964.
- Malmberg, K.J., Raaijmakers, J.G.W., Shiffrin, R.M., 2019. 50 years of research sparked by Atkinson and Shiffrin (1968). *Mem Cognit* 47, 561–574.
- Maquet, P., 2001. The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science* 294, 1048–1052.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., Van Der Linden, M., Smith, C., Cleeremans, A., 2000. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 3, 831–836.
- Markov, D., Goldman, M., 2006. Normal sleep and circadian rhythms: neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Psychiatr. Clin. North Am.* 29, 841–853; abstract vii.
- Marr, D., 1971. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 262, 23–81.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., Born, J., 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444, 610–613.
- Marshall, L., Mölle, M., Hallschmid, M., Born, J., 2004. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *J Neurosci* 24, 9985–9992.

- Martinelli, C., Shergill, S.S., 2015. Clarifying the role of pattern separation in schizophrenia: The role of recognition and visual discrimination deficits. *Schizophrenia Research* 166, 328–333.
- McClelland, J.L., McNaughton, B.L., O'Reilly, R.C., 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 102, 419–457.
- McCloskey, M., Cohen, N.J., 1989. Catastrophic Interference in Connectionist Networks: The Sequential Learning Problem. In: Bower, G.H. (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*. Academic Press, San Diego, pp. 109–165.
- McHugh, T.J., Jones, M.W., Quinn, J.J., Balthasar, N., Coppari, R., Elmquist, J.K., Lowell, B.B., Fanselow, M.S., Wilson, M.A., Tonegawa, S., 2007. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science* 317, 94–99.
- McNaughton, B.L., Morris, R.G.M., 1987. Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends in Neurosciences* 10, 408–415.
- Mednick, S., Nakayama, K., Stickgold, R., 2003. Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat. Neurosci.* 6, 697–698.
- Mednick, S.C., McDevitt, E.A., Walsh, J.K., Wamsley, E., Paulus, M., Kanady, J.C., Drummond, S.P.A., 2013. The Critical Role of Sleep Spindles in Hippocampal-Dependent Memory: A Pharmacology Study. *Journal of Neuroscience* 33, 4494–4504.
- Medrick, S.C., Drummond, S.P.A., 2009. Napping. In: *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier, London, pp. 1–6.
- Mermillod, M., Bugaïska, A., Bonin, P., 2013. The stability-plasticity dilemma: investigating the continuum from catastrophic forgetting to age-limited learning effects. *Front Psychol* 4, 504.
- Miller, G.A., 1956. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review* 63, 81–97.
- Milner, B., 1962. Les troubles de la memoire accompagnant des lesions hippocampiques bilaterales. In: Passouant, P. (Ed.), *Physiologie de l'Hippocampe*. Éditions Recherche Scientifique, Paris, pp. 257–272.
- Mollayeva, T., Thurairajah, P., Burton, K., Mollayeva, S., Shapiro, C.M., Colantonio, A., 2016. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 25, 52–73.
- Mölle, M., Born, J., 2009. Hippocampus Whispering in Deep Sleep to Prefrontal Cortex—For Good Memories? *Neuron* 61, 496–498.
- Mölle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S.J., Born, J., 2009. The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1071–1081.
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., Born, J., 2002. Grouping of Spindle Activity during Slow Oscillations in Human Non-Rapid Eye Movement Sleep. *J. Neurosci.* 22, 10941–10947.
- Muehlroth, B.E., Sander, M.C., Fandakova, Y., Grandy, T.H., Rasch, B., Shing, Y.L., Werkle-Bergner, M., 2019. Precise Slow Oscillation–Spindle Coupling Promotes Memory Consolidation in Younger and Older Adults. *Sci Rep* 9, 1940.
- Müller, G.E., Pilzecker, A., 1900. Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtniss, [Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane / Ergänzungs-Band] Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane. - Leipzig : Barth, 1900-1902. Barth, Leipzig.

- Myers, C.E., Scharfman, H.E., 2011. Pattern separation in the dentate gyrus: a role for the CA3 backprojection. *Hippocampus* 21, 1190–1215.
- Nádasdy, Z., Hirase, H., Czurkó, A., Csicsvari, J., Buzsáki, G., 1999. Replay and Time Compression of Recurring Spike Sequences in the Hippocampus. *J. Neurosci.* 19, 9497–9507.
- Nader, K., 2003. Memory traces unbound. *Trends Neurosci.* 26, 65–72.
- Nakazawa, K., Quirk, M.C., Chitwood, R.A., Watanabe, M., Yeckel, M.F., Sun, L.D., Kato, A., Carr, C.A., Johnston, D., Wilson, M.A., Tonegawa, S., 2002. Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science* 297, 211–218.
- Nelson, H.E., 1982. The National Adult Reading Test (NART): Test Manual. NFER-Nelson, Windsor.
- Neunuebel, J.P., Knierim, J.J., 2014. CA3 retrieves coherent representations from degraded input: direct evidence for CA3 pattern completion and dentate gyrus pattern separation. *Neuron* 81, 416–427.
- Newman, E.L., Hasselmo, M.E., 2014. CA3 sees the big picture while dentate gyrus splits hairs. *Neuron* 81, 226–228.
- Ngo, H.-V.V., Martinetz, T., Born, J., Mölle, M., 2013. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron* 78, 545–553.
- Niknazar, M., Krishnan, G.P., Bazhenov, M., Mednick, S.C., 2015. Coupling of Thalamocortical Sleep Oscillations Are Important for Memory Consolidation in Humans. *PLOS ONE* 14.
- Nir, Y., Staba, R.J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V.V., Cirelli, C., Fried, I., Tononi, G., 2011. Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron* 70, 153–169.
- Ohayon, M., Zulley, J., 1999. Prevalence of naps in the general population. *Sleep and Hypnosis* 1, 88–97.
- O’Keefe, J., Nadel, L., 1978. The hippocampus as a cognitive map. Clarendon Press ; Oxford University Press, Oxford : New York.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, J.-M., 2011. FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011, 1–9.
- O’Reilly, R.C., McClelland, J.L., 1994. Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: avoiding a trade-off. *Hippocampus* 4, 661–682.
- Paleja, M., Spaniol, J., 2013. Spatial pattern completion deficits in older adults. *Front. Ag. Neurosci.* 5.
- Pavlidis, C., Winson, J., 1989. Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J. Neurosci.* 9, 2907–2918.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., Maquet, P., 2001. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems: *Neuroreport* 12, A111–A124.
- Perrault, A.A., Khani, A., Quairiaux, C., Kompotis, K., Franken, P., Muhlethaler, M., Schwartz, S., Bayer, L., 2019. Whole-Night Continuous Rocking Entrain Spontaneous Neural Oscillations with Benefits for Sleep and Memory. *Curr. Biol.* 29, 402–411.e3.
- Plihal, W., Born, J., 1997. Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9, 534–547.
- Plihal, W., Born, J., 1999. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36, 571–582.
- Purcell, S.M., Manoach, D.S., Demanuele, C., Cade, B.E., Mariani, S., Cox, R., Panagiotaropoulou, G., Saxena, R., Pan, J.Q., Smoller, J.W., Redline, S., Stickgold, R., 2017.

- Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nat Commun* 8, 15930.
- Qin, Y.-L., McNaughton, B.L., Skaggs, W.E., Barnes, C.A., 1997. Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 352, 1525–1533.
- Quintilianus, M.F., 1995. *Ausbildung des Redners*. 2: Buch 7 - 12, 3., gegenüber d. 2. unveränd. Aufl. ed, Texte zur Forschung. Wiss. Buchges, Darmstadt.
- Ramadan, W., Eschenko, O., Sara, S.J., 2009. Hippocampal Sharp Wave/Ripples during Sleep for Consolidation of Associative Memory. *PLoS ONE* 4, e6697.
- Rasch, B., Born, J., 2007. Maintaining memories by reactivation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 698–703.
- Rasch, B., Born, J., 2013. About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews* 93, 681–766.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., Born, J., 2007. Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science* 315, 1426–1429.
- Reitan, R.M., 1979. Trail making test: TMT. Hogrefe, Göttingen.
- Rey, A., 1941. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems.]. *Archives de Psychologie* 28, 215–285.
- Robertson, E.M., Pascual-Leone, A., Press, D.Z., 2004. Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current biology: CB* 14, 208–212.
- Rolls, E.T., 1989. Functions of Neuronal Networks in the Hippocampus and Neocortex in Memory. In: Byrne, J.H., Berry, W.O. (Eds.), *Neural Models of Plasticity: Experimental and Theoretical Approaches*. Academic Press, San Diego, pp. 240–265.
- Rosene, D.L., Van Hoesen, G.W., 1977. Hippocampal efferents reach widespread areas of cerebral cortex and amygdala in the rhesus monkey. *Science* 198, 315–317.
- Ru, T., Chen, Q., You, J., Zhou, G., 2019. Effects of a short midday nap on habitual nappers' alertness, mood and mental performance across cognitive domains. *J Sleep Res* 28, e12638.
- Rudoy, J.D., Voss, J.L., Westerberg, C.E., Paller, K.A., 2009. Strengthening individual memories by reactivating them during sleep. *Science* 326, 1079.
- Sadock, B.J., Sadock, V.A., Ruiz, P., Sadock, B.J., 2017. *Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry*, Fourth edition. ed. Wolters Kluwer, Philadelphia.
- Saletin, J.M., Goldstein-Piekarski, A.N., Greer, S.M., Stark, S., Stark, C.E., Walker, M.P., 2016. Human Hippocampal Structure: A Novel Biomarker Predicting Mnemonic Vulnerability to, and Recovery from, Sleep Deprivation. *J. Neurosci.* 36, 2355–2363.
- Sanchez-Vives, M.V., McCormick, D.A., 2000. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nat Neurosci* 3, 1027–1034.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., Zeitlhofer, J., 2004. Sleep Spindles and Their Significance for Declarative Memory Consolidation. *Sleep* 27, 1479–1485.
- Schabus, M., Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Kloesch, G., Klimesch, W., Saletu, B., Zeitlhofer, J., 2008. Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Research* 1191, 127–135.
- Schacter, D.L., Wig, G.S., Stevens, W.D., 2007. Reductions in cortical activity during priming. *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 171–176.

- Schimamura, A., Janowsky, J., Squire, L., 1991. What is the role of frontal lobe damage in memory disorders? In: Levin, H.S., Eisenberg, H.M., Benton, A.L. (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction*. Oxford University Press, New York, pp. 173–195.
- Schmidt, C., 2006. Encoding Difficulty Promotes Postlearning Changes in Sleep Spindle Activity during Napping. *Journal of Neuroscience* 26, 8976–8982.
- Schmidt, F., Schaible, H.-G. (Eds.), 2006. *Neuro- und Sinnesphysiologie*, Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg.
- Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 20, 11–21.
- Scullin, M.K., Fairley, J., Decker, M.J., Bliwise, D.L., 2017. The Effects of an Afternoon Nap on Episodic Memory in Young and Older Adults. *Sleep* 40.
- Seibt, J., Richard, C.J., Sigl-Glöckner, J., Takahashi, N., Kaplan, D.I., Doron, G., de Limoges, D., Bocklisch, C., Larkum, M.E., 2017. Cortical dendritic activity correlates with spindle-rich oscillations during sleep in rodents. *Nat Commun* 8, 684.
- Siapas, A.G., Wilson, M.A., 1998. Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 21, 1123–1128.
- Small, S.A., Chawla, M.K., Buonocore, M., Rapp, P.R., Barnes, C.A., 2004. Imaging correlates of brain function in monkeys and rats isolates a hippocampal subregion differentially vulnerable to aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 7181–7186.
- Small, S.A., Tsai, W.Y., DeLaPaz, R., Mayeux, R., Stern, Y., 2002. Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? *Annals of Neurology* 51, 290–295.
- Smith, T.D., Adams, M.M., Gallagher, M., Morrison, J.H., Rapp, P.R., 2000. Circuit-Specific Alterations in Hippocampal Synaptophysin Immunoreactivity Predict Spatial Learning Impairment in Aged Rats. *J. Neurosci.* 20, 6587–6593.
- Squire, L.R., 2009. The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron* 61, 6–9.
- Squire, L.R., Knowlton, B., Musen, G., 1993. The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol* 44, 453–495.
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S., 1988. Memory: brain systems and behavior. *Trends Neurosci.* 11, 170–175.
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S., 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science* 253, 1380–1386.
- Staba, R.J., Wilson, C.L., Bragin, A., Fried, I., Engel, J., 2002. Quantitative Analysis of High-Frequency Oscillations (80–500 Hz) Recorded in Human Epileptic Hippocampus and Entorhinal Cortex. *Journal of Neurophysiology* 88, 1743–1752.
- Staresina, B.P., Bergmann, T.O., Bonnefond, M., van der Meij, R., Jensen, O., Deuker, L., Elger, C.E., Axmacher, N., Fell, J., 2015. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nat Neurosci* 18, 1679–1686.
- Stark, S.M., Yassa, M.A., Stark, C.E.L., 2010. Individual differences in spatial pattern separation performance associated with healthy aging in humans. *Learning & Memory* 17, 284–288.
- Steriade, M., 2006. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137, 1087–1106.
- Stickgold, R., 2005. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437, 1272–1278.
- Takahashi, M., Arito, H., 2000. Maintenance of alertness and performance by a brief nap after lunch under prior sleep deficit. *Sleep* 23, 813–819.

- Takahashi, M., Fukuda, H., Arito, H., 1998. Brief naps during post-lunch rest: effects on alertness, performance, and autonomic balance. *European Journal of Applied Physiology* 78, 93–98.
- Takahashi, M., Nakata, A., Haratani, T., Ogawa, Y., Arito, H., 2004. Post-lunch nap as a worksite intervention to promote alertness on the job. *Ergonomics* 47, 1003–1013.
- Takashima, A., Nieuwenhuis, I.L.C., Jensen, O., Talamini, L.M., Rijpkema, M., Fernandez, G., 2009. Shift from Hippocampal to Neocortical Centered Retrieval Network with Consolidation. *Journal of Neuroscience* 29, 10087–10093.
- Tamminga, C.A., Stan, A.D., Wagner, A.D., 2010. The Hippocampal Formation in Schizophrenia. *AJP* 167, 1178–1193.
- Thompson, R.F., Steinmetz, J.E., 2009. The role of the cerebellum in classical conditioning of discrete behavioral responses. *Neuroscience* 162, 732–755.
- Toner, C.K., Pirogovsky, E., Kirwan, C.B., Gilbert, P.E., 2009. Visual object pattern separation deficits in nondemented older adults. *Learning & Memory* 16, 338–342.
- Tononi, G., Cirelli, C., 2003. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin* 62, 143–150.
- Tononi, G., Cirelli, C., 2006. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 10, 49–62.
- Tononi, G., Cirelli, C., 2014. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* 81, 12–34.
- Treves, A., Rolls, E.T., 1992. Computational constraints suggest the need for two distinct input systems to the hippocampal CA3 network. *Hippocampus* 2, 189–199.
- Treves, A., Rolls, E.T., 1994. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus* 4, 374–391.
- Tucker, M.A., Fishbein, W., 2008. Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep* 31, 197–203.
- Tucker, M.A., Hirota, Y., Wamsley, E.J., Lau, H., Chaklader, A., Fishbein, W., 2006. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol Learn Mem* 86, 241–247.
- Tulving, E., 1972. Episodic and semantic memory. In: Tulving, E., Donaldson, W. (Eds.), *Organization of Memory*. Academic Press, New York & London, pp. 381–403.
- Tulving, E., 1989. Remembering and Knowing the Past. *American Scientist* 77, 361–367.
- Tulving, E., Schacter, D.L., 1990. Priming and human memory systems. *Science* 247, 301–306.
- Van Hoesen, G., Pandya, D.N., 1975. Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. I. Temporal lobe afferents. *Brain Res.* 95, 1–24.
- Van Hoesen, G., Pandya, D.N., Butters, N., 1975. Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Res.* 95, 25–38.
- Vazdarjanova, A., Guzowski, J.F., 2004. Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *J. Neurosci.* 24, 6489–6496.
- Verleger, R., Schuknecht, S.-V., Jaśkowski, P., Wagner, U., 2008. Changes in processing of masked stimuli across early- and late-night sleep: a study on behavior and brain potentials. *Brain Cogn* 68, 180–192.

- Vieweg, P., Riemer, M., Berron, D., Wolbers, T., 2019. Memory Image Completion: Establishing a task to behaviorally assess pattern completion in humans. *Hippocampus* 29, 340–351.
- Vieweg, P., Stangl, M., Howard, L.R., Wolbers, T., 2015. Changes in pattern completion--a key mechanism to explain age-related recognition memory deficits? *Cortex* 64, 343–351.
- Wagner, U., Gais, S., Born, J., 2001. Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn. Mem.* 8, 112–119.
- Wagner, U., Hallschmid, M., Verleger, R., Born, J., 2003. Signs of REM sleep dependent enhancement of implicit face memory: a repetition priming study. *Biol Psychol* 62, 197–210.
- Walker, M.P., Stickgold, R., 2006. Sleep, Memory, and Plasticity. *Annu. Rev. Psychol.* 57, 139–166.
- Wechsler, D., 1997. WMS-III: Wechsler memory scale administration and scoring manual. Psychological Corp., San Antonio, Tex.
- Wierzynski, C.M., Lubenov, E.V., Gu, M., Siapas, A.G., 2009. State-Dependent Spike-Timing Relationships between Hippocampal and Prefrontal Circuits during Sleep. *Neuron* 61, 587–596.
- Wilhelm, I., Metzkow-Mészáros, M., Knapp, S., Born, J., 2012. Sleep-dependent consolidation of procedural motor memories in children and adults: the pre-sleep level of performance matters. *Dev Sci* 15, 506–515.
- Wilson, I.A., 2005. Age-Associated Alterations of Hippocampal Place Cells Are Subregion Specific. *Journal of Neuroscience* 25, 6877–6886.
- Wilson, I.A., Gallagher, M., Eichenbaum, H., Tanila, H., 2006. Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends in Neurosciences* 29, 662–670.
- Wilson, M., McNaughton, B., 1994. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265, 676–679.
- Witter, M.P., 1993. Organization of the entorhinal-hippocampal system: a review of current anatomical data. *Hippocampus* 3 Spec No, 33–44.
- Witter, M.P., Amaral, D.G., 1991. Entorhinal cortex of the monkey: V. Projections to the dentate gyrus, hippocampus, and subicular complex. *J. Comp. Neurol.* 307, 437–459.
- Yaroush, R., Sullivan, M.J., Ekstrand, B.R., 1971. Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *J Exp Psychol* 88, 361–366.
- Yassa, M.A., Lacy, J.W., Stark, S.M., Albert, M.S., Gallagher, M., Stark, C.E.L., 2010. Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus* 21, 968–979.
- Yassa, M.A., Mattfeld, A.T., Stark, S.M., Stark, C.E.L., 2011. Age-related memory deficits linked to circuit-specific disruptions in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 8873–8878.
- Yassa, M.A., Stark, C.E.L., 2011. Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences* 34, 515–525.
- Zola-Morgan, S., Cohen, N.J., Squire, L.R., 1983. Recall of remote episodic memory in amnesia. *Neuropsychologia* 21, 487–500.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zunächst möchte ich mich ausdrücklich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch, für die Zuteilung des Dissertationsthemas und seine freundliche und kompetente Betreuung bedanken.

Dank gebührt außerdem Dr. phil. Annika Katrin Hanert für ihre unermüdliche Unterstützung im Laboralltag, bei der Auswertung der Daten und insbesondere beim Anfertigen der Statistik.

Für die Möglichkeit, meine Promotion an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, zu erwerben, möchte ich zudem Frau Prof. Dr. med. Daniela Berg meinen Dank aussprechen.

Außerdem möchte ich allen Probandinnen und Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben, meine Dankbarkeit zum Ausdruck bringen. Ohne sie wäre diese wissenschaftliche Untersuchung nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir in meinem Leben jede nur erdenkliche Möglichkeit geboten haben. Ohne ihre Unterstützung hätte mein Leben vermutlich einen anderen Verlauf genommen. Diese Dissertation ist ihnen gewidmet.

Kiel, im September 2024

Johannes Hacker

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich meine Dissertation mit dem Titel

„Schlafabhängige Neuroplastizität der Mustererkennung“

in vollem Umfang selbständig erarbeitet und verfasst habe. Sämtliche wörtlich oder sinngemäß wiedergegebene Quellen oder die sich an Gedankengänge anderer Autoren eng anlehnenden Ausführungen sind durch Quellenangaben gekennzeichnet.

Kiel, 13.09.2024

Johannes Hacker