

# Akustische Stimulation im Schlaf zur Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung

eingereicht von: Volker Reisner  
Matrikel-Nummer: 568669  
Studiengang: Psychologie, M.Sc.  
Dozent: Dr. rer. nat. Olaf Dimigen  
Veranstaltung: Seminar „Vom Labor in die Praxis? Anwendungsperspektiven psychophysiologischer Verfahren“

Berlin, 08.10.2016

---

## Inhalt

<b>1. Theoretischer Hintergrund</b> .....	1
1.1 <i>Schlaf und Gedächtnis</i> .....	1
1.2 <i>Psychologische Bedingungen schlafbedingter Konsolidierung</i> .....	2
1.4 <i>Schlafspezifische Oszillationen</i> .....	3
1.5 <i>Mechanismen schlafbedingter Konsolidierung</i> .....	4
<b>2. Fragestellung</b> .....	5
<b>3. Stimulation von langsamen Oszillationen im Schlaf</b> .....	6
3.1 <i>Akustische Stimulation</i> .....	6
3.2 <i>Akustische Closed-Loop Stimulation</i> .....	6
3.3 <i>Neuronale Mechanismen</i> .....	8
3.4 <i>Kritische Eigenschaften und praktische Aspekte</i> .....	9
<b>4. Kommerzielle Anwendung: Rythm's „Dreem Headband“</b> .....	11
4.1 <i>Konzept und Funktionsweise</i> .....	11
4.2 <i>Bewertung</i> .....	13
<b>5. Zusammenfassendes Fazit</b> .....	14
<b>6. Offene Fragen und weiterführende Forschung</b> .....	15
<b>Literatur</b> .....	17

# 1. Theoretischer Hintergrund

## 1.1 Schlaf und Gedächtnis

Schlaf ist ein natürlicher und reversibler Zustand reduzierter Reaktionsfähigkeit auf externe Stimuli und Aktivität, der durch den Verlust von Bewusstsein gekennzeichnet ist (Rasch & Born, 2013). Beim Menschen ist der Schlaf zyklisch organisiert. Dabei treten während einer Nacht in der Regel vier bis fünf Schlafzyklen auf, die jeweils ~100 min andauern. Jeder dieser Zyklen beginnt mit der Non-REM-Schlaf Phase (Schlafstadium N1-N3), die im Tiefschlaf gipfelt (*Slow Wave Sleep*, SWS; N3<sup>1</sup>) und endet mit einer Traumphase (*Rapid Eye Movement*, REM-Schlaf). Dabei dominiert während der ersten Schlafhälfte (~50%) der SWS und während der zweiten Schlafhälfte der REM-Schlaf. Abbildung 1 zeigt den typischen Verlauf des Schlafes beim Menschen in Form eines Hypnograms.

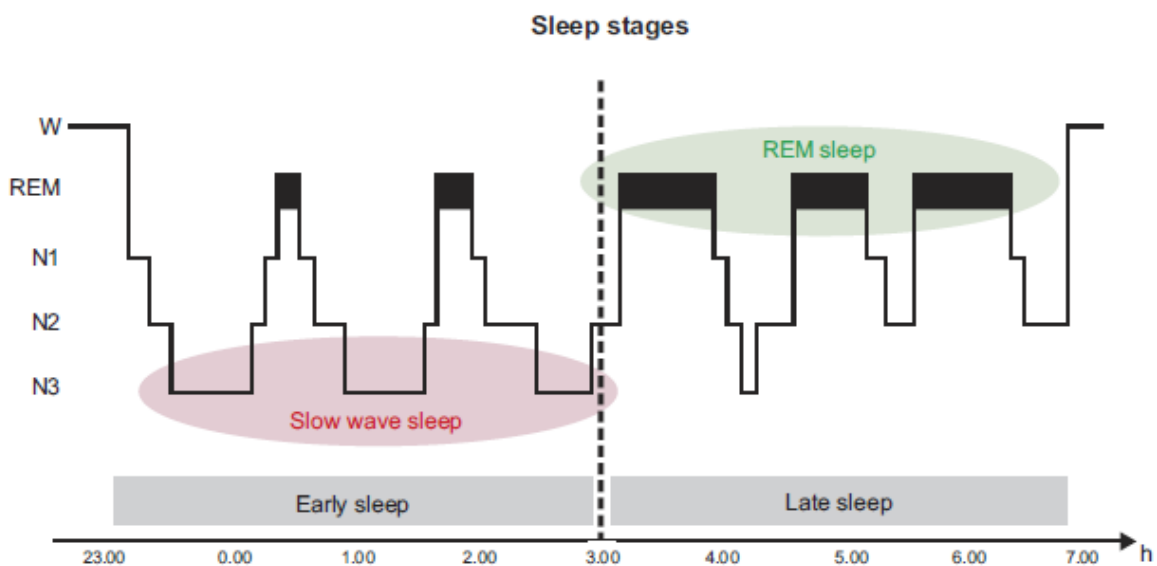


Abbildung 1: Prototypisches Hypnogram des Menschen: Schlaf ist durch zyklisch verlaufende REM und Non-REM Schlafphasen gekennzeichnet. Non-REM Schlaf beinhaltet den Tiefschlaf (N3) und weniger tiefe Schlafphase (N1 & N2) und dominiert während der ersten Schlafhälfte (links), während REM Schlaf vorwiegend in der zweiten Schlafhälfte vorherrscht (rechts) (nach Rasch & Born, 2013, S. 682).

Neben Funktionen, welche u. a. die Energieregulierung (Dworak et al., 2010), Hormonfreisetzung (Van Cauet & Plat, 2008) und Prävention von neuronaler Degeneration (Mander et al., 2015; Xi et al., 2013) betreffen, spielt Schlaf außerdem eine wichtige Rolle bei der Bildung von Gedächtnis. Damit ist die Fähigkeit des Gehirns gemeint, Erregungen über verschiedene Zeiträume hinweg aufzubewahren und bei Bedarf wieder abzurufen (Squire, 2004). Klassischerweise werden drei Gedächtnisprozesse unterschieden (Squire et al., 1993): *Enkodierung*, *Konsolidierung* und *Abruf*. Enkodierung meint die Aufnahme einer gelernten Information und den Aufbau einer zunächst labilen Gedächtnisrepräsentation. Während der Konsolidierung, wird diese initial frisch gebildete Gedächtnisspur in ein stabiles und persistentes Format überführt und in bereits bestehende

<sup>1</sup> Nach einer älteren Klassifikation nach Rechtschaffen & Kales (1968) wird der Tiefschlaf in die Schlafstadien N3 und N4 unterteilt.

Wissensnetzwerke integriert. Nach erfolgreicher Konsolidierung ist schließlich ein Abruf aus dem Gedächtnis zu einem späteren Zeitpunkt möglich.

Die erste wissenschaftliche Untersuchung, die den Nachweis erbrachte, dass die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zum Großteil im Schlaf stattfindet, führten Jenkins und Dallenbach bereits im Jahr 1927 durch. Dabei testeten sie experimentell die Erinnerungsleistung zweier Fallprobanden über die Zeit und beobachteten, dass der Abruf von Silben (ohne semantischen Inhalt) nach dem Schlaf deutlich besser ausfiel, als nach einer vergleichbaren Zeit im Wachzustand (Jenkins & Dallenbach, 1927). Seither haben eine Vielzahl von Studien den förderlichen Effekt von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung mit Evidenz untermauert, wobei bis heute kein einziger Befund auf einen schädlichen Effekt hinweist (vgl. Rasch & Born, 2013; Diekelmann & Born, 2010; Walker & Stickgold, 2006; Peigneux et al., 2001). Der förderliche Konsolidierungseffekt besteht allerdings nicht unter allen Umständen, sondern unterliegt einer Reihe von kritischen Bedingungen.

### **1.2 Psychologische Bedingungen schlafbedingter Konsolidierung**

Der Frage danach wann und auf was sich Schlaf förderlich auswirkt, sind in den letzten Jahren unzählige Studien nachgegangen. Diekelmann & Born (2009) haben die wichtigsten psychologischen Bedingungen, die den Einfluss von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung vermitteln, in fünf Kategorien unterteilt: (1) das Lern- & Abrufparadigma, (2) die betrachtete Population und (3) die spezifischen Eigenschaften des Schlafs (Umfang, Zeitpunkt & Phasen). Im Folgenden sollen die wichtigsten Befunde zu diesen Kategorien kurz zusammengefasst werden.

*Lernmaterial & -modus.* Positive Effekte von Schlaf konnten auf sowohl *deklarative* (explizit, Hippokampus-abhängig), als auch *prozedurale* (implizit, Hippokampus-unabhängig) sowie emotionale Lerninhalte nachweisen werden (Pilihal et al., 1997; Hu et al., 2006). Dabei profitiert das Gedächtnis mehr von schwach, als von stark gelernten Assoziationen (Kuriyama et al., 2004; Ellenbogen et al., 2006) und mehr von explizit, als von implizit gelernten Erinnerungen (Robertson et al., 2004; Spencer et al., 2006). Außerdem werden Lernmaterialien, die eine persönliche Relevanz für zukünftiges Verhalten haben, bevorzugt konsolidiert (Fischer et al., 2006).

*Abrufparadigma.* Bezüglich deklarativer Erinnerungen wurden mehr positive Befunde von Studien berichtet, die freie Abrufparadigmen (*free recall*) verwendet haben (z. B. Yaroush et al., 1971), als jene, die Wiedererkennungspadigmen (*recognition retrieval*) verwendet haben (z. B. Hu et al., 2006). Hinweise existieren indes, dass „recollection“-basiertes Wiedererkennen deutlich stärker sensitiv für schlafbedingte Konsolidierung ist, als „familiarity“-basiertes Wiedererkennen (Studte et al., 2015; Mograss et al., 2006, 2008).

*Population.* Das Ausmaß, in dem Schlaf zu Gedächtniskonsolidierung führt, hängt v. a. von dem Alter und Gesundheitsstatus der untersuchten Population ab. Dabei ist der Schlaf von Kleinkindern und Kindern im besonderen Maße von SWS-reichen Phasen gekennzeichnet, von denen insbesondere deklarative Erinnerungen profitieren (Gomez et al., 2006). Demgegenüber ist Alter mit Defiziten in deklarativen Gedächtnisleistungen assoziiert, die vermutlich aufgrund einer lokalen Atrophie des medialen Präfrontalkortexes (mPFC) zu einer Störung von langsamen oszillierender Aktivität (*Slow Wave Activity, SWA*; s. Abs. 1.4) während des SWS führt (Mander et al., 2013). Befunde, die auf eine ähnliche Wirkkaskade hinweisen, liegen außerdem für Patienten mit milder kognitiver Einschränkung (*Mild Cognitive Impairment, MCI*) vor (Westerberg et al., 2012).

**Schlafumfang & -zeitpunkt.** Positive Gedächtniseffekte wurden sowohl nach 8h Nachtschlaf (z. B. Gais et al., 2006, 2007), aber auch schon nach 1-2h Naps (z. B. Tucker et al., 2006) und sogar 6-min ultrakurzen Naps (Lahl et al. 2008) berichtet. Dabei scheint Schlaf Gedächtnis unabhängig des Zeitpunkts im zirkadianen Rhythmus zu konsolidieren. So fand man vergleichbare Effekte sowohl nach Tag- verglichen mit Nachtschlaf (Fischer et al., 2002), als auch Schlaf am Vormittag verglichen mit Schlaf am Nachmittag (Schoen et al., 1984). Dabei profitieren deklarative Erinnerungen besonders von kurzen Intervallen (1-2 h) zwischen Enkodierung und Schlaf Onset (Gais et al., 2006), während sich für prozedurale Erinnerungen ebenso nach ~1 Tag noch marginale schlafbedingte Effekte nachweisen lassen (Fischer et al. 2002).

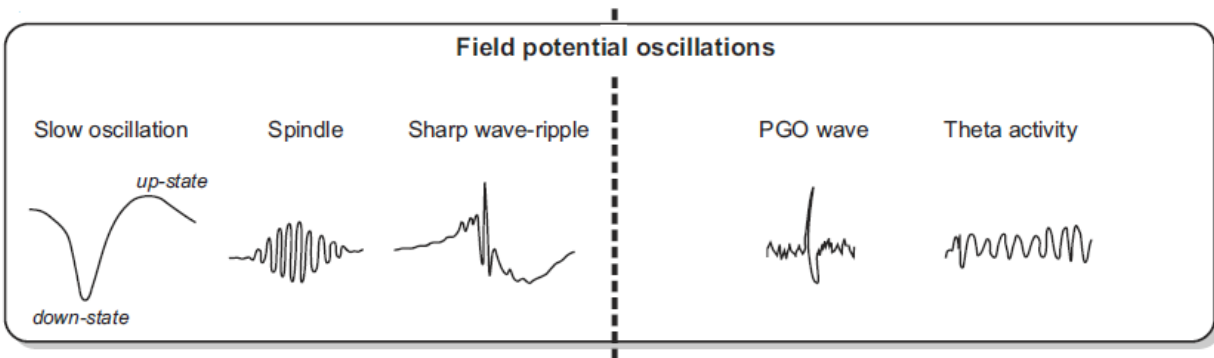
**Schlafstadien.** In zahlreichen Deprivationsstudien ließ sich beobachten, dass der insgesamt größte Vorteil, der sich von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung (prozedural und deklarativ) ergibt dann erfolgt, wenn die natürliche Abfolge von SWS und REM-Schlaf erfolgreich durchlaufen wurde. Diese Annahme entspricht der sog. *Sequential Hypothesis* (Giuditta et al., 1995). Weiterhin resultierte aus mehrfach replizierten Tier- und Humanexperimenten, dass SWS vornehmlich deklarative (Hippokampus-abhängige) und REM-Schlaf vornehmlich prozedurale (Hippokampus-unabhängige) Gedächtniskonsolidierung positiv beeinflusst (*Dual-Process Hypothesis*; Maquet, 2001). Schließlich sind, neben SWS und REM, auch dazwischenliegende Schlafstadien (N2) funktional an schlafbedingter Konsolidierung beteiligt, wenn auch deutlich seltener untersucht. Beispielweise zeigten Rasch und Kollegen (2009), dass die pharmakologische Suppression von REM-Schlaf bei Menschen zu einem unerwarteten Leistungsanstieg von prozeduralen Gedächtnisinhalten führt, welcher wiederum positiv mit der Dichte sog. thalamo-kortikaler Spindeln korreliert ist, die vornehmlich in N2 auftreten. Dieser Befund macht deutlich, dass nicht die Schlafstadien *per se* zu einer positiven Beeinflussung der Gedächtniskonsolidierung führen, sondern vielmehr die neurophysiologischen Mechanismen, welche diesen unterliegen.

#### **1.4 Schlafspezifische Oszillationen**

Schlafstadien sind durch spezifische elektrophysiologische Rhythmen (Oszillationen) charakterisiert. Es gibt Hinweise dafür, dass diese Rhythmen Gedächtnisinformationen temporär zwischen Hirnregionen vermitteln und vermutlich ebenso synaptische Plastizität initiieren (vgl. Abs. 1.5). Die prominentesten schlafspezifischen Oszillationen im SWS sind *Slow Oscillations* (SO), *Spindeln* und *Sharp Wave-Ripples* (SW-R), während im REM-Schlaf vornehmlich *ponto-geniculo-occipital waves* (PGO) und *Theta-Aktivität* auftritt (s. Abb. 2).

**Oszillationen im SWS.** SOs stellen die am besten charakterisierten Marker der homöostatischen Regulation des Schlafs da (Achermann & Borbély, 2003; Tononi & Cirelli, 2003, 2014). Sie haben ihren Ursprung in neokortikalen Regionen und schwingen mit einer maximalen Frequenz von < 1 Hz (~0.8 Hz). Dabei synchronisieren SOs neuronale Aktivität in sog. „down-states“, die ausgedehnte Hyperpolarisation kortikaler Neurone widerspiegeln und „up-states“, die mit weitläufiger Depolarisation assoziiert sind und an wach-ähnliches neuronales Feuern erinnern (Steriade et al., 2001). Spindelaktivität zeigt sich im Elektroenzephalogramm (EEG) des Menschen üblicherweise in Form von Oszillationen im Bereich von ~10-15 Hz und tritt gehäuft im Schlafstadium N2, aber ebenso im SWS auf. Sie werden im Thalamus generiert, wobei GABAerge Neuronen des Nucleus Retikularis mit Glutamatergen thalamo-kortikalen Projektionen interagieren und sich weitreichend über neokortikalen Regionen ausbreiten (Buzsaki, 2006). SW-Rs stellen schnell depolarisierende Ereignisse dar, die im Cornu Amonis (CA) 3 des Hippokampus entstehen. Hochfrequente Oszillationen zwischen 100-300 Hz entspringen dabei durch eine Interaktion zwischen inhibierenden Interneuronen und Pyramidenzellen in CA1 („ripples“) in Form einer Überlagerung.

*Oszillationen im REM-Schlaf.* PGO-Wellen werden durch Ausbrüche synchroner Aktivität angetrieben, die sich vom Hirnstamm (Pons) ausgehend größtenteils in Richtung lateraler Nucleus Geniculatum und visueller Kortex ausbreitet. Theta-Aktivität (4-8 Hz), die zumeist dem Hippokampus entspringt, ist kennzeichnend für REM-Schlaf bei Ratten (Buzsaki, 2002) und, wenn auch weniger kohärent, bei Menschen (Axmacher et al., 2008).



**Abbildung 2:** Schlafspezifische Oszillationen im Schlaf: Während der ersten Schlafhälfte (links) herrschen v. a. *Slow Oscillations* (SO; < 1 Hz), *Spindeln* (10-15 Hz) und *Sharp Wave-Ripples* (SW-R; 100-300 Hz) vor, wobei während der zweiten Schlafhälfte (rechts) v. a. *ponto-geniculo-occipital waves* (PGO) und *Theta-Aktivität* (4-8 Hz) auftritt (nach Rasch & Born, 2013, S. 682).

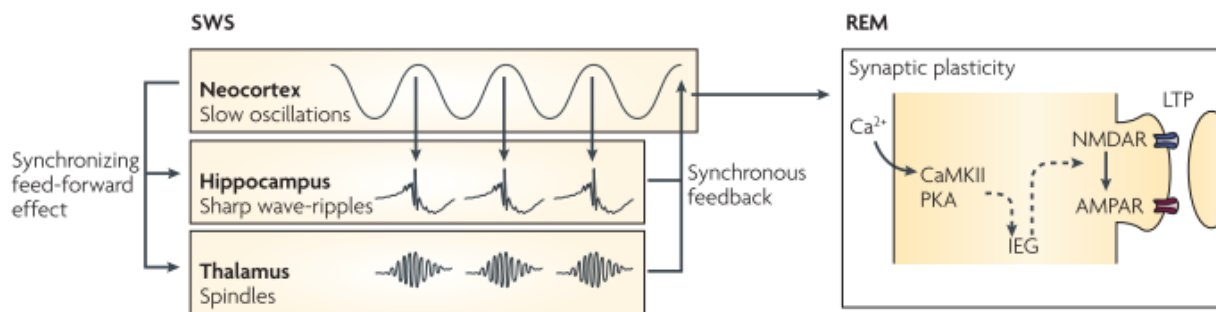
### 1.5 Mechanismen schlafbedingter Konsolidierung

Ein zentrales Problem bei der Bildung von Langzeitgedächtnis (LZG) ist das sog. Dilemma zwischen Plastizität und Stabilität, d. h. der Frage danach, wie das Gehirn neue Informationen speichern kann (Plastizität), ohne dabei bereits bestehende Informationen zu überschreiben (Stabilität). Zur Lösung dieses Problems ist heutzutage das sog. *Zwei-Stufen-Modell* des Gedächtnisses allgemein anerkannt (vgl. Diekelmann & Born, 2010). Dieses Modell postuliert zwei separate Speicher: (1) das Kurzzeitgedächtnis (KZG), in welchem Informationen schnell gelernt werden und das gleichzeitig als zwischenzeitlicher Puffer dient, der die Informationen nur temporär behält und (2) das LZG, das Informationen nur langsam aufnimmt, dafür jedoch als langfristiger Speicher dient (ebd.).

Aufbauend auf dem Zwei-Stufen-Modell besagt die *Theorie der aktiven Systemkonsolidierung* (Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013; Abb. 3), dass neue Informationen, die während des Wachzustands gelernt wurden, zunächst in beiden Speichern (KZG und LZG) aufgenommen werden. Im darauffolgenden Konsolidierungsprozess während des SWS werden die initial enkodierten Informationen wiederholt im KZG reaktiviert, was zu einer gleichzeitigen Reaktivierung im LZG zusammen mit assoziierten Repräsentationen führt. Hierfür sprechen v. a. Tierstudien in denen gezeigt werden konnte, dass viele Neuronen-Ensembles, die während des Wachzustandes im Hippokampus (KZG) und Neokortex (LZG) von Ratten feuern, während des anschließenden SWS in selbiger zeitlicher Abfolge aktiv sind (Ji & Wilson, 2007). Auf diese Art und Weise werden neue Erinnerungen schrittweise umorganisiert (quantitativ und qualitativ), so dass Informationen im LZG gefestigt- und in bereits bestehende Wissensnetzwerke integriert werden (*Systemkonsolidierung*).

Die Theorie geht weiterhin davon aus, dass der Konsolidierungsprozess während des SWS durch eine fein abgestimmte zeitliche Beziehung zwischen Oszillationen moduliert wird (Abb. 3). SO spielen dabei eine zentrale Rolle. So existiert konvergente Evidenz für die Annahme, dass die

SOs die wiederholte Reaktivierung der Repräsentationen im Hippokampus initiieren und sowohl SW-R im Hippokampus, als auch Spindeln im Thalamus im „up-state“ der SOs synchronisieren (Isomura et al., 2003). Durch diese Synchronisation unterstützen die SOs außerdem die Formierung von sog. *Spindel-Ripple-Events* (Überlagerung/Verschachtelung von Spindeln und SW-Rs), die einen erfolgreichen Transfer vom Hippokampus zum Neokortex ermöglichen. Ist der Hippokampale „Output“ im Neokortex angekommen, initiiert schließlich die synchrone Aktivität von Spindeln während der „up-states“ der SOs längerfristige, auf Langzeitpotenzierung (LTP) basierende synaptische Plastizität (z. B. durch die Expression von *Immediate Early Genes*, IEGs). Die hierdurch erzielte Stabilisierung der neu integrierten Information wird wiederum durch anschließenden REM-Schlaf maßgeblich unterstützt (*Synaptische Konsolidierung*). Während des REM-Schlafs führt also eine unabhängige synaptische Konsolidierung zur Loslösung von KZG und LZG, wo hingegen Systemkonsolidierung während des vorangegangenen SWS eine Interaktion zwischen den Gedächtnissystemen erfordert.



**Abbildung 3:** Theorie der aktiven Systemkonsolidierung: Während des Wachzustandes werden neue Ereignisse sowohl in neokortikalen, als auch hippokampalen Netzwerken enkodiert. Während des anschließenden SWS initiieren SOs die wiederholte Reaktivierung der frisch enkodierten Erinnerungen in Synchronie mit thalamo-kortikalen Spindeln und hippokampalen ripples. Durch diese Synchronie bilden sich außerdem *Spindel-Ripple Events*, welche den erfolgreichen Transfer von Hippokampus zu Neokortex ermöglichen. Spindelaktivität während der „up-states“ der SOs veranlasst schließlich längerfristige Plastizität auf synaptischer Ebene, welche Großteiles während des REM Schlafs stattfindet (Diekelmann & Born, 2010, S. 121).

## 2. Fragestellung

Schlaf spielt eine wichtige Rolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (s. Abs 1.). Dieser Effekt besteht jedoch nicht unter allen Umständen, sondern unterliegt einer Reihe von kritischen Bedingungen (s. Abs. 1.2). Der Konsolidierungsprozess während des Schlafs wird dabei durch verschiedene elektrophysiologische Rhythmen (Oszillationen) moduliert (s. Abs. 1.3), wobei neokortikale SOs während des SWS aufgrund ihrer taktgebenden Natur eine zentrale Rolle für die Konsolidierung von deklarativen Erinnerungen spielen (s. Abs. 1.4).

Eine interessante Herausforderung für die aktuelle Schlafforschung betrifft in diesem Zusammenhang die Frage, ob sich die endogen vorkommenden SOs während des SWS mittels gezielter Manipulationen exogen stimulieren lassen, um die Gedächtniskonsolidierung von Menschen im Schlaf zu optimieren. Neben primärer Relevanz für die Schlaf- und Gedächtnisforschung, erweisen sich Erkenntnisse zu dieser Fragestellung ebenso für den klinischen Sektor, wie z. B. zur Behandlung von leichter kognitiver Beeinträchtigung (Mander et al., 2013) bzw. Prävention von Alzheimer Demenz (vgl. Mander et al., 2015; Xi et al., 2013), als bedeutsam.

### **3. Stimulation von langsamen Oszillationen im Schlaf**

Neurowissenschaftliche Untersuchungen zur oben genannten Fragestellung haben sich in den letzten Jahren einer Reihe von Methoden zugewandt, mit dem Ziel neokortikale SOs während des SWS beim Menschen zu induzieren bzw. zu steigern (für einen Überblick siehe Review von Bellesi et al., 2014). So konnte beispielweise gezeigt werden, dass die diskontinuierliche Induktion eines langsam oszillierenden elektrischen Stroms (0.75 Hz) mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) zu einer Erhöhung der EEG Power (< 1 Hz) im SO-Band sowie verbesserten Abrufleistungen von Hippokampus-abhängigen deklarativen Erinnerungen führt (Marshall et al., 2006). Auch gibt es Hinweise dafür, dass vollwertige SO-Zyklen durch die Applikation einzelner elektromagnetischer Pulse mit Hilfe von transkranieller Magnetstimulation (TMS) erzeugt werden können (Huber et al., 2007). Trotz dieser ersten vielversprechenden Befunde zur tDCS und TMS, widmet sich ein Großteil der Forschung Methoden zu, durch welche sich SOs über einen physiologisch mehr natürlichen Weg – nämlich das sensorische System – beeinflussen lassen. Hierbei haben sich neben vestibulären (Bayer et al., 2011), olfaktorischen (Fontanini et al., 2003) und somatosensorischen (Tononi et al., 2010), insbesondere akustische Stimulationsansätze als geeignet erwiesen (vgl. Bellesi et al., 2014).

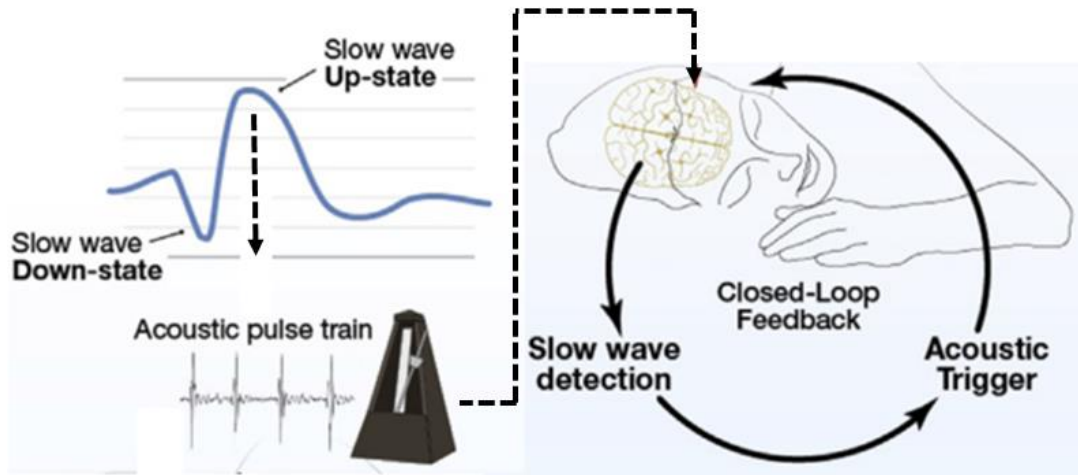
#### **3.1 Akustische Stimulation**

Der Gebrauch von akustischer Stimulation im Rahmen von Schlaf- und EEG-Forschung reicht historisch weit zurück. So ist derweil gut belegt, dass akustische Töne zur Veränderung der EEG Aktivität, darunter v. a. der Bildung von K-Komplexen führen. Diese ähneln SOs sowohl strukturell als auch funktionell und gelten als eine Art Vorreiter der langsamen Oszillationen (Amzica & Steriade, 1998). In einer aktuelleren Studie zeigten Tononi und Kollegen (2010), dass Töne, die mit kurzer Dauer (50 ms) und einem fixen Intra-Ton-Intervall (ITI) von 1 Hz während tieferer Schlafstadien (N2 & N3) präsentiert werden, zu signifikant mehr langsam oszillierender Aktivität (*Slow Wave Activity*, SWA) führen. Bei diesem Protokoll fand die Stimulation in Sequenzen von 15 fortlaufenden Tönen statt, die durch gleichlange Perioden ohne Stimulation separiert wurden. Ein ähnliches Vorgehen kam auch in einer neueren Studie von Ngo et al. (2013a) zur Anwendung, in der zehn Probanden, 2 min vor dem Einschlafen beginnend, über einen Zeitraum von 90 min mit kontinuierlichen akustischen Stimuli (0.8 Hz) exponiert wurden. Es zeigte sich, dass die rhythmische Stimulation, verglichen mit einer anderen Stimulationsform (willkürliche Sequenz) und keiner Stimulation, zunächst zu einer Verzögerung des Schlafbeginns, anschließend jedoch zu einem signifikanten Anstieg der SWA führte (Ngo et al., 2013a). Demgegenüber haben frühere Studien ebenso ergeben, dass die Effekte von akustischer Stimulation als Funktion des Zeitpunkts der Stimulation relativ zur Phase der langsamen EEG-Rhythmen fluktuieren können (Dang-Vu, 2012; Schabus et al., 2012). Diese Ergebnisse reflektieren möglicherweise die „up-/down-states“ von SOs, die mit synchroner neuronaler Aktivität bzw. Inaktivität korrespondieren (Volgushev et al., 2006). Ein neuer, innovativer Ansatz zur akustischen Induktion von SOs, der die spezifische Phase von fortlaufenden SOs berücksichtigt, wurde von Ngo und Kollegen (2013b) erstmals vorgestellt: die rhythmisch-akustische „Closed-Loop“ Stimulation.

#### **3.2 Akustische Closed-Loop Stimulation**

Closed-Loop Stimulation stellt eine Phasen-abhängige Form der akustischen Stimulation da. Sie basiert auf einem Regelkreis, der drei zentrale Prozesse beinhaltet: (1) die Detektion von SOs via EEG in Echtzeit, (2) das Auslösen eines Triggers im Sinne eines Steuerungsimpulses und (3) das Abgeben von akustischen Pulsen während der „up-states“ fortlaufender SOs. Ziel dabei ist es

folglich, das kontinuierlich einkommende EEG zur Abgabe von akustischen Stimuli zu nutzen, um endogene SOs in Synchronie mit dem natürlichen Rhythmus des schlafenden Gehirns während des SWS zu steigern und schließlich dadurch die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zu verbessern.



*Abbildung 4:* Ablaufschema akustischer Closed-Loop Stimulation: SOs werden zunächst anhand der „down-states“ via Echtzeit-EEG detektiert. Daraufhin wird ein Trigger ausgelöst, der die akustischen Stimuli während der „up-states“ fortlaufender SOs präsentiert (Modifiziert nach Oudiette et al., 2013, S. 415)

*Methodik und Ablauf.* Empirische Grundlage der akustischen Closed-Loop Stimulation stellt insbesondere eine Studie von Ngo et al. (2013b) da, die an elf jungen gesunden Probanden durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Studie nutzten die Wissenschaftler das einkommende EEG-Signal, das durch die Fpz-Elektrode über dem Präfrontalkortex der schlafenden Probanden aufgenommen wurde (Referenz: Mittelwert beider Ohrläppchen), um die kritischen Charakteristika der SOs in Echtzeit zu bestimmen. So wurde immer dann eine akustische Stimulation getriggert, sobald das EEG-Signal eines Probanden eine adaptive Schwelle in Richtung negativer Werte überschritten hat. Diese Schwelle lang voreingestellt bei  $-80 \mu\text{V}$  und wurde alle 2 s mit dem Eingang des nachfolgend kleinsten (negativsten) Signals innerhalb von 5 s aktualisiert, allerdings nur dann, wenn initial die Schwelle von  $-80 \mu\text{V}$  überschritten wurde. Durch diesen Algorithmus ließen sich fortlaufende SOs mit Zyklen von sinkenden und steigenden Amplituden anhand der Hälfte ihrer Welle, dem „down-state“, reliabel identifizieren (Ngo et al., 2013b<sup>2</sup>). Dieselbe Strategie wurde außerdem während einer zuvor stattgefunden Adaptionnacht (ohne akustische Stimulation) angewandt, um jene Zeit zu erfassen, die bei jedem Probanden individuell zwischen dem identifizierten „down-state“ und der darauffolgenden Depolarisation, dem „up-state“, vergeht. Dieses individuelle Zeitfenster wurde schließlich für das Stimulationsprotokoll während der Experimentalnacht genutzt, um den ersten von insgesamt zwei akustischen Stimuli genau dann zu entsenden, wenn die Wahrscheinlichkeit am höchsten ist, dass sich eine SO im „up-state“ befindet. Der zweite Stimulus wurde anschließend nach einem festen Intervall von 1,075 ms ausgelöst, basierend auf Untersuchungen von Mölle et al. (2011), aus denen hervorgeht, dass spontane SOs zumeist in Dyaden von zwei bis drei Zyklen auftreten. Nachdem jeweils zwei akustische Stimuli präsentiert wurden, pausierte der Algorithmus schließ für 2.5 s, bevor sich der

<sup>2</sup> Zur Demonstration des Algorithmus, siehe Video-Abstract von Hong-Viet Ngo & Jan Born (2013); verfügbar unter [https://www.youtube.com/watch?v=AUoHrAP\\_ncM](https://www.youtube.com/watch?v=AUoHrAP_ncM)



Ablauf wiederholte. Die Detektion von SOs wurde während einer Experimentalnacht über einen Zeitraum von insgesamt 210 min angewandt, jedoch augenblicklich gestoppt, sobald ein Proband aus der NREM Schlafphase in den Wachzustand, REM Schlaf oder N1 gewechselt ist. Alle akustischen Stimuli stellten Töne in „pink noise“ (1/f) dar, die mit 55 dB jeweils 50 ms in Stereo über geschlossene Kopfhörer präsentiert wurden.

*Befundlage.* Derzeit beschränken sich Wirksamkeitsuntersuchung zur akustischen Closed-Loop Stimulation auf die Arbeitsgruppe ihrer Begründer. Die wichtigsten Ergebnisse aus der 2013 erschienen Studie lassen sich dabei wie folgt zusammenfassen: Die Anwendung von Closed-Loop Stimulation, verglichen mit keiner Stimulation, führte erfolgreich zu einem Anstieg der SO-Power um 9%. Dabei erhöhte die Stimulation die Wahrscheinlichkeit, dass die Dyade eines vollständigen SO-Zyklus erfolgreich durchlaufen wird, nachdem der erste fortlaufende SO-Zyklus detektiert wurde. Weiterführende Analyse zur Topographie und Morphologie zeigten außerdem, dass sich die durch die Stimulation induzierten SOs kaum von spontan vorkommenden SOs zu unterscheiden scheinen. Dieser Befund ist im Einklang mit früheren Studien zur akustischen Stimulation, in denen vergleichbare topographische Übereinstimmungen gefunden wurden (z. B. Siclari et al., 2014). Neben Nachweisen auf Ebene des EEGs, bestand ein zentrales Ziel der Studie darin, aufzuzeigen, dass sich die Effekte von Closed-Loop Stimulation ebenso auf behavioraler Ebene widerspiegeln. Hierzu wurden die Gedächtnisleistungen der Probanden vor und nach sowohl der Experimental- (mit Stimulation), als auch Kontrollnacht (ohne Stimulation) getestet. Das angewandte Paradigma beinhaltete eine Lernphase vor dem Schlafen, bei der Probanden 120 assoziierte Wortpaare lernten, die randomisiert dargeboten wurden sowie eine Abrufphase nach dem Schlafen, in der die Wortpaare anhand eines der gelernten Worte frei abgefragt wurden. Ergebnis der Testungen war ein fast doppelt so großer Anstieg von Hippokampus-abhängigen deklarativen (verbalen) Gedächtnisleistungen nach akustischer Stimulation, verglichen mit der Kontrollbedingung (22 vs. 13 Wörter). Passend dazu ergaben Korrelationsanalysen, dass die stimulationsbedingte Verbesserung von Abrufleistungen für jene Probanden am höchsten ausfiel, bei denen sich auch das prozentual höchste Vorkommen von SO und Spindeln während der Stimulationsperiode zeigte. Schließlich lieferten Ngo und Kollegen (2013b) Evidenz für die Relevanz der Phasenabhängigkeit der Stimulation. Hierzu initiierten die Autoren ein zusätzliches Experiment mit akustischer Stimulation zu einer anderen Phase der fortlaufenden SOs. Anstelle der „up-states“, fand eine Stimulation in dieser Untersuchung während der „down-states“ statt. Konsistent mit den Erwartungen der Autoren, resultierte in diesem Fall kein förderlicher, sondern einen schädlichen Effekt der akustischen Stimulation auf Rhythmik des schlafenden Gehirns. Es lässt sich also schlussfolgern, dass die unsystematische Präsentation von Tönen im Schlaf möglicherweise einen schädlichen Einfluss auf die Schlafphysiologie nach sich zieht, während eine Stimulation im Einklang mit den „up-states“ der natürlich vorkommenden SOs zu förderlichen Effekten führt (vgl. Oudiette et al. 2013).

### **3.3 Neuronale Mechanismen**

Die bisher dargestellten Studien zur akustischen Stimulation (einschließlich akustischer Closed-Loop Stimulation) weisen konsistent auf einen förderlichen Einfluss auf die Bildung von SOs und Gedächtnis hin. Demgegenüber gelten die konkreten neuronalen Mechanismen, die diesen Effekten unterliegen, als nicht vollends verstanden.

Neuroanatomische Grundlage der akustisch induzierten Oszillationen stellt die Tonverarbeitung über das sensorische, insbesondere das akustische System da. Dabei lässt sich grundsätzlich zwischen zwei zentralen Verarbeitungspfaden dissoziieren: (1) die primäre (*Iemniscala*) Hörbahn, die sich von den Cholear Nuclei des Hirnstamms, über den ventralen Teil des auditorischen

Thalamus bis hin zum primär auditorischen Kortex erstreckt und (2) die sekundären Hörbahnen (*non-lemniscal*), bei denen Faserzüge des Hirnstamms in die *Formatio reticularis* des Zwischenhirns projizieren und von dort aus Afferenzen über den dorsalen Teil des auditorischen Thalamus im assoziativen Kortex münden (Hu, 2003). Während über die primäre Hörbahn grundlegende Eigenschaften von akustischen Signalen (z. B. Intensität, Frequenz, Dauer) verarbeitet werden, ist die Verarbeitung über sekundären Hörbahnen für das Detektieren von eher unspezifischen Veränderungen in der Umwelt zuständig (Anderson et al., 2009). Ein spezielles Merkmal der sekundären Hörbahnen ist außerdem, dass diese Strukturen involvieren, die bei akustischer Stimulation während des Schlafes über thalamo-kortikale Projektionen (v. a. noradrenerge Neuronen des *Locus coeruleus* und Matrixzellen des *medialen Nucleus geniculatum*) zu einer diffusen Erregung (*Arousal*) des Kortex führen (Jones, 2001). Diese Erregung kann einerseits bei Überschreiten einer bestimmten Schwelle zum Erwachen führen, was insbesondere im Falle von plötzlich auftretenden Gefahren in der Umwelt eine schützende Funktion darstellt. Andererseits besteht die Hypothese, dass akustische Stimulation während des SWS über die thalamo-kortikale Projektion zu einer simultanen Depolarisation weitreichender kortikaler Netzwerke führt, die aufgrund der bistabilen Natur des thalamo-kortikalen Systems während des SWS zwangsläufig zu einer nachfolgenden Hyperpolarisation führt (Bellesi et al., 2014). Auf Ebene des EEGs ließe sich dies schließlich als typische SO beobachten, die eine höhere Amplitude, steileren Steigung und weitreichenderer Involvierung kortikaler Areale aufweist, als eine spontan vorkommende SO (Nir et al., 2011). Dennoch, die konkrete Rolle der thalamo-kortikalen Projektionen bei dem Auslösen von SOs als Reaktion auf sensorische Stimuli gilt derzeit als nicht vollständig geklärt und erfordert weiterführende Forschung (vgl. Bellesi et al., 2014).

### **3.4 Kritische Eigenschaften und praktische Aspekte**

Ausgehend der bisherigen Befundlage sowie neuronaler Mechanismen von akustischer Stimulation zur Induktion von SOs lässt sich festhalten, dass bei der Gestaltung eines geeigneten Protokolls einige kritische Eigenschaften der Stimulation berücksichtigt werden müssen. Bellesi und Kollegen (2014) haben hierbei auf Grundlage ihres Literaturüberblicks die wichtigsten Merkmale, die zur Optimierung von akustischer Stimulation zur Steigerung von SOs beachtet werden müssen, in vier Bereiche eingeteilt: Intensität, Tonfrequenz, Zeitpunkt (und Umfang) sowie Synchronisierungsfähigkeit (*Entrainment*). Im Folgenden sollen diese Eigenschaften angelehnt an Bellesi et al. (2014) sowie weiteren Studien prägnant zusammengefasst- und praktische Aspekte hervorgehoben werden.

*Stimulationsintensität.* Wie bereits diskutiert, entspricht der Mechanismus, durch welchen sich SOs mittels akustischer Stimuli induziert lassen, einem ähnlichen wie jenem, der zur Erregung des Organismus bei potenziell auftretenden Gefahren in der Umwelt ausgelöst wird (Bellesi et al., 2014; s. Abs.3.3). Die Intensität der akustischen Stimuli im Schlaf muss folglich stark genug sein, um eine Verarbeitung über aufsteigende Hörbahnen auszulösen, jedoch nicht zu stark, um ein Erwachen aus dem Schlaf zu bewirken. Dabei wird davon ausgegangen, dass unterschiedlich intensive Töne entweder zu keiner Wirkung, zu einer Steigerung von SOs oder zur Erregung des Kortex führen, je nachdem wie sehr thalamo-kortikale Strukturen, insbesondere des *Locus coeruleus* und/oder Matrixzellen des Thalamus, involviert sind (Carter et al., 2010; Constantinople & Bruno, 2011). Dies weist auf eine kritische Intensitätsschwelle hin, dessen Unter- oder Überschreiten über die Wirkung der Stimulation mitentscheidet. Wie sich diese Schwelle jedoch dynamisch über den Schlaf hinweg bestimmen lässt, ist bisher unklar. Eine Möglichkeit bestünde darin, fortlaufend Spindeldichte und -frequenz als Indikator für den Status des thalamo-kortikalen Systems und die Sensitivität bezüglich externer Stimuli mittels EEG fortlaufend zu erfassen (vgl.

Dang-Vu et al., 2010), um auf dieser Grundlage die Intensität der akustischen Stimuli adaptiv zu adjustieren.

*Tonfrequenz.* Die Tonfrequenz der akustischen Stimuli sollte so gewählt werden, dass eine Habituation der (sekundären) Hörbahnen erschwert wird. Habituation meint dabei ein sinkendes Reaktionsmuster nach wiederholter sensorischer Stimulation (Sokolov, 1963). Im Falle von akustischer Stimulation, neigen insbesondere sekundäre Hörbahnen in Folge von sich gleichmäßig wiederholenden Stimuli zu Habituation (Hu, 2003). Wenn bedacht wird, dass es die Funktion von sekundären Hörbahnen ist, unerwartete Änderungen in der Umwelt zu erfassen, dann spielt Habituation eine entscheidende Rolle, um einerseits die Fähigkeit zu maximieren, Sinneseindrücke einer dynamischen Umwelt wahrzunehmen und andererseits, um Ereignisse zu ignorieren, die wiederholte Muster ohne Informationszuwachs darstellen. In diesem Zusammenhang sollte sich beim Versuch SOs mittels akustischer Stimulation zu steigern, die Tonfrequenz von jedem Stimulus einer Sequenz leicht unterscheiden, um eine mögliche Habituation der sekundären Hörbahnen vorzubeugen. Hierzu ließe sich in Zukunft möglicherweise eine EEG-Komponente nutzen, die typischerweise jene Hirnaktivität widerspiegelt, die auf Veränderungen in einem ständig aktualisierten akustischen Umfeld reagiert: die *mismatch negativity* (MMN; Winkler et al., 1996).

*Zeitpunkt und Umfang der Stimulation.* Wie die Ergebnisse der Studie von Ngo et al. (2013b) zur akustischen Closed-Loop Stimulation nahelegen, ist entscheidend, zu welchem Zeitpunkt die akustischen Stimuli präsentiert werden, um einen optimalen Effekt auf die SOs zu bewirken (vgl. Abs. 3.2). So ergab sich der insgesamt größte Stimulationseffekt, wenn die Töne zu jenem Zeitpunkt entsandt wurden, zu dem die Wahrscheinlichkeit maximal war, dass sich eine SO im „up-state“ befindet. Demgegenüber ließ sich wiederum ein schädlicher Effekt beobachten, wenn die akustische Stimulation während der „down-states“ von SOs entsandt wurden (Ngo et al., 2013b). Weiterführende Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Ngo befassten sich außerdem mit den Limitationen der Closed-Loop Stimulation (Ngo et al., 2015). Dabei testeten die Autoren in einem ersten Experiment „Driving Stimulation“ (vs. Scheinstimulation), bei der akustische Stimuli solange zu den „up-states“ präsentiert wurden, wie ein fortlaufender SO Zyklus anhand des eingehenden EEGs identifizierbar war. Zum Auslösen eines Klicks musste dabei initial die Schwelle von  $-80 \mu\text{V}$  in Richtung negativer Werte überschritten werden. Die Schwelle für das Auslösen nachfolgender Klicks wurde auf 80% des jeweils vorherigen Klicks herabgesenkt. In einem zweiten Experiment kam wiederum die bereits erprobte 2-Klick-Stimulation (vs. „Driving Stimulation“) zur Anwendung, bei der das Maximum an Stimuli während eines SO Zyklus bei lediglich 2 Tönen lag und welche auch in Ngo et al. (2013b) verwendet wurde. Es zeigte sich, dass beide Stimulationsformen zu einem Anstieg der Amplitude von SOs, verstärkter Spindelaktivität und gesteigerten Erinnerungsleistungen von Wortpaaren führten. Interessanterweise ergab ein nachfolgender Vergleich der beiden Methoden, dass die „Driving Stimulation“ keinerlei Mehrwert gegenüber der 2-Klick-Stimulation aufwies. Gleichzeitig fanden die Autoren unabhängig des angewandten Protokolls, dass es während der Experimentnacht lediglich in Reaktion auf den ersten Klick/Ton zu einem Anstieg von schnellen Spindeln (12-15 Hz) kam. Dieser Anstieg von Spindelaktivität, der die „up-states“ von SOs begleitete, war wiederum vergleichbar mit jenem während der Scheinstimulation. Dies weist darauf hin, dass jene Netzwerke des Thalamus, welche Spindeln generieren, unmittelbar nach Beginn der Stimulation eine Resistenz gegenüber dieser aufzubauen scheinen, was einer Refraktärphase gleichkommt (vgl. Krosigk et al., 1993). Die Autoren schlussfolgerten schließlich, dass diese Refraktärphase von Spindelaktivität einen präventiven Mechanismus darstellen müsse, der die Übersteuerung bzw. Hypersynchronizität von SWA verhindert. Zusammengefasst deuten die Befunde darauf hin,

dass akustische Stimulation unter Berücksichtigung der Phase von thalamo-kortikalen Oszillationen angewandt werden sollte, wobei jedoch eine große Anzahl von Stimuli nicht gleichzeitig auch in höheren Effekten resultiert.

*Synchronisierungsfähigkeit (Entrainment)*. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Induktion von SOs stellt die Fähigkeit periodischer Stimuli dar, die natürlichen Oszillationen des Gehirns zu synchronisieren (*Entrainment*) (vgl. Pikovsky et al., 2003). Dies wird üblicherweise erreicht, indem die Stimulationsfrequenz möglichst derselben Frequenz entspricht, in der auch die intrinsischen Oszillationen schwingen. Dabei stellt die Synchronisierung des EEGs als Reaktion auf sensorische Stimulation ein alt bekanntes Phänomen da, das bereits in Folge von sowohl somatosensorischer, als auch akustischer Stimulation beschrieben wurde (Pompeiano & Swett, 1962; Sciabessi et al., 1974). Insbesondere SOs lassen sich bei Menschen und Tieren mittels rhythmisch-akustischer Stimulation synchronisieren (Gao et al., 2009; Ngo et al., 2013a). Auch wenn die zugrundeliegenden Mechanismen bisher erst wenig verstanden sind, wird davon ausgegangen, dass die taktgebende Aktivität von Neuronen und synaptischen Verbindungen zu aufnahmefähigen Oszillatoren führt (Gao et al., 2009). In diesem Fall würden akustische Stimuli als zentrale Antriebskraft fungieren, die intrinsische Oszillationen synchronisieren. Auf Ebene des EEGs würde dies darin resultieren, dass sich SOs stärker um die Frequenz der Stimulation organisieren und eine gesteigerte Amplitude mit dieser Frequenz assoziiert ist (Ngo et al., 2013a). Auf diesen Befunden basierend, sollte ein Protokoll zur (repetitiven) akustischen Stimulation so gestaltet sein, dass die Stimulationsfrequenz möglichst der natürlichen Frequenz von SOs (0.5 bis 1 Hz) entspricht.

#### **4. Kommerzielle Anwendung: Rythm's „Dreem Headband“**

*Rythm* ist ein junges, französisches start-up Unternehmen, das 2014 gegründet wurde und seither von CEO und Mitbegründer Hugo Mercier geleitet wird. Mit ihrem „Dreem Headband“ bringt *Rythm* als erster kommerzieller Hersteller ein Produkt auf den Markt, das Verbrauchern mittels EEG und nicht-invasiver akustischer Stimulation zu einem besseren Schlaf verhelfen soll. Im Folgenden sollen das Konzept und Funktionsweise der Technologie näher beleuchtet- und daraufhin anhand der bisher diskutierten Literatur kritisch beurteilt werden.

##### **4.1 Konzept und Funktionsweise**

Mit dem „Dreem Headband“ wird dem Konsument ein Produkt versprochen, das bei Anwendung zu einem qualitativ besseren Schlaf führt. Dabei wollen *Rythm* eine Neurotechnologie alltagstauglich machen, die bisher nur in Laboren zu Forschungszwecken angewandt wurde und betonen gleichzeitig, dadurch einen bedeutsamen wissenschaftlichen Beitrag zu leisten (Rythm, 2016). In ihrem kürzlich veröffentlichten „White Paper“<sup>3</sup> halten sie fest, „*With the Dreem headband, we believe that our stimulation process allows us to use technology to understand sleep and modify the structure of sleep*“ (Rythm, 2016, S. 8).

Beim Kauf eines „Dreem Headbands“, das neu für \$349 direkt über den Hersteller erworben werden kann, sind drei Bestandteile im Serviceumfang enthalten: (1) das „Headband“, das während des Schlafes am Kopf des Nutzers befestigt ist und Sensoren sowie tonleitende Technologien beinhaltet, (2) eine Smartphone-App, die fähig ist, mit dem „Headband“ zu kommunizieren sowie (3) der Zugang zu Webservern des Herstellers, die sowohl mit der App als

---

<sup>3</sup> Das offizielle „White Paper“ von *Rythm* zum Produkt „Dreem Headband“ ist unter <https://rythm.co/science.html> frei verfügbar.

auch dem „Headband“ arbeiten, um aufgenommene Schlafdaten zu analysieren und täglich anzupassen.

*Technologie.* Das „Dreem Headband“ besteht aus einem kappenähnlichen System. Es erinnert dabei zunächst an geschlossene Kopfhörer, bei denen eine Strebe die Verbindung zwischen dem rechten und linken präaurikulären Punkt superior hergestellt. An den jeweiligen Endpunkten sind laterale Sensoren befestigt, die hinter den Ohren positioniert werden sollen und „schlafrelevante Informationen“ aufzeichnen. An der Oberseite, auf Höhe des Vertex, befinden sich wiederum USB-Eingang und „An“-Schalter des Geräts. Ein weiteres Verbindungsstück verläuft anterior entlang der Stirn. Dort sind drei weitere Sensoren verbaut, die während des Schlafs sowohl das fortlaufende EEG aufnehmen, als auch akustisch stimulieren sollen. Abbildung 5 zeigt die Bestandteile des „Dreem Headbands“. Es wird darauf verwiesen, dass die Sensoren selbstentwickelte Trockenelektroden darstellen, die eine qualitativ hochwertige Datenakquisition ermöglichen sollen (Rythm, 2016). Um welche Art von Technologie es sich dabei handelt und ob eine Reduktion von Artefakten vorgesehen ist, wird von den Herstellern leider nicht beschrieben. Die drei frontalen Sensoren sollen dabei noch eine zweite Funktion erfüllen: basierend auf den online erhobenen EEG-Daten sollen Töne über den Schädelknochen direkt an das Innenohr geleitet werden. Der Knochenleiter dieser „bone conduction technology“ sitzt dabei am unteren Ende der zentralen Elektrode und entsendet Tonwellen in Form von Vibrationen, die vom „Headband“ generiert werden. Diese Form der Stimulation soll den Vorteil mit sich bringen, dass keine schlafstörenden Kopfhörer benötigt werden, dass das akustische Umfeld trotzdem wahrgenommen wird und dass Schlafnachbarn durch die akustischen Stimuli nicht in ihrem Schlaf gestört werden. Damit das „Headband“ während des Schlafs nicht verrutscht, wurde schließlich ein flexibel einstellbarer Kinngurt verbaut.

*Funktionen und Funktionsweise.* Wurde das „Headband“ positioniert und eingeschaltet sowie mit der dazugehörigen App konfiguriert, kann der Nutzer primär zwischen drei Funktionen wählen: (1) entspannende Geräusche, die beim Einschlafen helfen sollen, (2) akustische Stimulation zur Verbesserung der Schlafqualität und (3) eine Wecker-Funktion, welche den Nutzer basierend auf gesammelten Daten in einer individuell optimalen Schlafphase aufwecken soll. Weitere Funktionen betreffen Tools, durch welche sich beispielweise das einkommende EEG-Signal in Echtzeit nachvollziehen lässt oder schlafbezogene Informationen (Nahrungsaufnahme, Alkoholkonsum, sexuelle Aktivität etc.) eingegeben werden können. Nach dem Schlafen werden all diese Daten, inklusive jenen, die während des Schlafs gesammelt wurden, am nächsten Morgen vom „Headband“ an das Smartphone und vom Smartphone an die Webserver gesendet. Die Kommunikation zwischen App und „Headband“ wird dabei durch Bluetooth- und die Verbindung zu den Webservern von *Rythm* durch Wifi ermöglicht. Dieser Ablauf soll das „Headband“ längerfristig mittels maschinellem Lernen dazu befähigen, immer präzisere schlafbezogene Analysen durchzuführen, um den Stimulation-Algorithmus (und die Weck-Funktion) zu optimieren. Was diese Analysen im Detail beinhalten, und welche Art von Algorithmus dabei angewandt wird, ist leider weder aus der Internetseite von *Rythm*, noch aus deren „White Paper“ ersichtlich.

*Proof of Concept.* Bezüglich empirischem Hintergrund beziehen sich die Macher des „Dreem Headbands“ in ihrem „White Paper“ immer wieder v. a. auf die Studie von Ngo et al. (2013b) oder den Überblicksartikel von Bellesi et al. (2014), ohne jedoch auf diese näher einzugehen. In diesem Kontext heißt es außerdem: „*We have reached identical results with our headband prototypes*“ (Rythm, 2016, S 5). Damit beziehen sich die Autoren auf vorläufige Ergebnisse aus eigenen Untersuchungen zur Wirksamkeitsüberprüfung ihres Produkts und berichten, ohne weitere

Erläuterung von Methodik, Analyse oder Population, Effekte der akustischen Stimulation aus einer typischen Nacht unter Anwendung des „Dreem Headbands“. Zwei Abbildungen, die das gemittelte EEG in Zeitfenstern um einen Stimulationszeitpunkt zeigen, sollen dabei den förderlichen Einfluss (die Induktion SOs) der Stimulation vs. Scheinstimulation nachweisen (s. Rythm, 2016, S. 6). Die Autoren schlussfolgern: „*This example strongly shows that a single stimulation pushes the brain oscillation for several cycles*“ (Rythm, 2016, S. 6-7). Dabei wird zwar angemerkt, dass die Gesamteffekte der Stimulationsprozedur aufgrund der Heterogenität von Prototypen in den Testungen nicht berichtet werden, erste Analysen jedoch eine Steigerung von Amplitude und Dauer des SWS um 10% ergeben haben (Rythm, 2016).

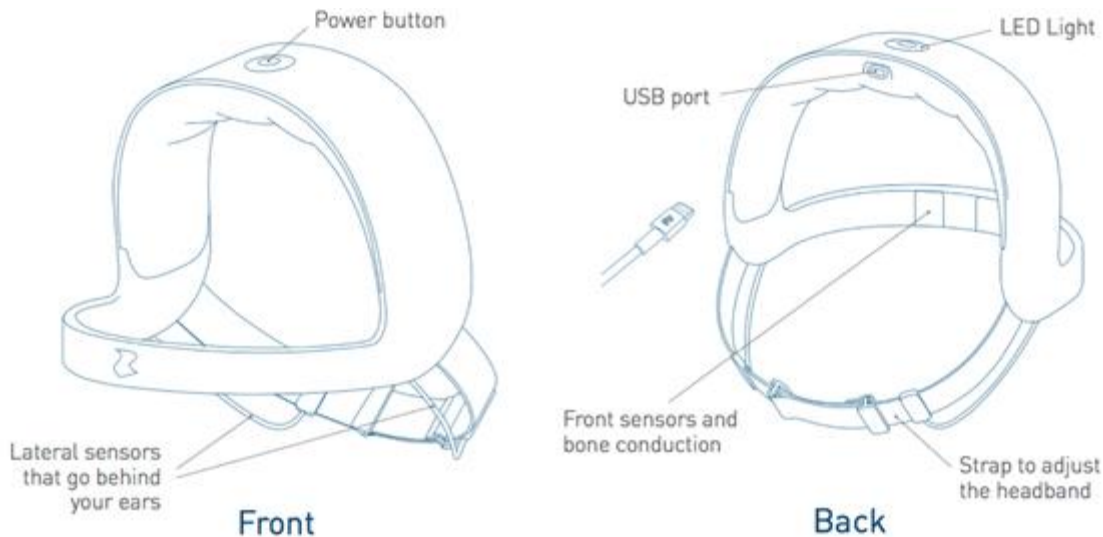


Abbildung 5: Das „Dreem Headband“ von *Rythm* (nach Rythm, 2016, verfügbar unter [https://support.rythm.co/hc/en-us/article\\_attachments/205115605/Dreem.QSG.2.png](https://support.rythm.co/hc/en-us/article_attachments/205115605/Dreem.QSG.2.png)).

#### 4.2 Bewertung

Das „Dreem Headband“ von *Rythm* umfasst ein innovatives Konzept zur Steigerung von SOs im Schlaf: es kombiniert moderne neurowissenschaftliche Methoden (EEG, akustische Stimulation) mit alltagstauglichen Technologien (Smartphone App) einschließlich praktischer Funktionen (z. B. Wecker-Funktion) und orientiert sich dabei an aktueller, seriöser Forschung (v. a. Ngo et al., 2013b; Bellesi et al., 2014). Damit möchte *Rythm* all jene Menschen erreichen, die sich nach einem besseren Schlaf im Alltag sehen oder unter Schlafproblemen leiden. In den letzten Jahren haben diverse Studien auf das Potenzial von akustischer Stimulation auf die Steigerung von SOs hingewiesen. Das „Dreem Headband“ ist ein Beispiel dafür, wie Erkenntnisse aus der Forschung in Form einer Neurotechnologie in den Alltag von Menschen implementiert werden können (auch wenn aufgrund des hohen Preises vermutlich nur ein verhältnismäßig kleiner Teil der Bevölkerung Zugang zu dem Produkt haben wird).

Wieviel Potenzial in dem „Dreem Headband“ jedoch tatsächlich steckt, lässt sich kaum abschließend bewerten. Grund hierfür sind ungenügende Informationen über die konkrete Funktionsweise des „Dreem Headbands“ aus den öffentlichen Quellen des Herstellers (Internet, „White Paper“). Das bezieht sich insbesondere auf die selbstentwickelten Trockenelektroden, die maßgeblich über die Qualität der eingehenden EEG-Daten entscheiden sowie die Stimulationseigenschaften (Intensität, Tonfrequenz, Zeitpunkt der Stimulation), die über die Effizienz der akustischen Stimulation entscheiden (vgl. Bellesi et al., 2014). Auch die von *Rythm*

berichteten Wirksamkeitsnachweise sind wenig aussagekräftig. So geben die Autoren keinerlei Auskunft über die betrachtete Population (z. B. Stichprobenumfang, Alter, Gesundheitszustand, etc.), das angewandte Protokoll (z. B. repetitive vs. Closed-Loop Stimulation) sowie durchgeführte Analysen (z. B. Sampling rate, Filter, Korrektur von Artefakt, Statistik), die deren Ergebnisse zugrunde liegen. Die von *Rythm* veröffentlichten Daten können folglich nicht mehr als ein grober Trend interpretiert werden. Schließlich bleibt auch unklar, ob die Steigerung SOs gleichzeitig mit einer erlebten Verbesserung der Schlafqualität einhergeht, so wie es von *Rythm* großspurig versprochen wird (Rythm, 2016). Dabei unterstützen die von *Rythm* zitierten Studien zwar die Annahme eines förderlichen Einflusses von akustischer Stimulation auf die Amplitude und Dauer von SOs sowie Erinnerungsleistungen (z. B. Ngo et al., 2013b) – die erlebte Schlafqualität stellte in bisherigen Studien jedoch keine abhängige Variable da.

## 5. Zusammenfassendes Fazit

Langsame Oszillationen (< 1 Hz) stellen den besten Marker der homöostatischen Regulation des Tiefschlafs da und spielen eine wichtige Rolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten (Tononi & Cirelli, 2003, 2014; Diekelmann & Born, 2010; Rasch & Born, 2013). Neben Bemühungen die endogenen SOs mittels nicht-invasiver Methoden wie tDCS und TMS zu induzieren bzw. zu steigern (Marshall et al., 2006; Huber et al., 2007), haben sich in weiterführenden Untersuchungen insbesondere akustische Stimuli zu diesem Zweck als geeignet erwiesen (Bellesi et al., 2014). Eine Steigerung der Amplitude und Dauer von SOs konnte dabei mehrfach mit Hilfe von zumeist repetitiven Stimulationsprotokollen nachgewiesen werden (Tononi et al., 2010; Ngo et al., 2013a).

Ein neuerer, innovativer Ansatz zur akustischen Stimulation umfasst einen Regelkreis, der anhand des fortlaufend eingehenden EEGs immer dann akustische Stimuli entsendet, wenn die Wahrscheinlichkeit am höchsten ist, dass sich eine SO im „up-state“ befindet (Ngo et al., 2013b; s. Abs. 3.2). Untersuchungen zu dieser Methode konnten neben der Wirksamkeit gegenüber einer Scheinstimulation außerdem nachweisen, dass nur eine Stimulation im Einklang mit der funktional relevanten Phase der SOs, zu einem förderlichen Stimulationseffekt führt (ebd.).

Die neuronalen Mechanismen (s. Abs. 3.3) der akustischen Stimulation sind bislang nicht vollständig verstanden, es besteht jedoch die Hypothese, dass akustische Stimuli, die während der Verarbeitung über sekundäre Hörbahnen eine gewisse Arousal-Schwelle nicht überschreiten, fähig sind, die Aktivität von großen Neuronen-Ensembles im Kortex zu synchronisieren (Bellesi et al., 2014). Ausgehend der bistabilen Natur des thalamo-kortikalen Systems während des SWS, würde auf die plötzliche Depolarisation eine anschließende Hyperpolarisation folgen, was sich im EEG als Steigerung der Amplitude und Dauer von SOs widerspiegeln würde (ebd.).

Basierend auf der diskutierten Literatur zur akustischen (Closed Loop) Stimulation, sind bei der Gestaltung eines möglichst effizienten Stimulationsprotokolls einige kritische Eigenschaften sowie praktische Aspekte zu beachten (s. Abs. 3.4). Dies betrifft insbesondere die Berücksichtigung einer optimalen *Intensität* (nicht zu stark/schwach), einer stetig variierenden *Tonfrequenz*, die eine Habituation der sekundären Hörbahnen vorbeugt, der funktional kritischen Phase von SOs (*Zeitpunkt*) sowie Frequenz, die der natürlichen Frequenz der SOs (0.5-1 Hz) entspricht, um eine optimale Synchronisierung des externalen- mit dem internalen Rhythmus zu ermöglichen (*Entrainment*).

Mit dem „Dreem Headband“ haben *Rythm* als erstes kommerzielle Unternehmen ein Produkt auf den Markt gebracht, dass mit Hilfe der Aufnahme von EEG-Daten sowie akustischer Stimulation

zu einem besseren Tiefschlaf verhelfen soll (s. Abs. 4). *Rythm's* „Dreem Headband“ umfasst ein innovatives Konzept, das seinen Nutzern eine Menge praktischer Tools, umgesetzt durch moderne Technologie, verspricht. Wie viel Potenzial das Produkt tatsächlich innehat, werden zukünftige wissenschaftliche Wirksamkeitsuntersuchungen sowie eine konsistente Offenlegung der Methodik zeigen müssen.

## 6. Offene Fragen und weiterführende Forschung

*Replizierbarkeit.* Zunächst ist bisher unklar, ob sich die bisher einzigartigen Ergebnisse zur Closed-Loop Stimulation (Ngo et al., 2013b, 2015) auch unabhängig replizieren lassen. Zukünftige Studien, durchgeführt in verschiedenen Laboren, sollten ein vergleichbares Stimulationsprotokoll evaluieren, um deren Wirksamkeit mit Evidenz zu untermauern.

*Stimulationseigenschaften.* Eine weitere offene Frage betrifft die konkreten Determinanten einer „optimalen“ Stimulation. Wie in Abs. 3.4 diskutiert, existieren einige kritische Eigenschaften, in Abhängigkeit derer eine Stimulation zu mehr oder weniger förderlichen Effekten führt (Bellesi et al., 2014). Unklar ist jedoch, in welchem Bezug diese Eigenschaften zueinander stehen bzw. ob diese miteinander interagieren. So wäre beispielweise denkbar, dass eine phasenabhängige Stimulation (*Zeitpunkt*) vernachlässigbar wird, wenn das Gehirn mittels repetitiver Stimulation (< 1 Hz) erfolgreich synchronisiert werden kann (*Entrainment*). Eine direkte Variation von kritischen Eigenschaften im Rahmen unterschiedlicher Stimulationsprotokolle sowie die weiterführende Erforschung der konkreten neuronalen Mechanismen von akustisch-induzierten SOs könnte hier Abhilfe schaffen. Ein praktisches Ziel könnte dabei sein, ein über maschinelles Lernen funktionierendes Neurofeedback-System zu entwickeln, welches in der Lage ist, alle kritischen Stimulationseigenschaften (Intensität, Tonfrequenz etc.) anhand des einkommenden EEGs individuell anzupassen.

*Wirkmechanismus.* Wie in Abs. 3.3 zusammengetragen, existieren Hypothesen über die neuronalen Mechanismen, welchen den akustisch induzierten SOs zugrunde liegen. Die genaue Rolle der thalamo-kortikalen Projektionen im Rahmen der Reizverarbeitung durch sekundäre Hörbahnen ist jedoch nicht vollends geklärt. Weiterführende Forschung zu dem Wirkmechanismus scheint nicht nur für die Grundlagenforschung relevant, sondern außerdem essenziell für die Gestaltung eines optimalen Stimulationsprotokolls (s. o.).

*Population.* Insbesondere aus klinischer Perspektive interessant ist die Frage danach, inwiefern sich die Effekte von akustischer Stimulation in verschiedenen Populationen widerspiegeln. Speziell Menschen, die ein erhöhtes Risiko für den progredienten Abbau von SWA haben (z. B. Patienten mit milder kognitiver Einschränkung und ältere Menschen), könnten von akustischer Stimulation im Schlaf profitieren. Zukünftige Querschnittsstudien (cross-over) sollten die Stimulationseffekte verschiedener Populationen (z. B. junge Erwachsene vs. ältere Erwachsene vs. MCI-Patienten) miteinander vergleichen.

*Langzeiteffekte.* Um darüber hinaus auch Hinweise auf mögliche Langzeiteffekte (positiv/negativ) zu erfassen, ist es unerlässlich, zukünftig auch aufwändige Langzeitstudien mit mehreren Messzeitpunkten und großer Stichprobe durchzuführen. Bisher liegen keine Studien vor, welche die Langzeiteffekte (und ggf. Nebenwirkungen) von akustischer Stimulation untersucht haben.

*Psychologische Effekte.* Ein Weg um zukünftig mehr über den kausalen Gehalt von SOs für die Gedächtniskonsolidierung zu erfahren, müssen zukünftig auch psychologische Stimulationseffekte differenziert studiert werden. So ließen sich zukünftig neben verbalen auch z.



B. räumliche Lern- und Gedächtnisparadigmen verwenden, die eine hohe Abhängigkeit vom Hippokampus aufweisen (z. B. mittels virtueller Version der *Morris Water Maze*). Auch wäre interessant, andere psychologische Transfereffekte (z. B. subjektive Wohlbefinden/Schlafqualität) zu untersuchen, um die Effektr Tragweite von akustischen Stimulation zu explorieren.

## Literatur

- Achermann, P., & Borbély, A. A. (2003). Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci*, 8, 683-693.
- Anderson, L. A., Bjo, G., & Linden, J. F. (2009). Stimulus-Specific Adaptation Occurs in the Auditory Thalamus. *The Journal of Neuroscience*, 29(22), 7359–7363. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0793-09.2009>
- Axmacher, N., Helmstaedter, C., Elger, C. E., & Fell, J. (2008). Enhancement of Neocortical-Medial Temporal EEG Correlations during Non-REM Sleep. *Neural Plasticity*, 1–7. <http://doi.org/10.1155/2008/563028>
- Bellesi, M., Riedner, B. A., Garcia-molina, G. N., Cirelli, C., Tononi, G., Gerstner, J. R., ... Israel, B. (2014). Enhancement of sleep slow waves: underlying mechanisms and practical consequences. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(10), 1–17. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00208>
- Bootzin, R. R., & Nadel, L. (2006). Naps Promote Abstraction in Language-Learning Infants. *Psychological Science*, 17(8), 670–674.
- Buzsáki, G. (2002). Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron*, 33, 325–340.
- Carter, M. E., Yizhar, O., Chikahisa, S., Nguyen, H., Adamantidis, A., Nishino, S., ... Lecea, L. De. (2011). Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature Neuroscience*, 13(12), 1526–1533. <http://doi.org/10.1038/nn.2682>. Tuning
- Cauter, E. Van, Spiegel, K., Tasali, E., & Leproult, R. (2008). Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Medicine*, 9(1), 23–28.
- Constantinople, C. M., & Bruno, R. M. (2011). Report Effects and Mechanisms of Wakefulness on Local Cortical Networks. *Neuron*, 69(6), 1061–1068. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.040>
- Dang-vu, T. T. (2012). Neuronal Oscillations in Sleep: Insights from Functional Neuroimaging. *Neuromolecular Medicine*, 14, 154–167. <http://doi.org/10.1007/s12017-012-8166-1>
- Dang-vu, T. T., Buxton, O. M., & Solet, J. M. (2010). Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current Biology*, 20(15), 626–627. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2010.06.032>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114–126. <http://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews*, 13(5), 309–321. <http://doi.org/10.1016/j.smr.2008.08.002>

- Dworak, M., Mccarley, R. W., Kim, T., Kalinchuk, A. V., & Basheer, R. (2010). Sleep and Brain Energy Levels: ATP Changes during Sleep. *The Journal of Neuroscience*, *30*(26), 9007–9016. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1423-10.2010>
- Ellenbogen, J. M., Hulbert, J. C., Stickgold, R., Dinges, D. F., & Thompson-schill, S. L. (2006). Report Interfering with Theories of Sleep and Memory: Sleep, Declarative Memory, and Associative Interference. *Current Biology*, *16*, 1290–1294. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2006.05.024>
- Fischer, S., Drosopoulos, S., Tsen, J., & Born, J. (2006). Implicit Learning – Explicit Knowing: A Role for Sleep in Memory System Interaction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(3), 311–319.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *PNAS*, *99*(18), 11987–11991.
- Fontanini, A., Spano, P., & Bower, J. M. (2003). Ketamine – Xylazine-Induced Slow (< 1.5 Hz) Oscillations in the Rat Piriform (Olfactory) Cortex Are Functionally Correlated with Respiration. *The Journal of Neuroscience*, *23*(22), 7993–8001.
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning & Memory*, *13*, 259–262. <http://doi.org/10.1101/lm.132106>
- Gao, L., Meng, X., Ye, C., Zhang, H., Liu, C., Dan, Y., ... He, J. (2009). Entrainment of Slow Oscillations of Auditory Thalamic Neurons by Repetitive Sound Stimuli. *The Journal of Neuroscience*, *29*(18), 6013–6021. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5733-08.2009>
- Giudittaa, A., Ambrosinib, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi, G., & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioral Brain Research*, *69*, 157–166.
- Hu, B. (2003). Functional organization of lemniscal and nonlemniscal auditory thalamus. *Exp Brain Research*, *153*, 543–549. <http://doi.org/10.1007/s00221-003-1611-5>
- Hu, P., Stylos-allan, M., & Walker, M. P. (2016). Sleep Facilitates Consolidation of Emotional Declarative Memory. *Psychological Science*, *17*(10), 891–898.
- Huber, R., Esser, S. K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J., & Tononi, G. (2007). TMS-Induced Cortical Potentiation during Wakefulness Locally Increases Slow Wave Activity during Sleep. *PLoS ONE*, *2*(3), 1–7. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000276>
- Isomura, Y., Sirota, A., Simal, O., Montgomery, S., & Mizuseki, K. (2006). Integration and Segregation of Activity in Entorhinal-Hippocampal Subregions by Neocortical Slow Oscillations. *Neuron*, *871*–882. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.10.023>
- Jenkins, J. G., & Dallenbach, K. M. (1927). The Effect of Serial Position upon Recall. *The American Journal of Psychology*, *38*(2), 285–291.
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, *10*(1), 100–107. <http://doi.org/10.1038/nn1825>

- Jones, E. G. (2001). The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. *Trends in Neurosciences*, 24(10), 595–601.
- Krosigk, M. Von, Bal, T., & McCormick, D. A. (1993). Cellular Mechanisms of a Synchronized Oscillation in the Thalamus. *Science*, 261, 361–364.
- Kuriyama, K., Stickgold, R., & Walker, M. P. (2004). Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learning & Memory*, 11, 705–713. <http://doi.org/10.1101/lm.76304>. appears
- Mander, B. A., Marks, S. M., Vogel, J. W., Rao, V., Lu, B., Saletin, M., ... Walker, M. P. (2016).  $\beta$ -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 18(7), 1051–1057. <http://doi.org/10.1038/nn.4035>.
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-israel, S., ... Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves, and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience*, 16(3), 357–364. <http://doi.org/10.1038/nn.3324>. Prefrontal
- Maquet, P., & Maquet, P. (2001). The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science*, 294(11), 1048–1051. <http://doi.org/10.1126/science.1062856>
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(11), 610–613. <http://doi.org/10.1038/nature05278>
- Mogras, M. A., Guillem, F., Brazzini-poisson, V., & Godbout, R. (2009). Neurobiology of Learning and Memory The effects of total sleep deprivation on recognition memory processes: A study of event-related potential. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(4), 343–352. <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.01.008>
- Mogras, M., Godbout, R., & Guillem, F. (2006). The ERP Old-New Effect: A Useful Indicator in Studying the Effects of Sleep on Memory Retrieval Processes. *Sleep*, 29(11), 1491–1500.
- Mölle, M., Born, J. (2011). Slow oscillations orchestrating fast oscillations and and memory consolidation. *Prog. Brain Res.* 193, 93–110.
- Ngo, H. V., Claussen, J. C., Born, J. A. N., & Mo, M. (2013). Induction of slow oscillations Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *Journal Sleep Research*, 22, 22–31. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01039.x>
- Ngo, H. V., Martinetz, T., & Born, J. (2013). Auditory Closed-Loop Stimulation of the Sleep Slow Oscillation Enhances Memory. *Neuron*, 78(5), 545–553. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.006>
- Ngo, H. V, Miedema, A., Faude, I., Martinetz, T., Mo, M., & Born, J. (2015). Driving Sleep Slow Oscillations by Auditory Closed-Loop Stimulation — A Self-Limiting Process. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6630–6638. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015>
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V, Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Article Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*, 70(1), 153–169. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.043>

- Oudiette, D., Santostasi, G., & Paller, K. A. (2013). Reinforcing Rhythms in the Sleeping Brain with a Computerized Metronome. *Neuron*, 78(3), 413–415.
- Peigneux, P., Laureys, C. A. S., Delbeuck, X., & Maquet, P. (2001). Sleeping brain , learning brain . The role of sleep for memory systems. *NeuroReport*, 12(18), 111–124.
- Pietrowsky, R. (2008). Sleep and performance An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of Sleep Research*, 17(June), 3–10. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00622.x>
- Pikovsky, A., Rosenblum, M., Kurths, J., & Hilborn, R. C. (2002). Synchronization: a universal concept in nonlinear science. *American Journal of Physics*, 70(6), 655-655.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 534–547.
- Pommer, J., Diekelmann, S., & America, N. (2009). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nature Neuroscience*, 12(4), 2008–2009. <http://doi.org/10.1038/nn.2206>
- Pompeiano, O., & Swett, J. E. (1962). EEG and behavioral manifestations of sleep induced by cutaneous nerve stimulation in normal cats. *Archives italiennes de biologie*. 100, 311-342.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, 93, 681–766. <http://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
- Robertson, E. M., Pascual-leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 1–7.
- Rythm (2016). *A scientific overview of Rythm's technology : the Dreem headband*. Verfügbar unter: <https://rythm.co/science.html>
- Schabus, M., Dang-vu, T. T., Philip, D., Heib, J., Boly, M., Vandewalle, G., ... Gais, S. (2012). The fate of incoming stimuli during NREM sleep is determined by spindles and the phase of the slow oscillation. *Frontiers in Neurology*, 3(4), 1–11.
- Schoen, L. S., & Badia, P. (1984). Facilitated Recall Following RFM And NREM Naps. *Psychophysiology*, 21(3), 299-306.
- Sclabassi, J., Namerow, N. S., & Enns, N. F. (1974). Somatosensory Response To Stimulus Trains In Patients With Multiple Sclerosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 37, 23–33.
- Sokolov, E. N. (1963). *Perception and the conditioned reflex*. New York: Macmillan.
- Spencer, R. M. C., Sunm, M., & Ivry, R. B. (2006). Report Sleep-Dependent Consolidation of Contextual Learning. *Current Biology*, 16(5), 1001–1005.

- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171–177.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515-13522.
- Steriade, M., Timofeev, I., & Grenier, F. (2001). Natural Waking and Sleep States: A View From Inside Neocortical Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(5), 1969–1985.
- Studte, S., Bridger, E., & Mecklinger, A. (2015). Neurobiology of Learning and Memory Nap sleep preserves associative but not item memory performance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 120, 84–93. <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.02.012>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin*, 62(August), 143–150. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2013). Perspective Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81(1), 12–34.
- Tononi, G., Riedner, B. A., Hulse, B. K., Ferrarelli, F., & Sarasso, S. (2010). Enhancing sleep slow waves with natural stimuli. *Medicamundi*, 54(2), 73-79.
- 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. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 241–247.
- Volgushev, M., Chauvette, S., Mukovski, M., & Timofeev, I. (2006). Precise Long-Range Synchronization of Activity and Silence in Neocortical Neurons during Slow-Wave Sleep. *The Journal of Neuroscience*, 26(21), 5665–5672.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, Memory, and Plasticity. *Annual Review of Psychology*, 57, 139–166.
- Westerberg, C. E., Mander, B. A., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Zee, P. Z. C., & Paller, K. A. (2012). Concurrent Impairments in Sleep and Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(3), 490–500.
- Winkler, I., Karmos, G., & Naatanen, R. (1996). Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Research*, 742, 239–252.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... Nedergaard, M. (2014). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342(6156), 1–11. <http://doi.org/10.1126/science.1241224>.Sleep
- 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. *Journal of experimental psychology*, 88(3), 361.