

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. Florian Holsboer

**Effekte oraler Kontrazeptiva auf die prozedurale  
Gedächtniskonsolidierung während eines  
Nachmittagsschlafs**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna Bäurle

aus

Peißenberg, Deutschland

Jahr 2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Steiger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Darius Dian  
Priv. - Doz. Dr. med. Jan Rémi

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Lisa Genzel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,  
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2014

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
A. Einführung .....	3
1. Schlaf .....	5
1.1. Schlaf-Elektroenzephalogramm .....	5
1.2. Schlafprofil gesunder Menschen .....	7
1.3. Neuronale Grundlagen des Schlafs.....	8
2. Gedächtnis .....	10
2.1. Einteilung des Gedächtnisses .....	10
2.2. Prozesse der Gedächtniskonsolidierung .....	10
2.3. Neuronale Grundlagen der Informationsspeicherung.....	12
3. Schlaf und Gedächtnis .....	16
3.1. Schlaf und prozedurales Gedächtnis.....	18
3.2. Schlafspindeln und Gedächtnis .....	20
4. Der Nap - der Kurzschlaf.....	22
4.1. Der Nap - Allgemein .....	22
4.2. Nap und Gedächtnis .....	23
5. Hormonwirkungen .....	25
5.1. Weibliche Sexualhormone allgemein.....	25
5.1.1. Östrogene.....	25
5.1.2. Gestagene.....	26
5.2. Der hormonelle Regelkreis .....	27
5.3. Der weibliche Menstruationszyklus.....	28
5.4. Wirkungsweise hormoneller Kontrazeptiva.....	31
5.4.1. Orale Kontrazeptiva.....	31
5.4.1.1. Einphasenpräparate (Kombinationspräparate)...	31
5.4.1.2. Zwei- und Dreiphasenpräparate .....	32
5.4.2. Nebenwirkungen .....	32
5.5. Geschlechtsunterschiede und spezielle Hormonwirkungen .....	33
5.5.1. Geschlechtsunterschiede und Wirkung weiblicher Sexualhormone auf den Schlaf .....	33
5.5.2. Geschlechtsunterschiede und Wirkung weiblicher Sexualhormone auf das Gedächtnis .....	35
B. Fragestellung .....	39

C. Material und Methoden.....	41
1. Die Versuchspersonen.....	41
2. Das Studiendesign.....	43
3. Der Versuchsablauf.....	45
4. Hormonmessung.....	47
5. Schlaf-Ableitung – Polysomnographie.....	48
6. Tests.....	49
6.1. SFTT.....	49
6.2. D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest.....	50
6.3. Stanford Sleepiness Scale.....	51
7. Datenauswertung.....	52
7.1. Konventionelle Schlafparameteranalyse.....	52
7.2. Quantitative EEG-Auswertung.....	52
7.3. SFTT.....	55
7.5. D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest.....	56
7.6. Statistische Auswertung.....	56
7.6.1. Statistische Auswertung von Schlafdaten (konventionell und quantitativ).....	56
7.6.2. Statistische Auswertung von Testergebnissen.....	57
D. Ergebnisse.....	58
1. Schlafauswertung.....	58
2. Spindelanalyse.....	60
3. Testauswertung.....	61
3.1. SSS und D2- Aufmerksamkeitsbelastungstest.....	61
3.2. SFTT.....	61
4. Hormonmessung.....	64
E. Diskussion.....	65
1. Schlaf, Nap und Schlafspindeln.....	65
2. Hormonkonzentration.....	68
3. Hormonwirkungen auf die Gedächtniskonsolidierung.....	69
4. Caveats.....	74
F. Zusammenfassung.....	76
G. Literaturverzeichnis.....	79
H. Anhang.....	92

## A. Einführung

Schlaf ist ein wesentlicher Bestandteil unseres Lebens, der etwa ein Drittel der menschlichen Lebenszeit einnimmt. Schon immer wurde dem Schlaf eine wichtige Bedeutung zugemessen, die soweit ging, dass es in der Antike sowohl bei den Römern, als auch bei den Griechen einen Gott des Schlafes gab, der Somnus bzw. Hypnos genannt wurde. Die Gottheit Hypnos war der Bruder von Thanatos, dem Gott des Todes, beides Söhne der Nacht, die in der Unterwelt zu Hause waren. Der Traumgott Morpheus war Hypnos Sohn. Selbst den mächtigen Göttervater Zeus vermochte Hypnos gegen seinen Willen einzuschläfern und demonstrierte somit seine Macht gegen ihn. Hieraus wird deutlich, dass man früher annahm, dass Schlaf und Tod zusammenhängen oder anders gesagt, ähnliche Zustände waren (Tripp, 2012). Auch Somnus war den Römern heilig, da Schlaf bei ihnen eine sehr wichtige Rolle spielte und sie so oft schliefen, wie es ging. Mit der Erfindung der Maschinen wurde von den arbeitenden Menschen ein pausenloses Arbeiten erwartet, worunter die Wertschätzung des Schlafs bis in die heutige Zeit gelitten hat. Der Schlaf wird von manchen Menschen als „notwendiges Übel“ angesehen und so kurz wie möglich gehalten. Doch Schlafforscher behaupten anderes: genügend Schlaf ist wesentlich für die Kreativität und Leistungsfähigkeit und das Gedächtnis eines jeden Menschen (Radulovacki, 2011). Die Hinweise, dass Schlaf allgemein eine förderliche Rolle in der Gedächtniskonsolidierung spielt, werden immer stärker. Dennoch gibt es Studien, die unterschiedliche Ergebnisse hervorbringen, sogar, dass Schlaf überhaupt keine Rolle spielen soll (Cai & Rickard, 2009; Song *et al*, 2007). Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte unter anderem eine fehlende Berücksichtigung wichtiger Einflussfaktoren sein, wie beispielsweise das Geschlecht, der Zeitpunkt des Menstruationszyklus oder die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die oft in Studien nicht als Medikamente gezählt werden. Hormone, wie Östrogen und Progesteron, haben eine große Bandbreite an Wirkungen und Effekte auf den gesamten Körper und somit auch sowohl auf Schlaf, als auch auf das Gedächtnis, wie im Folgenden ausführlich erörtert wird.

Die meisten Studien der Schlaf- und Gedächtnisforschung kontrollieren die oben genannten Einflussfaktoren nicht. Da viele junge Frauen heutzutage hormonell verhüten, wurde in dieser Studie der Effekt oraler Kontrazeptiva auf die

prozedurale Gedächtniskonsolidierung während eines Nachmittagsschlafes untersucht.

# 1. Schlaf

## 1.1. Schlaf-Elektroenzephalogramm

Ein gesunder Mensch durchläuft in der Regel zwei unterschiedliche Schlafphasen: zum einen den paradoxen Schlaf, der üblicherweise als REM-Schlaf bezeichnet wird. REM bedeutet „rapid eye movement“, da schnelle Augenbewegungen in dieser Phase charakteristisch sind, während das EEG dem leichten Schlafstadium 1 ähnelt. Zum anderen den orthodoxen Schlaf, den Non-REM (NREM) - Schlaf, der zusätzlich in vier weitere Schlafstadien unterteilt werden kann. Stadium 3 und 4 bilden dabei den Tiefschlaf, englisch slow-wave-sleep (SWS) (Speckmann, 2008). Sowohl die unterschiedlichen Schlafphasen, als auch die verschiedenen Schlafstadien lassen sich mit Hilfe der Polysomnographie objektiv darstellen. Diese besteht aus dem Elektroenzephalogramm (EEG), das die Hirnströme misst, dem Elektrookulogramm (EOG), das die Augenbewegungen misst, und dem Elektromyogramm (EMG), das den Muskeltonus bestimmt. Zur Auswertung der Polysomnographie werden Epochen von 30 Sekunden Dauer verwendet.

Im Folgenden werden nun die einzelnen Schlafphasen und –stadien genauer erörtert.

### Phase NREM-Schlaf, Stadium 1:

Stadium 1 wird zum leichten Schlaf gerechnet. Hier findet der Übergang von den  $\alpha$ -Wellen (8-13 Hz bei Wachzustand mit geschlossenen Augen) zu den  $\theta$ -Wellen (2-7 Hz) statt, die in dem gemischtfrequenten Niederspannungs-EEG vorherrschend sind und eine maximale Amplitude von 50-75  $\mu$ V aufweisen. Ebenfalls typisch sind gelegentliche Vertexzacken, die eine Amplitude von 200  $\mu$ V erreichen können, langsame Augenbewegungen und ein niedrigerer Muskeltonus als im entspannten Wachzustand. Dieses Stadium tritt vor allem im Übergang von Wachheit in andere Schlafstadien und nach Bewegungen im Schlaf auf. Eine absolute Abwesenheit von K-Komplexen und Schlafspindeln wird per definitionem gefordert. (Rechtschaffen & Kales, 1968)

### Phase NREM-Schlaf, Stadium 2:

Im Stadium 2, das ebenfalls zum Leichtschlaf gerechnet wird, treten charakteristischerweise K-Komplexe und Schlafspindeln auf. Schlafspindeln

sollten mindestens eine Zeitdauer von 0,5 sec haben und sind Aktivitäten im EEG von 11-16 Hz, deren spindelförmiges Aussehen namensgebend ist. Als K-Komplexe werden EEG-Wellenformen bezeichnet, die aus einer scharf abgegrenzten spitzen, negativen Welle mit unverzüglich folgender positiver Komponente bestehen und deren gesamte Dauer ebenfalls 0,5 sec überschreiten muss. Maximale Amplituden werden über dem Scheitelpunkt erreicht. Ebenso können 12-14 Hz-Wellen während des Komplexes auftreten, sind aber nicht zwingend. Tritt in dem EEG eine Epoche von mehr als 3 Minuten auf, in der weder Schlafspindeln noch K-Komplexe zu finden sind, wird dies als Stadium 1 gewertet. (Rechtschaffen & Kales, 1968)

#### Phase NREM-Schlaf, Stadium 3:

Bevor Stadium 3 erreicht wird, findet der Übergang vom Leicht- zum Tiefschlaf (SWS) statt. Dieses wird bereits zum Tiefschlaf gezählt. Mit typischen  $\delta$ -Wellen (0,5-3 Hz) und Amplituden größer als 75  $\mu$ V wird dieses als Stadium 3 bezeichnet, wenn mehr als 20% und weniger als 50% der Epochen daraus bestehen. Schlafspindeln können, müssen aber nicht zwingend auftreten. (Rechtschaffen & Kales, 1968)

#### Phase NREM-Schlaf, Stadium 4:

Dieses Stadium wird als Tiefschlafstadium (SWS) bezeichnet. Definitionsgemäß bestehen hier über 50% der Epochen aus  $\delta$ -Wellen (0,5-3 Hz) mit über 75  $\mu$ V Amplitudengröße. Wie in Stadium 3 können sich Schlafspindeln zeigen. (Rechtschaffen & Kales, 1968)

#### Phase REM-Schlaf:

In der REM-Schlaf-Phase gilt der Schlaf in Bezug auf die Weckschwelle als tief, obwohl das EEG mit geringen, desynchronisierten Potenzialschwankungen eher dem Stadium 1 ähnelt. Daneben sind für diese Phase eine Muskelatonie, die gelegentlich durch Zuckungen der Gesichtsmuskulatur durchbrochen wird, und schnelle, ungerichtete Augenbewegungen charakteristisch. Darüber hinaus zeigen sich auch Veränderungen der vegetativen Funktionen. So schwankt beispielsweise der Blutdruck, die Atmung wird beschleunigt und es treten Peniserektionen bei Männern auf. Es wird gehäuft von sehr emotionalen und surrealen Träumen berichtet (Speckmann, 2008).

Vor kurzem wurde von der American Academy of Sleep Medicine eine neue Einteilung der Schlafstadien veröffentlicht (Iber *et al*, 2007). Bei dieser müssen neben den parietalen Elektroden (C3 und C4) auch frontale (F3 und F4) und occipitale (O1 und O2) angebracht werden. Diese Einteilung wird jedoch derzeit noch kontrovers diskutiert (American Sleep Disorders Association, 1992; Danker-Hopfe *et al*, 2009; Marcus, 2008; Ruehland *et al*, 2009). Daher wird für diese Studie die alte Einteilung nach Rechtschaffen und Kales verwendet.

## **1.2. Schlafprofil gesunder Menschen**

Während des Nachtschlafs eines Gesunden findet ein Wechselspiel aus REM- und NREM-Schlaf statt. Dabei werden die Zyklen aus den Schlafstadien 1-4 und REM-Schlaf normalerweise drei bis fünfmal durchlaufen. Ein Zyklus davon dauert in der Regel gewöhnlich 90-120 Minuten.

Zu Beginn des Schlafes durchläuft der Schlafende alle 4 NREM-Stadien. Danach gelangt er, oftmals nach Stadium 2, schließlich zur ersten kurzen REM-Schlafphase. Diese Verteilung ändert sich jedoch im weiteren Verlauf der Nacht. Zu Beginn der Nacht sind die Tiefschlafstadien 3 und 4 bei der Schlafstadienverteilung dominant, während der Anteil des REM-Schlafs eher niedrig ausfällt. In der zweiten Hälfte der Nacht dagegen dreht sich das Verhältnis um und der REM-Schlaf überwiegt, während die Tiefschlafphasen abnehmen. Insgesamt besteht der Großteil des Nachtschlafs (>50%) aus Stadium 2 (Borbély, 1984). Mit steigendem Alter wird die Schlafdauer allgemein und speziell die der Tiefschlafphasen immer kürzer. Beispielsweise schläft ein 70-jähriger Mensch nur noch 6 Stunden, von denen ungefähr 30 Minuten auf Tiefschlafstadium 4 fallen. Bei einigen älteren Menschen fällt der Tiefschlaf sogar ganz aus. Im Gegensatz dazu schläft ein Baby mindestens 3 Stunden im Stadium 4. Auch die Dauer der REM-Schlafphasen nehmen mit steigendem Alter ab (Speckmann, 2008).

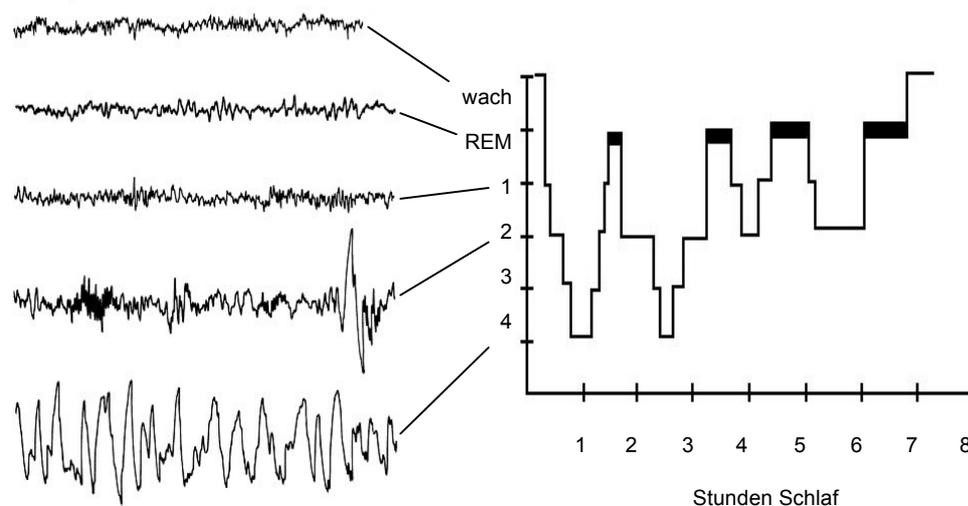


Abb.1: Im Hypnogramm wird die typische Schlafarchitektur einer Nacht dargestellt, die sich aus drei bis fünf Zyklen der NREM-Schlafstadien 1-4 und den REM-Phasen zusammensetzt. (Dresler, 2007)

### 1.3. Neuronale Grundlagen des Schlafs

An der Generierung des Schlafs nehmen zahlreiche Strukturen des zentralen Nervensystems teil. So wird der Beginn des NREM-Schlafs vom Hypothalamus gefördert, der die Raphekerne im Hirnstamm aktiviert. Diese wiederum regen mittels des Transmitters Serotonin die Nuclei solitarii und die pontinen Kerne an. Durch diese Aktivierung hemmen die Nuclei solitarii das aktivierende retikuläre aufsteigende System (ARAS) und folglich die Thalamus- und Neokortexaktivität, woraus eine Senkung des Wachheitsgrades resultiert und somit der NREM-Schlaf eintreten kann. REM-Schlaf wird initiiert durch das Hemmen cholinergischer Neurone durch die zuvor aktivierten pontinen Kerne in den kaudalen Teilen der Formatio reticularis. Die cholinergen Neurone hemmen ihrerseits über Acetylcholin spinale Motoneurone, wodurch sich die muskuläre Atonie erklären lässt. Durch eine Rückkopplungshemmung werden nun von den pontinen Kernen noradrenerge Neurone des Locus coeruleus aktiviert, die wiederum jene pontinen Kerne hemmen. Dadurch wird das Ende der REM-Schlafphase eingeleitet (Speckmann, 2008; Klink, 2009).

Weiter spielt der Nucleus suprachiasmaticus (SCN) eine wichtige Rolle bei der zirkadianen Steuerung des Schlafs. Kollaterale des Tractus opticus liefern stetig aktuelle Informationen über die Helligkeit und können somit periodische

bioelektrische Aktivitätsschwankungen des SCN modulieren. Auch die Hypophyse hat eine zentrale Bedeutung für die Rhythmogenese. Durch enge Beziehungen mit unter anderem der Area praetectalis und des SCN gelangen Informationen über die Hellig- beziehungsweise Dunkelheit der Umwelt zu ihr. Herrscht Dunkelheit, wird daraufhin wird Melatonin ausgeschüttet, das unter anderem die zentralnervliche Erregbarkeit senkt und auf die SCN-Rhythmik wirkt (Speckmann, 2008; Klinke R., 2009).

## **2. Gedächtnis**

### **2.1. Einteilung des Gedächtnisses**

Im Wesentlichen kann das menschliche Gedächtnis in das Kurz- und das Langzeitgedächtnis eingeteilt werden, wobei Letzteres noch in die Untergruppen deklaratives und nicht-deklaratives (prozedurales) Gedächtnis unterteilt werden kann. Das deklarative Gedächtnis kann als bewusst zugängliches Gedächtnis für auf Tatsachen basierende Informationen betrachtet werden, einfach gesagt das „wissen, dass“. Untergliedert werden kann es in das episodische Gedächtnis, das persönlich Erlebtes in Bezug zu Zeit und Ort speichert, wie beispielsweise Erinnerungen an einen schönen Urlaub, und das semantische, aus dem das sogenannte Grundwissen (z.B. „Berlin ist die Hauptstadt von Deutschland“) abrufbar ist. Im Gegensatz dazu steht das nicht-deklarative Gedächtnis, welches Dinge, die zum Teil unbewusst erworben wurden, beinhaltet. Ein Teil davon ist das prozedurale Gedächtnis, das das Lernen von Vorgehensweisen, Fertigkeiten und Gewohnheiten in sich fasst. Im Groben gesagt das „wissen, wie“ (Speckmann, 2008; Walker, 2006).

Modelle für das deklarative Gedächtnis heben die ausschlaggebende Wichtigkeit von Gehirnstrukturen des medialen Temporallappens, vor allem des Hippokampus, heraus. Dieser generiert offensichtlich einen temporär abrufbaren Code für neokortikal gespeicherte Information und verknüpft unterschiedliche Wahrnehmungen eines Ereignisses. Das nicht deklarative, prozedurale Gedächtnis, wurde früher als weniger abhängig von den Strukturen des medialen Temporallappens gesehen (Walker & Stickgold, 2006). Dies wird aber nach neuester Forschung hinterfragt (Schendan *et al*, 2003).

Trotz dieser Gedächtnisunterscheidungen und –einteilungen arbeiten die verschiedenen Gedächtnisgruppen selten isoliert, sondern meist miteinander.

### **2.2. Prozesse der Gedächtniskonsolidierung**

Wie das Lernen jedoch genau funktioniert, ist weitgehend noch unklar. Walker veröffentlichte 2005 seine Theorie, nach der das Lernen in zwei aufeinander folgenden Schritten stattfindet. Der erste beinhaltet die „Enkodierung“ bzw. die Akquisition des Gelernten. Danach durchläuft die Information verschiedene Entwicklungsstadien, was üblicherweise als Gedächtniskonsolidierung bezeichnet

wird. Die Konsolidierung ist ein Prozess, in dem das Gelernte trotz konkurrierender oder störender Faktoren zunehmend stabilisiert wird, ohne den Bedarf weiterer Übung (McGaugh, 2000). In diesem Prozess wird ein neues, initial labiles Gedächtnis, das im Wachzustand enkodiert wird, in eine stabilere und effektivere Form, die in das Netzwerk des präexistenten Langzeitgedächtnisses integriert wird, transformiert (Stickgold & Walker, 2007). Die Konsolidierung involviert eine aktive Wiederaufbereitung des neuen Gedächtnisses innerhalb des neuronalen Netzwerkes, das für dessen Enkodierung verwendet wurde (Diekelmann & Born, 2010). Manche Gedächtnisinhalte können aber durch kompetitive Interferenz, wie einer ähnlichen Aufgabe, gestört werden. Deklaratives Lernen, das direkt nach dem Lernen einer prozeduralen Fertigkeit stattfand, konnte die Verbesserung der prozeduralen Fertigkeit blockieren, wenn zwischen Test und Wiedertestung nicht geschlafen wurde. Wurde geschlafen, fand diese Blockierung nicht statt und eine schlafabhängige Verbesserung der prozeduralen Fertigkeit trat ein (Brown & Robertson, 2007). Die Stabilisierungsphase der Konsolidierung findet demnach größtenteils während der Zeit direkt nach dem Training statt, wird durch Schlaf jedoch beschleunigt. Die Verbesserungsphase, das „Enhancement“, geschieht hauptsächlich während des Schlafs beziehungsweise tritt durch ihn zeitlich gesehen früher auf. Dabei werden untergegangene Gedächtnisinhalte wiederhergestellt, verzögerte Leistungsverbesserungen entwickelt (Fenn *et al*, 2003;Korman *et al*, 2007) oder zusätzliches Lernen produziert (Fischer *et al*, 2002;Plihal & Born, 1997;Walker *et al*, 2003b). Beispielsweise verbessert sich der Proband in Genauigkeit und Schnelligkeit beim SFTT (sequential Finger-Tapping-Task) nach einer Nacht mit Schlaf, wohingegen er nach einem Schlafentzug auf gleichem Niveau bleibt (Walker & Stickgold, 2006). Der SFTT ist ein Test, mit dem die Feinmotorik der Hände geprüft werden kann. Die beiden Phasen der Konsolidierung, die Stabilisierung und die Verbesserung, könnten auch einen einzigen Prozess widerspiegeln, der aus zwei Gründen jedoch unwahrscheinlich ist: Erstens benötigt der Konsolidierungsprozess, der später zur Verbesserung einer Lernaufgabe einer motorischen Sequenz, wie das Erlernen einer Tonleiter auf dem Klavier, führt, ungefähr 10 mal länger als die vorausgehende Stabilisierungsphase (Walker *et al*, 2002;Walker *et al*, 2003b). Zweitens tritt die Verbesserungsphase nur während des Schlafs auf, wohingegen die Stabilisierung über 6h Wachzustand eintritt (Stickgold *et al*, 2000;Walker *et al*, 2002). Nach

Korman et al. (2007) wird die Stabilisierung von Gedächtnisinhalten durch den Schlaf jedoch beschleunigt.

### **2.3. Neuronale Grundlagen der Informationsspeicherung**

Die Informationsspeicherung geschieht durch bioelektrische und biochemische Prozesse. Zu den bioelektrischen Phänomenen werden unter Anderem kreisende Erregungen gezählt. Eine der Theorien über den Konsolidierungsprozess, der schlafabhängig nach der Enkodierung stattfindet, beruht auf der Reaktivierung dieser Neuronenkreise, die bereits eine Rolle bei der Enkodierung der Information spielten. Dies würde sowohl die graduelle Umverteilung und die Reorganisation der Gedächtnisrepräsentation auf Seiten der Langzeitspeicherung unterstützen, als auch die dauerhaften synaptischen Veränderungen, die für die Stabilisierung des Gedächtnisses notwendig sind (Diekelmann & Born, 2010). Information könnte entlang einer neuronalen Schleife vom Kortex zum Thalamus oder Hippokampus und wieder zurück laufen, bis diese durch neu erworbene ersetzt oder durch inhibitorische Synapsen gelöscht wird. Daneben können je nach neuronaler Aktivität auch synaptische Verbindungen von Neuronenkreisen so verändert werden, dass bereits ein Input an Neuronenkreis 1 einen Erfolg von Neuronenkreis 2 auslöst, die beide verbunden durch eine „Hebb-Synapse“ sind. Wird eine synaptische Übertragungseffizienz gesteigert und bleibt darüber hinaus tagelang gesteigert, nennt man diesen Vorgang Langzeitpotenzierung (LTP). Diese LTP findet sowohl im Hippokampus, im Neokortex und anderen Strukturen des zentralen Nervensystems statt und könnte einer der Vorgänge der Überführung von Information ins Langzeitgedächtnis sein, gleichsam einem Schlüsselmechanismus der synaptischen Konsolidierung. Jedoch ist dies noch eine Theorie und konnte nach momentanem Wissenschaftsstand noch nicht bewiesen werden. Ebenfalls unklar ist, ob die Gedächtnisreaktivierung während des Schlafs die Umverteilung des Gedächtnisses durch das Veranlassen neuer LTP fördert, oder ob die Reaktivierung lediglich die Aufrechterhaltung der LTP erweitert, die während der Enkodierung angeregt wurde (Diekelmann & Born, 2010). Zum Vorgang der LTP tragen vor allem biochemische Prozesse bei, bei denen der Erhöhung der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Spiegels eine wesentliche Rolle zukommt. Diese wird zum einen verursacht durch einen postdepolarisatorischen Calciumeinstrom über spannungsgesteuerte und über rezeptorgesteuerte Calciumkanäle. Der Calciumeinstrom kommt durch Bindung von Glutamat an

NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat) zu Stande. Durch gleichzeitige Aktivierung anderer Glutamaterezeptoren, wie beispielsweise dem AMPA-Rezeptor ( $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat), wird die Zellmembran stark depolarisiert, so dass Magnesiumionen, die normalerweise den NMDA-Rezeptor blockieren, die Zellpore freigeben und einen Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$  ermöglichen (Gazzangia *et al*, 2002). Dies zusammen bildet die postsynaptische Maschinerie, die entscheidend für die Induktion und Aufrechterhaltung der LTP ist (Aton *et al*, 2009; Frank *et al*, 2001). Durch die Erhöhung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration wird Phospholipase C aktiviert, die über Bildung von Inositolpolyphosphaten das intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Signal potenziert. Daneben werden Proteasen aktiviert, die Transmitterbindungsstellen freigeben und unter anderem durch gesteigerte Eiweißbildung neue Membranproteine bilden, die für die Ausbildung neuer Dendriten und für die Ausbreitung schon vorhandener sorgen. Erst durch diese plastischen Veränderungen gehen die Informationen aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis über. Im Endeffekt wird Information durch Modifikationen und Neubildung von Synapsen, die zusätzlich durch Verknüpfungen von oben genannten Neuronenpopulationen stattfindet, langfristig gespeichert (Gazzangia, 2002; Speckmann, 2008). Bisher ist noch wenig über die molekularen Mechanismen bekannt, die schlafabhängige Gedächtnisprozesse vermitteln. In einer neueren Studie fand man heraus, dass neben der LTP auch andere molekulare Prozesse eine wichtige Rolle in der Vermittlung schlafabhängiger Gedächtnisprozesse spielen. Darin kam man zu dem Ergebnis, dass der erhöhte Calciumeinstrom auch cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) stimuliert, das wiederum unter anderem die Phosphokinase A aktiviert, die für das Gedächtnis von Bedeutung ist. Sie und andere Kinasen, die zur Plastizität beitragen, phosphorylieren und aktivieren den Transkriptionsfaktor CREB (cAMP response element binding protein) (Ahmed & Frey, 2005; Hernandez & Abel, 2011), der die Gentranskription, die mit der Plastizität assoziiert ist, auf molekularer Ebene reguliert und somit die Gedächtnisbildung vorantreibt (Gelinas *et al*, 2008; Hernandez & Abel, 2011).

Das prozedurale Gedächtnis hat die Eigenschaft eine Handlungskompetenz durch Wiederholen über eine gewisse Zeitspanne hin zu verbessern und durch das zeitliche und örtliche Zusammenspiel verschiedener Muskelgruppen geschickte Bewegungen zu ermöglichen. Dafür besonders von Bedeutung sind

jene Gehirnstrukturen, die auch für den reibungslosen Ablauf von Bewegungen, der motorischen Steuerung, zuständig sind. Um eine motorische Sequenz zu erlernen, findet in der frühen Phase eine Aktivierung des motorischen Kortex, des supplementärmotorischen Kortex und des dorsolateralen präfrontalen Kortex statt (Gazzangia *et al*, 2002). Diese wiederum veranlassen über die Aktivierung der anterioren Basalganglien eine Weiterleitung an die posterioren Teile der Basalganglien und an das Kleinhirn. Die Basalganglien sind in erster Linie wichtig für die Initialisierung und Steuerung von Bewegungsabläufen in Amplitude, Richtung und Geschwindigkeit. Das Kleinhirn ist für die Ausführung sensomotorischer Fähigkeiten zuständig (Gluck *et al*, 2008) und trägt einen wesentlichen Teil zum Lernen zeitlicher Koordination schneller Bewegungsabläufe bei, wie es bei dem sequential Finger-Tapping-Task (SFTT) gefordert wird. Dies geschieht in mindestens zwei Phasen: in der ersten Phase lernt der Proband die Sequenz richtig, aber noch langsam einzutippen, in der zweiten Langzeitphase wird die Sequenz bereits schnell durch antizipatorische Bewegungen eingetippt (Dresler, 2005;Eichenbaum, 2001;Carlson, 2001). Doyon und Ungerleider (2004) stellten ein noch etwas anderes Modell auf: Es gibt zahlreiche Studien, die bewiesen, dass einige Gehirnstrukturen, aus denen das kortiko-striatale und das kortiko-zerebelläre System gebildet wird, wesentlich für die Vermittlung des Erwerbs und der Ausführung von motorischen Fertigkeiten sind (Doyon, 1997;Hikosaka *et al*, 2002). Dabei postuliert das Modell kurz gesagt, dass in einer schnellen Phase des Lernens sowohl das Lernen einer motorischen Sequenz, beispielsweise die Tonleiter auf dem Klavier, als auch eine Aufgabe für die Adaption, wie das Bedienen lernen einer Computermaus, die rotiert, das kortiko-striatale und das kortiko-zerebelläre System rekrutieren (Doyon & Ungerleider, 2002;Doyon & Benali, 2005). Dabei hängen die beiden Systeme von den kognitiven Prozessen ab, die in der Aufgabe erfordert worden sind. Sobald die Fertigkeiten gründlich gelernt wurden, scheint die neuronale Repräsentation dieser motorischen Handlungsweisen in ein Netzwerk von Strukturen aufgeteilt zu werden, die nur eines der beiden Kreissysteme umfassen. Beide Systeme, das kortiko-striatale und das kortiko-zerebelläre, tragen wesentlich zur Konsolidierung und Aufrechterhaltung der Fertigkeit einer neu erlernten motorischen Sequenz oder die schon erwähnte Adaption im Langzeitgedächtnis bei. Die Haupthypothese dieser Studie ist jedoch, dass die erlernten Sequenzen nach einer Zeit vom kortiko-striatalen System und nicht mehr vom kortiko-zerebellären

abhängen und sich dies bei der schon erwähnten Adaption umgekehrt verhält (Doyon & Benali, 2005).

### 3. Schlaf und Gedächtnis

Dass es ein Zusammenspiel und einen Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis geben muss, vermuten die meisten Menschen aus eigener Erfahrung heraus. So erinnert man sich beispielsweise am nächsten Tag besser an Dinge, die man vor dem Schlaf gelernt hatte, als an solche, die man nach einer durchwachten Nacht wiedergeben soll. Auch motorische Aufgaben, wie zum Beispiel das Erlernen eines Tanzes, werden nach dem Schlaf besser bewältigt. Seit den 90er Jahren erfreut sich die Schlaf- und Gedächtnisforschung eines regen Interesses, nachdem Karni sie 1994 durch seine Veröffentlichung wieder aufleben ließ (Karni *et al*, 1994). Noch immer aktuell ist die lang anhaltende Debatte, ob Schlaf das Gedächtnis passiv vor dem Abbau oder Interferenz sichert oder aktiv die Gedächtnisspur konsolidiert (Wixted, 2004). Jedoch gibt es überzeugende Belege von Verhaltensstudien für eine aktive Konsolidierung, die darauf hinweisen, dass Schlaf eine qualitative Änderung des Gedächtnisses veranlassen kann (Wanger *et al*, 2004).

Durch mehrere Studien wurde veranschaulicht, dass im Schlaf eine Gedächtniskonsolidierung stattfindet, was für das deklarative, wie auch für das nicht-deklarative Gedächtnis gilt (Rauchs *et al*, 2005;Stickgold & Walker, 2005). Probanden schnitten in Tests, die vor dem Schlafen gelernt und nach dem Schlafen wiedertestet wurden, besser ab, als Probanden, die einem Schlafentzug unterzogen wurden (Fischer *et al*, 2002;Stickgold, 2005). Da die Ergebnisse unabhängig von Tages- und Nachtzeit sind, in denen die Schlaf- und Wachbedingungen stattfinden, ergibt sich daraus, dass der Schlaf selbst für das Lernen und die Konsolidierung von Bedeutung sein muss (Stickgold, 2005;Fischer *et al*, 2002). Bei Studien verbesserten sich Probanden beim SFTT um das Dreifache nach dem Schlaf im Vergleich zu einer anderen Gruppe mit Probanden nach Schlafentzug (Walker *et al*, 2002;Fischer *et al*, 2002). Die Verbesserung über Nacht in den motorischen Lerntests beruht unter anderem auf einer plastischen Umstrukturierung im Gehirn, einschließlich einer lateralisierenden Verringerung und einer verschmälerten Aktivität des primär motorischen Kortex kontralateral zu der Hand, mit der am Vortag gelernt wurde (Walker *et al*, 2005). Zum Mechanismus der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung gibt es gegenwärtig zwei Hypothesen. Die eine Hypothese, die der synaptischen Homöostase, besagt, dass während dem Wachzustand enkodierte Information zu

einem Anstieg der Festigkeit im synaptischen Netzwerk führt. Schlaf würde dabei die synaptische Festigkeit in dem Maße wieder auf ein Ausmaß reduzieren, das noch tragfähig in Bezug auf Arbeitsleistung und gewebliche Anforderungen ist und das die Wiederverwendung der Synapsen für künftiges Enkodieren ermöglicht (Vyazovskiy *et al*, 2008). Das Downscaling der Synapsen, gewissermaßen eine Skalierung nach unten, findet im Tiefschlaf statt, mit dem Ergebnis einer graduellen synaptischen Depotenzierung, die zum Ausschluss einer Übersättigung synaptischer Netzwerke dient. Durch Beseitigung schwacher Potenzierung und der somit folgenden Verbesserung des Signal-Lärm-Verhältnisses für die Synapsen, die während dem vorherigen Wachzustand stark potenziert wurden, werden Erinnerungen verstärkt (Tononi & Cirelli, 2006). Das globale synaptische Downscaling bringt mit sich, dass schwach encodierte Erinnerungen vergessen werden. Im Gegensatz dazu stehen die verhaltensbezogenen Beweise, dass es keinen oder unter bestimmten Voraussetzungen einen größeren Vorteil von Schlaf für schwach als für stark encodierte Erinnerungen gibt (Drosopoulos *et al*, 2007). Jedoch erklärt das Downscaling per se nicht die Schlüsselmerkmale der schlafabhängigen Konsolidierung, sondern eine zweite gedächtnisbezogene Funktion des Schlafes. Die zweite Hypothese ist die der aktiven systemischen Konsolidierung, die aus dem Zwei-Schritt-Modell der Konsolidierung, das bereits erklärt wurde, entstammt. Dabei spielt die neuronale Reaktivierung eine wichtige Rolle. Diese tritt meist während dem NREM-Schlaf und den ersten Stunden nach dem Lernen in nur einer Minderheit der vorher aufgezeichneten Neuronen auf (Riberio *et al*, 2004). Es wird angenommen, dass im Wachzustand Informationen initial in parallelen neokortikalen Netzwerken und im Hippokampus encodiert werden. Durch anschließende NREM-Perioden werden die neu erworbenen Erinnerungen wiederholend reaktiviert und somit schrittweise so umverteilt, dass Verbindungen innerhalb des Neokortex gestärkt und beständigere Erinnerungsdarstellungen geformt werden. Die Reaktivierung der neuen Darstellungen passt diese an vorbestehende „Wissens-Netzwerke“ an und fördert die qualitative Veränderung der Erinnerungsdarstellung (McClelland *et al*, 1995). Die neuronale Reaktivierung während des Schlafs tritt in der gleichen Reihenfolge auf, die bereits zuvor ablief (Foster & Wilson, 2006). Im Vergleich zu der Aktivität während der Enkodierung sind die Reaktivierungen während des NREM-Schlafs viel unruhiger, weniger akkurat und durchlaufen eine schnellere Impulsfrequenz (Nadasdy *et al*, 1999). Ebenso trägt die LTP, wie schon erwähnt, eine wichtige

Rolle zur Konsolidierung bei. Schlaf unterdrückt die molekularen Signale im gesamten Gehirn, die die LTP-verbundene synaptische Remodellierung veranlassen, aber erweitert die LTP-verbundene Signalübertragung ebenso im ganzen Gehirn, die vermutlich durch NREM-Schlaf vermittelt wird (Vyazovskiy *et al*, 2008). Dies schließt jedoch nicht aus, dass die LTP während des Schlafs auch in spezifischen Regionen auftritt, die beispielsweise beim Enkodieren vor dem Schlaf beansprucht wurden. Nach spezifischen Lerneinheiten vergrößert sich sogar die Amplitude und die Steigung der langsamen Oszillationen des EEGs im NREM-Schlaf (Molle *et al*, 2009) und verringert sich wiederum, wenn die Enkodierung von Information verhindert wurde (Huber *et al*, 2006). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Erinnerungsreaktivierung während SWS nach dem Lernen eine kausale Rolle in der Konsolidierung spielt (Girardeau *et al*, 2009; Rasch *et al*, 2007). Dabei werden Reaktivierung und die Neuverteilung von Erinnerungen von einem „Dialog“ zwischen Neokortex und Hippokampus reguliert (Diekelmann & Born, 2010).

Eine Studie, die spezifische Tests für den visuellen Kortex verwendete, zeigte, dass eine Verbesserung in den Lerntests ebenso nach einem kurzen Nachmittagsschlaf auftritt, allerdings nicht in dem Maße wie nach einem Nachtschlaf (Stickgold, 2005). Eine andere Studie dagegen, die andere Tests verwendete, ergab genau Gegenteiliges (Tucker *et al*, 2006). Darüber, welche Schlafstadien genau für spezifische Lernprozesse relevant sind und ob sie überhaupt relevant sind (Genzel *et al*, 2009), lässt sich nach derzeitigem Wissen und Stand der Forschung nur spekulieren (Rauchs *et al*, 2005; Stickgold, 2005).

### **3.1. Schlaf und prozedurales Gedächtnis**

Der Hypothese, dass es einen fördernden Effekt des Schlafs auf das prozedurale Gedächtnis gibt, wird kaum von Forschern widersprochen (Fischer *et al*, 2002; Walker *et al*, 2002). Im Vergleich von einer wach zu einer gleich langen schlafend verbrachten Zeitspanne nach dem Lernen, verbessert sich die Leistung in Tests für das prozedurale Gedächtnis nach dem Schlaf wesentlich (Plihal & Born, 1997; Fischer *et al*, 2002; Gais *et al*, 2002; Korman *et al*, 2007; Walker *et al*, 2003a; Walker *et al*, 2003b). Doyon *et al*. zeigten, dass neben einer ganzen Nacht Schlaf auch ein Nachmittagsschlaf nach dem Training signifikant die Leistung in einem motorischen Test verbessert. Dies trat besonders dann auf, wenn

unmittelbar danach der Schlaf möglich war (Doyon *et al*, 2012). Die ausgeprägtesten Verbesserungen einer gelernten motorischen Fertigkeit entwickeln sich während der ersten schlafend verbrachten Nacht nach dem Training. Zusätzliche Nächte mit Schlaf können noch weitere Verbesserungen mit sich bringen. Doch selbst wenn man die Menge des initialen Trainings verdoppelt, zeigt sich kein größerer Lerneffekt nach dem Schlaf (Walker *et al*, 2003b). In einer anderen Studie zeigten Probanden, die über eine dem Lernen folgende Wiedertestung informiert wurden, nach einer ganzen Nacht Schlaf eine größere Leistungssteigerung als solche, die spontan ohne vorherige Information nach dem Schlaf getestet wurden (Wilhelm *et al*, 2011). Die Verbesserung in einem motorisch-prozeduralen Test stellte sich in einer weiteren Studie als unabhängig von der nächtlichen Schlafdauer (3,5 h gegen 7,5 h) heraus, denn sie war ebenso stark wie die, die einem Nachmittagsschlaf folgt (Tucker & Fishbein, 2009). Es ist derzeit noch unklar, wie lange genau die optimale Schlafmenge ist, von der das Gedächtnis am meisten profitiert. Daher widmet sich die Schlaf- und Gedächtnisforschung nun der Frage, wann genau die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses stattfindet. Sheth *et al*. postulierten, dass durch eine detaillierte Untersuchung des Zeitverlaufs der Leistungen eines motorischen Lerntests durch den Schlaf hindurch, der durch die nötigen Weckungen unterbrochen wurde, die restaurative Rolle von einer proaktiven, gedächtnisfördernden Rolle des Schlafs unterschieden werden kann. Für den Fall, dass eine Abnahme der Lerneffizienz vor dem Schlaf stattfand, hat der folgende Schlaf in diesem Fall einen Effekt der vollen oder teilweisen Wiederherstellung der Effizienz und der aktuellen Leistung auf das theoretisch am besten erreichbare Ausmaß. Diese Ergebnisse werden nicht als eine schlafabhängige Verbesserung angesehen, sondern als Wiederherstellung eines ermüdeten Kreislaufs, der spezialisiert für diesen motorischen Test ist. Schlaf eliminiert dabei die synaptische Ermüdung des Kreislaufs und stellt den Erfolg der Übung, die vor dem Schlaf stattfand, wieder her (Sheth *et al*, 2008).

In einigen Studien hat sich gezeigt, dass sich nach intensivem Lernen die Architektur im Hypnogramm ändert. So korreliert die Verbesserung der Tipleistung im SFTT, der den motorischen Teil des prozeduralen Gedächtnisses testet, positiv mit dem prozentualen Anteil von Schlafstadium NREM 2, vor allem mit diesem, der im letzten Viertel der Nacht auftritt (Nader & Smith, 2003; Tucker &

Fishbein, 2009). Allein dieser eine Schlafparameter erklärt 52% der Varianz zwischen den Probanden (Walker *et al*, 2002). In einer anderen Studie, die einen rein motorischen Lerntest verwendete, fand sich, dass nicht nur die Zeitdauer des Schlafstadiums NREM 2 zunahm, sondern auch die Anzahl der Schlafspindeln um 42% und deren Dauer um 24% in diesem Stadium im Vergleich zu der Kontrollnacht ohne Lernen. Sowohl die Dauer der Stadien NREM 1, 3, und 4, als auch die des REM-Schlafs nahmen nicht zu (Fogel & Smith, 2006; Morin *et al*, 2008). Weitere Erklärungen zu den Schlafspindeln werden im nächsten Kapitel aufgeführt. Auch die Menge an REM-Schlaf nimmt laut anderen Studien nach dem Ausführen motorischer Lernaufgaben zu (Rauchs *et al*, 2005; Stickgold, 2005). Überdies zeigte sich auch, dass die Aktivität der langsamen Wellen im SWS positiv mit der prozeduralen Konsolidierung nach Schlaf korrelierte. Ebenso stieg der Mengenanteil an Schlafstadium 4 und die Schlafspindelzahl nach einer nach dem Lernen erwarteten Wiedertestung im Vergleich zu einer zuvor unangekündigten Wiedertestung nach einem dem Lernen folgenden Schlaf (Holz *et al*, 2012; Wilhelm *et al*, 2011). Manche Studien wandten den selektiven Entzug einzelner Schlafphasen an, um dies genauer herauszufinden. So stellte sich dabei heraus, dass die Konsolidierung des visuellen-prozeduralen Gedächtnisses gestört wird, wenn man selektiv den REM-Schlaf entzieht (Karni *et al*, 1994). Eine aktuellere Studie dagegen zeigte, dass weder ein selektiver REM-Schlaf-Entzug, noch ein Entzug von SWS die Gedächtniskonsolidierung beeinträchtigte (Genzel *et al*, 2009). All diese Studien, ausgenommen die von Genzel *et al*. 2009, bei denen sich ein Effekt vom Lernen auf den Schlaf zeigte, kontrollierten allerdings weder nach Geschlecht, noch nach hormonellen Kontrazeptiva oder der Phase des Menstruationszyklus, in dem sich die teilnehmenden Frauen gerade befanden.

### **3.2. Schlafspindeln und Gedächtnis**

Schlafspindeln können in den Schlafstadien S2, 3, und 4 auftreten. Generell weisen Frauen doppelt so viele Schlafspindeln auf wie Männer (Manber & Armitage, 1999). Momentan wird noch darüber diskutiert, ob Schlafspindeln allgemein als Marker für die Entwicklung und den Reifezustand des zentralen Nervensystems angesehen werden können (Shinomyia *et al*, 1999; Tanguay *et al*, 1975). Sie könnten daneben die thalamokortikalen Netzwerke fördern, indem sie endogene Signale mit repetitiven und synchronisierten Sequenzen bereit stellen (Jenni *et al*, 2004). Eine synchrone Spindelaktivität tritt beispielsweise bevorzugt

an Synapsen auf, die während der Enkodierung angeregt wurden (Werk *et al*, 2005). Es ist bereits bekannt, dass Schlafspindeln progressiv mit zunehmendem Alter abnehmen (Nicolas *et al*, 2001), ferner, dass die Spindelanzahl bei dementen Patienten signifikant reduziert ist (Petit *et al*, 2004) und dass die Größe der Spindeln nach einem einseitigen Schlaganfall nur in der zur Läsion ipsilateralen Gehirnhälfte abnimmt (Gottselig *et al*, 2002). Schlafspindeln, die charakteristischerweise in Schlafstadium 2 (S2) auftreten, werden unter anderem auch mit der schlafabhängigen Gedächtnisverarbeitung in Verbindung gebracht (Gais *et al*, 2002). Es wird sowohl eine Zunahme der Spindeln nach erfolgreichem Lernen beobachtet, als auch eine signifikante Korrelation zwischen der Gedächtnisverbesserung über Nacht und der Menge an S2-Schlaf (Smith & MacNeill, 1994; Fogel & Smith, 2006; Nishida & Walker, 2007; Peters *et al*, 2007) und der Schlafspindelaktivität (Walker *et al*, 2002; Schabus *et al*, 2004). Zudem steht derzeit noch zur Debatte, ob die Schlafspindelaktivität mit dem individuellen generellen Lernpotenzial oder mit der individuellen Intelligenz im Zusammenhang steht (Nader & Smith, 2001; Schabus *et al*, 2006). Beispielsweise fand eine Studie eine positive Korrelation zwischen der Schlafspindelintensität und der absoluten Leistung in einem deklarativen Wortpaartest (Gais *et al*, 2002). Auch ein Anstieg der Spindeldichte und –aktivität während des NREM-Schlafs konnte sowohl für prozedurale Fertigkeiten in Feinmotorik, als auch für das deklarative Gedächtnis beobachtet werden (Gais *et al*, 2002; Genzel *et al*, 2012; Genzel *et al*, 2009). Dies kann im kontralateralen motorischen Kortex nach dem SFTT beobachtet werden (Nishida & Walker, 2007). In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Schlafspindelaktivität und der generellen Lern-Begabung, zu der unter anderem auch die Gedächtniskonsolidierung neuer Information gezählt wird, gefunden (Schabus *et al*, 2006). Spekuliert wird derzeit ebenfalls, ob Spindeln für die synaptische Plastizität von Bedeutung sein könnten (Steriade, 1999). In vitro konnte durch eine artifizielle Stimulation, die den Spindeln ähnlich war, eine Induzierung von LTP in neokortikalen Pyramidenzellen gefunden werden. Dies beruht darauf, dass Spindeloszillationen durch einen  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom die „molekularen Tore zur Plastizität“ öffnen und somit durch die langsam oszillierenden Wellen im SWS iterativ Informationen abrufen und speichern. Durch den  $\text{Ca}^{2+}$  -Einstrom ist die Konzentration so hoch, dass eine entsprechende Proteinkinase aktiviert wird und die LTP ermöglicht würde (Sejnowski & Destexhe, 2000).

## 4. Der Nap - der Kurzschlaf

### 4.1. Der Nap - Allgemein

Der Nap (englisches Wort für Kurzschlaf) ist ein dreiminütiger bis dreistündiger Schlaf, der vielerorts, wie in China, in mediterranen und in latein-amerikanischen Ländern traditionsgemäß abgehalten wird. Es gibt das „replacement-napping“, der als Ersatz für einen Schlafmangel gehalten wird, das „prophylactic napping“, der als Prophylaxe für einen bevorstehenden Schlafmangel gilt und das „appetitive napping“, der nach individuellen Bedürfnissen und Verlangen abgehalten wird (Milner & Cote, 2009). Da erfahrungsgemäß bei den meisten Menschen ein physiologisches Nachmittagstief auftritt, das auch durch Temperatur-, Aufmerksamkeits- bzw. Schläfrigkeitmessungen veranschaulicht werden kann, kann dieses mittels eines solchen Naps ausgeglichen werden (Mednick, 2008). Auch bei Schlafdefiziten, die oftmals bei Schichtarbeitern auftreten, stellt schon ein 15-minütiger Nap am frühen Nachmittag eine praktikable Lösung dar und bringt eine Verbesserung in Aufmerksamkeit und Leistung mit sich (Takahashi & Arito, 2000). Gleich verhält es sich bei Schlafstörungen und nach Schlafentzug (Takahashi, 2003). Selbst Menschen, die ihren benötigten Schlaf in der Nacht bekommen, profitieren von einem kurzen Nap in Stimmung, Aufmerksamkeit und kognitiver Leistung (Milner & Cote, 2009; Takahashi, 2003). Laut Takahashi (2003) bringt ein 15-minütiger Nap nach einer Nacht mit fünf Stunden Schlaf den gleichen Nutzen wie 150 mg Koffein, was etwa einer Tasse Kaffee entspricht. Während einer Nachtschicht kann ein Nap von ein paar Stunden Länge sogar Herzfrequenz und Blutdruck senken (Sakai *et al*, 1984). Neben diesen Vorteilen scheint es auch Nachteile eines regelmäßigen Nachmittagsschlafs zu geben: Eine Studie an Einwohnern von Jerusalem fand eine Korrelation zwischen täglichen Naps und der Mortalität, die sich im Gegensatz zu Einwohnern, die keine Naps hielten, fast verdoppelte (20% vs. 11%). Eine Erklärungsmöglichkeit dafür könnte sein, dass der Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks, die beide Hauptfaktoren für Sauerstoffverbrauch und vaskulären Stress sind, und die vermehrte Plättchenaggregation das Risiko für ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis erhöhen und somit die Mortalität ansteigen lassen (Bursztyl *et al*, 1999; Takahashi, 2003). Dagegen fand eine Studie in Taiwan eine Korrelation zwischen verlängertem Nachtschlaf (bei Frauen über acht Stunden, bei Männern

über zehn Stunden) und der Mortalität, wohingegen ein Nachmittagsschlaf keine Korrelationen vermuten ließ (Lan *et al*, 2007). Dieses Ergebnis könnte darauf beruhen, dass längerer Schlaf oft Folge einer Aufsplitterung des Schlafs bedingt durch Schlafstörungen ist, wie beispielsweise der Schlafapnoe, die selbst mit einer höheren Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse verbunden sind. Auch die dadurch entstehende schlechtere Schlafqualität und somit folgende verminderte Erholung des Körpers nach Stress und Krankheiten könnte Ursache der erhöhten Sterblichkeit sein. Eine weitere Rolle könnte die Länge des Naps spielen, die bei den Chinesen in etwa eine Stunde beträgt, wohingegen die Siesta meist kürzer als 30 Minuten ausfällt und somit ein hämodynamischer Wechsel ein wenig rascher eintritt (Lan *et al*, 2007). Auf Grund dieser vielen widersprüchlichen Ergebnisse ist der kausale Zusammenhang zwischen dem Nap und der erhöhten Sterblichkeit noch nicht gesichert und bedarf weiterer Forschung.

#### **4.2. Nap und Gedächtnis**

Bei der Gedächtnis- und Schlafforschung spielt der Nap als Methode eine zunehmende Rolle. Einer seiner Vorteile sind beispielsweise die wegfallenden Störfaktoren wie der zirkadiane Rhythmus, Stress und Müdigkeit, die der partielle oder totale Schlafentzug mit sich bringt. Mit ihm ist es realisierbar, einzelne Schlafphasen zu kombinieren, zu isolieren und zu vergleichen. Laut einer Studie bringt der Nap beispielsweise in Lerntests die gleiche Verbesserung der Ergebnisse wie der Schlaf einer kompletten Nacht (Mednick *et al*, 2008; Nishida & Walker, 2007; Mednick *et al*, 2003).

Effekte von Naps wurden für das deklarative Gedächtnis, beziehungsweise für deklarative Aufgaben gefunden, wie beispielsweise die Verbesserung der Leistung in einem Wortpaartest nach einem Nap (Mednick *et al*, 2008; Tucker *et al*, 2006; Gorfine *et al*, 2007; Lahl *et al*, 2008; Schabus *et al*, 2005).

Daneben gibt es Studien, die die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses untersuchten und herausfanden, dass der Nap einen positiven Einfluss darauf hat und die Leistung im SFTT signifikant gegenüber einer gleichlangen Wachzeitperiode steigert (Nishida & Walker, 2007; Mednick *et al*, 2008; Backhaus & Junghanns, 2006; Doyon *et al*, 2012). Man kam in einer Studie zu dem Ergebnis, dass ein Nap nur das prozedurale, nicht aber das deklarative Gedächtnis verbessert (Backhaus & Junghanns, 2006). Gegen diesen Befund

spricht eine Studie, die nach einem Nap ausschließlich über eine Verbesserung des deklarativen und nicht des prozeduralen Gedächtnisses berichtet (Tucker *et al*, 2006). Eine andere Studie fand heraus, dass nach einem Nap ein Teil der Verbesserung in den Tests zeitlich gesehen früher auftritt, die sich sonst erst nach einer ganzen Nacht Schlaf bemerkbar macht. So stellt sich die Frage, ob der Nap für das Lernen über längere Zeit betrachtet einen Vorteil bringt (Korman *et al*, 2007). Die selbe Studie kam ferner zu dem Ergebnis, dass nach einem Nap die interferenzsensible Zeit sich von sechs auf zwei Stunden verkürzt, das heißt, er beschleunigt gewissermaßen die Stabilisierung des Gedächtnisses (Korman *et al*, 2007). Die interferenzsensible Zeit ist die, in der die gerade gelernten Inhalte noch nicht genug stabilisiert sind und somit durch neue ähnliche Inhalte, die als Interferenz bezeichnet werden, gleichermaßen überschrieben werden können. Auch im Vergleich zu einer Koffeingabe gegen Müdigkeit bewirkt ein Nachmittagsschlaf eine deutliche Steigerung im Ergebnis des SFTT (Mednick *et al*, 2008).

Wie aufgezeigt, finden viele Studien zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, die oft von anderen Forschungsgruppen nicht repliziert werden können. In den meisten Studien wird jedoch wiederum nicht nach Geschlecht, der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva oder nach der Phase des Menstruationszyklus kontrolliert, was eine Erklärungsmöglichkeit für die unterschiedlichen Ergebnisse und Effekte von Schlaf auf das Gedächtnis sein könnte.

## 5. Hormonwirkungen

### 5.1. Weibliche Sexualhormone allgemein

#### 5.1.1. Östrogene

Östrogen gehört zur Gruppe der Steroidhormone und ist eines der weiblichen Sexualhormone, für dessen endogene Biosynthese als Ausgangssubstanz Cholesterin dient. Es wird unter anderem in den Ovarien, in den Hoden, aber auch in der Plazenta, in den Nebennieren und im Fettgewebe gebildet. Die biologisch aktivste Form des Östrogens ist das 17 $\beta$ -Estradiol.

Wesentliche Aufgaben des Östrogens sind beim weiblichen Geschlecht die Steuerung des Menstruationszyklus, in dem es mitunter zuständig für die Verringerung der Viskosität des Zervixschleimes und für die vermehrte Zellproliferation der Uterusschleimhaut ist, und die Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale. Neben diesen sexualspezifischen Wirkungen besitzt dieses Hormon aber auch sexualunspezifische. Zum einen herrscht postmenopausal ein Östrogenmangel, der für die Osteoporose von Frauen verantwortlich gemacht wird, da es die Calciumresorption im Darm und dessen Einbau in die Knochen unterstützt, hauptsächlich aber die Osteoklastenaktivität hemmt (Aktories *et al*, 2009). Zum anderen steigert es in der Leber die Produktion der Gerinnungsfaktoren VII, VIII, X, XII bei gleichzeitig verminderter Protein C-, S- und Antithrombinsynthese, wodurch dem Östrogen ein prokoagulatorischer Effekt zugeschrieben wird. Ebenfalls hat es proteinanabole Wirkungen, die wiederum zu einer vermehrten Wasserretention führen. Daneben ist auch die Verringerung der Talgproduktion durch die Sebozytenproliferationshemmung ein nennenswerter Effekt (Mutschler *et al*, 2008). Dies sind nur ein paar wichtige der vielfältigen Wirkungen des Östrogens, die durch die Bindung an organspezifische intrazelluläre Rezeptoren entfaltet werden.

Die Bildung der Östrogene wird durch Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus durch eine positive bzw. negative Rückkopplungsschleife gesteuert. Diese besteht aus Hypothalamus, Hypophyse und den Ovarien. Die Steuerung erfolgt abhängig vom Hormonstatus und der Zyklusphase (Mutschler *et al*, 2008). Näheres dazu im Abschnitt „5.2. Der hormonelle Regelkreis“.

Genaueres über das Hormonzusammenspiel und dessen Auswirkungen wird in den Kapiteln „Hormoneller Regelkreis“ und „Der weibliche Menstruationszyklus“ erklärt.

### **5.1.2. Gestagene**

Gestagene, auch Gelbkörper- oder Schwangerschaftshormone genannt, sind die andere Gruppe der wichtigen weiblichen Sexualhormone, die ebenfalls aus Cholesterin vor allem im Corpus luteum des Ovars, in der Plazenta und in der Nebenniere synthetisiert werden. Im weiblichen Körper physiologisch aktiv ist nur das Progesteron. Die bedeutsamen Wirkungen bzw. Effekte des Progesterons entstehen aber weitgehend nur in Interaktion mit Östrogenen, alleine zeigen sich diese als sehr gering. Entscheidend sind eine ausreichende Östrogenwirkung und ein bestimmtes Östrogen-Gestagen-Konzentrationsverhältnis. Ebenso ist das zeitliche Zusammenspiel beider Hormone von großer Bedeutung (Aktories *et al*, 2009).

Wie das Östrogen ist auch das Progesteron wesentlich an der Steuerung des weiblichen Menstruationszyklus beteiligt. Hierbei findet die Regulation durch die Variabilität der Größe der Pulsamplitude und –frequenz statt. Progesteron senkt die hypothalamische Pulsfrequenz und vergrößert die Pulsamplitude des luteinisierenden Hormons (LH) der Hypophyse. Ihm wird eine antiöstrogene Wirkung zugeschrieben, da es durch Inhibition der Östrogenrezeptorexpression die estradiolabhängige Ausschüttung von LH in der Mitte des Menstruationszyklus unterbindet. Im Uterus wird sowohl der Aufbau, wie auch der Abbau des Endometriums zyklusabhängig durch Progesteron reguliert, das dort die Schleimhaut auflockert, Nährstoffe einlagert, für die Ausbildung von Spiralarterien sorgt und somit einer Schwangerschaftserhaltung dient. Die Viskosität des Zervixschleimes wird erhöht und die Basaltemperatur steigt um etwa 0,5°C durch Einwirkung auf das Temperaturzentrum im Hypothalamus (Aktories *et al*, 2009). Zu den sexualunspezifischen Wirkungen von Progesteron zählen unter anderem ein kataboler Effekt auf den Organismus bei hohen Hormonkonzentrationen, ein antimineralcorticoider Effekt und eine vermehrte Einlagerung von Fett in die Fettzellen.

Die Regulation und Ausschüttung wird, gleichermaßen wie die des Östrogens, über eine Rückkopplungsschleife zwischen Hypothalamus, vor allem dessen

Gonadotropin LH, Hypophyse und Ovar bestimmt (Aktories *et al*, 2009;Kiechle, 2007c). Detaillierte Erklärungen und Beschreibungen folgen in den Kapiteln „Hormoneller Regelkreis“ und „Der weibliche Menstruationszyklus“.

## **5.2. Der hormonelle Regelkreis**

Der hormonelle Regelkreis wird durch den Hypothalamus, die Hypophyse und die beiden Ovarien der Frau gebildet. Ohne deren korrektes Zusammenspiel wäre ein geregelter Zyklus nicht möglich.

Der Hypothalamus schüttet pulsatil GnRH aus. Je nach Pulsfrequenz und Pulsstärke wirkt es stimulierend oder hemmend auf die Hypophyse. Wird es im 90-Minutentakt freigesetzt, wie in der Follikelphase, stimuliert es die Ausschüttung von dem follikelstimulierendem Hormon (FSH) und LH aus der Hypophyse, dagegen gleichmäßig sezerniert hemmt es diese. In der Lutealphase verlangsamt sich die Frequenz. FSH und LH wiederum bewirken die Östrogen- und Progesteronproduktion im Ovar. Die Blutkonzentration von Östrogen und Progesteron ist ausschlaggebend in der Rückkopplungsschleife. Ihre Höhe bestimmt, ob es eine negative oder positive Rückkopplung gibt. Ein ansteigender Östrogenspiegel bewirkt zunächst eine negative Schleife, FSH und LH werden nicht weiter sezerniert und in der Hypophyse gespeichert. Erreicht Östrogen den Schwellenwert von 200-300 pg/ml Blut, wird die negative zu einer positiven Schleife und FSH und LH werden abrupt ausgeschüttet. Der daraus resultierende LH-Peak ermöglicht die Ovulation. In der Lutealphase steigt die Progesteronkonzentration, Estradiol fällt ab und es findet erneut eine Umkehr von der positiven zur negativen Schleife statt. Am Ende des Zyklus sind sowohl die Östrogen- als auch die Progesteronkonzentration auf den Ausgangswert abgesunken, der Regelkreis beginnt von Neuem (Stauber & Weyerstahl, 2005;Kiechle, 2007b;Kiechle, 2007c).

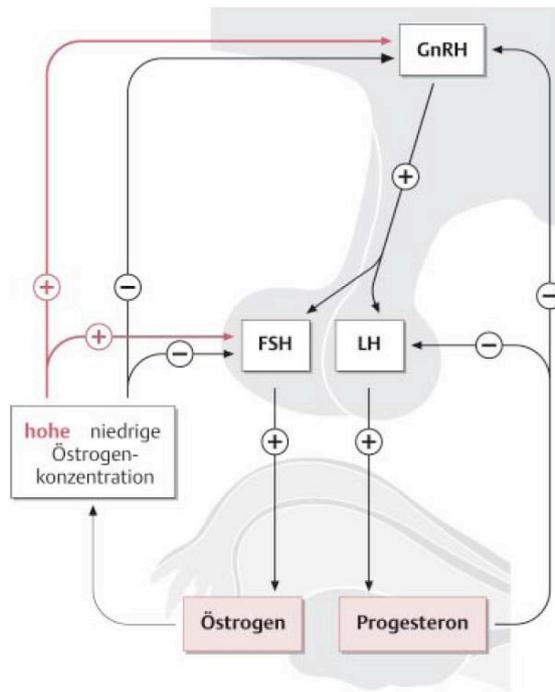


Abb. 2:  
 Dargestellt ist der hormonelle Regelkreis bestehend aus Hypothalamus, Hypophyse und beiden Ovarien.  
 Detaillierte Erklärungen dazu im Text.  
 Quelle: Huppelsberg & Walter (2009)

### 5.3. Der weibliche Menstruationszyklus

Als erster Tag des Zyklus wird der erste Tag der Menstruation definiert. Ein Zyklus dauert im Mittel  $28 \pm 3$  Tage. Die Schwankungen entstehen durch die variable Länge der Follikelphase, wobei die Lutealphase immer 14 Tage zählt. In der Zyklusmitte etwa um den 14./15. Tag findet die Ovulation statt, worauf nach einer Nichtbefruchtung des Follikels die Blutung folgt (Stauber & Weyerstahl, 2005). Im Gesamten wird der Menstruationszyklus in vier verschiedene Phasen unterteilt, die sich sowohl im Ovar, als auch im Uterus abspielen:

1. Follikelphase (oder Proliferationsphase im endometrialen Zyklus)
2. Ovulationsphase
3. Lutealphase (oder Sekretionsphase im endometrialen Zyklus)
4. Menstruationsphase

Ziel ist ein befruchtungsfähiges Ovum und eine nidationsfähige Uterusschleimhaut.

### 1. Follikel- oder Proliferationsphase (1.-14. Tag)

In dieser Phase kommt es zur Selektion des dominanten Follikels, während die anderen bis dorthin herangereiften atrophieren. Je reifer und größer der nun einzelne Follikel ist, desto mehr Estradiol und Inhibin produziert er und hemmt somit durch die negative Rückkopplungsschleife eine weitere FSH- und LH-Ausschüttung, die deshalb in ihrem Bildungsort, der Hypophyse, angehäuft und gespeichert werden (Stauber & Weyerstahl, 2005; Kiechle, 2007b).

Im Endometrium kommt es durch die steigenden Estradiolspiegel zu einer vermehrten Proliferation von Drüsen, Stroma- und Endothelzellen. Die Uterusschleimhautdicke wird verdreifacht und somit für eine Einnistung vorbereitet (Kiechle, 2007b).

### 2. Ovulationsphase (14. Tag)

Zum Graaf-Follikel herangereift induziert das nun in hohen Dosen vom Follikel produzierte Estradiol durch Erreichen seines Schwellenwertes eine Umkehrung des negativen in einen positiven Rückkopplungsmechanismus. LH und FSH werden plötzlich aus der Hypophyse entleert. Der daraus resultierende LH-Peak ist verantwortlich für die Ovulation, indem er die Eizelle durch Rupturierung der Wand des Graaf-Follikels freisetzt (Kiechle, 2007b). Sie wandert in die Tube und bleibt dort bis zur potenziellen Befruchtung.

### 3. Luteal- oder Sekretionsphase (15.-28. Tag)

Hier entsteht das Corpus luteum, der Gelbkörper, aus den Follikelresten. Er produziert sehr hohe Dosen von Progesteron und daneben niedrigere von Estradiol, wodurch die positive Rückkopplung nun erneut in eine negative umgekehrt und eine weitere Follikelreifung unterbunden wird. Die hohe Progesteronkonzentration induziert die Sekretionsphase des Endometriums, in der sich Wasser und Glykogen einlagern, die Schlangelung der Drüsen weiter zunimmt und sich die Spiralarterien bilden. Daneben lässt das Progesteron die Basaltemperatur des Körpers um ca. 0,5°C steigen, da es auf das Temperaturzentrum im Hypothalamus wirkt. Bleibt eine Befruchtung der Eizelle aus, atrophiert der Gelbkörper zunehmend und geht letztendlich zu Grunde, er

wird zum Corpus albicans. Die Progesteron- und Estradiolspiegel sinken und bringen die Hormonentzugsblutung bzw. die Abbruchblutung mit sich (Stauber & Weyerstahl, 2005; Kiechle, 2007b).

#### 4. Menstruationsphase (1-4. Tag)

Die Menstruation dauert ungefähr 4 Tage. In der Desquamationsphase kommt es durch den Progesteronentzug und dadurch induzierte weitere körpereigene Mechanismen wie arteriellem Vasospasmus oder Sezernierung von Prostaglandinen durch Absterben der Endometriumzellen zur Abstoßung von zwei Dritteln der Functionalis. Durch die prostaglandininduzierten Myometriumpkontraktionen des Uterus verliert die Frau ca. 100 ml Blut mit enthaltenem Detritus. Es folgt die Regenerationsphase, in der die entstandenen Wunden gedeckt werden und sich eine neue Functionalis bildet (Stauber & Weyerstahl, 2005; Kiechle, 2007b).

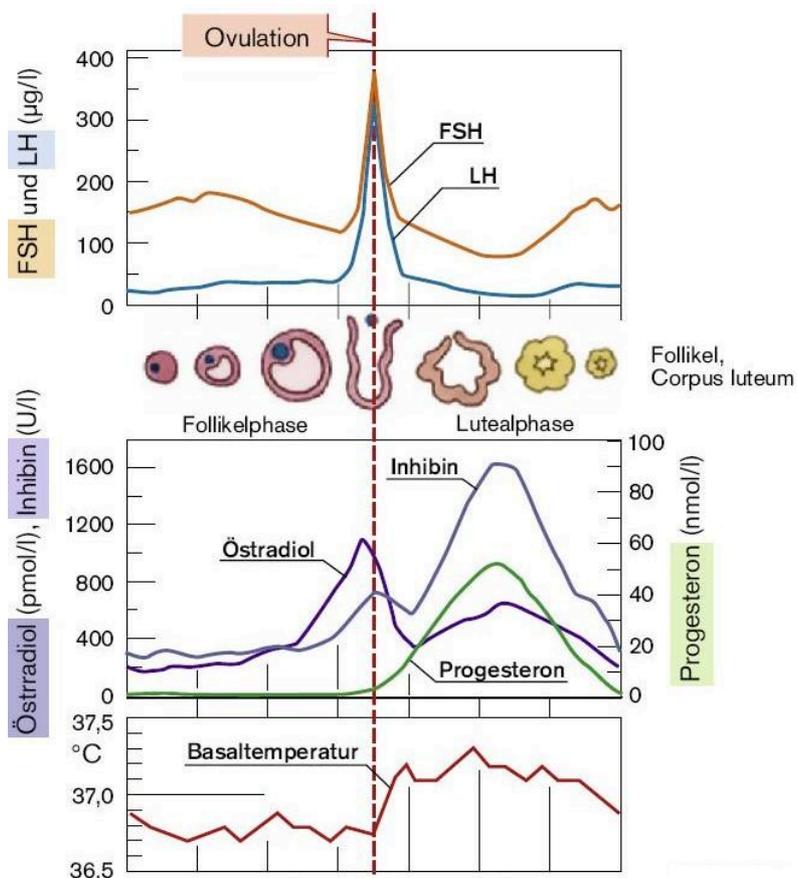


Abb. 3: Eine Veranschaulichung des weiblichen Menstruationszyklus. Es finden sich Hormonspiegel, Wachstumsstadien der Eizelle und die dazugehörige Basaltemperatur.

Quelle: Klinker *et al* (2009)

## **5.4. Wirkungsweise hormoneller Kontrazeptiva**

Die hormonelle Kontrazeption ist heutzutage eine sehr weit verbreitete Verhütungsmethode des weiblichen Geschlechts. Durch ihre unkomplizierte Anwendung und hohe Sicherheit hat sie seit dem Jahr 1960 immer mehr an Bedeutung gewonnen. Derzeit verwenden ca. 55% der Frauen zwischen 18 und 49 Jahren ein Hormonpräparat zur Kontrazeption ([http://www.forschung.sexualaufklaerung.de/fileadmin/fileadmin-forschung/pdf/Hintergrundpapier\\_Verhuetung.pdf](http://www.forschung.sexualaufklaerung.de/fileadmin/fileadmin-forschung/pdf/Hintergrundpapier_Verhuetung.pdf)). Dabei nimmt die orale Kontrazeption mit 53% den wesentlichen Hauptteil ein, gefolgt vom Vaginalring mit 2%. Bestehend aus vielerlei verschiedenen Präparaten, Applikationsformen und Wirkungsweisen der hormonellen Verhütung wird im Folgenden speziell auf die oralen Kontrazeptiva eingegangen.

### **5.4.1. Orale Kontrazeptiva**

Seit der erstmaligen Zulassung der Pille im Jahre 1961 auf dem deutschen Markt hat sich zu heutigen Präparaten viel verändert (<http://www.pille.com/scripts/pages/de/ueberdiepill/geschichte-der-pill/index.php>). Hauptsächlich wurde die Dosis des synthetischen Ethinylestradiols von 50 µg pro Pille auf die niedrigste sichere Dosis von 20-30 µg reduziert, wodurch sich die Nebenwirkungen erheblich verringern ließen (Aktories *et al*, 2009). Heutige Pillen besitzen einen Pearl-Index von 0,2–2,0%. Dieser Index gibt an, wie viele von 100 Frauen trotz Einnahme der Pille schwanger werden (<http://www.proverhuetung.de/content/view/23/78/>). Dies spricht für eine sehr hohe Sicherheit, wenn man den Pearl-Index des Kondoms von 2-12% in Relation dazu stellt.

Ein Pillenzyklus besteht aus genau 28 Tagen, von denen 21 Tage lang die Pille zum möglichst gleichen Tageszeitpunkt eingenommen wird. Darauf folgen 7 Tagen Pillen-Pause, in denen die Abbruchblutung bzw. die Hormonentzugsblutung stattfindet.

#### **5.4.1.1. Einphasenpräparate (Kombinationspräparate)**

Bestehend aus einer 21-tägigen dosiskonstanten Kombination von Östrogen und Gestagen, unterdrücken diese Präparate vor allem die Gonadotropinsekretion aus dem Hypothalamus und somit den daraus resultierenden LH-Peak in der Zyklusmitte, der für die Ovulation verantwortlich ist. Das enthaltene Östrogen sorgt mitunter für die Ausschüttung von Rezeptoren für Progesteron, die dessen

Wirkungen sicherstellen. Zu diesen gehören beispielsweise die Erhöhung der Viskosität des Tuben- und Uterussekrets für eine Verhinderung des Spermiedurchtritts (Aktories *et al*, 2009). Daneben wird auch die Einnistung eines fälschlicherweise gesprungenen Ovums durch die gewollt fehlende östrogenabhängige Umwandlung der Uterusschleimhaut unterbunden (Mutschler *et al*, 2008).

Mit Einnahme spezieller Präparate kann Frauen mit vermehrten Androgenisierungserscheinungen wie zum Beispiel Akne oder Hirsutismus geholfen werden. Dafür werden antiandrogen wirkende Gestagene wie Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat oder Dienogest als Bestandteil verwendet. Weitere Indikationen neben der Verhütung wären die Behandlung von Endometriose oder Dysmenorrhoe (Aktories *et al*, 2009).

#### **5.4.1.2. Zwei- und Dreiphasenpräparate**

Um eine optimale Annäherung an den natürlichen Menstruationszyklus zu erreichen können sogenannte Zwei- und Dreistufenpräparate eingenommen werden. Diese variieren zum Teil wöchentlich in ihren Östrogen- und Gestagenkonzentrationen (Mutschler *et al*, 2008).

#### **5.4.2. Nebenwirkungen**

Hormonelle Kontrazeptiva besitzen, wie alle andern Medikamente, eine Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese können zum Teil lebensbedrohlich sein, wodurch vor Beschluss einer hormonellen Kontrazeption eine klare Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden sollte. Dazu gehören zum Beispiel das erhöhte Risiko für thrombembolische Ereignisse durch die prokoagulatorische Wirkung des Östrogens (Dinger *et al*, 2010) oder kardiovaskuläre Ereignisse (Beller, 2012), Übelkeit und Erbrechen (Kiechle, 2007a).

Orale Kontrazeptiva weisen ebenfalls einige Kontraindikationen und Interaktionen mit anderen Medikamenten vor. Dies komplett auszuführen würde jedoch im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, daher wird es an dieser Stelle nur erwähnt.

## **5.5. Geschlechtsunterschiede und spezielle Hormonwirkungen**

Häufig werden Studien mit nur einem Geschlecht, meist jungen Männern, durchgeführt. Somit versuchen Forscher die Schwierigkeiten, die durch die zusätzliche Variable des Geschlechts hervorgerufen werden, zu umgehen (Pessin & Marts, 2005). Durch diese Einseitigkeit kann nur ein inkomplettes Verständnis (neuro-) biologischer Mechanismen und der Wirkung von biologisch aktiven Substanzen erreicht werden. Biomedizinische Studien sollten regelmäßig Geschlechtsunterschiede in ihrem Forschungsprogramm aufnehmen (Pessin & Marts, 2005).

Da bereits bekannt ist, dass Unterschiede zwischen Mann und Frau in Gedächtnis und der Physiologie der Gehirne vorhanden sind, sollte, wenn Frauen unter den Probanden sind, die Phase des Menstruationszyklus mitberücksichtigt werden, da Unterschiede wahrscheinlich durch die Hormone selbst und deren starke Fluktuationen während des Zyklus mit verursacht werden können (Becker *et al*, 2005).

### **5.5.1. Geschlechtsunterschiede und Wirkung weiblicher Sexualhormone auf den Schlaf**

Weibliche Sexualhormone, vor allem Östrogen und Progesteron, wirken nicht nur allgemein auf den Körper, sondern besitzen auch speziell Wirkungen auf den Schlaf. Daraus resultieren einige Geschlechtseffekte auf den Schlaf: Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen im Schlaf-EEG eine doppelte Anzahl an Schlafspindeln im Vergleich zu Männern vorweisen (Gaillard & Blois, 1981; Manber & Armitage, 1999; Genzel *et al*, 2012). Andere Studien zeigten, dass Frauen einen andersartigen, langsameren altersbezogenen Rückgang der  $\delta$ -Aktivität haben (Dijk *et al*, 1989; Manber & Armitage, 1999). Männer hingegen verlieren im Alter von etwa 30 Jahren an REM-Schlaf, REM- Aktivität, REM-Intensität und REM-Dichte, ebenso an Prozentsatz von SWS und SWS-Zeit. Dafür nimmt ihr NREM-Stadium-2 Schlaf zu, was bei 30-jährigen Frauen im Vergleich nicht zutrifft. Im weiteren Altersverlauf (88-102 Lebensjahre) treten auch bei Frauen starke Rückgänge von NREM-Stadium-4 auf, aber nur in der Hälfte des Ausmaßes wie bei Männern (Ehlers & Kupfer, 1997; Wauquier & van Sweden, 1992). Generell besitzen Frauen mehr SWS, weniger NREM 1 und wachen nach dem Einschlafen weniger auf als Männer (Manber *et al*, 2006).

Im Allgemeinen fördert Östrogen die Schlafmenge und REM-Schlaf. Progesteron wirkt beruhigend und fördert den NREM-Schlaf (Manber & Armitage, 1999). Die luteale Phase des Zyklus ist assoziiert mit einem im Vergleich zur folliculären größeren prozentualen Anteil an NREM-Schlaf, vor allem NREM 2 (Driver *et al*, 1996). Ebenfalls wird über einen signifikanten Rückgang von SWS und einer längeren REM-Latenzzeit in der lutealen Phase berichtet (Manber & Armitage, 1999). Während des Menstruationszyklus ändert sich die Schlafspindel-Frequenz, die 18 Tage vor Beginn der Menstruation ihr Minimum und 3 Tage davor ihr Maximum erreicht (Ishizuka *et al*, 1994; Driver *et al*, 1996). Auch klagen Frauen über eine reduzierte Schlafqualität in der späten lutealen Phase (Driver & Baker, 1998) und es zeigt sich ein geringfügiger Rückgang des REM-Schlafs (Baker & Driver, 2007), daneben verstärkte Tagesmüdigkeit und ein vermehrtes Auftreten von SWS während eines Naps (Shibui *et al*, 2000). Besondere Bedeutung haben hier das Östrogen und Progesteron. In weiteren Studien wird berichtet, dass bei Frauen in der lutealen Phase, wenn der Progesteron- und der Östrogenspiegel hoch sind, die Schlaflatenz verlängert ist, sie öfters nachts erwachen, eine signifikant niedrigere Schlafeffizienz und eine geringere Schlafqualität besitzen (Manber & Bootzin, 1997). Daneben korrelieren hohe Progesteron- und Estradiolspiegel mit einem REM-Schlafverlust (Mong *et al*, 2011; Shechter *et al*, 2010). Für diese Veränderungen des Schlafes während des Menstruationszyklus sind die Hormone und deren Fluktuationen weitgehend verantwortlich, denen der Mann nicht unterliegt. Synthetisch zugeführte Hormone, wie es bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva der Fall ist, könnten sich anders auswirken, als die endogenen Östrogene und Progesterone. So haben Frauen, die hormonell verhüten, eine größere Menge an NREM-Stadium-2 Schlaf in der aktiven Pillephase, mehr REM-Schlaf und weniger SWS als Frauen, die einen natürlichen Zyklus besitzen. Ebenso ist der Zeitpunkt, bis die erste REM-Periode einsetzt, kürzer als im natürlichen Menstruationszyklus (Baker *et al*, 2001a; Baker & Driver, 2007; Baker *et al*, 2001b; Burdick *et al*, 2002). Eine Studie zu EEG-Veränderungen während einer Geschlechtsumwandlung kam zu dem Ergebnis, dass eine Behandlung mit unphysiologisch hohen Östrogen- und Antiandrogendosen im Rahmen von Geschlechtsumwandlungen Mann zu Frau bei Transsexuellen zu einer Steigerung von NREM-Stadium 1 und vermehrter  $\beta$ -Aktivität führte (Künzel *et al*, 2010). Daneben zeigte eine Studie, bei der Frauen in der Menopause ein künstliches Progesteron verabreicht wurde, dass dieses

Hormon einen eindeutig schlaffördernden Effekt besitzt, indem es die nächtlichen Wachzeiten reduzierte (Schüssler *et al*, 2008). Frauen dagegen, die eine Östrogensersatztherapie in der Menopause bekamen, wiesen in der aufgezeichneten Polysomnographie vermehrten REM-Schlaf und einen Rückgang an nächtlichen Wachzeiten auf. Daneben wurde der normale Rückgang von Tiefschlaf und  $\delta$ -Aktivität vom ersten auf den zweiten Schlafzyklus von Östrogen wiederhergestellt (Antonijevic *et al*, 2000).

### **5.5.2. Geschlechtsunterschiede und Wirkung weiblicher Sexualhormone auf das Gedächtnis**

Im Durchschnitt neigen Frauen dazu Männer in verbalen Fertigkeiten, Gedächtnis, Feinmotorik und Auffassungsgabe in Geschwindigkeit und Genauigkeit zu übertreffen, wohingegen Männer durchschnittlich den Frauen in visuellem Gedächtnis und räumlichem Denken überlegen sind (Cahill, 2006; Lewin *et al*, 2001; Weiss *et al*, 2003). Dabei nimmt man an, dass die rechte Hemisphäre des Gehirns für die männliche Dominanz in bestimmten Fähigkeiten wie räumliche Orientierung und lexikalische Fertigkeiten verantwortlich ist. Die linke Hemisphäre ist dagegen für die typisch weiblichen Fertigkeiten, wie Figuren vergleichen oder Gesichter unterscheiden, zuständig (Farage *et al*, 2008). Die Grundlage dieser dimorphen Unterschiede scheint eine zerebrale Asymmetrie zu sein, die mitunter mit Östrogen in Verbindung steht (Andreano & Cahill, 2009; Cahill, 2006). Dass Hormone, im Speziellen Östrogen und Progesteron, zu diesen Geschlechts- und Menstruationseffekten wesentlich beitragen, liegt nahe.

Geschlechtshormone wie Östrogen, Progesteron und Androgene spielen eine fundamentale Rolle in der Entwicklung und der Funktion des Zentralen Nervensystems (ZNS) durch Bindung an ihre spezifischen Rezeptoren. Dies wird deutlich in den ausgeprägten Struktur- und Funktionsunterschieden des Gehirns zwischen Mann und Frau. Diese Unterschiede sind permanent und entwickeln sich bereits in der fetal-neonatalen Periode, in der die Östrogene und aromatisierte Androgene die neuronale Entwicklung und die Formation von neuronalen Kreisen modulieren (Genazzani *et al*, 2006). Östrogeninduzierte Plastizität wird vor allem in der Pubertät, aber auch während des Menstruationszyklus beobachtet. Es scheint wichtig für die Regulation und Aufrechterhaltung der Netzwerkintegrität von zahlreichen Gehirnarealen, die mit der Kognition zusammenhängen, zu sein

(Garcia-Segura *et al*, 1994;Brinton, 2009). Zudem reguliert es die Anatomie und Konnektivität des Hippokampus mit seinen zugehörigen Strukturen und moduliert die Neurotransmitterproduktion und -wirkung, beeinflusst die elektrische Erregbarkeit und die synaptische Funktion (Genazzani *et al*, 2003;Genazzani *et al*, 2006;Brinton, 2009). Ebenso wird die Neurogenese durch den Einfluss von Östrogen gesteigert (Galea *et al*, 2008). Dass Östrogen eine sehr wichtige Rolle in der Funktion des ZNS spielt, lässt sich auch dadurch beobachten, dass bei postmenopausalen Frauen, die unter einem Östrogenmangel leiden, Neurotransmitter, Neuropeptide und -steroiden eine Veränderung durchlaufen. Ebenso erleiden die ZNS-Aktivitäten, vor allem die, die mit dem Hippokampus assoziiert sind, wie das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Kognition, Einbußen (Genazzani *et al*, 2005).

Spezifische Östrogenrezeptoren, ER $\alpha$  und ER $\beta$ , sind lokalisiert in der Amygdala, dem Hippokampus, dem Kortex des basalen Vorderhirns, im Locus Coeruleus des Zerebellums, den Raphe-Kernen, in Gliazellen und in der zentralen grauen Substanz, was bestätigt, dass Östrogen involviert ist in kognitiven Funktionen, Gedächtnisprozessen und dem Affekt (Sherwin, 1997). Es beeinflusst zyklische Veränderungen im Hippokampus, steigert das Kurzzeitgedächtnis und beeinflusst die Präzision des Arbeitsgedächtnisses (Sherwin, 2003).

Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass hohe Hormonspiegel im Blut, wie es zur Mitte der lutealen Phase der Fall ist, das konzeptuelle implizite Gedächtnis begünstigen (Maki *et al*, 2002). Ebenfalls wurde das erwartete Veränderungsmuster während des Menstruationszyklus bestätigt: hohe Hormonspiegel verbessern die verbale Gewandtheit und Feinmotorik, wohingegen sich die Fähigkeit, Objekte in der Vorstellung zu drehen, die vom Mann naturgemäß besser beherrscht wird, verschlechtert. Die Leistung der Frauen in diesem Test war grundsätzlich in der lutealen Phase besser. Es fand sich eine signifikante positive Korrelation vom Östrogenspiegel mit der verbalen Gewandtheit und eine negative Korrelation zu dem mentalen Rotationstest (Maki *et al*, 2002). Dagegen schneiden Frauen in den Tests, die in der Regel Männer besser absolvieren, erfolgreicher während der Menstruation ab, wenn die Hormonspiegel auf dem Minimum liegen, als während der lutealen Phase (Farage *et al*, 2008). Es zeigte sich bei einer Studie eine negative Korrelation mit dem Östrogenspiegel im Blut. Zwischen Männern, die in diesem Test in der Regel

erfolgreicher abschneiden, und momentan menstruierenden Frauen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Hausmann *et al*, 2000). Ebenfalls belegt wurde dies in einer anderen Studie mit jungen Frauen, die eine Batterie von Tests, die „weibliche Tests“ für verbale Flüssigkeit, Artikulation, manuelle Koordination, Wahrnehmungsgeschwindigkeit und auch „männliche Tests“ für räumliches Denken und deduktive Folgerung enthielt. Dabei wurde herausgefunden, dass während der Mitte der lutealen Phase das räumliche Denken und die deduktive Folgerung zurückgehen, während die verbale Artikulation sich steigerte (Hampson, 1990b). In einer darauf folgenden Studie wurde der Einfluss von Progesteron untersucht, indem Frauen in der folliculären Phase und zum präovulatorischen Östrogenanstieg getestet wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass Frauen, die den ersten Testdurchgang mit niedrigem Hormonspiegel durchführten, den zweiten mit hohem Hormonspiegel besser bewältigten als vice versa. Das beste Ergebnis wurde mit mittleren Hormonspiegeln erzielt. Dies veranlasst zu der Annahme, dass Estradiol bei weitem mehr die kognitiven Effekte fördert, als Progesteron (Hampson, 1990a). Daneben verlagert und verringert sich auch die Fähigkeit des Gesichterunterscheidens linear von der großen Überlegenheit der rechten Hemisphäre während der Menstruation zu einer geringeren Überlegenheit der linken Hemisphäre in der prämenstruellen Phase (Heister *et al*, 1989). In einer weiteren Studie von Genzel *et al*, 2012 wurde deutlich, dass es generell einen Geschlechtsunterschied gibt, bei Frauen jedoch zusätzlich ein Menstruationseffekt auf die deklarative und prozedurale schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung existiert, der vermutlich im Zusammenhang mit Schlafspindeln und weiblichen Sexualhormonen steht. Bei Tests, bei denen Frauen typischerweise besser als Männer abschneiden, schnitten sie noch besser in der Mitte der lutealen Phase (hoher Östrogen- und Progesteronspiegel) ab, als in der folliculären. Während der Menstruation zeigte sich kein Schlafeffekt auf die Gedächtniskonsolidierung, wohingegen dieser in der lutealen Phase mit hohem Östrogenspiegel vorhanden war. Männer dagegen, die dieselben Tests wie die Frauen ausführten, profitierten deutlich von einem Kurzschlaf nach dem Lernen. Die Leistungen ihrer Wiedertestung waren signifikant besser als bei der männlichen Kontrollgruppe, die nach dem Lernen wach bleiben musste. Der Progesteronplasmaspiegel korrelierte positiv mit dem motorischen Lernen, der Estradiolspiegel dagegen positiv mit dem deklarativen. Ebenso wurde während der Menstruationsphase und der frühen folliculären Phase keine Zunahme der Schlafspindelaktivität nach dem Lernen

beobachtet. Dagegen fand sich in der lutealen Phase in der Lernbedingung ein deutlicher Anstieg (Genzel *et al*, 2012).

Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, wiesen ein besseres Testergebnis in einem Wort-Gedächtnis-Test während der aktiven Pillenphase vor, als in der nichtaktiven (Mordecai *et al*, 2008). Ebenso erzielten Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen und diejenigen, die sich in der folliculären Phase ihres Zyklus befanden, eine höhere Punktzahl bei Tests, die räumliches Denken betreffen, als solche, die sich in der lutealen Phase befanden (McCormick & Teillon, 2001). Nehmen Frauen eine Pille ein, die ein androgen wirkendes Gestagen enthält, schneiden sie besser im mentalen Rotationstest ab als jene, die keine Pille oder eine mit einem antiandrogen wirkenden Gestagen nehmen. Erstaunlicherweise schneiden die Frauen, die oral mit einer antiandrogenen Pille verhüten, signifikant schlechter in diesem Test ab als diejenigen, die mit keiner Pille oder einer androgenen Pille verhüten (Wharton *et al*, 2008). Dies lässt darauf schließen, dass Androgene bei Frauen die Fähigkeit des räumlichen Denkens verbessern, jedoch die antiandrogen wirkende Pille diese unter den natürlichen endogenen Spiegel drückt, was von den beabsichtigten Wirkungen her ja auch gewünscht ist.

Wie genau Östrogen das Gedächtnis modifiziert, ist weitgehend noch unklar und bedarf einiger Spekulationen. Es wird vermutet, dass der Hippokampus und der inferiore Parietallappen diesen Effekt vermitteln. Man fand in einer Tierstudie heraus, dass Überleben und Wachstum von Neuronen unter Östrogeneinfluss verstärkt werden (McEwen *et al*, 1997). Zudem fanden sich mit Hilfe von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hormonassoziierte unterschiedliche Muster des Blutflusses in der hippokampalen Formation während der Ausführung von verbalen Tests. Diese Studiendaten wurden an einer Gruppe von postmenopausalen Frauen erhoben, von denen ein Teil eine Hormonersatztherapie bekam und der andere Teil nicht (Maki & Resnick, 2000; Resnick *et al*, 1998).

## B. Fragestellung

Wie in der Einleitung dargestellt, fördert ein kurzer Nachmittagsschlaf die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses (Backhaus & Junghanns, 2006; Mednick *et al*, 2008; Nishida & Walker, 2007). Daneben scheint es aber noch weitere Einflussfaktoren auf das Lernen, den Schlaf und die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung zu geben. Beispielsweise zeigte sich generell ein Geschlechtsunterschied zwischen Männern und Frauen bei den Ergebnissen derselben Tests. Männer profitierten deutlich von einem Kurzschlaf nach dem Lernen, Frauen dagegen nur in der lutealen Phase. Die Leistungen der Männer in der Wiedertestung waren signifikant besser als bei der männlichen Kontrollgruppe, die nach dem Lernen wach bleiben musste. Dagegen zeigten sich bei Frauen mit physiologischem Menstruationszyklus hormonell bedingte Unterschiede in den Testleistungen in Kombination mit einem Nachmittagsschlaf innerhalb ihres Zyklus (Genzel *et al*, 2012). Unter anderem wurde in dieser Studie deutlich, dass Frauen mit normalem Menstruationszyklus in der lutealen Phase in Tests, in denen Frauen normalerweise erfolgreicher sind als Männer, besser abschnitten als in der folliculären Phase. Des Weiteren zeigte sich in der lutealen Phase nach vorherigem Lernen ein deutlicher Anstieg der Schlafspindelaktivität.

Nach aktuellem Forschungsstand bleibt jedoch offen, in wie weit sich exogen zugeführte Hormone in Verbindung mit einem Kurzschlaf auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung auswirken und in wie fern sie sich diesbezüglich auf polysomnographische Parameter auswirken könnten.

Heutzutage verhüten Frauen zunehmend mit hormonellen Kontrazeptiva. Dies wird von den Frauen meist nicht als reguläres Medikament angesehen und in neurobiologischen Studien wird oft nicht danach gefragt bzw. kontrolliert.

Die vorliegende Arbeit untersucht, in wie weit in Form von Kontrazeptiva exogen zugeführte Hormone bei prämenstruellen Frauen die schlafabhängige prozedurale Gedächtniskonsolidierung im Rahmen eines Kurzschlafs am Nachmittag beeinflussen. Dabei werden unterschiedliche Effekte der oralen Kontrazeptiva auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung zwischen der Woche der Pillenpause und der Pilleneinnahme erwartet.

Im Einzelnen wurden folgende Hypothesen geprüft:

- Das schlafabhängige motorisch-prozedurale Lernen, das mit Hilfe des „sequential Finger-Tapping-Task“ (SFTT) nach einem einstündigen Kurzschlaf getestet wird, unterscheidet sich bei jungen gesunden Probandinnen zwischen dem Zeitraum der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und der Pillenpause.
- Polysomnographische Parameter dieser Probandinnen werden durch prozedurales Lernen und die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva bzw. deren Pausierung beeinflusst.

## **C. Material und Methoden**

### **1. Die Versuchspersonen**

An der Studie nahmen insgesamt 15 junge gesunde Probandinnen im Alter von 18 bis 30 Jahren teil. Zunächst fand eine umfangreiche Datensammlung statt. In dieser wurden via Internetaufruf Adressen und Eignung von Frauen, die allgemein orale Kontrazeptiva einnahmen, zusammengetragen. Danach wurde beschlossen diejenigen Frauen zu einem Gespräch einzuladen, die die beiden häufigsten ermittelten hormonellen Kontrazeptiva (Belara®: 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat (antiandrogenes Progestin), Gruenthal GmbH Aachen/Deutschland, Belissima®: 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat (antiandrogenes Progestin), Rottapharm/Madaus GmbH Köln/Deutschland und Valette®: 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest (antiandrogenes Gestagen), Bayer Österreich GmbH Wien/Österreich) einnahmen. Bevor diese in die Studie eingeschlossen wurden, fand ein ausführliches Gespräch statt, in dem die Durchführung und das Ziel der bevorstehenden Untersuchungen und der zu leistenden Aufgaben erläutert und veranschaulicht wurden. Des Weiteren mussten die Probandinnen ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie geben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität zustimmend bewertet.

Bevor die Frauen als Probandinnen in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurde sowohl eine körperliche als auch eine psychiatrische Untersuchung durchgeführt. Die darauf folgende Körper- und Labordiagnostik beinhaltete ein Urin-Screening auf Drogen und Blutroutineparameter wie Elektrolyte, Eisen, Ferritin, Differential-Blutbild, Gerinnung, TSH, CRP, Nieren- und Leberwerte. Ausschlusskriterien unserer Studie waren eine aktuelle oder chronisch somatische oder psychiatrische Erkrankung in der Eigenanamnese, aber auch psychiatrische Erkrankungen in der Familienanamnese. Des Weiteren wurden Probanden ausgeschlossen, die Schichtarbeit leisteten, einen regelmäßigen Nachmittagschlaf hielten, einen transmeridianen Flug innerhalb der letzten drei Monate hinter sich hatten, eine medikamentöse Therapie in den letzten drei Monaten erhielten oder Hinweise auf eine Suchterkrankung (sowohl

Alkohol-, Drogen- und Nikotinsucht) zeigten, sowie diese, die schon einmal an einer Lernstudie teilgenommen hatten. Außerdem wurden professionelle Klavierspieler (mehr als fünf Jahre Training) und professionelle Schreibmaschinenschreiber nicht zur Studie zugelassen. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit und spezifische Schlafstörungen. Die jeweilige Händigkeit wurde erfragt. Die Schlafqualität (PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse *et al*, 1989)) und der biologische Chronotyp der Frauen (MEQ-D = Morningness-Eveningness-Questionnaires für Deutschland (Griefahn *et al*, 2001;Horne & Osterberg, 1976) wurde mittels Fragebögen ermittelt. Sobald ein festgesetzter Zahlenwert der Schlafbogenauswertung überschritten wurde (PSQI-Wert > 5) und sich somit der Verdacht auf eine Schlafstörung ergab, wurde diese Person ausgeschlossen.

Sobald sich die Frauen als geeignet erwiesen, wurden sie als Probandinnen zugelassen.

ID	Alter	Präparat	Händigkeit
1	30	Valette	rechts
2	22	Belara	rechts
3	26	Valette	rechts
4	20	Belara	links
5	23	Valette	links
6	24	Valette	rechts
7	22	Belara	rechts
8	22	Belissima	rechts
9	26	Belara	rechts
10	23	Valette	rechts
11	22	Belara	rechts
12	26	Belara	rechts
13	23	Valette	rechts
14	30	Belara	rechts
15	23	Valette	rechts

Tab. 1: Die Probandenübersicht.

## 2. Das Studiendesign

Die Probandinnen wurden zu sechs Terminen einbestellt, von denen jeweils drei in der Hormonentzugswoche (Pillenpause) und die anderen drei in der zweiten Woche der oralen Kontrazeptivaeinnahme (Pilleneinnahme) lagen. Somit waren zwischen zwei aufeinander folgenden Terminen immer mindestens acht Tage Abstand. An vier der sechs Terminen durchliefen sie einen randomisierten Aufgabenblock, auf den an zwei Terminen ein 60-minütiger Nachmittagsschlaf und an den anderen beiden ein 90-minütiger Film folgte. An den zwei verbleibenden Terminen kamen sie nur zum Nachmittagsschlaf ohne vorher Aufgaben lösen zu müssen. Die Terminreihenfolge wurde ebenfalls randomisiert vergeben und den Frauen vorher nicht mitgeteilt, welche Bedingung die nächste sein wird.

Bedingung 1: Es fand jeweils ein Termin (L-NAP 1/3) in der Woche der Pillenpause und einer in der Woche der Pilleneinnahme statt:

Verbal Paired Associates Task (VPAT), Motor-Sequence Task (SFTT), D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest (D2) und Stanford Sleepiness Scale (SSS) wurden ungefähr 60 min vor Nachmittagsschlaf durchgeführt und 30 min nach Schlafende wiedergetestet

Bedingung 2: Es fand jeweils ein Termin (L-WACH 1/3) in der Pillenpause und einer in der Zeit der Pilleneinnahme statt:

VPAT, SFTT, D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest und SSS wurden vor 90 min Schauen eines Filmes durchgeführt und danach wiedergetestet

Bedingung 3: Es fand jeweils ein Termin (K-NAP 1/3) in der Pillenpause und einer während der Pilleneinnahme statt:

60 min Nachmittagsschlaf, D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest und SSS

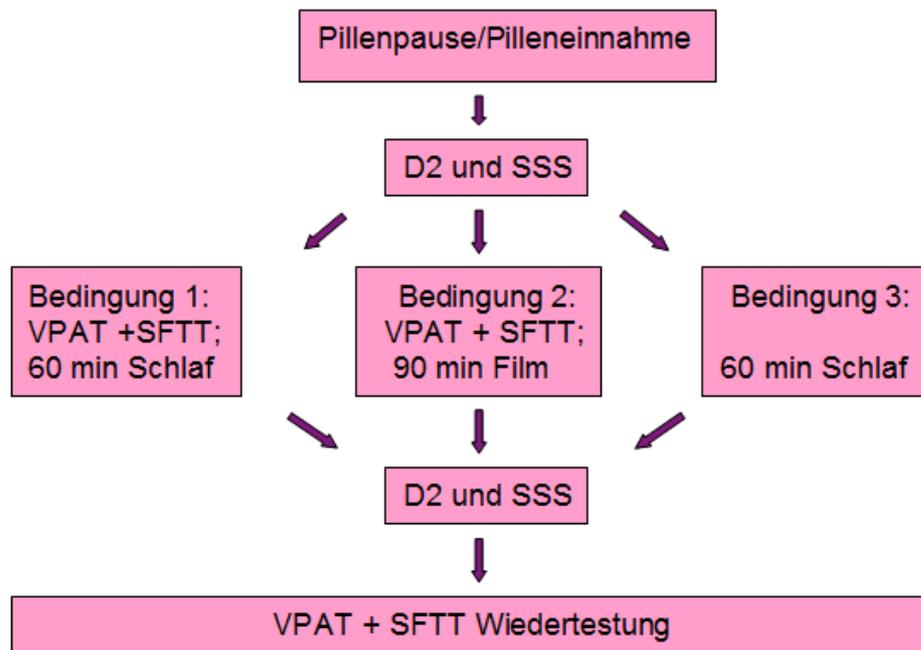


Abb. 4: Das Studiendesign.

### 3. Der Versuchsablauf

Eine Woche vor den jeweiligen Studientagen erhielten die Probandinnen ein Schlaftagebuch, an das sie sich halten und das sie ausfüllen sollten. In diesem wurde darauf hingewiesen, einen geregelten Schlafrhythmus von 23 bis 7 Uhr einzuhalten, bevorzugt während der ganzen Studie, aber mindestens 7 Tage vorher, um somit das natürliche Nachmittagstief korrelierend mit einer erhöhten Schlafbereitschaft um ca. 14:30 Uhr zu garantieren.

Nach Erscheinen der Probandinnen, das für Bedingung 1 und 2 um 13:00 Uhr festgelegt wurde, fand zunächst eine Blutentnahme für die Hormonmessung statt. Darauf folgte eine randomisierte Reihenfolge des SFTT (Fischer *et al*, 2002; Walker *et al*, 2002), des Wortpaartests (Plihal & Born, 1997), des D2 Aufmerksamkeitsbelastungstests (Brickenkamp, 2002) und der SSS (Hoddes *et al*, 1973), die die Studienteilnehmer zu erledigen hatten. Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit richtet sich jedoch auf die Ausführungen und Leistungen des SFTT. Zur Prüfung des deklarativen Lernen und Gedächtnisses wird der Wortpaartest (VPAT) eingesetzt. Da auf diesen Test speziell in einer anderen Dissertation eingegangen wird, wird er im Folgenden nicht näher erläutert. Bei Bedingung 1 wurde danach bei den Probandinnen Elektroden für eine Polysomnographie angebracht. Sie wurden dann gebeten sich in einem schallisolierten Einzelzimmer des Schlaflabors zu Bett zu begeben und eine Stunde zu schlafen. Bei Bedingung 2 folgte auf die Tests ein 90-minütiger unterhaltsamer Film ihrer Wahl, den sie sich ansehen durften. Mindestens 30 Minuten nach Beenden des Schlafes und direkt nach dem Betrachten des Films wurde eine Wiedertestung durchgeführt, die wiederum aus den gleichen vorhergehenden Tests bestand. Bei Bedingung 3 erschienen die Probandinnen um 13:45 Uhr. Dann fand zunächst ebenfalls eine Blutentnahme statt, die Elektroden für die Polysomnographie wurden geklebt und sie durften 60 Minuten lang schlafen.

Es wurde darauf Wert gelegt, dass bei allen Studienteilnehmerinnen das Licht um 14:30 Uhr gelöscht wurde. Sobald diese einschliefen, wurde die Zeit, in der sie schliefen, errechnet, bis die Summe ungefähr 60 Minuten ergab. Danach wurde das Licht wieder eingeschaltet und die Probandinnen geweckt, vorausgesetzt, dass sie sich gerade weder im Tiefschlaf noch im REM-Schlaf befanden. War dies der Fall, wurden sie geweckt, sobald die beiden genannten Phasen jeweilig

vorüber waren.

Nach einer mindestens achttägigen Pause konnten die Teilnehmerinnen ihren nächsten Studientag mit einer anderen Bedingung absolvieren, bis alle drei Bedingungen einmal in der Hormonentzugswoche und einmal in der zweiten Woche der Pilleneinnahme stattgefunden hatten.

#### **4. Hormonmessung**

Nach dem Eintreffen der Probandinnen im Schlaflabor fand zunächst eine Blutabnahme statt. Sofort danach wurden die Blutproben (Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator, 7,5 ml, von Sarstedt (Nümbrecht), 01.1601.001) zentrifugiert und in das Labor des MPI für Psychiatrie gebracht oder so lange in den Kühlschrank bei 5°C gestellt, bis die Auswertung stattfinden konnte. Die Hormonkonzentrationen der endogen produzierten Hormone wurden mittels Elektrochemiluminescence mit dem Elecsys 2010 Analysator (Roche Diagnostics, Basel/Schweiz) ermittelt. Die funktionale Sensitivität betrug 12 pg/ml für 17  $\beta$ -Estradiol und 0,15 ng/ml für Progesteron.

## 5. Schlaf-Ableitung – Polysomnographie

Mittels digitalem 12-Kanal-Schreiber (Schwarzer, München) wurde die Polysomnographie aufgezeichnet. Die Elektroden des Elektroenzephalogramms (EEG) wurden in Bedingung 1 und 3 um 13:45 Uhr nach Standardkriterien angebracht. Dabei wurde das Zehn-Zwanzig-System verwendet: 4 EEG Kanäle (Vertex-parietal Mitte links – Mastoid rechts: C3 – A2; Vertex-parietal Mitte rechts – Mastoid links: C4 – A1), 2 Elektrookulogramm (EOG)-Kanäle (äußerer unterer Augenwinkel – Mastoid links; äußerer oberer Augenwinkel - Mastoid rechts) und dazu noch 3 Elektromyogramm (EMG)-Elektroden, von denen zwei ca. einen Zentimeter unter dem linken und dem rechten Mundwinkel angebracht werden und die dritte unter der Kinnspitze. Des weiteren wurde noch eine Elektrokardiogramm (EKG)-Ableitung angebracht, deren Elektroden sich rechts subklavikulär und links im fünften Interkostalraum auf der vorderen Axillarlinie befanden (Rechtschaffen & Kales, 1968).

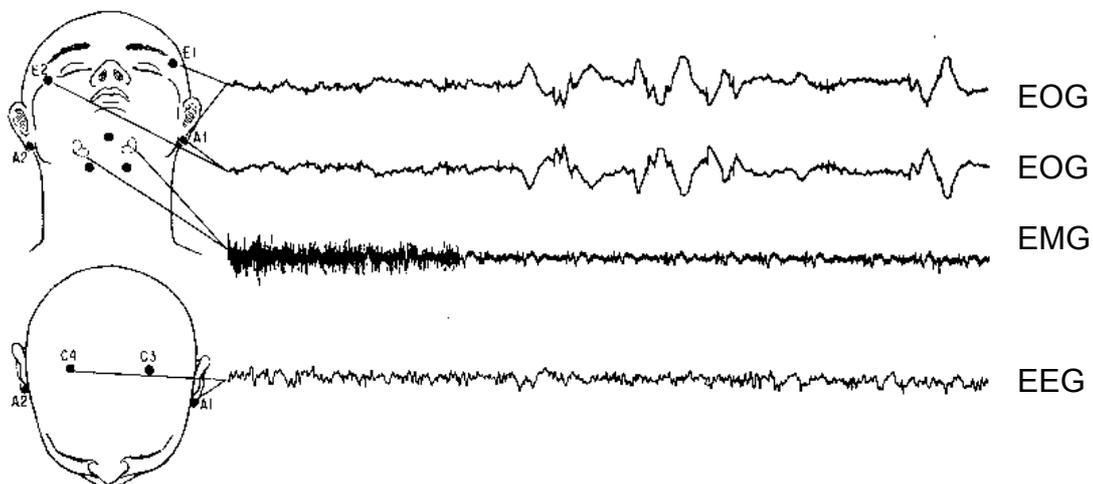


Abb. 5: Die polysomnographische Schlafableitung (Rechtschaffen und Kales 1968) mit Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) und Elektroenzephalogramm (EEG).

## 6. Tests

### 6.1. SFTT

Um das motorisch-prozedurale Lernen und Gedächtnis zu prüfen wird der sequentielle Finger Tapping Test (SFTT) verwendet (Fischer *et al*, 2002; Walker *et al*, 2002). Dieser Test besteht aus insgesamt vier Sequenzen, von denen jeweils eine aus einer fünfstelligen Zahlenkombination der Zahlen von 1 bis 4 zusammengesetzt ist. Für jeden Studientag, an dem die Probandinnen lernen mussten, wurde eine andere Zahlenkombination randomisiert ausgewählt und verwendet. Die Tastatur, auf der getippt wurde, war vorher speziell aufbereitet worden. Es wurden alle Tasten bis auf „1, 2, 3, 4, Enter und Escape“ entfernt um sicherzustellen, dass die uneingeschränkte Aufmerksamkeit nur den relevanten Zahlen gilt.



Abb. 6: Der SFTT modifiziert nach Walker *et al*. 2003.

In der Lernphase wurde die Probandin aufgefordert die erscheinende, für jede Bedingung neue, Zahlenreihenfolge so richtig und so schnell wie möglich mit der nicht dominanten Hand abzutippen. Diese Phase beinhaltete zwölf Durchläufe zu je 30 Sekunden, darauf folgten 20 Sekunden Pause, die sowohl für eine Entspannung der Hand- und Fingermuskulatur, als auch als kleine Konzentrationspause vorgesehen war. Bei dem Testablauf erschien die Zahlenreihenfolge in weißer Schrift auf schwarzen Bildschirmhintergrund. Um eine Hilfestellung und Orientierung zu ermöglichen, bei welcher Zahl der Reihenfolge sie sich gerade befanden, erschien unter jeder eingetippten Zahl ein kleiner weißer Punkt. Dies diente auch dazu, den Probandinnen zu helfen, bei Tippfehlern möglichst schnell wieder einzusteigen und ihre Aufgabe fortzusetzen. Die Punkte

bauten sich gleichermaßen bei der folgenden Sequenz mit dem gleichen Sinn und Zweck nacheinander wieder ab, wie sie sich bei der Ersten aufgebaut hatten. Sollte eine Probandin die richtige Reihenfolge getippt haben, die Punkte stimmten aber zu dem Zeitpunkt nicht mehr mit den Zahlen darüber überein, wurde auch dies vom Programm als richtig erkannt und bewertet. Um das Ende eines Durchgangs zu signalisieren ertönte ein kurzer Pieplaut. Ein Countdown, der aus vier tieferen und anschließend einem hohen Piepton bestand, bereitete den Studienteilnehmer auf den Beginn eines neuen Durchgangs vor.

Die Wiedertestung bestand im Gegensatz zur Lernphase aus nur vier Durchgängen.

Die Ergebnisse, die aus den insgesamt getippten Sequenzen und vollständig korrekt getippten Sequenzen jedes Durchgangs bestanden, wurden automatisch vom Computer ausgerechnet und in eine Datei eingetragen.

Das Programm FTT 1.2, das für den Finger Tapping Task verwendet wird, wurde von Mitarbeitern des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München, eigenständig entwickelt. Dieser Test wird bereits bei einer Reihe von Studien verwendet um die motorische Gedächtniskonsolidierung zu untersuchen (Dresler *et al*, 2007; Dresler *et al*, 2009b; Dresler *et al*, 2009a).

## **6.2. D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest**

Mit dem D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest (Brickenkamp, 2002) wird getestet, wie schnell der Proband dazu fähig ist, bestimmte Zeichen (ein kleines d mit zwei Strichen) aus sehr ähnlich aussehenden Zeichen (d`, p``, p`, usw.) herauszufiltern. Der Test besteht aus 14 Zeilen mit 47 Zeichen: für die Bearbeitung jeder Zeile hat die Studienteilnehmerin 20 Sekunden Zeit. Irrelevant, bei welchem Zeichen sie angekommen ist, wird nach Ertönen des 20-Sekudentons in die nächste Zeile gerückt und die Testung fortgesetzt. Die zu messenden Größen ergaben sich aus der Anzahl der bearbeiteten Zeichen und der Anzahl der Fehler 1. (ein d mit zwei Strichen wurde übersehen und nicht markiert) und 2. Art (ein anderer Buchstabe oder ein d mit der falschen Anzahl von Strichen wurde fälschlicherweise markiert) darunter. Detaillierte Normen dieses Testes liegen vor (Brickenkamp, 2002).

### 6.3. Stanford Sleepiness Scale

Um den Wachheitsgrad, bzw. die subjektive Einschätzung dessen festzustellen, wird die „Stanford Sleepiness Scale“ (SSS) eingesetzt (Hoddes *et al*, 1973). Dieser ist ein standardisierter Fragebogen mit verschiedenen graduierten Aussagen, von denen die Probandin jene ankreuzen soll, die ihrem derzeitigen Befinden am ehesten entspricht.

1. Fühle mich aktiv und vital; aufmerksam; vollkommen wach
2. Bin voll da, jedoch nicht auf dem Höhepunkt; kann mich konzentrieren
3. Entspannt; wach; nicht voll aufmerksam; ansprechbar
4. Etwas dösig; nicht auf dem Höhepunkt; etwas schlapp
5. Dösig; verliere das Interesse, wach zu bleiben; verlangsamt
6. Schläfrig; möchte mich hinlegen; kämpfe gegen den Schlaf; benebelt
7. Fast träumend; schlafe bald ein; kein Bemühen mehr, wach zu bleiben.

## 7. Datenauswertung

### 7.1. Konventionelle Schlafparameteranalyse

Die polysomnographische Ableitung wurde individuell je nach Probandin, jedoch immer ab 14:30 Uhr aufgezeichnet. Sobald eine Summe von insgesamt 60 Minuten Schlaf erreicht wurde, ging das Licht wieder an, sie wurde geweckt und gebeten, aufzustehen.

Die vollständige digital aufgezeichnete Polysomnographie wurde von erfahrenen Auswertern, denen das Studienprotokoll vollständig unbekannt war, visuell analysiert. Die Beurteilung erfolgte nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968), die bereits im Kapitel „1.1. Das Schlaf-Elektroenzephalogramm“ erklärt wurden, in 30 Sekundenepochen am Computer. Die Ableitungen von C4/A1 oder C3/A2 liefern die Kriterien für das EEG, die sich auf die Erfassung der Schlafstadien beziehen. Die Schlafparameter wurden jeweils für die Zeit im Bett (TIB = engl. time in bed; entspricht der Einschlafzeit plus etwa 60 Minuten Nap) bestimmt. Alle Werte werden in Minuten angegeben. Es wurden folgende Parameter ermittelt:

- Schlafmaßzahlen:

Schlafeffizienz (SEI in %): Ein Quotient, der gebildet wird aus gesamter Schlafzeit und gesamter Zeit, die aufgezeichnet wird

intermittierende Wachzeit (in min): die Zeit, die im Wachzustand während der Kernschlafzeit verbracht wird

- Schlafarchitektur durch visuelle Auswertung der EEG-Daten:

Absoluter Anteil (in min) der Schlafstadien 1, 2, 3, 4 und Tiefschlaf (= Stadium 3 + 4), Wachstadium und REM-Schlaf bezogen auf die Zeit, die während der Aufzeichnung im Bett verbracht wurde.

### 7.2. Quantitative EEG-Auswertung

Ein nachteiliger Aspekt der qualitativen Schlaflauswertung nach Rechtschaffen und Kales, die weit verbreitet als Standardkriterien der Schlaflforschung benutzt

wird, ist, dass Veränderungen quantitativer Art (im EEG beispielsweise langsame Wellen aus dem Bereich der  $\delta$ -Frequenz) durch die Einteilung in Schlafstadien 1-4 in semi-quantitativen Unterschieden zum Ausdruck gebracht werden. Es entsteht ein Verlust von Informationen, da relativ grobe Kriterien eine Einteilung hervorbringen, die z.B. den wirklichen Anteil der  $\delta$ -EEG-Aktivität nicht korrekt abbildet (American Sleep Disorders Association, 1992; Weikel, 2005). Dieses Problem wurde mit der Spektralanalyse, einer quantitativen EEG-Analyse, gelöst, indem man die Daten auch mit dieser Analyseform auswertete. Sie unterteilt den EEG-Kurvenverlauf in isolierte Frequenz-Anteile mit Hilfe der Fourier-Transformation. Aus diesen Frequenzanteilen des EEGs werden somit die quantitativen Anteile der Gehirnaktivitäten, beispielsweise die Delta-Wellen, an der Gesamt-EEG-Aktivität ersichtlich.

Die Fast-Fourier-Transformation (FFT) wurde in der Spektralanalyse auf die Ableitungen C4/A1 und C3/A2 angewendet. Analysiert wurde die Aktivität des EEGs innerhalb Rechteckfenster von 2-sec-Miniepochen-Größe, die jeweils einen Abstand von 1,0 sec besaßen. Durch den gewonnenen doppelten Datensatz wird die Fehlanalyse, die am äußersten Rand der Miniepochen entsteht, statistisch minimiert, da allein diese nicht doppelt vorkommt. Frequenzen, die kleiner 0,53 Hz und größer als 30 Hz (24dB/Oktave) waren, wurden auf Grund der geringen Bedeutung für die Studie aus der Analyse ausgegliedert. Die somit errechnete spektrale Power wurde in Frequenzbänder folgender Breite gemittelt: Delta (0,5-4 Hz), Theta (4,5-8 Hz), Alpha (8,5-12 Hz), Sigma (12,5-16 Hz), Beta (16,5-20 Hz). Für die Berechnung wurden zuerst die Spektralwerte über die 30 Sekunden-Epochen gemittelt, danach die Mittelwerte der jeweiligen Frequenzbänder verwendet und die gesamte Schlafzeit analysiert. (Murck *et al*, 1996).

Die Schlafspindeln wurden mit Hilfe eines neu entwickelten Algorithmus ermittelt. Vor der Erfassung analysiert er die Eigenschaften des rohen EEG-Signals und sortiert Perioden, in denen eine hohe Artefaktverunreinigung durch Muskelspannung oder eine dominierende Alpha-Aktivität vorkommt, aus, da dies zu einer falschen Spindelerfassung führen könnte. Um die hochfrequenten Muskelartefakte zu identifizieren, wird das EEG mit einem Bandpassfilter gefiltert (-3 dB bei 19,8 und 45,5 Hz). Die Standardabweichung des Signals wird in 1-Sekunden-Fenstern, verschoben um 0,5 Sekunden, errechnet. Übertrifft es 5,75  $\mu$ V, schließt er ein Fenster von 6 Sekunden Breite aus der Spindelerfassung aus.

Um Signale mit dominierender Alpha-Frequenz zu erfassen wird ein Fourierspektrum eines 5-Sekunden-Schiebefensters analysiert. Die durchschnittliche Signalstärke (mean signal power=MSP) wird mit dem Alpha-Frequenzband (8-12 Hz), einem niedrigem Frequenzband (2-7 Hz) und dem Sigmafrequenzband (12-16 Hz) verglichen. Das 5-Sekunden-Fenster schließt der Algorithmus aus, wenn  $MSP(\alpha) / \max[MSP(\text{low band}) \text{ MSP}(\text{sigma})] > 1.5$  ist.

Bei der eigentlichen Erfassung wird der Schwellenwert eingerichtet, da die EEG-Signalamplituden zwischen den Menschen und den jeweiligen Kanälen variieren können. Deshalb wird der Schwellenwert individuell für die Kanäle festgelegt. Um diesen zu berechnen, betrachtet das Programm nur Schlafstadium 2-Epochen. Wiederum wird für das Signal ein Bandpassfilter verwendet (-3 dB bei 3,3 und 20,2 Hz). Für jede 0,25 Sekunden wird die „root mean square“ (RMS) berechnet und danach zwei Schwellenwerte für die Spindelermittlung festgesetzt: Sigma-Aktivität und der Sigma-Peak. Sigma-Aktivität ist festgelegt als das 3-fache und Sigma-Peak das 4,5-fache des RMS-Mittelwertes. Um die Spindeln zu detektieren, wird die kontinuierliche Wavelet-Transformation benutzt (CWT) (Addison, 2002). Die CWT-Methode lokalisiert Signalkomponenten in Zeit und Frequenz, die eine ähnliche Struktur wie die in der Analyse benutzten Walvelets vorweisen. Diese Transformation wurde bereits in vielen Schlafspindelalgorithmen verwendet (Latka *et al*, 2005;Wamsley *et al*, 2012), so wie in Verfahren für sehr detaillierte Spindelanalysen (Zygierewicz *et al*, 1999). Für hiesige Analyse wurde die Morlet-Walvelet benützt. Die Skala der Walvelets für die Analyse der Sigma-Aktivität korrespondierte mit der Frequenzbreite 12-16 Hz. Eine Schlafspindel wurde als solche identifiziert, wenn das Ergebnis der CWT die Sigma-Aktivität in einer Periode von mindestens 0,5 Sekunden und den Sigma-Peak in einer Periode von 1 Sekunde übertraf.

Der Algorithmus wurde mit Daten einer früheren Studie bestätigt (Genzel *et al*, 2012). 18 Naps wurden randomisiert ausgewählt und der Algorithmus wurde mit dem von Anderer *et al*, 2005 verglichen. Der Vergleich der detektierten Spindelanzahl im NREM-Schlaf wies eine Korrelation von  $r=0,93$  auf.

Die für diese Studie zu erhebenden Daten waren:

- Spindelanzahl: Anzahl an Spindeln, die während des Naps auftraten
- Spindeldichte: Quotient aus Spindelanzahl/30 Sekunden

- Spindelaktivität: maximale Spindelamplitude x Spindellänge
- absolute Spindelaktivität: Spindelaktivität x Spindelanzahl

### 7.3. SFTT

Das Programm *FTT 1.2.*, das zur Auswertung der SFTT verwendet wird, berechnet selbstständig die Anzahl der gesamten und der korrekt getippten Sequenzen für jeden Durchgang. Die folgend aufgelisteten Werte werden aus dieser Datenmenge für jede einzelne Probandin herausgezogen:

LP Anfang	Anzahl korrekt getippter Sequenzen im ersten Trainingsdurchgang der Lernphase
LP Ende	Mittelwert der korrekt getippten Sequenzen der letzten vier Durchgänge der Lernphase
WT	Mittelwert der korrekt getippten Sequenzen der 4 Durchgänge der Wiedertestung
rel. Kons. Train.	Konsolidierungseffekt relativ der korrekten Sequenzen des Trainings: $(LP\ Ende - LP\ Anfang) / LP\ Anfang$
rel. Kons. LP WT	Konsolidierungseffekt relativ der korrekten Sequenzen der Wiedertestung: $(WT - LP\ Ende) / LP\ Ende$
abs. Kons. Train.	Konsolidierungseffekt absolut der korrekten Sequenzen des Trainings: $(LP\ Ende - LP\ Anfang)$
abs. Kons. LP WT	Konsolidierungseffekt absolut der korrekten Sequenzen der Wiedertestung: $(WT - LP\ Ende)$

Um die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung zu messen, wurde die Leistung am Ende des Trainings als Basis verwendet und der Unterschied von Leistung in der Wiedertestung zur Basis durch die Endtrainingsleistung dividiert: z.B. ergeben 20 korrekt getippte Durchgänge am Ende des Trainings und 25 korrekte Durchgänge bei der Wiedertestung eine Konsolidierungsmessung von 25%  $((25-20)/20)$ .

## 7.5. D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest

Der Wert KL wird als Konzentrationsmaßzahl aus dem D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest genutzt.

D2 (KL)      Anzahl richtig markierter kleiner d minus Anzahl falsch markierter Ablenkungszeichen

## 7.6. Statistische Auswertung

### 7.6.1. Statistische Auswertung von Schlafdaten (konventionell und quantitativ)

Bei dem hier verwendeten Modell handelt es sich um ein allgemein lineares Modell mit Messwiederholungen, da alle 15 Probandinnen viermal einen Nachmittagsschlaf hielten: zweimal, jeweils einmal in der Pillenpause und einmal in der Pilleneinnahme, ohne vorher gelernt zu haben und zweimal zu den gleichen schon aufgeführten Zeitpunkten, nachdem sie vorher gelernt hatten. Zu Beginn wurde ein MANOVA-Test gerechnet. Dieser multivariate F-Test brachte in Erfahrung, ob sich Messwiederholungen (hier Bedingung: Nap-lernen (1), Nap-lernen (2), Kontrollnap (5) und Kontrollnap (6)) hinsichtlich der betrachteten Variablen (beispielsweise bei den Schlafstrukturparametern: S1-4, REM, TST(total sleep time=gesamte Schlafzeit)) mit den Faktoren Bedingung (Kontrollnap oder Nap nach dem Lernen) und Zeitpunkt (Pilleneinnahme oder –pause) oder ihrer Interaktion unterschieden. Nur bei bestehender Signifikanz des multivariaten F-Tests wären Unterschiede zwischen den Bedingungen vorhanden. Wäre dies der Fall, würde mittels univariaten F-Tests nachgerechnet, welche der Variablen für den Unterschied verantwortlich ist. Bei diesen Tests wird ein Test für jede einzelne Variable durchgeführt. Das Signifikanzniveau muss mit dem Bonferroni-Test adjustiert werden: beispielsweise für die Strukturparameter:  $0,05/6$ .

Es wurden insgesamt 3 MANOVAs durchgeführt: je eine für die Spindelanalyse, die Spektralanalyse und für die konventionellen Schlafparameter.

### **7.6.2. Statistische Auswertung von Testergebnissen**

Mit Hilfe des gepaarten zweiseitigen T-Tests wurde untersucht, ob eine signifikante Gedächtniskonsolidierung, d.h. die Differenz der Leistungen vom Ende der Trainingsphase auf die der Wiedertestung, für den Lerntest stattfand. Die Daten der relativen Gedächtniskonsolidierung während des Naps bzw. Wachheit wurden mittels einer ANOVA ausgewertet. Die zwei zu analysierenden Faktoren der ANOVA hatten je zwei Stufen, die der Zeitpunkt (Pilleneinnahme oder Pillenpause) und die Bedingung „Wach“ oder „Nap“ waren.

Sowohl die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdaten von D2-Test und SSS, als auch die Ausgangswerte der Lerndaten (und die Daten der absoluten Leistung vom Endtraining von beiden Lerntests) wurden mit Hilfe der MANOVA bzw. ANOVA mit den Faktoren Zeitpunkt (Pilleneinnahme/-pause) und Bedingung (Wach/Nap) analysiert. Alpha wurde auf 0.05 festgesetzt.

Alle Werte werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung in den Tabellen/Standardfehler in den Grafiken angegeben.

## D. Ergebnisse

### 1. Schlafauswertung

Im Folgenden wird über konventionelle Schlaf-EEG-Parameter und Spektralanalyseparameter berichtet. Als Bedingungen gelten weiterhin der L-NAP, bei dem vor dem Nachmittagsschlaf jeweils in der Pilleneinnahme (3) und –pause (1) gelernt wurde, und der K-NAP, wiederum in Pilleneinnahme (3) und –pause (1), bei dem, ohne vorheriges Lernen, nur geschlafen wurde.

Detaillierte Werte zu den Bedingungen in der Pilleneinnahme (L-NAP 1 und K-NAP 1) und in der Pillenpause (L-NAP 3 und K-NAP 3), angegeben in min  $\pm$  Standardabweichung, sind der unten aufgeführten Tabelle 2 zu entnehmen.

Es zeigte sich weder ein signifikanter Bedingungs- (L-NAP vs. K-NAP), noch ein Pillenwochen- (Pillenpause oder –einnahme), noch ein Interaktionseffekt (Nap\*Pillenwoche) auf die Dauer der einzelnen Schlafstadien und die Gesamtschlafdauer (Nap:  $F_{5,10}=0,720$ ;  $p>0,6$ ; Pillenwoche:  $F_{5,10}=0,535$ ;  $p>0,7$ ; Nap\*Pillenwoche:  $F_{5,10}=1,264$ ;  $p>0,3$ ). Ebenso wurden keine signifikanten Bedingungs-, Pillenwochen- oder Interaktionseffekte auf die Spektralanalyseparameter gefunden (Nap:  $F_{5,10}=1,255$ ;  $p>0,3$ ; Pillenwoche:  $F_{5,10}=1,141$ ;  $p=0,4$ ; Nap\* Pillenwoche:  $F_{5,10}=0,537$ ;  $p>0,7$ ). Die detaillierten Spektralanalyseparameter, angegeben in  $\mu V^2 \pm$  Standardabweichung, können ebenfalls der folgenden Tabelle 2 entnommen werden.

	Pillenpause		Pilleneinnahme		Statistik
	L-NAP 1	K-NAP 1	L-NAP 3	K-NAP 3	MANOVA
(min)					Nap:
S1	11,3 ± 7,4	14,3 ± 10,9	11,1 ± 9,3	11,5 ± 8,1	F <sub>5,10</sub> =0,720; p>0,6
S2	31,2 ± 18,2	26,5 ± 13,1	28,3 ± 13,5	30,3 ± 9,3	Pillenwoche:
SWS	20,0 ± 10,5	20,2 ± 12,4	23,1 ± 20,1	19,3 ± 13,1	F <sub>5,10</sub> =0,535; p>0,7
REM	2,6 ± 5,8	1,8 ± 3,5	2,9 ± 5,0	5,3 ± 6,6	Nap*Pillenwoche:
TST	66,1 ± 14,3	62,9 ± 14,3	65,6 ± 24,0	66,5 ± 12,8	F <sub>5,10</sub> =1,264; p>0,3
(µV <sup>2</sup> )					Nap:
Delta	550 ± 209	687 ± 453	605 ± 488	581 ± 287	F <sub>5,10</sub> =1,255; p>0,3
Theta	87 ± 35	102 ± 54	79 ± 23	90 ± 42	Pillenwoche:
Alpha	52 ± 23	63 ± 46	49 ± 14	51 ± 23	F <sub>5,10</sub> =1,141; p=0,4
Sigma	23 ± 12	27 ± 17	20 ± 4	23 ± 12	Nap*Pillenwoche:
Beta	8 ± 4	9 ± 8	8 ± 4	8 ± 4	F <sub>5,10</sub> =0,537; p>0,7

Tab 2: Schlafdaten nach Bedingung Nap mit Lernen (L-NAP) und ohne Lernen (K-NAP) und Pillenwoche (Pillenpause = 1; Pilleneinnahme = 3) getrennt aufgelistet in min ± Standardabweichung. Darunter Spektralanalyse: Angabe der Power der EEG-Frequenzen in µV<sup>2</sup> ± Standardabweichung. Abkürzungen: S1 und S2 = Schlafstadium 1 und 2; SWS (slow wave sleep) = Schlafstadium 3+4; REM = Rapid eye movement; TST (total sleep time) = Gesamtschlafzeit

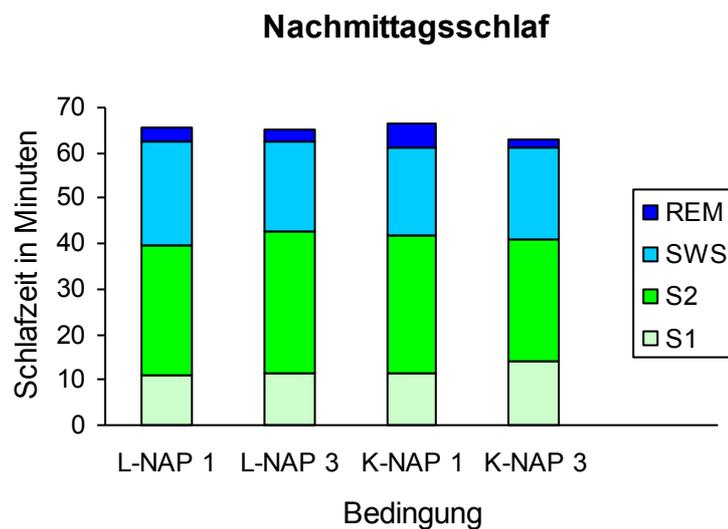


Abb. 7: Das Balkendiagramm zeigt die Dauer der Schlafstadien in Minuten für die Bedingungen Nap mit Lernen (L-NAP) und ohne Lernen (K-NAP) für die Pillenpause (1) und Pilleneinnahme (3).

## 2. Spindelanalyse

Es zeigten sich auch bei der Spindelanalyse mittels MANOVA keine signifikanten Effekte von Bedingung, Pillenwoche und Interaktion von beiden auf die Spindelwerte. Die Tabelle Nr. 3 zeigt die detaillierten Daten.

	Pillenpause		Pilleneinnahme		Statistik MANOVA
	L-NAP 1	K-NAP 1	L-NAP 3	K-NAP 3	
Anzahl A	309.4 ± 168	299.7 ± 128	335,2 ± 187	294,9 ± 161	Nap: F <sub>1,14</sub> =1,302; p>0,3
Spindelaktivität	9,5 ± 3,3	9,7 ± 2,5	9,54 ± 2,9	9,6 ± 3,2	Pillenwoche: F <sub>1,14</sub> =0,176; p>0,9
Spindeldichte	3,2 ± 1,5	3,2 ± 1,5	3,1 ± 1,0	3,2 ± 1,6	Nap*Pillenwoche: F <sub>1,14</sub> =0,516; p>0,8
absolute Spindelaktivität	39,7 ± 30	41 ± 19,9	38,9 ± 17,3	41,9 ± 25,9	

Tab. 3: Verschiedene Spindelparameter zu Bedingung und Pillenwoche. Alle Angaben in Mittelwerten ± Standardabweichung.

### 3. Testauswertung

#### 3.1. SSS und D2- Aufmerksamkeitsbelastungstest

Die Ergebnisse der SSS- und der D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest-Daten zeigten ebenfalls keinen signifikanten Bedingungs-, keinen Pillenwochen- und keinen Interaktionseffekt zwischen diesen beiden weder in der Lernphase noch in der Wiedertestungsphase (Bedingung (Nap vs. Wach):  $F_{4,10}=0,899$ ;  $p>0,5$ , Pillenwoche (Pilleneinnahme vs. Pillenpause):  $F_{4,10}=1,566$ ;  $p>0,2$ , Bedingung\*Pillenwoche:  $F_{4,10}=0,552$ ;  $p>0,7$ ). Daraus lässt sich folgern, dass der Nap keinen Confounding-Effekt auf das Lernen über eine Veränderung des Ausmaßes der Schläfrigkeit oder der Konzentration ausübte. Ebenso veränderten sich während der verschiedenen Wochen des Pillenzyklus weder Schläfrigkeit noch Konzentration signifikant. Somit ist gewährleistet, dass alle Probandinnen in jeder Bedingung die gleiche Schläfrigkeit und Konzentration besaßen. Daten im Detail werden in Tabelle 4 aufgeführt.

	Pillenpause		Pilleneinnahme		Statistik MANOVA
	L-NAP 1	L-WACH 1	L-NAP 3	L-WACH 3	
SSS Lernphase	2,4 ± 1,1	2,1 ± 0,8	2,6 ± 1,1	2,5 ± 1,1	Bedingung: $F_{4,10}=0,899$ ; $p>0,5$
SSS Wiedertestung	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,8	2,6 ± 0,8	2,5 ± 1,1	
D2 Lernphase	245,6 ± 65,0	252,7 ± 43,4	244,9 ± 55,4	264,4 ± 36,1	Pillenwoche: $F_{4,10}=1,566$ ; $p>0,2$
D2 Wiedertestung	261,0 ± 40,3	266,1 ± 34,1	253,6 ± 43,8	275,3 ± 34,9	
					Bedingung*Pillen- woche: $F_{4,10}=0,522$ ; $p>0,7$

Tab. 4: Daten der SSS-Lern- und Wiedertestungsphase und Daten der D2-Lern- und Wiedertestungsphase jeweils in der Pilleneinnahme- und Pillenpausenwoche zu den Bedingungen „Wach nach Lernen“ und „Nap nach Lernen“.

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.

#### 3.2. SFTT

Folgende Ergebnisse zeigten sich bei den Leistungen des motorischen Lerntests: Es stellte sich kein signifikanter Bedingungs- (Nap vs. Wach), Pillenwochen- (Pilleneinnahme vs. Pillenpause) oder Interaktionseffekt zwischen

beiden bei der absoluten Leistung am Ende des Trainings (letzte vier Tippdurchgänge) heraus. (Bedingung:  $F_{2,13}=0,075$ ;  $p>0,9$ ; Pillenwoche:  $F_{2,13}=0,042$ ;  $p>0,9$ ; Bedingung\*Pillenwoche:  $F_{2,13} = 2.432$ ;  $p>0,1$ ). Daraus lässt sich schließen, dass alle Probandinnen von vergleichbaren Basiswerten aus begannen. Gepaarte 2-seitige T-Tests mit den absoluten Ergebnissen der LP Ende (Lernphase Ende) und der Wiedertestung in den jeweiligen beiden Pillenwochen und beiden Bedingungen zeigt einen signifikanten Anstieg der Leistungen von dem Ende der Lernphase zur Wiedertestung unabhängig von Bedingung und Pillenwoche, was verdeutlicht, dass eine signifikante Gedächtniskonsolidierung zu jedem Zeitpunkt und jeder Bedingung stattfand. Mit der ANOVA wurde kein signifikanter Unterschied für die Messungen der Gedächtniskonsolidierung zwischen den Bedingungen gefunden (Bedingung:  $F_{1,14} = 0,031$ ;  $p>0,08$ ; Pillenwoche:  $F_{1,14} = 2,282$ ;  $p>0,15$ ; Bedingung\*Pillenwoche:  $F_{1,14} = 0,355$ ;  $p>0,5$ ). Detaillierte Ergebnisse können der Tabelle 5 entnommen werden.

	Pillenpause		Pilleneinnahme	
	L-NAP 1	L-WACH 1	L-NAP 3	L-WACH 3
<b>LP Ende</b>	<b>18,9 ± 2,9</b>	<b>18,3 ± 3,5</b>	<b>18,2 ± 3,9</b>	<b>18,7 ± 3,0</b>
<b>WT</b>	<b>20,9 ± 3,7</b>	<b>20,4 ± 3,4</b>	<b>21,2 ± 4,6</b>	<b>21,6 ± 4,9</b>
rel. Kons. Train.	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,9 ± 1,2	0,6 ± 0,3
rel. Kons. LP WT	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
abs. Kons. Train.	6,6 ± 2,6	5,6 ± 3,9	6,7 ± 3,7	6,8 ± 2,3
abs. Kons. LP WT	2,0 ± 2,1	2,1 ± 2,6	3,0 ± 1,6	2,9 ± 1,9
<b>Statistik:</b>				
T-Test:		$T_{14}=3,1$ ;		
<b>LP Ende und WT</b>	$T_{14}=3,5$ ; $p=0,003$	$p=0,007$	$T_{14}=7,3$ ; $p<0,001$	$T_{14}=5,7$ ; $p<0,001$

Tab. 5: Leistungen im SFTT in den verschiedenen Bedingungen und Pilleneinnahmewochen.

Abkürzungen:

LP Ende = Anzahl der letzten 4 Durchgänge korrekt getippter Sequenzen der Lernphase; WT = Anzahl korrekt getippter 4 Sequenzen der Wiedertestung; rel. Konsol. Training = Konsolidierungseffekt relativ der korrekten Sequenzen des Trainings: (LP Anfang - LP Ende)/ LP Anfang; rel. Konsol. LP WT = Konsolidierungseffekt relativ der korrekten Sequenzen der WT: (WT - LP Ende)/ LP Ende; absolut. Konsol. Training = Konsolidierungseffekt absolut der korrekten Sequenzen des Trainings: (LP Ende - LP Anfang); absolut. Konsol. LP WT = Konsolidierungseffekt absolut der korrekten Sequenzen Angaben in Mittelwerten ± Standardabweichung.

### absolute Leistung von Lernphase Ende und Wiedertestung

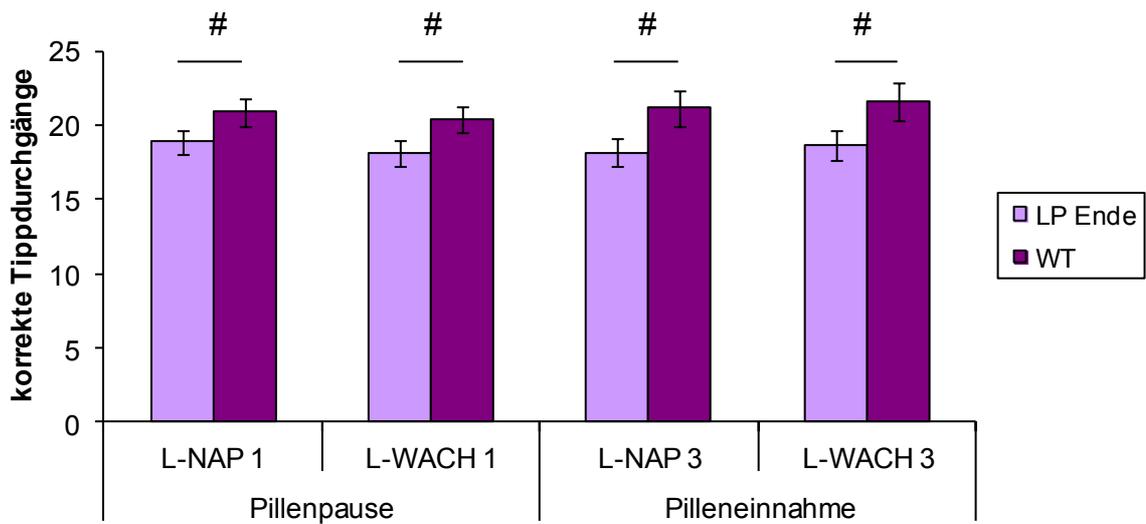


Abb. 8: Das Diagramm verdeutlicht den signifikanten Unterschied von der absoluten Leistung am Ende der Lernphase zur Wiedertestung. Es sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler angegeben. # =  $p < 0.05$

### SFTT Leistung relativ

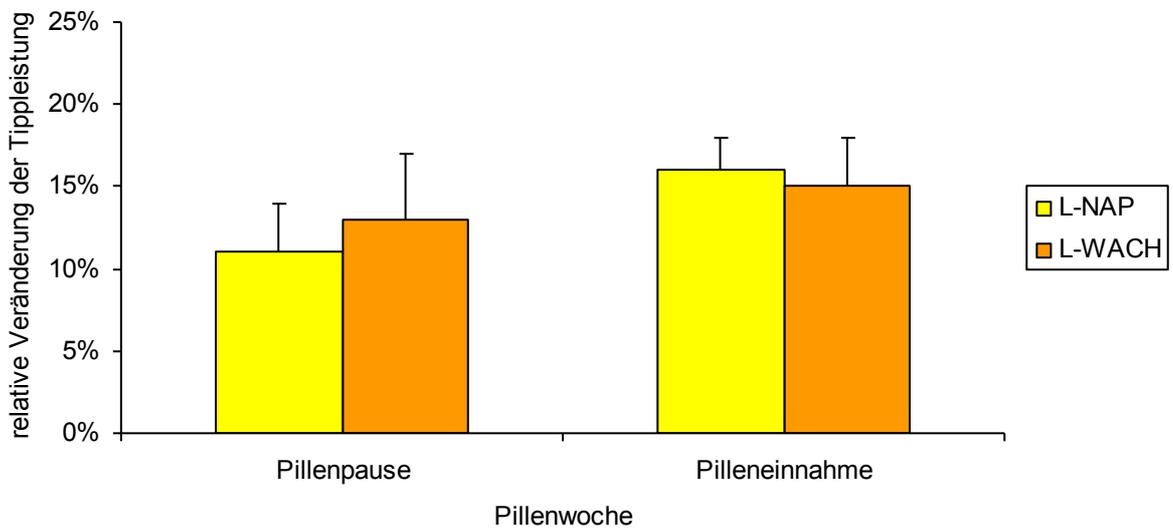


Abb. 9: Das Diagramm zeigt die relative Veränderung der Tippleistung in den Bedingungen L-NAP (vor dem Nachmittagsschlaf wurde gelernt) und L-WACH (nach dem Lernen wurde ein Film angesehen) und den verschiedenen Pillenwochen. Angegeben ist die relative Konsolidierung von Ende der Lernphase auf die Wiedertestung  $\pm$  Standardfehler. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen.

## 4. Hormonmessung

In der folgenden Tabelle werden die Hormonkonzentrationen im Blutplasma von endogen produzierten 17  $\beta$ -Estradiol und Progesteron aufgelistet. In der Woche der Pillenpause lässt sich ein im Vergleich zur Pilleneinnahmewoche leicht erhöhte 17 $\beta$ -Estradiol-Spiegel beobachten, was auf dem sogenannten „rebound-effect“ (De Gruyter, 2013) von oralen Kontrazeptiva beruht. Beim Plasmaprogesteronspiegel ließ sich dieser Effekt nicht beobachten. Die entsprechenden Werte dazu sind in folgender Tabelle 6 aufgelistet.

	17 Beta-Estradiol			Progesteron		
	L-NAP	K-NAP	L-WACH	L-NAP	K-NAP	L-WACH
Pillenpause	36,0 $\pm$ 49,0	48,6 $\pm$ 41,9	25,8 $\pm$ 23,3	0,32 $\pm$ 0,19	0,28 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,16
Pilleneinnahme	12,0 $\pm$ 8,2	9,5 $\pm$ 4,4	8,9 $\pm$ 4,2	0,3 $\pm$ 0,16	0,25 $\pm$ 0,18	0,28 $\pm$ 0,18
Statistik: Test	T- T <sub>14</sub> =1,9; p=0,08	T <sub>14</sub> =3,5; p<0,005	T <sub>14</sub> =2,8; p<0,02	T <sub>14</sub> =0,59; p>0,5	T <sub>14</sub> =1,2; p>0,25	T <sub>14</sub> =0,72; p>0,45

Tab. 6: Werte der endogenen Hormonkonzentration im Blutplasma für die Bedingungen: Nap mit Lernen (L-NAP), Nap ohne Lernen (K-NAP) und Wach mit Lernen (L-WACH) für die Wochen der Pillenpause und -einnahme.

Angaben: 17 Beta-Estradiol in pg/ml  $\pm$  Standardabweichung und Progesteron in ng/ml  $\pm$  Standardabweichung.

## **E. Diskussion**

Diese Studie untersuchte die Effekte von oralen Kontrazeptiva auf die Gedächtniskonsolidierung und polysomnographische Parameter während eines Nachmittagsschlafs. Die Probandinnen nahmen alle ein orales Kontrazeptivum ein. Sie zeigten bei ihrer Leistung in einem Lerntest für das prozedurale Gedächtnis, dem SFTT, ein signifikant höheres Level bei der Wiedertestung im Vergleich zum Ende der Lernphase. Die Wiedertestung fand ungefähr zwei bis drei Stunden nach dem Lernen statt. Diese Verbesserung zeigte sich unabhängig davon, ob sie einen 60-minütigen Nachmittagsschlaf hielten oder 90 Minuten nach dem Lernen wach blieben und einen Film ansahen, sowie unabhängig von der Pillenwoche, in der sie sich gerade befanden.

### **1. Schlaf, Nap und Schlafspindeln**

Bei dieser Studie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Dauer und Anteilen der einzelnen Schlafstadien gefunden. Das Ergebnis war unabhängig davon, ob die Probandinnen vorher den SFTT gelernt hatten oder nicht und in welcher Pillenphase sie sich befanden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Studien, die eine Vermehrung der Schlafstadien oder der Schlafspindeln nach intensivem Lernen fanden. Beispielsweise wurde über eine Korrelation von NREM-Stadium-2-Zunahme und der Verbesserung im SFTT nach dem Schlaf berichtet (Nader & Smith, 2003; Tucker & Fishbein, 2009). Andere Autoren fanden eine Zunahme von REM-Schlaf nach dem Lernen motorischer Aufgaben (Rauchs *et al*, 2005; Stickgold, 2005), was durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt wurde. Dies könnte zum einen daran liegen, dass diese Studien nicht nach der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva kontrolliert haben und zum anderen daran, dass in den vorherigen Studien (Rauchs *et al*, 2005; Tucker & Fishbein, 2009; Stickgold, 2005) meist eine ganze Nacht Schlaf erfolgte, im Gegensatz zu dieser Studie, die nur einen 60-minütigen Nachmittagsschlaf untersuchte. Einige Studien zum Kurzschlaf wurden mit einer Dauer von 60 Minuten durchgeführt (Korman *et al*, 2007; Mednick *et al*, 2008; Nishida & Walker, 2007). In diesen 60 Minuten tritt meist, wie bei der eigenen Untersuchung, kein REM-Schlaf ein. Zeigt sich bei Studien viel REM-Schlaf während eines Naps, so könnte dies Folge eines erhöhten REM-Drucks sein. Dieser kann auftreten, wenn Probanden am

Studientag 2-3 Stunden vor der gewohnten Weck-Zeit aufstehen müssen und somit ein Teil des üblichen morgendlichen REM-Schlafs entzogen wird. Um dies zu vermeiden, wurden die Probandinnen dieser Studie gebeten, eine Woche vor dem Studientag nach einem Schlaftagebuch zu schlafen. Dieses bereitete sie auf natürlichem Wege darauf vor, am Nachmittag das physiologische Tief mit einer erhöhten Schlafbereitschaft zu erreichen und keinen REM-Druck zu entwickeln. Studien ohne jeglichen REM-Schlaf im Nap oder solche, bei denen selektiv REM-Schlaf entzogen wurde, zeigten keinen Effekt des fehlenden REM-Schlafs auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung (Genzel *et al*, 2009;Saxwig *et al*, 2008). Diese Ergebnisse sprechen gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen prozeduraler Gedächtniskonsolidierung und REM-Schlaf. Die eigenen Ergebnisse sind ebenfalls widersprüchlich zu weiteren Nap-Studien, die über einen positiven Nap-Effekt auf die Leistung im SFTT im Vergleich zu einer Wachzeitperiode berichten (Backhaus & Junghanns, 2006;Doyon *et al*, 2012;Mednick *et al*, 2008;Nishida & Walker, 2007;Mednick *et al*, 2003). Der Einfluss der oralen Kontrazeptiva könnte die Gedächtnis-konsolidierung in solch einem Maße steigern, dass der Nap-Effekt in den Hintergrund rückt. Östrogen wirkt unter anderem durch eine induzierte synaptische Plastizität, die bei hohen Plasmaöstrogenspiegeln auftritt und auf die Regulation und die Aufrechterhaltung der Integrität von Netzwerken in für die Kognition bedeutenden Gehirnarealen (Garcia-Segura *et al*, 1994;Brinton, 2009). Dies wird im Folgenden ausführlich diskutiert.

Studien über die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva auf den Schlaf berichten über eine Zunahme von NREM-Stadium-2-Schlaf, eine Abnahme der REM-Schlafmenge und längere REM-Latenzzeit und ebenfalls über eine Abnahme des SWS im Vergleich zu normal menstruierenden Frauen (Baker *et al*, 2001a;Baker *et al*, 2001b;Baker & Driver, 2007;Burdick *et al*, 2002). Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, da die Schlafparameter nicht mit denen von Frauen mit normalem Zyklus verglichen wurden. Weiter fand sich in der eigenen Studie weder ein signifikanter Anstieg der Spindelfrequenz, noch der –dauer nach dem Lernen. Andere Studien fanden Korrelationen zwischen Lernen, der Gedächtnisverbesserung über Nacht und der Zunahme der Spindelanzahl (Smith & MacNeill, 1994;Fogel & Smith, 2006;Nishida & Walker, 2007;Peters *et al*, 2007) und der Spindelaktivität (Schabus *et al*, 2004;Walker *et al*, 2002;Gais *et al*, 2002).

Es wird darüber spekuliert, ob Schlafspindeln für die synaptische Plastizität wichtig sein könnten (Steriade, 1999). Spindeloszillationen verursachen einen Calciumeinstrom, der die für die Plastizität wichtige Proteinkinase A (PKA) aktiviert und somit eine LTP und die damit verbundene Plastizität ermöglichen könnte (Sejnowski & Destexhe, 2000). In der eigenen Studie wurde kein fördernder Nap-Effekt auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung gefunden, daher überrascht es nicht, dass die Spindelanzahl und deren Dauer nicht anstiegen. Bisher war noch nicht bekannt, in wie fern sich synthetische Geschlechtshormone auf die Schlafspindeln auswirken. Generell zeigen Frauen im Vergleich zu Männern eine doppelte Anzahl an Spindeln (Gaillard & Blois, 1981; Manber & Armitage, 1999). Daneben weisen Frauen während der lutealen Phase des Menstruationszyklus einen Anstieg der Spindelfrequenz auf (Ishizuka *et al*, 1994), ebenso wie ein Maximum der Spindeldichte (Driver *et al*, 1996). Dies lässt vermuten, dass ein Östrogenmangel während der Menstruation eine verminderte Dynamik der Schlafspindeln mit sich bringt und somit die Konsolidierung nicht unterstützt. Wie Schlafspindeln durch orale Kontrazeptiva mit Folge einer verminderten endogenen Östrogenproduktion beeinflusst werden, ist derzeit noch unklar und bedarf weiterer Forschung. In dieser Studie wiesen die Spindelparameter keine signifikanten Fluktuationen während der verschiedenen Pillenphasen auf, auch ohne vorheriges Lernen.

## 2. Hormonkonzentration

Es wurden höhere endogene Estradiolspiegel in der Pillenpause gemessen, als in der Pilleneinnahmewoche. Dieser erwartete Verlauf wird „rebound-effect“ genannt (De Gruyter, 2013). Durch die Einnahme der künstlichen weiblichen Hormone wird die endogene Hormonproduktion durch die bereits vorhandene hohe synthetische Bluthormonkonzentration unterdrückt. Da in der Pausenwoche die Einnahme entfällt, steuert der Körper entgegen und produziert vermehrt endogenes  $17\beta$ -Estradiol. In den darauf folgenden 3 Pilleneinnahmewochen wird dies wiederum im gleichen Maße wie zuvor unterdrückt und die endogenen Estradiolspiegel sinken wieder ab (Kiechle, 2007a). Die Halbwertszeit des Ethinylestradiols beträgt 12-14h, wodurch sich der „rebound-effect“ durch die stetig fallende Ethinylestradiolkonzentration vor allem gegen Ende der Pillenpause erklären lässt (Terlinden *et al*, 2006). Im Vergleich zu normal menstruierenden Frauen sind die höheren  $17\beta$ -Estradiolspiegel bei den hormonell verhütenden Frauen in der Pillenpause (höchster gemessener Durchschnittswert 48,6 pg/ml) trotzdem niedriger, als während deren Menstruation. Hier können Werte bis zu 166 pg/ml gemessen werden und während der Ovulationsphase sogar Blutplasmakonzentrationen bis 498 pg/ml ([http://www.endokrinologikum.com/index.php?cccpage=ae\\_diagnostik\\_anabasis\\_hormone\\_detail&set\\_z\\_anabasis\\_hormone=50](http://www.endokrinologikum.com/index.php?cccpage=ae_diagnostik_anabasis_hormone_detail&set_z_anabasis_hormone=50)).

Um die Gesamthormonkonzentrationsspiegel von endogen produzierten plus exogen zugeführten Hormonen im Plasma der Probandinnen abschätzen zu können, wurde eine Studie zu der verwendeten Pille BELARA berücksichtigt. Sie zeigte, dass am Zyklustag 21 nach 6-monatiger Pilleneinnahme die Blutkonzentration von Ethinylestradiol (EE)  $129,8 \pm 40,1$  pg/ml und von Chlormadinonacetat (CMA)  $2058,6 \pm 473,5$  pg/ml betrug. Beide zeigten stabile Werte in den 6 Monaten, sobald der Steady-State erreicht war, und konstante Tiefstwerte von EE 20-40 pg/ml und CMA 400-500 pg/ml. Daneben wurde ein Steady-State spätestens am Tag 15 des Zyklus erreicht, eher sogar früher, währenddessen die Halbwertszeit nach ungefähr 36-39h, im Gegensatz von den in der üblichen Lehrliteratur angegebenen Werten von 80h, betrug (Terlinden *et al*, 2006). Die in diesem Absatz genannten Werte entstammen alle der BELARA-Studie von Terlinden *et al*. 2006.

### 3. Hormonwirkungen auf die Gedächtniskonsolidierung

Frauen neigen natürlicherweise dazu, Männer in verbalen Fertigkeiten, Gedächtnis, Feinmotorik und Auffassungsgabe in Geschwindigkeit und Genauigkeit zu übertreffen (Cahill, 2006; Lewin *et al*, 2001; Weiss *et al*, 2003). Männer dagegen scheinen den Frauen in visuellem Gedächtnis und räumlichem Denken überlegen zu sein (Cahill, 2006; Lewin *et al*, 2001; Weiss *et al*, 2003). Bei diesen Unterschieden handelt es sich allerdings um Mittelwerte, um die es eine große Streuung gibt. Einzelne Männer können beispielsweise besser in den „weiblichen Fertigkeiten“ abschneiden, als einzelne Frauen und umgekehrt. Die Unterschiede sind assoziiert mit der geschlechtlich voneinander abweichenden Gehirnanatomie und -konnektivität, die unter anderem auch durch hormonelle Einflüsse entstehen (Andreano & Cahill, 2009; Cahill, 2006). Eine Einteilung verschiedener Lerntests in solche, die eher auf männliche oder auf weibliche Fähigkeiten ausgelegt sind, scheint sinnvoll, da die eher geschlechtsspezifischen Aufgaben durch entsprechende Geschlechtshormone beeinflusst werden und somit einen Menstruationseffekt bei Frauen aufzeigen könnten (Genzel *et al*, 2012) oder es hormonunabhängige Geschlechtsunterschiede via XY-Chromosomen geben könnte. Diese zeigen sich beispielsweise während der Zyklusmitte in der lutealen Phase, in der Östrogen und Progesteron hohe Hormonspiegel aufweisen. In dieser Phase schneiden Frauen in den eher weiblichen Aufgaben besser ab als diejenigen, die sich gerade in der Menstruation befinden, während beide Hormone auf ihr Blutplasmakonzentrationsminimum absinken. In den eher männlichen Aufgaben schneiden Frauen am besten während ihrer Menstruation ab (Hampson, 1988; Hampson, 1990b). Dieser Effekt könnte auf Grund der unterschiedlichen Hormonspiegel auftreten. Beispielsweise ergab eine Studie, dass der Blutplasmaestradiolspiegel bei Frauen positiv mit der verbalen Gewandtheit und negativ mit dem mentalen Rotationstest korrelierte (Maki *et al*, 2002). Daneben zeigten die Ergebnisse einer anderen Studie, dass hohe Estradiolspiegel im Blut das räumliche Denken und Gedächtnis beeinträchtigen (Holmes *et al*, 2002). In einer weiteren Studie, die ein analoges Studiendesign und die selben Lerntests verwendete, wie sie in der vorliegenden Studie angewandt wurden, wurden die Effekte des natürlichen Menstruationszyklus auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung untersucht (Genzel *et al*, 2012). Darin wurde bei den Frauen, die alle keine oralen

Kontrazeptiva einnahmen, ein Menstruationseffekt auf die deklarative und prozedurale schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung deutlich, der vermutlich im Zusammenhang mit Schlafspindeln und weiblichen Sexualhormonen stand. Während der Menstruation zeigte sich kein Schlafeffekt auf die Gedächtniskonsolidierung einer motorischen und einer deklarativen Aufgabe. Während der lutealen Phase jedoch war ein signifikanter Effekt von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung vorhanden. Zugleich trat ein Anstieg der Spindelaktivität nur nach dem Lernen in der lutealen, aber nicht in der folliculären Zyklusphase auf, passend zur vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Gedächtniskonsolidierung (Genzel *et al*, 2012).  $17\beta$ -Estradiol korrelierte positiv mit der Spindelaktivität und –frequenz und der deklarativen Gedächtniskonsolidierung. Die motorische Konsolidierung korrelierte mit Progesteron. In der gegenwärtigen Studie zeigten die Probandinnen in der Pillenpause und während der Pilleneinnahme einen deutlich höheren Anstieg der Tippleistung nach einer Konsolidierungsphase im Vergleich zu der vorher genannten Studie bei Genzel *et al*. (2012), in der die Probandinnen nicht hormonell verhüteten, in der folliculären Phase. Dies wird vermutlich durch den höheren Östrogenspiegel bestehend aus endogenem Östrogen kombiniert mit exogen zugeführtem verursacht. Dagegen ähnelten die Probandinnen in der lutealen Phase stark denen, die Ovulationshemmer einnahmen. Allgemein trat in der vorliegenden Studie eine signifikante Verbesserung der Leistung des prozeduralen Gedächtnisses, das anhand der Tippleistung repräsentiert wird, im Mittel von 10-17% auf. Das Ergebnis war unabhängig von Pillenwoche, Nachmittagsschlaf- oder Wachbedingung. Im Vergleich dazu verbesserten Probanden ihre Leistungen in anderen Studien nach einer Wachbedingung im Mittel um 0-5% und nach einer Schlafbedingung um 10-30% (Fischer *et al*, 2002; Genzel *et al*, 2012; Korman *et al*, 2007; Mednick *et al*, 2008; Walker *et al*, 2002; Nishida & Walker, 2007). Dies unterstützt die Annahme, dass es eine generell erhöhte Gedächtniskonsolidierung allein durch eine Einnahme oraler Kontrazeptiva gibt, die einen Nap-Effekt maskiert. Ähnliche Effekte oraler Kontrazeptiva auf die Gedächtniskodierung zeigten sich schon in einer anderen Studie, in der Frauen, die die Pille einnahmen, bessere Ergebnisse in einem verbalen Test erzielten als Frauen mit einem natürlichen Menstruationszyklus. Allerdings fand bei dieser die Wiedertestung ohne Verzögerung direkt nach dem Schlaf statt, weswegen im Vordergrund die Enkodierung und nicht die Konsolidierung getestet wurde (Mordecai *et al*, 2008).

In früheren Studien wurde eine große Bandbreite von Östrogen- und Progesteronwirkungen auf den Hippokampus und andere Gehirnareale, die bedeutend für Gedächtnis sind, beobachtet. Es gibt Hinweise, dass Östrogen auch bei Nagetieren zahlreiche Effekte auf die Gehirnplastizität besitzt. Ausdruck dafür wäre beispielsweise die Steigerung der Neurogenese (Galea *et al*, 2008). Bei ovariectomierten Ratten führte die Gabe von Östrogen zu einer gesteigerten Proliferation von neuronalen Progenitorzellen im Gyrus dentatus, wohingegen eine verlängerte Abwesenheit der Geschlechtshormone mit einem Verlust neurogenetischen Ansprechens auf Östrogen und eine zahlenmäßige Reduktion von neuen Zellen vom neuronalen Phänotyp, das heißt neuronaler Produktion, einherging (Tanapat *et al*, 2005). Ebenso nimmt die Anzahl der Dornfortsätze der Dendriten im Hippokampus und im präfrontalen Kortex und deren Kontakte unter dem Hormoneinfluss des Östrogens zu. Diese Zunahme ist mit dem Lernen und dem Gedächtnis assoziiert, wohingegen eine Abnahme mit der Verminderung in diesen beiden kognitiven Funktionen in Verbindung steht (Lamprecht & LeDoux, 2004; Simpkins & Dykens, 2008). Daneben reguliert Östrogen die Netzwerkintegrität von Gehirnarealen, die mit der Kognition zusammenhängen, wie etwa dem Hippokampus und dem präfrontalen Kortex (Brinton, 2009; Garcia-Segura *et al*, 1994) und die Konnektivität des Hippokampus mit seinen zugehörigen Strukturen. Das Hormon moduliert die Neurotransmitterproduktion und deren Wirkung und beeinflusst die elektrische Erregbarkeit und die synaptische Transmission (Brinton, 2009; Genazzani *et al*, 2003; Genazzani *et al*, 2006). Des Weiteren vermehrt Östrogen die Expression von Glukosetransporteruntereinheiten im frontalen Kortex und zusätzlich den Glukosetransport durch die Blut-Hirnschranke (Shi & Simpkins, 1997). Daneben werden die Glykolyse und die mitochondriale Funktion gesteigert, die ATP (Adenosin-Triphosphat) für den energetischen Bedarf bereitstellt (Brinton, 2009). Bei Ratten fand man *in vivo* durch den Einfluss von Östrogen eine Zunahme der Enzymaktivität, die für die Glykolyse bedeutend sind (Brinton, 2008). Daraus resultiert, wie schon erwähnt, eine erhöhte ATP-Konzentration, die die metabolischen Anforderungen einer erhöhten synaptischen Transmission und Zellwachstum versorgt (Brinton, 2009). Man fand heraus, dass Östrogene den synaptischen NMDA-Rezeptorfluss und den Umfang der Langzeitpotenzierung steigern können, was einem Lernen und Gedächtnis auf zellulärer Ebene entspricht (Smith *et al*, 2009).

Exogen zugeführte Hormone können einen Einfluss auf das Gedächtnis nehmen. Dies zeigte eine plazebokontrollierte Studie mit Hormontherapie bestehend aus exogen zugeführten Östrogenen und Progesteron bei prämenopausalen und postmenopausalen Frauen. Die kognitive Funktion wurde mittels Tests für verbale und visuomotorische Aufgaben, für das verbale und visuelle Gedächtnis und für Aufmerksamkeit geprüft. Nach einer 6-monatigen Einnahme der Medikamente zeigte sich bei den hormoneinnehmenden prämenopausalen Frauen eine gegenüber dem Ausgangswert gesteigerte Aufmerksamkeit. Bei den postmenopausalen Frauen, die die Hormone bekamen, fand sich eine verbesserte Leistung des verbalen, episodischen Gedächtnisses (Alhola *et al*, 2010). In einer anderen Studie wurden die Auswirkungen von hormonellen Kontrazeptiva auf mentale Rotation und verbale Gewandtheit geprüft. Es zeigten sich Unterschiede zwischen verschiedenen Pillen: diejenigen Studienteilnehmerinnen, die eine Pille mit androgen wirkenden Gestagenen einnahmen, produzierten bei dem Test für verbale Gewandtheit signifikant weniger Wörter als diejenigen, die eine antiandrogene Pille verwendeten (Griksiene & Ruksenas, 2011). Ähnliches fand eine weitere Studie heraus, die verschiedene Generationen von Gestagenen in Pillen testete. Wiederum wurde der mentale Rotationstest verwendet, um den Einfluss der verschiedenen Kontrazeptiva auf das räumliche Denken zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Probandinnen, die die 2. Generation der oralen Kontrazeptiva mit den meisten enthaltenen Androgenen einnahmen, am besten in dem mentalen Rotationstest abschnitten. Als Vergleich diente die 3. Generation hormoneller Kontrazeptiva, die antiandrogen wirken und Frauen, die keine Pille einnahmen. Diejenigen, die die 3. Generation einnahmen, schnitten signifikant schlechter ab, als die Frauen ohne Pille (Wharton *et al*, 2008). Dies deutet darauf hin, dass die exogen zugeführten Hormone eine bedeutende Wirkung auf das Lernen und das Gedächtnis besitzen können und Pillen mit androgenen Bestandteilen das räumliche Denken von Frauen, das normalerweise von Männern besser beherrscht wird, verbessern können.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie lassen vermuten, dass hier die oben aufgezählten Effekte von den weiblichen Geschlechtshormonen vorherrschend waren und darüber hinaus kein fördernder Effekt eines Nachmittagsschlafes auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung beobachtet werden konnte. Positive

Effekte eines Nachmittagsschlafs auf die Konsolidierung wurden schon oft belegt (Backhaus & Junghanns, 2006; Korman *et al*, 2007; Mednick *et al*, 2008; Nishida & Walker, 2007). Generell finden sich in Schlaf- und Gedächtnisstudien häufig Ergebnisse, die andere Forschungsgruppen zum Teil nicht zu replizieren vermögen (z.B. Backhaus & Junghanns, 2006; Tucker *et al*, 2006; Fischer *et al*, 2002; Doyon *et al*, 2012), was unter anderem an der unterschiedlichen Gruppenzusammensetzung von Frauen und Männern oder auch an hormonell verhütenden Frauen liegen könnte. Eine Studie fand heraus, dass ein Nap einen positiven Effekt auf das prozedurale Gedächtnis besitzt, jedoch auf das deklarative keinen Einfluss nimmt (Backhaus & Junghanns, 2006). Dagegen kam eine andere Studie zu dem Ergebnis, dass ein Nachmittagsschlaf nur das deklarative, und nicht das prozedurale Gedächtnis verbessert (Tucker *et al*, 2006). Für den in dieser Studie nicht bestätigten Nap-Effekt gibt es verschiedene mögliche Erklärungen: Zum einen könnte die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, die vermutlich zu einem konstant höheren Gesamtöstradiol- und –progesteronspiegel (künstliches plus endogen produziertes) führt, die Gedächtniskonsolidierung in solch einem Maße steigern, dass es keinen zusätzlich positiven Effekt von Schlaf darauf mehr geben kann. Die Ethinylestradiolkonzentrationen im Blutplasma wurden nicht bestimmt. Selbst wenn es möglich gewesen wäre, die Spiegel zu messen, beweist die Höhe der Blutkonzentration nicht das Ausmaß der Auswirkungen des Östrogens auf das Gedächtnis und die Gehirnplastizität, da dies keine Aussage über die Östrogenkonzentration im Gehirn zulässt. Eine andere Erklärung wäre, dass der Deckeneffekt in dem Test selbst erreicht wurde und deshalb keine bessere Leistung mehr messbar war.

#### 4. Caveats

Diese Studie untersuchte die Effekte der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung. Es ist von großer Bedeutung zu betonen, dass diese Studie nicht die Absicht besitzt orale Kontrazeptiva als „Gedächtnisverstärker“ anzupreisen und sie aus diesem Grund empfiehlt. Um diese Schlussfolgerung zu ermöglichen, hätten Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Cross-over-Studien durchgeführt werden müssen. Des Weiteren wurden die Auswirkungen der künstlich zugeführten Hormone nur auf eher weibliche und nicht auf die eher männlichen Lerntests, wie beispielsweise den mentalen Rotationstest oder Tests für räumliches Denken, untersucht. Da weibliche Geschlechtshormone negative Effekte auf Gedächtnistests ausüben können, in denen Männer von Natur eher dazu neigen, den Frauen überlegen zu sein (Galea *et al*, 1995; Maki *et al*, 2002), könnte die Gedächtniskonsolidierung von jenen Tests durch den Gebrauch oraler Kontrazeptiva noch weiter reduziert werden. Diese Studie beabsichtigt vielmehr die Bedeutung oraler Kontrazeptiva als einen wichtigen Einflussfaktor in der Schlaf- und Gedächtnisforschung und mögliche praktische Folgerungen zu klären.

Es wurde kein intraindividuelles Cross-over-Schema durchgeführt, bei dem in einer ersten Bedingung orale Kontrazeptiva appliziert werden, im Vergleich zu einer zweiten Bedingung, in der nach Absetzen der Pille ohne jegliche Zufuhr künstlicher Hormone mit Folge eines natürlichen Menstruationszyklus das selbe Studiendesign noch einmal absolviert wird. Stattdessen wurden Probandinnen in die Studie eingeschlossen, die hormonell verhüteten, und die Pillenpause und Pilleneinnahme des Pillenzyklus als zu vergleichende Intervalle mit follikulärer und lutealer Phase verwendet. Jedoch wurden alle weiteren Abläufe, Vorgehensweisen und Rahmenbedingungen einer früheren Studie (Genzel *et al*, 2012), deren Ergebnisse als Vergleich dienen sollten, angepasst.

Zukünftige Studien sollten unter Verwendung zweier oraler Kontrazeptiva durchgeführt werden, die zwei verschieden wirkende Gestagene enthalten. Da bei der eigenen Untersuchung nur antiandrogen wirkende Gestagene (Chlormandinonacetat und Dienogest) untersucht wurden, wäre es interessant zu erforschen, ob androgen wirkende Gestagene einen anderen Effekt erzielen würden. Ein weiterer Vorschlag für künftige Forschung wäre neben den

verwendeten Tests weiter solche hinzuzuziehen, die besonders die männlichen Gedächtniseigenschaften und -überlegenheiten testen.

## F. Zusammenfassung

Eine Verbindung zwischen Schlaf, Lernen und der Gedächtniskonsolidierung ist ausführlich belegt. Ein Nachmittagsschlaf zeigte in früheren Studien positive Auswirkungen auf die prozedurale Konsolidierung und ließ die Leistung eines motorischen Tests bei der Wiedertestung ansteigen. Welche Schlafstadien genau für die motorisch prozedurale Gedächtniskonsolidierung verantwortlich sind, ist nicht abschließend geklärt. Allerdings wird vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen NREM-Stadium-2-Schlaf, Schlafspindeln und der Gedächtnisverbesserung besteht. Eine große Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung spielen ferner die weiblichen Geschlechtshormone, wie Östrogen und Progesteron. Neben ihren geschlechtsspezifischen Wirkungen zeigen die Hormone zudem Effekte auf Schlaf und Gedächtnis. Östrogen steigert unter anderem die neuronale Plastizität und reguliert die Netzwerkintegrität von einigen mit der Kognition assoziierten Gehirnarealen. Daneben erhöht es die REM-Schlafmenge und reduziert den SWS. Physiologisch menstruierende prämenstruelle Frauen wiesen hormonell bedingte Differenzierungen in Testleistungen in Verbindung mit einem Kurzschlaf innerhalb eines Zyklus auf. Sie konnten in der lutealen Phase bessere Ergebnisse in Tests erzielen, die in der Regel von Frauen erfolgreicher ausgeführt werden als von Männern, als in der entsprechenden folliculären. Daneben stieg die Schlafspindelaktivität nur in der lutealen Phase nach vorherigem Lernen an. Ferner schnitten Probandinnen, die mit einer androgen wirkenden Pille verhüteten, signifikant besser in einem mentalen Rotationstest ab als solche, die mit einer antiandrogen wirkenden Pille oder überhaupt nicht verhüteten.

Ungeklärt blieb bisher, in wie fern sich im Rahmen von Kontrazeption bei gesunden freiwilligen weiblichen Versuchspersonen exogen zugeführte Geschlechtshormone auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung und polysomnographische Parameter in Verbindung mit einem kurzen Nachmittagsschlaf („Nap“) auswirken. Daher galt es als Ziel der Untersuchung, diese beiden Hypothesen zu prüfen.

15 junge, gesunde Probandinnen, die antiandrogen wirksame orale Kontrazeptiva einnahmen, wurden in drei verschiedenen Bedingungen untersucht: 1.) Lernen eines motorischen Tests (sequential-Finger-Tapping-Task (SFTT))

gefolgt von kurzem Nachmittagsschlaf über 60 Minuten, danach Wiederholung der Testung. 2.) Lernen (SFTT) gefolgt von der Betrachtung eines Films im Wachzustand, danach Wiederholung der Testung und 3.) kurzer Nachmittagsschlaf über 60 Minuten ohne vorheriges Lernen. Alle drei Bedingungen fanden randomisiert jeweils einmal in der Woche der Pilleneinnahme und der Pillenpause statt, so dass insgesamt 6 Studientage daraus resultierten. Bei den Bedingungen wurden zusätzlich vor dem Lernen und nach dem Schlaf oder dem Film ein Konzentrationstest und Schläfrigkeitbogen ausgefüllt. In Bedingung 1.) und 2.) fanden jeweils eine Lernphase und eine Wiedertestung (SFTT) statt. Der Nachmittagsschlaf wurde mittels Polysomnographie aufgezeichnet und die Plasmakonzentration von  $17\beta$ -Estradiol und Progesteron in einer abgenommenen Blutprobe gemessen.

Es wurden weder ein signifikanter Bedingungs- (Lernen vor dem Nachmittagsschlaf oder nur Nachmittagsschlaf), ein Pillenwochen- (Pilleneinnahme vs. Pillenpause), noch ein Interaktionseffekt (Nap\*Pilleneinnahme/Pillenpause) auf die Schlafstadien des Nachmittagsschlafs, auf die Spektralanalyseparameter und die Anzahl der Schlafspindeln gefunden. In gleicher Weise unterschieden sich auch Konzentration und Schläfrigkeit nicht signifikant. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der absoluten Werte im SFTT vom Ende der Lernphase auf die Wiedertestung, unabhängig von den Bedingungen - Lernen vor dem Nachmittagsschlaf und Lernen vor dem Filmansetzen - und Pillenwoche. Die Gedächtniskonsolidierung, gemessen an Hand dieses Anstiegs, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Bedingungen oder Zeitpunkten. Die gemessenen endogenen  $17\beta$ -Estradiolspiegel waren auf Grund des „rebound-effects“ während der Pillenpause etwas höher als in der Pilleneinnahmewoche, Progesteron blieb auf einem Spiegel konstant.

Bei dieser Studie wurde, anders als in der Literatur berichtet, nach intensivem Lernen weder eine Zunahme von Schlafstadien, -spindeln oder ein positiver Nap-Effekt auf die Leistungen in der Wiedertestung eines prozeduralen Lerntests gefunden. Dies könnte mit den noch weitgehend unerforschten Wirkungen von oralen Kontrazeptiva auf die Kombination von Schlaf und Kognition und auf Schlafspindeln allgemein in Verbindung stehen. Daneben können zugeführte synthetische Geschlechtshormone Einfluss auf das Gedächtnis nehmen, in dem sie beispielsweise je nach androgen oder antiandrogen wirkendem Gestagenanteil

die Fähigkeit des räumlichen Denkens oder der verbalen Gewandtheit verbessern oder verschlechtern. In dieser Studie wurde jedoch ein schlafunabhängiger signifikanter Anstieg der Leistung im SFTT vom Ende der Lernphase zur Wiedertestung gefunden, der ebenfalls unabhängig von der Pillenwoche war, in der sich die Probandinnen jeweils befanden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass synthetische in Kombination mit endogen produzierten Östrogenen die Gedächtniskonsolidierung in einem solchen Maß steigern könnten, dass es keinen zusätzlichen Effekt eines Nachmittagsschlafs auf die Gedächtniskonsolidierung mehr gibt. Endogene Östrogene besitzen eine starke Wirkung auf die neuronale und synaptische Plastizität und können somit unter anderem zur verstärkten Gedächtniskonsolidierung beitragen. Dies könnten synthetische Östrogene in dieser Form ebenbürtig bewirken. Diese Ergebnisse implizieren, dass in künftigen Studien der Schlaf- und Gedächtnisforschung die Gabe hormoneller Kontrazeptiva kontrolliert werden sollte, da sie eine Wirkung auf Schlaf und Gedächtnis zeigen und somit Effekte beeinflussen können.

## G. Literaturverzeichnis

- Addison,P.S. (2002) *The Illustrated Wavelet Transform Handbook: Introductory Theory and Applications in Science, Engineering, Medicine and Finance.*, Bristol, Philadelphia.
- Ahmed,T. & Frey,J.U. (2005) Plasticity-specific phosphorylation of CaMKII, MAP-kinases and CREB during late LTP in rat hippocampal slices in vitro. *Neuropharmacology*, **49**, 477-492.
- Aktories,K., Förstermann,U., Hofmann,F., & Starke,K. (2009) Sexualhormone. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, pp. 683-708. Elsevier GmbH Urban & Fischer.
- Alhola,P., Tuomisto,H., Saarinen,R., Portin,R., Kalleinen,N., & Polo-Kantola,P. (2010) Estrogen + progestin therapy and cognition: a randomized placebo-controlled double-blind study. *The journal of obstetrics and gynaecology reserach.*, **36**, 796-802.
- American Sleep Disorders Association (1992) EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*, **15**, 173-184.
- Anderer,P., Gruber,G., Parapatics,S., Woertz,M., Miazhskaia,T., Klosch,G., Saletu,B., Zeitlhofer,J., Barbanoj,M.J., Danker-Hopfe,H., Himanen,S.L., Kemp,B., Penzel,T., Grozinger,M., Kunz,D., Rappelsberger,P., Schlogl,A., & Dorffner,G. (2005) An E-health solution for automatic sleep classification according to Rechtschaffen and Kales: validation study of the Somnolyzer 24 × 7 utilizing the Siesta Database. *Neuropsychobiology*, **51**, 115-133.
- Andreano,J.M. & Cahill,L. (2009) Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn.Mem.*, **16**, 248-266.
- Antonijevic,I.A., Stalla,G.K., & Steiger,A. (2000) Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *American Journal of obstetrics and gynecology.*, **182**, 277-282.
- Aton,S.J., Seibt,J., Dumoulin,M., Jha,S.K., Steinmetz,N., Coleman,T., Naidoo,N., & Frank,M.G. (2009) Machanisms of sleep-dependent consolidation of cortical plasticity. *Neuron*, **61**, 454-466.
- Backhaus,J. & Junghanns,K. (2006) Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep medicine*, **7**, 508-512.
- Baker,F.C. & Driver,H.S. (2007) Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep medicine*, **8**, 613-622.
- Baker,F.C., Mitchell,D., & Driver,H.S. (2001a) Oral contraceptives alter sleep and raise body temperature in young women. *European Journal of Physiology*, **424**, 729-737.

- Baker, F.C., Waner, J.I., Vieira, E.F., Taylor, S.R., Driver, H.S., & Mitchell, D. (2001b) Sleep and 24 hour body temperatures: a comparison in young men, naturally cycling women and women taking hormonal contraceptives. *Journal of Physiology*, **530**, 565-574.
- Becker, J.B., Arnold, A.P., Berkley, K., Blaustein, J., Eckel, L., Hampson, E., Herman, J., Marts, S., Sadee, W., Steiner, M., Taylor, J., & Young, E. (2005) Strategies and Methods for Research on Sex Differences in Brain and Behavior. *Endocrinology*, **146**, 1650.
- Borbély, A.A. (1984) *Das Geheimnis des Schlafs - Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung*, Deutsche Verlags-Anstalt GmbH, Stuttgart.
- Brickenkamp, R. (2002) Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. *Göttingen, Bern, Toronto, Hogrefe, Seattle*, **9**.
- Brinton, R.D. (2008) The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends in Neurosciences*, **31**, 529-537.
- Brinton, R.D. (2009) Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends in Pharmacological Science*, **30**, 212-222.
- Brown, R.M. & Robertson, E.M. (2007) Off-line processing: reciprocal interactions between declarative and procedural memories. *Journal of Neuroscience*, **27**, 10468-10475.
- Burdick, R.S., Hoffman, R., & Armitage, R. (2002) Oral contraceptives and sleep in depressed and healthy women. *Sleep*, **25**, 347-349.
- Bursztyjn, M., Ginsberg, G., Hammermann-Rozenberg, R., & Stessman, J. (1999) The siesta in the elderly: risk factor for mortality? *Arch Intern Med*, **159**, 1582-1586.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D.J. (1989) The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, **28**, 193-213.
- Cahill, L. (2006) Why sex matters for neuroscience. *Nature Rev. Neuroscience*, **7**, 477-484.
- Cai, D. & Rickard, T. (2009) Reconsidering the role of sleep for motor memory. *Behavioral neuroscience*, **123**, 1153-1157.
- Danker-Hopfe, H., Anderer, P., & Zeitlhofer, J. et al. (2009) Interrater reliability for sleep scoring according to the Rechtschaffen & Kales and the new AASM standard. *Journal of Sleep Research*, **18**, 74-84.
- De Gruyter, W. (2013) *Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch*, 264. Auflage edn, p. 1777. Walter de Gruyter GmbH, Berlin.
- Diekelmann, S. & Born, J. (2010) The memory function of sleep. *Nature Rev. Neuroscience*, **11**, 114-126.

- Dijk,D.J., Beersma,D.G., & Bloem,G.M. (1989) Sex differences in the sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. *Sleep*, **12**, 500-507.
- Dinger,J., Assman,A., Möhner,S., & Minh,T. (2010) Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *The Journal of family planning and reproductive Health Care*, **36 (3)**, 123-129.
- Doyon,J. (1997) Skill learning. The cerebellum and cognition. (ed. by Schmahmann J.D.), pp. 273-294. Academic Press.
- Doyon,J. & Benali,H. (2005) Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Cognitive neuroscience*, **15**, 161-167.
- Doyon,J., Korman,M., Morin,A., Dostie,V., Hadj Tahar,A., Benali,H., Karni,A., Ungerleider,L.G., & Carrier,J. (2012) Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Experimental brain research*, **195**, 15-26.
- Doyon,J. & Ungerleider,L.G. (2002) Functional anatomy of motor skill learning. *Neuropsychology of memory* (ed. by Squire L.R. & Schacter D.L.), pp. 225-238. The Guilford Press.
- Dresler,M., Genzel,L., Kluge,M., Schüssler,P., & Steiger,A. (2009a) A double dissociation of memory impairments in major depression. *Pharmacopsychiatry*, **42**, 216.
- Dresler,M., Kluge,M., Genzel,L., Schüssler,P., & Steiger,A. (2007) Synergistic effects of age and depression on sleep-dependent memory consolidation. *Pharmacopsychiatry*, **40**, 238-239.
- Dresler,M., Kluge,M., Genzel,L., Schüssler,P., & Steiger,A. (2009b) Impaired sleep-dependent memory consolidation in depression. *unpublished*.
- Driver,H.S. & Baker,F.C. (1998) Menstrual factors in sleep. *sleep medicine reviews*, **2**, 213-229.
- Driver,H.S., Dijk,D.J., Werth,E., Biedermann,K., & Borbely,A.A. (1996) Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, **81**, 728-735.
- Drosopoulos,S., Schulze,C., Fischer,S., & Born,J. (2007) Sleep`s function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. *J.Exp.Psychol.Gen.*, **136**, 169-183.
- Ehlers,C.L. & Kupfer,D.J. (1997) Sex differences in the sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. *Journal of Sleep Research*, **6**, 211-215.
- Farage,M.A., Osborn,T.W., & MacLean,A.B. (2008) Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: a review. *Archive of gynecology and obstetrics*, **278**, 299-307.

- Fenn, K.M., Nusbaud, H.C., & Margoliash, D. (2003) Consolidation during sleep of perceptual learning of spoken language. *Nature*, **425**, 614-616.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A.L., & Born, J. (2002) Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 11987-11991.
- Fogel, S.M. & Smith, C.T. (2006) Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *Journal of Sleep Research*, **15**, 250-255.
- Foster, D.J. & Wilson, M.A. (2006) Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, **440**, 680-683.
- Frank, M.G., Issa, N.P., & Stryker, M.P. (2001) Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron*, **30**, 275-287.
- Gaillard, J.M. & Blois, R. (1981) Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep*, **4**, 385-391.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002) Learning-dependent increase in sleep spindle density. *Journal of Neuroscience*, **22**, 6830-6834.
- Galea, L.A., Kavaliers, M., Ossenkopp, K.P., & Hampson, E. (1995) Gonadal hormone levels and spatial learning performance in the Morris water maze in male and female meadow voles, *Microtus pennsylvanicus*. *Hormones and behavior*, **29**, 106-125.
- Galea, L.A.M., Uban, K.A., Epp, J.R., & et al. (2008) Endocrine regulation of cognition and neuroplasticity: Our pursuit to unveil the complex interaction between hormones, the brain, and behaviour. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*, **62**, 247-260.
- Garcia-Segura, L.M., Chowen, J.A., Duenas, M., Torres-Aleman, I., & Naftolin, F. (1994) Gonadal steroids as promoters of neuro-glial plasticity. *Psychoneuroendocrinology*, **19**, 445-453.
- Gazzangia, M., Ivry, R., & Mangun, G. (2002) Learning and memory. *Cognitive Neuroscience* (ed. by I. W.W. Norton & Company), pp. 301-350.
- Gelinas, J.N., Banko, J.L., Peters, M.M., Klann, E., Weeber, E.J., & Nguyen, P.V. (2008) Activation of exchange activated protein by cyclic AMP enhances long-lasting synaptic potentiation in the hippocampus. *Learn. Mem.*, **15**, 403-411.
- Genazzani, A.R., Bernardi, F., Pluchino, N., Begliuomini, S., Lenzi, E., Casarosa, E., & Luisi, M. (2005) Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectr*, **10**, 449-457.
- Genazzani, A.R., Gambacciani, M., Simoncini, T., & Schneider, H.P.G. (2003) Controversial issues in climacteric medicine' series 3rd 'HRT climacteric and aging brain. *Maturitas*, **46**, 7-26.
- Genazzani, A.R., Pluchino, N., Luisi, S., & Luisi, M. (2006) Estrogen, cognition and female ageing. *Human reproduction update*, **13**, 175-187.

- Genzel,L., Dresler,M., Wehrle,R., Grözinger,M., & Steiger,A. (2009) Slow wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. *Sleep*, **32**, 302-310.
- Genzel,L., Kiefer,T., Renner,L., Wehrle,R., Kluge,M., Grözinger,M., Steiger,A., & Dresler,M. (2012) Sex and modulatory menstrual cycle effects on sleep related memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, **37**, 987-998.
- Girardeau,G., Benchenane,K., Wiener,S.I., Buzsaki,G., & Zugaro,M.B. (2009) Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience*, **12**, 1222-1223.
- Gluck,M.A., Mercado,E., & Myers,C.E. (2008) Das Fertigkeitgedächtnis. Lernen und Gedächtnis (ed. by Spektrum), pp. 132-171.
- Gorfine,T., Yeshurun,Y., & Zisapel,N. (2007) Nap and melatonin-induced changes in hippocampal activation and their role in verbal memory consolidation. *Journal of Pineal Research*, **43**, 336-342.
- Gottselig,J.M., Bassetti,C.L., & Achermann,P. (2002) Power and coherence of sleep spindle frequency activity following hemispheric stroke. *Brain*, **125**, 373-383.
- Griefahn, B., Kuenemund, C., Broede, P. and Mehnert, P. (2001) Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Osterberg. *Somnologie*, **5**, 71-80.
- Griksiene,R. & Ruksenas,O. (2011) Effects of hormonal contraceptives on mental rotation and verbal fluency. *Psychoneuroendocrinology*, **36**, 1239-1248.
- Hampson,E. (1990a) Estrogen-related variations in human spatial and articulatory motor skills. *Psychoneuroendocrinology*, **15**, 97-111.
- Hampson,E. (1990b) Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain and Cognition*, **14**, 26-43.
- Hampson,E. (1988) Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behavioral neuroscience*, **102**, 456-459.
- Hausmann,M., Slabbekoorn,D., Van Goozen,S.H., Cohen-Kettenis,P.T., & Güntürkün,O. (2000) Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. *Behavioral neuroscience*, **114**, 1245-1250.
- Heister,G., Landis,T., Regard,M., & Schroeder-Heister,P. (1989) Shift of functional cerebral asymmetry during the menstrual cycle. *Neurophysiologica*, **27**, 871-880.
- Hernandez,P.J. & Abel,T. (2011) A molecular basis for interactions between sleep and memory. *Sleep.Med.Clin.*, **6**, 71-84.
- Hikosaka,O., Nakamura,K., Sakai,K., & Nakahara,H. (2002) Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol*, **12**, 217-222.

- Hoddes,E., Zarcone,V., Smythe,H., Phillips,R., & Dement,W. (1973) Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, **10**, 431-436.
- Holmes,M.M., Wide,J.K., & Galea,L.A. (2002) Low levels of estradiol facilitate, whereas high levels of estradiol impair, working memory performance on the radial arm maze. *Behavioral neuroscience*, **116**, 928-934.
- 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. *Journal of Sleep Research*, **in print**.
- Horne, J. A. and Osterberg, O. (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, **4**, 97-110.
- Huber,R., Ghilardi,M.F., Massimini,M., Ferrarelli,F., Riedner,B.A., Peterson,M.J., & Tononi,G. (2006) Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nature Neuroscience*, **9**, 1169-1176.
- Huppelsberg,J., Walter,K. (2009) Sexualentwicklung und Reproduktionsphysiologie, Altern. Kurzlehrbuch Physiologie, pp. 213-223 (p. 215). 1994, 2010 Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Deutschland
- Iber,C., Ancoli-Israel,S., Chesson,J.A.L., & Quan,S.F. (2007) *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen.*, 1 edn, Westchester, IL.
- Ishizuka,Y., Pollak,C.P., Shirakawa,S., Kakuma,T., Azumi,K., Usui,A., Shiraishi,K., Fukuzawa,H., & Kariya,T. (1994) Sleep spindle frequency changes during the menstrual cycle. *Journal of Sleep Research*, **3**, 26-29.
- Jenni,O.G., Borbély,A.A., & Achermann,P. (2004) Development of the nocturnal sleep electroencephalogram in human infants. *American Journal of Physiology*, **286**, 528-538.
- Karni,A., Tanne,D., Rubenstein,B.S., Askenasy,J.J., & Sagi,D. (1994) Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, **265**, 679-682.
- Kiechle,M. (2007a) Kontrazeption und Familienplanung. Gynäkologie und Geburtshilfe, pp. 179-196. Elsevier GmbH Urban & Fischer.
- Kiechle,M. (2007c) Weibliches Hormonsystem. Gynäkologie und Geburtshilfe, pp. 99-111. Elsevier GmbH Urban & Fischer.
- Kiechle,M. (2007b) Menstrueller Zyklus. Gynäkologie und Geburtshilfe, pp. 129-140. Elsevier GmbH Urban & Fischer.
- Klinke,R., Pape,H.-C., Kurtz,A., Silbernagl,S. (2009) Sexualfunktionen, Schwangerschaft und Geburt, Physiologie, pp. 564-593 (p. 566). 1994, 2010 Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Deutschland

- Korman,M., Doyon,J., Doljanski,J., Carrier,J., Dagan,Y., & Karni,A. (2007) Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature Neuroscience*, **10**, 1206-1213.
- Künzel,H.E., Murck H., Stalla,G.K., & Steiger,A. (2010) Changes in the sleep electroencephalogram (EEG) during male to female transgender therapy. *Psychoneuroendocrinology*, **36**, 1005-1009.
- Lahl,O., Wispel,C., Willigens,B., & Pietrowsky,R. (2008) An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of Sleep Research*, **17**, 3-10.
- Lamprecht,R. & LeDoux,J. (2004) Structural plasticity and memory. *Naure Rev.Neuroscience*, **5**, 45-54.
- Lan,T.Y., Lan,T.H., Wen,C.P., Lin,Y.H., & Chuang,Y.L. (2007) Nighttime sleep, Chinese afternoon nap, and mortality in the elderly. *Sleep*, **30**, 1105-1110.
- Latka,M., Kozik,A., Jernajczyk,J., West,B.J., & Jernajczyk,W. (2005) Wavelet mapping of sleep spindels in young patients with epilepsy. *Journal of Physiological Pharmacology*, **56**, 15-20.
- Lewin,C., Wolgers,G., & Herlitz,A. (2001) Sex differences favoring women in verbal but not in visuospatial episodic memory. *Neuropsychology*, **15**, 165-173.
- Maki,P.M. & Resnick,S.M. (2000) Longitudinal effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition. *Neurobiology of aging*, **21**, 373-383.
- Maki,P.M., Rich,J.B., & Rosenbaum,R.S. (2002) Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia*, **40**, 518-529.
- Manber,R. & Armitage,R. (1999) Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*, **22**, 540-555.
- Manber,R., Baker,F.C., & Gress,J.L. (2006) Sex differences in sleep and sleep disorders: a focus on women`s sleep. *Internal Journal of Sleep Disorders*, **1**, 7-15.
- Manber,R. & Bootzin,R.R. (1997) Sleep and the menstrual cycle. *Health Psychology*, **16**, 209-214.
- Marcus,C.L. (2008) Concerns regarding the pediatric comoponent of the AAS; clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of clinical Sleep Medicine*, **4**, 607.
- 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.

- McCormick,C.M. & Teillon,S.M. (2001) Menstrual cycle variation in spatial ability: relation to salivary cortisol levels. *Hormones and behavior*, **39**, 29-38.
- McEwen,B.S., Alves,S.E., Bulloch,K., & Weiland,N.G. (1997) Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology*, **48**, 8-15.
- McGaugh,J.L. (2000) Memory - a century of consolidation. *Science*, **287**, 248-251.
- Mednick,S., Cai,D., Kanady,J., & Drummond,S.P.A. (2008) Comparing the benefits of caffeine, naps and placebo on verbal, motor and perceptual memory. *Behavioural Brain Research*, **193**, 79-86.
- Mednick,S., Nakayama,K., & Stickgold,R. (2003) Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nature Neuroscience*, **6**, 697-698.
- Milner,C.E. & Cote,K.A. (2009) Benefits of napping in healthy adults: impact of nap length, time of day, age, and experience with napping. *Journal of Sleep Research*, **18**, 272-281.
- Molle,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. *European Journal of Neuroscience*, **29**, 1071-1081.
- Mong,J.A., Baker,F.C., Mahoney,M.M., Paul,K.N., Schwartz,M.D., Semba,K., & Silver,R. (2011) Sleep, Rhythms, and the Endocrine Brain: Influence of Sex and Gonadal Hormones. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 16107-16116.
- Mordecai,K.L., Rubin,L.H., & Maki,P.M. (2008) Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on verbal memory. *Hormones and behavior*, **54**, 286-293.
- Morin,A., Doyon,J., Dostie,V., Barakat,M., Hadj Tahar,A., Korman,M., Benali,H., Karni,A., Ungerleider,L.G., & Carrier,J. (2008) Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, **31**, 1149-1156.
- Murck,H., Guldner,M., Colla-Müller,M., Frieboes,R.M., Schier,T., Wiedemann,K., Holsboer,F., Steiger, A. (1996) VIP decelerates non-REM-REM cycles and modulates hormone secretion during sleep in men. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **271**, 905-911
- Mutschler,E., Geisslinger,G., Kroemer,H.K., Ruth,P., & Schäfer-Korting,M. (2008) Hormone und am Hormonellen System angreifende Pharmaka. Mutschler Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, pp. 446-468. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Nadasdy,Z., Hirase,H., Czurko,A., Csicsvari,J., & Buzsaki,G. (1999) Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, **19**, 9497-9507.
- Nader,R. & Smith,C. (2003) A role for stage 2 sleep in memory processing. Sleep and brain plasticity (ed. by Maquet P., Smith C., & Stickgold R.), pp. 87-98. Oxford University Press, New York.

- Nader,R. & Smith,C. (2001) The relationship between stage 2 sleep spindles and intelligence. *Sleep*, **24**, A 160.
- Nicolas,A., Petit,D., Rompré,S., & Montplaisir,J. (2001) Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, **112**, 521-527.
- Nishida,M. & Walker,M.P. (2007) Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS One*, **2**, e341.
- Pessin,J. & Marts,S.A. (2005) Sex, Gender, Drugs, and the Brain. *Endocrinology*, **146**, 1649.
- Peters,K.R., Smith,V., & Smith,C. (2007) Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *Journal of Cogn.Neurosci.*, **19**, 817-829.
- Petit,D., Gagnon,J.F., Fantini,M.L., Ferini-Strambi,L., & Montplaisir,J. (2004) Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J.Psyosom.Res.*, **56**, 487-496.
- Plihal,W. & Born,J. (1997) Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J.Cogn.Neurosci.*, **9**, 534-547.
- Radulovacki,M. (2011) Humoral sleep theories. *Glas.Srpska akademija nauka i umetnosti.Odeljenje medicinskih nauka.*, **51**, 1-4.
- Rasch,B., Buchel,C., Gais,S., & Born,J. (2007) Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, **315**, 1426-1429.
- Rauchs,G., Desgranges,B., Foret,J., & Eustache,F. (2005) The relationships between memory systems and sleep stages. *Journal of Sleep Research*, **14**, 123-140.
- Rechtschaffen,A. & Kales,A. (1968) Ein Manual der standardisierten Terminologie, Technik und Auswertung der Schlafstadien beim Menschen. *U.S.Department of Health, Education and Welfare, Public Health Services, Bethesda, MD*, **3. Edition**.
- Resnick,S.M., Maki,P.M., Golski,S., Kraut,M.A., & Zonderman,A.B. (1998) Estrogen effects on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Hormones and behavior*, **34**, 171-184.
- Riberio,S., Gervasoni,D., Soares,E.S., Zhou,Y., Lin,S.C., Pantojy,J., Lavine,M., & Nicolelis,M.A. (2004) Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forbrain areas. *PLoS Biol.*, **2**, e24.
- Ruehland,W.R., Rochford,P.D., & O'Donoghue,F.J.e.al. (2009) The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*, **32**, 150-157.
- Sakai,K., Watanabe,A., Onishi,N., & et al. (1984) Conditions of night naps effective to facilitate recovery from night work fatigue. *J Science Labour*, **60**, 451-477.

- Saxvig,I.W., Lundervold,A.J., Grønli,J., Ursin,R., Bjorvatn,B., & Portas,C.M. (2008) The effect of a REM sleep deprivation procedure on different aspects of memory function in humans. *Psychophysiology*, **45**, 309-317.
- 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., Hödlmoser,K., Gruber,G., Sauter,C., Anderer,P., Klösch,G., Parapatics,S., Saletu,B., Klimesch,W., & Zeitlhofer,J. (2006) Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *European Journal of Neuroscience*, **23**, 1738-1746.
- Schabus,M., Hödlmoser,K., Pecherstorfer,T., & Klösch,G. (2005) Influence of midday naps on declarative memory performance and motivation. *Somnologie*, **9**, 148-153.
- Schendan,H.E., Searl,M.M., Melrose,R.J., & Stern,C.E. (2003) An FMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron*, **37**, 1013-1025.
- Schüssler,P., Kluge,M., Yassouridis,A., Dresler,M., Held,K., Zihl,J., & Steiger,A. (2008) Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, **33**, 1124-1131.
- Sejnowski,T.J. & Destexhe,A. (2000) Why do we sleep? *Brain Research*, **886**, 208-223.
- Shechter,A., Varin,F., & Boivin,D. (2010) Circadian Variation of Sleep During the Follicular and Luteal Phases of the Menstrual Cycle. *Sleep*, **33**, 647-656.
- Sherwin,B.B. (1997) Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology*, **48**, 21-26.
- Sherwin,B.B. (2003) Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev*, **24**, 133-151.
- Sheth,B.R., Janvelyan,D., & Khan,M. (2008) Practice makes imperfect: restorative effects of sleep on motor learning. *PLoS One*, **3**, e3190.
- Shi,J. & Simpkins,J.W. (1997) 17 beta-Estradiol modulation of glucose transporter 1 expression in blood-brain barrier. *Am.J.Physiol.*, **272**, E1016-E1022.
- Shibui,K., Uchiyama,M., Okawa,M., Kudo,Y., Kim,K., Liu,X., Kamei,Y., Hayakawa,T., Akamatsu,T., Ohta,K., & Ishibashi,K. (2000) Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biological psychiatry*, **48**, 1062-1068.
- Shinomyia,S., Nagata,K., Takahasi,K., & Masumura,T. (1999) Development of sleep spindles in young children and adolescents. *Clin.EEG Neurosci.*, **30**, 39-43.

- Simpkins, J.W. & Dykens, J.A. (2008) Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection. *Brain Research Brain Research Review*, **57**, 421-430.
- Smith, C. & MacNeill, C. (1994) Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *Journal of Sleep Research*, **3**, 206-213.
- Smith, C.C., Vedder, L.C., & McMahon, L.L. (2009) Estradiol and the relationship between dendritic spines, NR2B containing NMDA receptors, and the magnitude of long-term potentiation at hippocampal CA3-CA1 synapses. *Psychoneuroendocrinology*, **34**, 130-142.
- Song, S., Howard, J.J.H., & Howard, D.V. (2007) Sleep does not benefit probabilistic motor sequence learning. *Journal of Neuroscience*, **27**, 12475-12483.
- Stauber, M. & Weyerstahl, T. (2005) Gynäkologische Endokrinologie. Gynäkologie und Geburtshilfe, pp. 78-133. MLP und Georg Thieme Verlag KG.
- Steriade, M. (1999) Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends in Neurosciences*, **22**, 337-345.
- Stickgold, R. (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, **437**, 1272-1278.
- Stickgold, R. & Walker, M.P. (2005) Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends in Neurosciences*, **28**, 408-415.
- Stickgold, R. & Walker, M.P. (2007) Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep medicine*, **8**, 331-343.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., & Hobson, J.A. (2000) Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *Journal of Cogn. Neurosci.*, **12**, 246-254.
- Takahashi, M. (2003) The role of prescribed napping in sleep medicine. *sleep medicine reviews*, **7**, 227-235.
- Takahashi, M. & Arito, H. (2000) Maintenance of alertness and performance by a brief nap after lunch under prior sleep deficit. *Sleep*, **23**, 813-819.
- Tanapat, P., Hastings, N.B., & Gould, E. (2005) Ovarian steroids influence cell proliferation in the dentate gyrus of the adult female rat in a dose- and time-dependent manner. *The Journal of comparative neurology*, **481**, 252-265.
- Tanguay, P.E., Ornitz, E.M., Kaplan, A., & Bozzo, E.S. (1975) Evolution of sleep spindles in childhood. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **38**, 175-180.
- Terlinden, R., Uragg, H., Göhler, K., & Kneip, C. (2006) Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0.03 mg) and elimination and clearance of single dose of radiolabeled chlormadinone acetate. *Contraception*, **74**, 239-244.

- Tononi,G. & Cirelli,C. (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med.Rev.*, **10**, 49-62.
- Tripp,E. (2012) *Reclams Lexikon der antiken Mythologie*, 8 edn, pp. 255-484. Stuttgart.
- Tucker,M.A. & Fishbein,W. (2009) The impact of sleep duration and subject intelligence on declarative and motor memory performance: how much is enough? *Journal of Sleep Research*, **18**, 304-312.
- Tucker,M.A., Hirota,Y., Wamsley,E.J., Lau,H., Chaklader,A., & Fischbein,W. (2006) A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol Learn Mem*, **86**, 241-247.
- Vyazovskiy,V.V., Cirelli,C., Pfister-Genskow,M., Faraguna,U., & Tononi,G. (2008) Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature Neuroscience*, **11**, 200-208.
- Walker,M.P., Brakefield,T., Hobson,J.A., & Stickgold,R. (2003a) Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, **425**, 616-620.
- Walker,M.P., Brakefield,T., Morgan,A., Hobson,J.A., & Stickgold,R. (2002) Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, **35**, 205-211.
- Walker,M.P., Brakefield,T., Seidman,J., Morgan,A., Hobson,J.A., & Stickgold,R. (2003b) Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn.Mem.*, **10**, 275-284.
- Walker,M.P. & Stickgold,R. (2006) Sleep, Memory and Plasticity. *Annu.Rev.Psychol.*, **57**, 139-166.
- Walker,M.P., Stickgold,R., Alsop,D., Gaab,N., & Schlaug,G. (2005) Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, **133**, 911-917.
- Wamsley,E.J., Tucker,M.A., Shinn,A.K., Ono,K.E., McKinley,S.K., Ely,A.V., Goff,D.C., Stickgold,R., & Manoach,D.S. (2012) Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: mechanisms of impaired memory consolidation? *Biological psychiatry*, **71**, 154-161.
- Wanger,U., Gais,S., Haider,H., Verleger,R., & Born,J. (2004) Sleep inspires insight. *Nature*, **427**, 352-355.
- Wauquier,A. & van Sweden,B. (1992) Aging of core and optional sleep. *Biological psychiatry*, **31**, 866-880.
- Weikel,J. (2005) *Untersuchung zum Einfluss von Ghrelin auf das Schlaf-EEG und die assoziierte nächtliche Hormonaktivität bei gesunden Probanden..*

- Weiss,E.M., Kemmler,G., Deisenhammer,E.A., Fleischhacker,W.W., & Delazer,M. (2003) Sex differences in cognitive functions. *Pers.Individ.Differ.*, **35**, 863-875.
- Werk,C.M., Harbour,V.L., & Chapman,C.A. (2005) Induction of long-term potentiation leads to increased reliability of evoked neocortical spindles in vivo. *Neuroscience*, **131**, 793-800.
- Wharton,W., Hirshman,E., Merritt,P., Doyle,L., Paris,S., & Gleason,C. (2008) Oral contraceptives and androgenicity: influences on visuospatial task performance in younger individuals. *Experimental and clinical psychopharmacology*, **16**, 156-164.
- Wilhelm,I., Diekelmann,S., Molzow,I., Ayoub,A., Mölle,M., & Born,J. (2011) Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *Journal of Neuroscience*, **31**, 1563-1569.
- Wixted,J.T. (2004) The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu.Rev.Psychol.*, **55**, 235-269.
- Zygierewicz,J., Blinowska,K.J., Durka,P.J., Szelenberger,W., Niemcewicz,S., & Androsiuk,W. (1999) High resolution study of sleep spindles. *Clinical Neurophysiology*, **110**, 2136-2147.

TNS Emnid, Bielefeld, im Auftrag der BZgA Köln,  
 URL: [http://www.forschung.sexualaufklaerung.de/fileadmin/fileadmin-forschung/pdf/Hintergrundpapier\\_Verhuetung.pdf](http://www.forschung.sexualaufklaerung.de/fileadmin/fileadmin-forschung/pdf/Hintergrundpapier_Verhuetung.pdf) (Stand: 2012)

Bayer Vital GmbH, Communications, Leverkusen  
 URL: <http://www.pille.com/scripts/pages/de/ueberdiepill/geschichte-der-pill/index.php> (Stand: 2012)

[www.proverhuetung.de/](http://www.proverhuetung.de/) MediaDomain Verlags GmbH  
 Landsberger Str. 439, 81241 München  
 URL: <http://www.proverhuetung.de/content/view/23/78/> (Stand 2012)

Kinderwunschzentrum Ulm, Dr. med. F.Gagsteiger  
 URL: <http://www.kidz-ulm.de/GnRH.13254.0.html> (Stand 2012)

Endokrinologikum: Prof. Dr. med. Heinrich M. Schulte, Dr. med. Bernard Frieling und Dr. med. Michael Späth,  
 MediVision Betriebsgesellschaft mbH Haferweg 40, 22769 Hamburg  
 URL: [http://www.endokrinologikum.com/index.php?cccpage=ae\\_diagnostik\\_anabasis\\_hormone\\_detail&set\\_z\\_anabasis\\_hormone=50](http://www.endokrinologikum.com/index.php?cccpage=ae_diagnostik_anabasis_hormone_detail&set_z_anabasis_hormone=50) (Stand 2012)

## H. Anhang

### Zahlenkombinationen vom SFTT

1. Kombination	2. Kombination	3. Kombination	4. Kombination
41324	14231	32413	23142

## Danksagung

Als Erstes möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. mult. Florian Holsboer für die Arbeitsmöglichkeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Axel Steiger, der mir die Verwirklichung dieses Projekts ermöglichte, immer für Fragen erreichbar war und mir tatkräftig zur Seite stand.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meiner Betreuerin Dr. med. Lisa Genzel, die die Idee für diese Studie hatte, deren schnelle und reibungslose Durchführung ermöglichte und mir immer geholfen hat und zur Seite stand, wo es nur möglich war. Auch wenn es unzählige E-mails pro Tag waren, bekam ich trotzdem immer eine Antwort. Ohne ihren Beistand, ihre Hilfe und ihre Ideen hätte die Umsetzung dieses Projekts sehr viel länger gedauert.

Danke auch an Dr. Martin Dresler und Boris Konrad, die auf Fragen immer eine Antwort wussten, das Blut wegbrachten, wenn es mir nicht möglich war und bereitwillig Computernachhilfe und -tipps gaben.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Freundin und Kommilitonin Alina Potyka. Dank guter Zusammenarbeit und ständigem anregendem Ideen- und Wissensaustausch machte es Spaß die Studie durchzuführen und half mir sehr dabei, meine Gedanken auf das Papier zu bringen.

Ein Dankeschön geht auch an die Probandinnen, die stets pünktlich und zuverlässig erschienen und ein angenehmes und erfolgreiches Arbeiten ermöglichten.

Dank gilt auch Gabriele Kohl, Christine Zitzmann, Birte Balzer, dem gesamten Schlaflabor team und dem Rest der AG Steiger für ihre zuverlässige Unterstützung und Hilfe.

## **Eidesstattliche Versicherung**

**Bäurle, Anna**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Effekte oraler Kontrazeptiva auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung während eines Nachmittagsschlafs**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 14.04.2014