

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

Thema

Wirkung von Nachmittagsschlaf auf die prozedurale
Gedächtniskonsolidierung gesunder Probandinnen zu
unterschiedlichen Zeitpunkten des Menstruationszyklus

Dissertation

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

vorgelegt von

Teresa Kiefer

aus

Tübingen

2013

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Steiger

Mitberichterstatter:
Prof. Dr. med. S. Noachtar
Prof. M. Merrow, Ph. D.
Prof. Dr. med. C. J. Thaler

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2013

INHALTSVERZEICHNIS.....	3
Übersicht über die verwendeten Abkürzungen	5
A. EINLEITUNG	6
1. Schlaf	7
1.1. Schlafstadien und Schlafprofil eines Gesunden	7
1.2. Schlafelektroenzephalogramm	9
1.3. Der Kurzschlaf - Nap	9
1.4. Neuronale Grundlagen des Schlafes	11
2. Gedächtnis.....	13
2.1. Gedächtniseinteilung beim Menschen	13
2.2. Gedächtnsstufen beim Menschen.....	15
2.3. Neuronale Grundlagen	16
3. Hormone und Zyklus der Frau.....	17
3.1. Menstruationszyklus.....	17
4. Schlaf und Gedächtnis	19
4.1. Schlafspindeln und Gedächtnis	20
4.2. Schlaf und prozedurales Gedächtnis	22
4.3. Schlaf und visuelles Gedächtnis.....	24
4.4. Nap und Gedächtnis	25
5. Sexualhormone und Schlaf und Gedächtnis.....	26
5.1. Schlaf und Geschlechtsunterschiede	27
5.2. Hormone der Frau und Schlaf	28
5.3. Geschlechtsunterschiede und Gedächtnis	29
5.4. Sexualhormone der Frau und Gedächtnis	31
B. ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	34
C. MATERIAL UND METHODEN.....	36
1. Versuchspersonen.....	36
2. Studiendesign.....	37
2.1. Studienablauf.....	38
3. Schlafableitung	39
4. Verwendete Tests.....	40
4.1. Finger-Tapping-Test.....	40
4.2. Objektlokalisierungstest	42
4.3. D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest.....	43
4.4. Stanford Sleeping Scale	43

4.5. 2D:4D Quotient	44
5. Hormonbestimmung	44
6. Datenauswertung.....	44
6.1. Visuelle Auswertung der EEG Daten.....	44
6.2. Quantitative EEG Auswertung.....	46
6.3. Finger-Tapping-Test.....	47
6.4. Objektlokalisierungstest	48
6.5. D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest	48
6.6. 2D:4D-Quotient.....	48
7. Statistik.....	49
7. 1. Statistische Auswertung von Schlafdaten	49
7.2. Statistische Auswertung von Testergebnissen	49
D. ERGEBNISSE	51
1. Schlafauswertung	51
1.1. Strukturparameter	52
1.2. Spektralanalyse.....	52
1.3. Spindelanalyse.....	52
1.4. Korrelationen.....	53
2. Testauswertung.....	53
2.1. D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und SSS	53
2.2. Objektlokalisierungstest	54
2.3. Finger-Tapping-Test.....	56
2.4. Hormone	58
2.5. 2D:4D- Quotient.....	58
2.6. Korrelationen.....	58
E. DISKUSSION.....	59
1. Diskussion der Schlafergebnisse	59
2. Diskussion der Tests.....	60
3. Diskussion Schlafen und prozedurales Lernen	62
4. Diskussion Hormone und motorisches Lernen	65
5. Diskussion Hormone und Schlafparameter.....	68
F. ZUSAMMENFASSUNG	70
G. LITERATURVERZEICHNIS	73
H. ANHANG	83
I. DANKSAGUNG	84
J. LEBENSLAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Übersicht über die verwendeten Abkürzungen

Nap: kurzer Nachmittagschlaf

EEG: Elektroenzephalogramm

EKG: Elektrokardiogramm

EMG: Elektromyogramm

EOG: Elektrookulogramm

Tab: Tabelle

Abb: Abbildung

StabW: Standardabweichung

Nap-L: Nachmittagsschlafbedingung mit Lernen

Nap-K: Nachmittagschlafbedingung zur Kontrolle

REM: Rapid eye movement (Schnelle Augenbewegung)

Non-REM-Schlaf: NREM-Schlaf

SWS: Tiefschlaf (Slow wave sleep)

SWA: Langsamwellige Aktivität (Slow wave activity)

A. Einleitung

Der Mensch verbringt ein Drittel seines Lebens mit Schlafen, in einem Zustand, in dem sein Bewusstsein gegenüber sich selbst und der Umwelt eingeschränkt ist, Puls, Blutdruck und Atemfrequenz sinken und sich die Hirnaktivität verändert (Walker, 2008a). Der Schlaf ist ein essentieller Bestandteil unseres Lebens, doch trotz mehr als einem Jahrhundert Forschung (Foster, 1901) sind fundamentale Fragen über seine physiologische Funktion noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

„Warum schlafen wir?“ Zweifelsohne ist Schlaf lebensnotwendig. Schlafentzug hat einen negativen Einfluss auf metabolische Parameter, unter anderem die Insulinsensitivität, und erhöht das Risiko für Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus (Walker, 2008a, Spiegel et al., 1999). Die Zeitspanne, in der ein Mensch ohne Schlaf überleben kann, ist ethisch schwer zu ermitteln, aber sehr begrenzt. Der Weltrekord im Wachbleiben, den der 17-jährige amerikanische Schüler Randy Gardner im Jahre 1965 aufstellte, liegt bei elf Tagen (<http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=how-long-can-humans-stay> 25.05.2002). Patienten mit einer seltenen, autosomal dominant vererbaren Prionenkrankheit, der letalen familiären Insomnie, sterben innerhalb von Monaten bis Jahren nach Einsetzen der Schlaflosigkeit. Vor dem Tod treten allerdings schon früh kognitive Defizite auf: Aufmerksamkeit, Vigilanz sowie das Gedächtnis werden progressiv gestört (Montagna et al., 2003, Friedrich et al., 2008).

Schlafen wir um zu lernen? Dass Schlaf und Gedächtnis eng verwoben sind, hat der deutsche Psychologe Hermann Ebbinghaus (1850-1909) als einer der ersten nachgewiesen, ohne Kernspintomografie und Elektroenzephalografie. Sinnlos zusammengefügte Buchstaben und Silben konnte er sich nach einem Schlaf besser merken. Auch neuere Studien bestätigen den positiven Einfluss von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung (Diekelmann und Born, 2010, Stickgold und Walker, 2007). Diese wiederum zeigt eine Interaktion mit körpereigenen Faktoren: den Geschlechtshormonen. Früher war man der Ansicht, dass der Einfluss dieser Geschlechtshormone so subtil ist, dass man neuroanatomische und funktionelle Unterschiede nicht erkennen würde. Dahingegen zeigen neuere Studien eine Interaktion zwischen diesen Hormonen und der Verfestigung von neu gelernten Gedächtnisinhalten (Weiss et al., 2005). In dieser Arbeit soll die Wirkung von Nachmittagschlaf auf neu erworbene Gedächtnisinhalte zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Menstruation mit unterschiedlich hohen Blutspiegeln der Sexualhormone untersucht werden.

1. Schlaf

Schlaf ist ein Zustand äußerer Ruhe, der mit Bewusstseinsverlust einhergeht und als adaptiver Prozess im Rahmen des Energiehaushaltes wirkt. Er fördert zudem verschiedene Gedächtnisstufen. Über den Zweck des Schlafes wird weiterhin diskutiert, sicher ist jedoch, dass er hilft, die täglichen Anforderungen zu bewältigen (Walker, 2008a).

1.1. Schlafstadien und Schlafprofil eines Gesunden

Das menschliche Gehirn verbleibt nicht ununterbrochen in einem physiologischen Status, sondern zirkuliert durch verschiedene neuronale und biologische Phasen, wie zum Beispiel die offensichtlichen Stadien Wachsein und Schlaf. Der Schlaf selbst ist auch kein einheitlicher Prozess, sondern wird vielmehr in zwei große Stadien eingeteilt, in den REM-Schlaf (Rapid eye movement, schnelle Augenbewegungen) und den Non-REM-Schlaf (non rapid eye movement). Die Schlafstadien tragen ihren Namen nach ihren markantesten Kennzeichen. Der REM-Schlaf ist durch schnelle Augenbewegungen und eine globale Lähmung der Skelettmuskulatur charakterisiert (Peigneux et al., 2001), der Non-REM-Schlaf neben unterschiedlichen Schlaftiefen unter anderem durch das Fehlen dieser Augenbewegungen und der Lähmung. Nach Rechtschaffen und Kales (1968) wird der Non-REM-Schlaf weiterhin in vier Stadien eingeteilt.

Stadium 1 stellt den Übergang zwischen Wachsein und Schlafen dar und ist durch ein gemischtfrequentes EEG mit einer Aktivität im Bereich von 2 - 7 Hz und niedrigen Amplituden bestimmt. Das Stadium 2 wird vor allem durch Schlafspindeln und K-Komplexe charakterisiert. Die Stadien 3 und 4 stellen den Tiefschlaf dar und sind durch hohe Amplituden und eine niedrige Frequenz geprägt. Genaue Einteilungen und Definitionen der Schlafstadien befinden sich im Methodenteil der Arbeit.

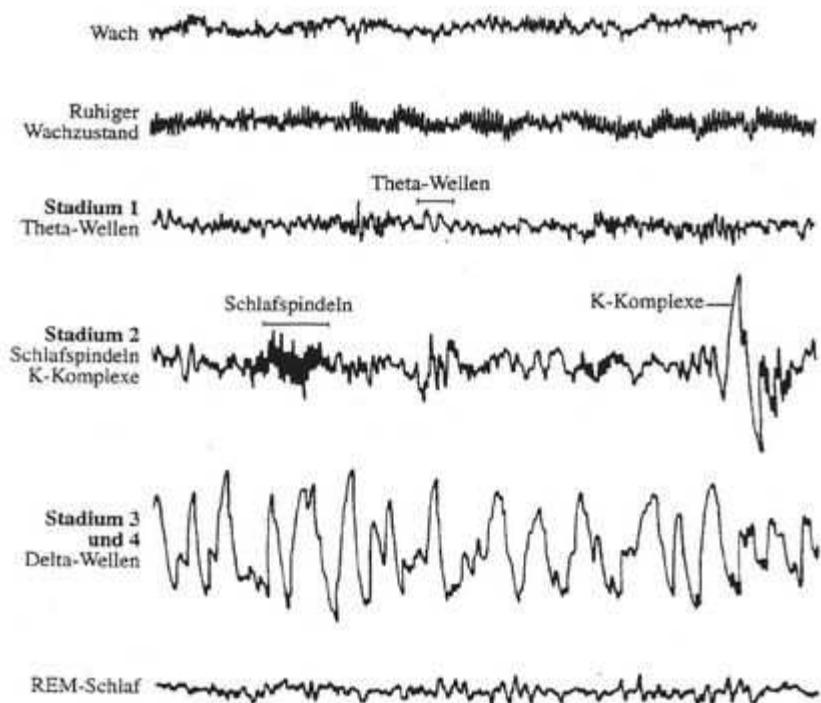


Abb. 1: Die Abbildung zeigt Beispiele für Ausschläge der EEG-Muster einzelner Schlafstadien. Modifiziert nach Rechtschaffen und Kales (1968)

Non-REM-Schlaf und REM-Schlaf alternieren in 90 bis 100 Minuten Abständen durch die Nacht, beginnend mit Stadium NREM1 bis NREM4 und dem darauf folgendem REM-Schlaf (Manber und Armitage, 1999, Peigneux et al., 2001). Stadium 1 und 2 sind ein leichter Schlaf, Stadium 3 und 4 bezeichnen den tieferen Schlaf. Die American Academy of Sleep Medicine führte vor kurzem eine veränderte Einteilung der Schlafstadien ein. Dabei werden Stadium NREM 3 und NREM 4 als Tiefschlafstadium N3 zusammengefasst. N1 ist in etwa analog zu Stadium NREM 1 sowie N2 zu Stadium NREM 2 (Danker-Hopfe et al., 2009, Iber et al., 2007). Um die Daten dieser Arbeit mit einer Vorgängerstudie vergleichen zu können, wurde die ältere Einteilung mit den Stadien NREM 1 - 4 verwendet.

Ein gesunder Mensch durchläuft diese Zyklen mehrmals pro Nacht. In der ersten Nachthälfte dominiert der Tiefschlaf, der bis zu 80 % der Zeit in Anspruch nimmt. In der zweiten Nachthälfte hingegen nimmt der REM-Schlaf zu und wechselt sich vor allem mit Stadium 2 ab (Peigneux et al., 2001, Stickgold und Walker, 2007, Stickgold, 2005).

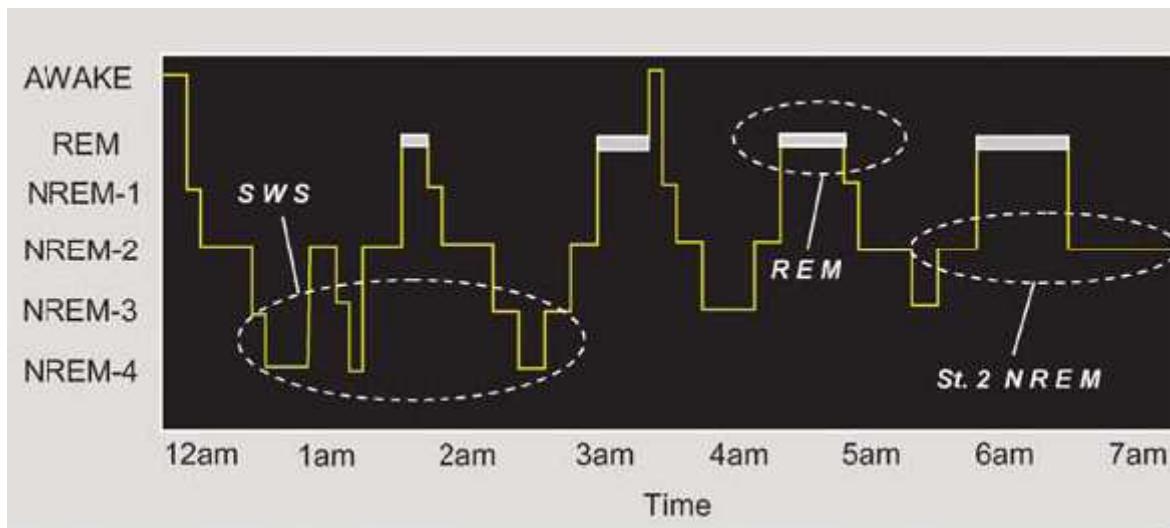


Abb. 2.: Typische Schlafarchitektur der Nacht mit unterschiedlichen Anteilen der Schlafstadien. In der ersten Nachhälfte überwiegt der Tiefschlaf, in der zweiten der REM-Schlaf (Walker und Stickgold, 2006).

1.2. Schlafelektroenzephalogramm

Die Architektur des Schlafes wird durch das Elektroenzephalogramm, abgekürzt EEG, dargestellt. Hierbei werden summierte elektrische Aktivitätsmuster des Gehirns durch Aufzeichnung der Spannungsschwankungen der Kopfoberfläche gemessen. Grundlage des EEG's ist die Ableitung elektrischer Feldlinien im Extrazellularraum, die sich aufgrund synaptischer Aktivitäten ergeben. Die polysomnografische Aufzeichnung unterscheidet sich von einem reinen EEG durch den Zusatz von einem Elektrookulogramm (EOG) und einem Elektromyogramm (EMG) am Kinn (Rechtschaffen, 1973).

1.3. Der Kurzschlaf - Nap

Ein Kurzschlaf, ins Englische übersetzt Nap, ist ein weit verbreitetes interkulturelles Phänomen, welcher über die gesamte Lebensspanne, von der Kindheit bis ins hohe Alter, praktiziert werden kann. Er weist eine Länge zwischen 3 Minuten und 3 Stunden auf und findet meist am Nachmittag statt. Aufgrund unterschiedlicher Vorteile bedienen sich die Menschen schon seit längerer Zeit dieser Erholung. Seit neuestem richten sogar fernöstliche und US-amerikanische Unternehmen Ruheräumlichkeiten für so genannte „Powernappings“ ein: ein kurzer Schlaf in der Mittagspause, um während der Arbeit vom Stress abzuschalten und danach wieder leistungsfähiger zu sein (http://www.focus.de/finanzen/karriere/berufsleben/worklife/power-napping_aid_125352.html 26.2.07). Erwiesenermaßen gibt es viele gute Gründe für einen Nachmittagsschlaf. Er wirkt einerseits als Ausgleich negativer Erscheinungen wie

Schlafmangel, Vorbereitung auf Schlafmangel, Schichtarbeit (Milner und Cote, 2009, Ficca et al., 2010) oder Folge von Schlafstörungen (Dhand und Sohal, 2006) und hat andererseits positive Auswirkungen wie die Verbesserung der Konzentration und der Stimmung (Takahashi und Arito, 2000, Gillberg et al., 1996), Begünstigung der Wachheit (Dhand und Sohal, 2006) sowie Verbesserung der Leistungs- und Reaktionszeit (Mednick et al., 2002).

Es stellt sich die Frage, wie kurz der Nap sein sollte, um am effektivsten zu regenerieren, aber auch wie lange er sein darf, ohne dass es danach zu erhöhter Ermüdung und Trägheit kommt (Milner und Cote, 2009). Hierzu gibt es verschiedene Meinungen. Der Powernap dauert in der Regel 10 bis 20 Minuten und ist ideal für den Arbeitsplatz. Junge gesunde Probanden sollten zwischen 10 und 30 Minuten schlafen (Milner und Cote, 2009), um danach wieder voll leistungsfähig zu sein. Um bei bestimmten Tests ein höheres Leistungslevel zu erreichen ist ein Nap zwischen 30 und 60 Minuten vorteilhaft, was unter anderem daran liegen könnte, dass längere Naps auch REM-Schlafphasen enthalten können (Maquet et al., 2002, Mednick et al., 2003), die in manchen Studien dem prozeduralen Lernen zugeschrieben werden (Siehe Punkt 4.2). Auch der vermehrte Anteil an Tiefschlaf in längeren Naps scheint für bestimmte visuelle Tests für die Leistungsverbesserung ausschlaggebend zu sein (Mednick et al., 2002). Argumente für einen kürzeren Nap wären eine erhöhte Tagesmattigkeit bei längerem Schlafen und damit einhergehende erniedrigte Produktivität (Dhand und Sohal, 2006, Milner und Cote, 2009).

Wie die Dauer, ist auch der Zeitpunkt für den Nap von wichtiger Bedeutung. Durch einen Nap kann das Nachmittagstief umgangen werden, dies ist sogar besser als mit Koffeingenuss möglich (Horne, 2000). Lavie und Weler (1989) fanden heraus, dass Schlafeffizienz besser, Schlaflatenz kürzer und die Menge von Tiefschlaf größer in einem späteren Nachmittagsschlaf (circa 15 Uhr) waren, als bei einem Kurzschlaf am Abend (19 Uhr). Zudem wurde gezeigt, dass ein Nachmittagsschlaf zur falschen Zeit die Müdigkeit sogar verstärken kann (Milner und Cote, 2009).

Möglicherweise hat der Nap jedoch auch eine negative Seite: Eine Studie aus Jerusalem wies eine um das Zweifache erhöhte Mortalität bei über 70-jährigen regelmäßigen Nachmittagsschläfern nach. Die Ursache sei unklar, könne aber durch die hämodynamische Umstellung beim Übergang der Zustände Wach zu Schlaf verursacht werden, welche die Inzidenz von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen erhöhen könnte (Bursztyn und Stessman, 2005). Eine Erhöhung der Mortalität fand sich auch beim nächtlichen Schlafen länger als 10 Stunden für Männer und länger als acht Stunden für Frauen in Taiwan. Im Gegensatz zur oben genannten Studie aus Jerusalem zeigte sich die Erhöhung der Mortalität

jedoch nicht beim Nachmittagsschlaf (Lan et al., 2007). Wie oft in der Medizin könnte die Dauer und Dosis von entscheidender Relevanz sein. Während in Jerusalem der Nachmittagsschlaf eine halbe Stunde dauert, ist der chinesische Nap von längerer Dauer (meist mehr als eine Stunde). Für den Körper scheint das Erwachen aus einem längeren Nap weniger stressvoll zu sein, da weniger hämodynamische Schwankungen beim Wiederaufwachen entstehen. Zudem bleibt zu erwähnen, dass das Schlafapnoesyndrom bei der Jerusalemer Studie nicht ausgeschlossen wurde. (Schlafapnoen sind Atemstillstände, die zu erhöhter Tagesmüdigkeit bis zu Einschlafattacken führen und häufig undiagnostiziert bleiben.) Dies könnte als ein möglicher Störfaktor die erhöhte Mortalität erklären, denn Schlafapnoen sind ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Butt et al., 2010). Abschließend ist eine sechsjährige griechische prospektive Kohortenstudie zu nennen, welche bei Männern zwischen 20 und 86 Jahren ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, die mindestens dreimal in der Woche einen Nachmittagsschlaf hielten, ein um 37 % erniedrigtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko nachwies, im Vergleich zu Männern, die keinen Nachmittagsschlaf hielten (Naska et al., 2007).

1.4. Neuronale Grundlagen des Schlafes

Eine wichtige Rolle für die Kontrolle der Schlaf-Wachstadien wird dem Hirnstamm zugeschrieben. So bewirkt eine elektrische Aktivierung der Formatio reticularis im oberen Hirnstammbereich eine Weckreaktion. Durch aufsteigende, aktivierende Impulse, die so genannten ARAS (aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem), wird das notwendige Aktivitätsmuster aufgebracht, um das Gehirn im Wachzustand zu halten.

Die Axone der Hirnstammneuronen innervieren, nachdem sie mit den Thalamusneuronen synaptisch verschaltet wurden, weite Bereiche des Kortex mit einer hohen Aktivität. Daraus resultieren der Wachzustand und ein EEG mit niedriger Amplitude.

Während der verschiedenen Phasen der Schläfrigkeit nimmt die Aktivität der Hirnstammneurone ab. Als Folge entfällt der depolarisierende Einfluss auf die Thalamusneuronen, die daraufhin hyperpolarisieren. Sie beginnen nun langsam-rhythmische Salven von Aktionspotentialen zu generieren (Oszillationen). Diese langsam-synchronen Oszillationen (Schwingungen) verhindern zudem die Übertragung afferenter Sinnessignale und die sensorische Antwortbereitschaft des Gehirns ist reduziert. Im EEG entstehen durch die langsam-synchronisierte synaptische Aktivität im Kortex niederfrequente Wellen mit hoher Amplitude (Pape, 2005).

Unterschiedliche EEG-Muster entstehen durch verschiedene Typen von Thalamusneuronen und den zeitlich synchronisierenden Einfluss des thalamokortikalen Netzwerkes. Tiefschlaf ist durch hohe Amplituden, synchrone EEG-Wellen, hippocampale „Sharp-waves“ (scharfe Wellen) sowie niedrigen Acetylcholinspiegel charakterisiert. REM-Schlaf dagegen durch einen „Saw-toothed“ (Sägezahn) Theta Rhythmus im EEG und erhöhte kognitive Aktivität (Tucker et al., 2006).

Über dieselben Thalamusneuronen werden die meisten Teile der sensorischen Signale von den Orten der Reizaufnahme in die Peripherie wie zum Beispiel die Retina oder Cochlea geschaltet. Der Thalamus verwaltet somit sensorische Informationen in Abhängigkeit von Wachheit und Schlaf.

Es besteht eine komplexe neurochemische Regulation des Schlafes. Die verschiedenen Schlafstadien und Wachheit werden durch eine Reihe von Neuromodulatoren und Neurotransmittersystemen, Hormonen und synthetischen Stoffen reguliert (Steiger, 2007). Eine wichtige Rolle hierbei spielen unter anderem Acetylcholin, Noradrenalin und Serotonin. Während des Wachseins sind die cholinergen und die aminergen Systeme gleichermaßen aktiv. Im Schlaf werden zwei Zustände unterschieden: im NREM-Schlaf sind die cholinergen und die aminergen Systeme inaktiv, im REM-Schlaf dagegen sind die aminergen Transmittersysteme gehemmt und Acetylcholin steigt bis an das Niveau des Wachsein an (Hobson, 1992). Endokrinologisch sind vor allem die Wirkung der Neuropeptide und der Steroide auf den Schlaf beschrieben. Unter den Neuropeptiden sind insbesondere das Releasing Hormone GHRH (Growth hormone releasing hormone / Wachstumshormon freisetzendes Hormon oder Somatotropin) und CRH (Corticotropin Releasing Hormone/ Corticotropin frei-setzendes Hormon oder Corticoliberin) gut untersucht. GHRH stimuliert bei Männern den Non-REM-Schlaf (Kerkhofs et al., 1993, Holsboer et. al, 1992), das CRH hingegen verbessert den REM-Schlaf. Weiterhin sind für Somatostatin schlafbeeinträchtigende Einflüsse beschrieben, für Ghrelin, Galanin und Neuropeptid Y hingegen schlaffördernde Wirkungen. Es gibt Hinweise, dass die komplette somatotrope Achse der Hypophysenhormone Einfluss auf den Schlaf nimmt.

Auch die Hormonspiegel sind mit den Schlafstadien assoziiert: so ist der Kortisolspiegel während der ersten Nachhälfte, assoziiert mit Tiefschlaf niedrig, dagegen während der zweiten Nachhälfte, in der viel REM-Schlaf auftritt, höher.

Synthetische GABA_A-Rezeptor-Agonisten, wie zum Beispiel die Benzodiazepine, vermindern den SWS (Tiefschlaf) und SWA (Tiefschlafaktivität) reduzieren die Wachheit

und haben einen geringen reduzierenden Effekt auf den REM-Schlaf (Steiger, 2007, Steiger et al., 2011, Steiger, 2003b, Steiger et al., 1998, Steiger, 2003a).

Charakteristische oszillatorische Aktivitäten des Hippokampus im Tiefschlaf sind langsame Oszillationen, Spindeln und „Sharp wave–ripple“ (sägezahnförmige Wellen), für den REM-Schlaf PGO-Wellen (Ponto-Geniculo-Occipital-Wellen) und Theta-Aktivität. Spindeln sind Oszillationen im Bereich von 10 bis 15 Hz, die nicht nur im Tiefschlaf, sondern vor allem im Stadium NREM 2 zusammen mit den hippocampalen „Sharp wave–ripple“ auftreten (Diekelmann und Born, 2010, Stickgold, 2005).

2. Gedächtnis

Das Gedächtnis, oft als einheitlicher Begriff verwendet, besteht wie der Schlaf aus mehreren Bestandteilen (Walker, 2008a). Über Jahre erforscht bleibt bis heute unklar, wie viele Gedächtnissysteme es genau gibt (Stickgold und Walker, 2007). Schon 1990 wurde ein Konzept entwickelt, das bis heute im Gebrauch ist: Neu Gelerntes braucht Zeit um resistent gegenüber Störfaktoren zu werden. Und es braucht Zeit, um dieses mit bereits Gelernten im Langzeitgedächtnis zu verknüpfen.

2.1. Gedächtniseinteilung beim Menschen

Das Gedächtnis des Menschen teilt sich in verschiedene Klassifikationsschemata auf, zum Beispiel in zeitliche und qualitative Kategorien.

Drei zeitliche Stadien des Gedächtnisses werden unterschieden. Erstens: das sensorische Gedächtnis mit einer großen Speicherkapazität, die aber nur wenige Sekunden dauert, zweitens: das Kurzzeitgedächtnis mit einer geringen Kapazität und einer Speicherdauer von Sekunden bis Minuten und drittens das Langzeitgedächtnis. Dieses stellt ein dauerhaftes Speichersystem dar, in dem die Informationen von Stunden bis zu Jahren gespeichert werden können (Pape, 2005). Weit verbreitet ist der Begriff des Arbeitsgedächtnisses, ein Teil des Kurzzeitgedächtnisses, welches durch den Psychologen Alan Baddeley (1986) definiert wurde. Es dient als ein Online-Speichersystem für neue Informationen, auch wenn andere kognitive Vorgänge im Gehirn ablaufen, die die neuen Informationen beeinflussen könnten. Somit sind mehrere kognitive Vorgänge gleichzeitig möglich (Duff und Hampson, 2001). Das Arbeitsgedächtnis wird durch ein aus mehreren Untergruppen bestehendes Modell beschrieben. Anlass zur weiteren Einteilung war die Beobachtung, dass mehrere Aufgaben

unterschiedlicher Art, wie Rechnen und Vokabeln lernen, gleichzeitig bewältigt werden können (Baddeley, 2000).

Weiterhin wird das Gedächtnis in die zwei qualitativen Kategorien deklaratives sowie nicht-deklaratives Gedächtnis eingeteilt. Das deklarative Gedächtnis beinhaltet das Faktenlernen. Man weiß „etwas“. Prototypische Aufgaben des deklarativen Lernens sind zum Beispiel das Erlernen von Wortpaaren oder Bildern. Die Wiedergabe der Fakten erfolgt explizit, was bedeutet, dass der Lernende weiß, dass er gerade lernt. Das deklarative Gedächtnis unterteilt sich weiter in das semantische Gedächtnis und das episodische Gedächtnis. Das semantische Gedächtnis beschäftigt sich mit dem Wissen von Zeichen, Symbolen, Begriffen im Gegensatz zum episodischen Gedächtnis, welches Wissen von Ereignissen und persönlichen Erfahrungen speichert (Diekelmann et al., 2009, Rauchs et al., 2005). Beteiligte anatomische Strukturen des deklarativen Gedächtnisses sind in erster Linie der Hippokampus (Axmacher et al., 2008) und der Thalamus / mediale Temporallappen. Tests, welche das deklarative Lernen testen, sind unter anderem der Wortpaartest und der Objektlokalisierungstest (genaueres siehe Methodenteil). Der Wortpaartest beinhaltet das Lernen von 44 Wortpaaren in einer begrenzten Zeit, wobei bei der Abfrage das zweite Wort zum ersten richtig angegeben werden muss (Plihal und Born, 1997).

Im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis beinhaltet das nicht-deklarative eine heterogene Gruppe. Es unterteilt sich in mehrere Untergruppen, unter anderem implizites (es wird unbewusst gelernt) Gedächtnis, Konditionierung, Habituation, Priming-Prozesse und das prozedurale Gedächtnis.

Das prozedurale Gedächtnis, auch Verhaltensgedächtnis genannt, speichert Informationen über Fähigkeiten, bestimmte Dinge auszuführen oder zu assoziieren, wobei der Abruf oft unbewusst erfolgt. Man weiß, „wie“ es geht. Ein Beispiel hierfür ist das Fahrradfahren (Stickgold, 2005). Zum prozeduralen Gedächtnis gehören das motorische, das visuelle und das auditive Lernen. Es beinhaltet explizites und implizites Lernen (Diekelmann et al., 2009) und auch andere Gedächtnissysteme wie das Arbeitsgedächtnis oder das episodische Gedächtnis (Rauchs et al., 2005). Beteiligte Strukturen sind unter anderem das Striatum, der Neokortex und die Amygdala.

Eine Möglichkeit das prozedural-feinmotorische Lernen zu untersuchen ist der so genannte Finger-Tapping-Test, in welchem Zahlensequenzen so korrekt und schnell wie möglich nachgetippt werden müssen. Das Lernen erfolgt explizit. (siehe Methodenteil: verwendete Tests).

2.2. Gedächtnisstufen beim Menschen

Die Langzeitgedächtnisbildung entsteht nicht unmittelbar durch einen bestimmten Vorgang, sondern entwickelt sich in mehreren Stadien über eine bestimmte Zeitdauer: Es beginnt mit der Akquisition von Informationen, indem man sich mit etwas beschäftigt oder eine Handlung ausführt. Man erwirbt sich zuerst die Informationen. Daraufhin kann sich die Gedächtnisdarstellung mehrerer verschiedener Stadien unterziehen, wobei eines der bekanntesten die Gedächtniskonsolidierung ist. Unter diesem Begriff versteht man die Verfestigung und Stabilisierung von Informationen und die Immunität gegenüber Störfaktoren. Das Vergessen wird vermindert, und dieser Vorgang macht das Gedächtnis stabil. Die Gedächtniskonsolidierung setzt sich nach dem Lernen fort. Walker und Mitarbeiter (2005) teilen die Konsolidierung in Stabilisierung und Verstärkung ein, wobei die Stabilisierung im Wachen und die Verstärkung hauptsächlich im Schlaf stattfindet. Zwar ist die Phase der Stabilisierung nicht auf Schlaf angewiesen, wird allerdings durch Schlaf gestrafft (Korman et al., 2007). Nach der Konsolidierung kann es durch Wiederaufnahme von Gedächtnisinhalten zur Rekonsolidierung kommen. Das Gelernte wird erneut konsolidiert, und es kann zu einer erneuten Verfestigung oder aber auch zu einem Löschen des Gespeicherten kommen. Was durch die Rekonsolidierung passiert, hängt unter anderem davon ab, wie oft das Gelernte wiederholt und aufgerufen wird. Sowohl die Konsolidierung als auch die Rekonsolidierung finden ohne Absicht und Bewusstsein statt (Walker und Stickgold, 2006, Stickgold und Walker, 2007).

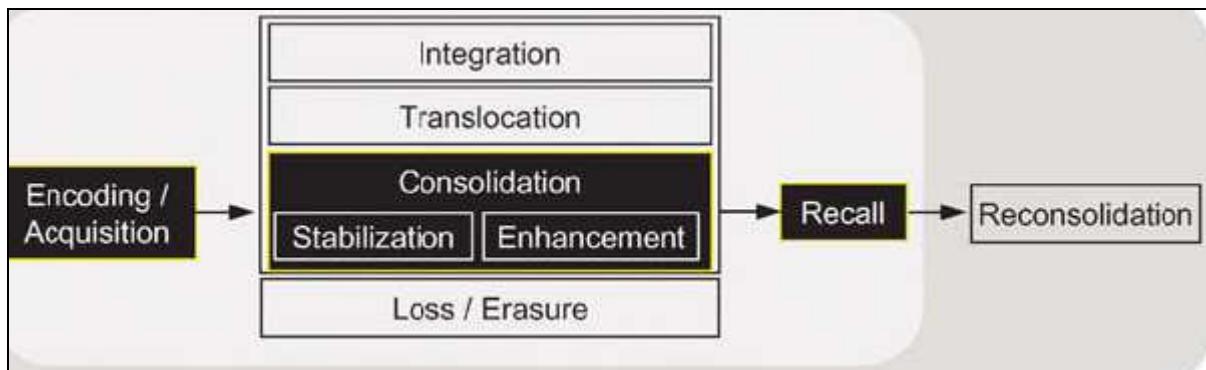


Abb. 3: Verschiedene Gedächtnisstufen: Es beginnt mit der Akquisition von neuen Inhalten, daraufhin folgt die Konsolidierung (Stabilisierung). Nach späterem Aufrufen (recall) der neuen Inhalte wird der neue Gedächtnisinhalt stabil. Rekonsolidierung beschreibt die erneute Konsolidierung (Walker und Stickgold, 2006).

Der Gedächtniskonsolidierung wird auch ein zeitabhängiges Verhalten nachgesagt. Nach dem Training bestimmter Lerntests (zum Beispiel des Finger-Tapping-Tests) gibt es ein zweites trainingsunabhängiges Fenster, in dem die Gedächtniskonsolidierung stattfindet. In diesem

Fenster kann Schlaf die Gedächtniskonsolidierung beschleunigen (Walker et al., 2003a, Korman et al., 2007).

Nun stellt sich die Frage nach dem funktionellen und anatomischen Ablauf des prozeduralen Lernens. Das prozedurale Lernen findet über mehrere Stadien statt, das schnelle und langsame Lernen, die Gedächtniskonsolidierung, sowie die Automatisierung und die Retention (Karni et al., 1998, Doyon, 2008). Die Gedächtniskonsolidierung beim motorisch prozedurellem Lernen ist als der unmittelbare Prozess definiert, der zwischen dem frühen und späten Lernen stattfindet. Beteiligte anatomische Strukturen sind das Striatum, das Zerebellum und die damit verbundenen Strukturen wie die kortikostriatalen und die kortikozerebellären Bahnen (Doyon, 2008, Doyon et al., 2003, Squire et al., 1993).

2.3. Neuronale Grundlagen

Auf neuronaler Ebene spielt die synaptische Plastizität zwischen den Neuronen eine entscheidende Rolle für Lern- und Gedächtnisvorgänge. Auf einen Stimulus antworten die Neuronen durch strukturelle und funktionelle Veränderungen. Zu dieser adaptiven Veränderung der synaptischen Übertragung gehören unter anderem die Modelle der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression.

Das Grundphänomen der Langzeitpotenzierung (LTP) stellt sich an verschiedenen Arealen des Gehirns ähnlich dar. Durch Aktivierung erfolgt die präsynaptische Freisetzung der Aminosäure Glutamat, welche an postsynaptischen ionotropen AMPA-Rezeptoren zuständige Ionenkanäle öffnet, so dass kleine monovalente Kationen passieren können. Durch den Nettoeinstrom von Natrium entsteht eine Depolarisation und dadurch elektrische postsynaptische Potentiale (EPSP). Zur Induktion der LTP ist ein weiterer Glutamatrezeptor von Bedeutung. Der Rezeptor ist normalerweise durch Magnesium blockiert, wird jedoch durch eine hinreichende Depolarisation geöffnet und ist nun auch für die hauptsächlich einströmenden Kalziumionen permeabel. Dieser wichtige intrazelluläre Anstieg der Calciumkonzentration löst zum Beispiel das Calcium-Bindungsprotein Calmodulin aus, wodurch die dazugehörige Kalzium-Calmodulin-Kinase (CaM-Kinase) aktiviert wird. Diese Kinasen erhöhen die Sensitivierung mit Folge einer Potenzierung für den Transmitter Glutamat, indem sie AMPA-Rezeptorkanäle phosphorylieren. Zudem kann die postsynaptische Zelle Botenstoffe aussenden, die nach Diffusion in den synaptischen Spalt in der Präsynapse eine vermehrte Transmitterfreisetzung induzieren können.

Die Langzeitpotenzierung wird durch Mechanismen der Genexpression aufrechterhalten. Durch die Calciumionen werden über das Adenylatcyclase/cAMP System zuerst die cAMP-

abhängige Kinase und durch diese die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAP-Kinase) aktiviert, deren Aktivität mit zellulären Wachstumsvorgängen assoziiert ist. Beide Kinasen können Prozesse der Genexpression im Zellkern beeinflussen und eine Kaskade induzieren, mit der das Verhältnis von Rezeptorabbau und -integration verändert werden kann und auch ruhende Synapsen aktiviert werden können. Es gibt auch Hinweise, dass neue Synapsen gebildet werden. Die Folge dieses Prozesses ist die anhaltende Verstärkung der synaptischen Übertragung an definierten Synapsen im Sinne der Konsolidierung eines zellulären Lernvorgangs (Pape, 2005).

3. Hormone und Zyklus der Frau

Männer und Frauen unterscheiden sich nicht nur durch chromosomal und anatomische Merkmale, sondern auch durch endokrinologische Merkmale. Demgemäß ist das männliche Geschlecht unter anderem durch entsprechend hohe Spiegel an Testosteron gekennzeichnet, das weibliche Geschlecht durch entsprechend hohe Spiegel an Progesteron und Östrogen. Diese beiden Hormone alternieren physiologischerweise während des Menstruationszyklus (Weiss et al., 2003).

3.1. Menstruationszyklus

Der Menstruationszyklus ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels von hypothalamischen, hypophysären und ovariellen Hormonen mit dem biologischen Ziel, eine reife Eizelle zur Befruchtung herzustellen und das Endometrium auf die Einnistung der Eizelle vorzubereiten. Definitionsgemäß beginnt der Zyklus mit dem ersten Tag der Blutung und dauert etwa 28 Tage (Farage et al., 2008). Das Zyklusgeschehen kann entweder auf die Funktion der Ovarien oder auf die Veränderung des Endometriums bezogen werden. In dieser Arbeit sollen die einzelnen Abschnitte, wie normalerweise üblich, auf die Ovarialfunktion bezogen werden. Es werden demzufolge vier Abschnitte unterschieden:

- Menstruationsphase (frühe Follikelphase)
- (späte) Follikelphase (Proliferationsphase nach Endometriumeinteilung)
- Ovulationsphase
- Lutealphase (Sekretionsphase), weiter in midluteal und spätlateal aufteilbar (Baker und Driver, 2007)

Die Follikelphase beginnt am Tag eins des Zyklus (Tag 1 = erster Tag der Menstruationsblutung) und endet am Tag 14 (Maki et al., 2002, Farage et al., 2008). In dieser

Phase reifen in den Ovarien zahlreiche Follikel heran, bis ein reifer Follikel, der so genannte Graaf-Follikel, übrig bleibt. Dieser Follikel und das daraus entstehende Corpus luteum sind endokrinologisch hochaktive Organe welche das Follikelhormon Östradiol produzieren. Zu Beginn der Follikelphase ist der Hormonspiegel des Östradiols im Blut niedrig. Die Werte liegen zwischen 30 – 50 pg / ml. Mit dem Follikelwachstum steigt es an, um kurz vor der Ovulation sein Maximum von 250 – 500 pg / ml zu erreichen. Anschließend, zum Zeitpunkt der Ovulation, welche durch einen LH-Peak (höchste Konzentration des Luteinisierenden Hormons) gekennzeichnet ist, fällt der Spiegel des Estradiols wieder ab. Während der Ovulation kommt es zudem zum Anstieg eines weiteren Hormons, dem Progesteron (Hinney, 2007).

Während der Menstruationsphase sowie fast in der gesamten frühen Follikelphase liegt der Spiegel von Progesteron unter 0,2 ng / ml. In der Menstruation wird das verdichtete Endometrium abgestoßen, was sich als Menstruationsblutung äußert (Farage et al., 2008). Nach der Freisetzung einer Eizelle, der Ovulationsphase, verändert der Graaf-Follikel seine Struktur und Funktion, um zum Corpus luteum, dem Gelbkörper, zu werden. Dieser bildet nach der Ovulation sehr große Mengen an Progesteron und Östrogen. Das Progesteron steigt nun innerhalb weniger Tage von 0,02 ng / ml auf mehr als 10 ng / ml an und erreicht in der mittleren Lutealphase sein Maximum zwischen 10 – 15 ng / ml. Mit dem Heranwachsen des Corpus luteum in der Lutealphase steigt nun auch wieder der Östrogenspiegel auf Werte zwischen 100 – 150 pg / ml an. Kurz vor der Menstruation sinken Progesteron und Östrogen auf basale Werte ab, was zur Menstruationsblutung führt (Hinney, 2007).

Voraussetzung für die Funktion der Ovarien ist die regelrechte Stimulation durch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Das Hypothalamische Releasing (befreiende, entkoppelnde) Hormon GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormon) regt pulsatil im Hypophysenvorderlappen die Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) an, welche die Ovarien stimulieren.

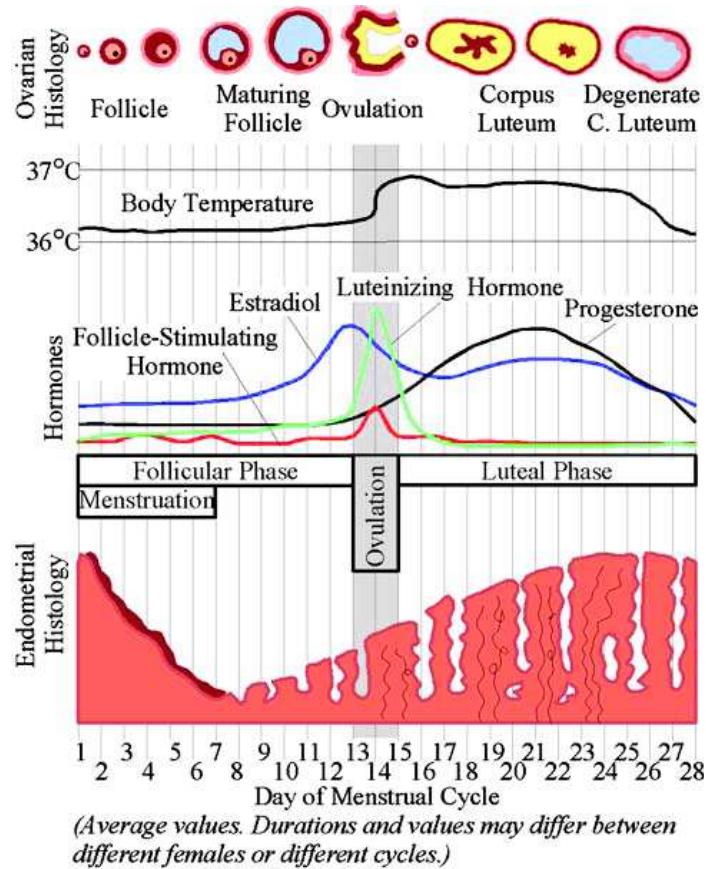


Abb. 4: Die Abbildung zeigt den weiblichen Menstruationszyklus mit seinen unterschiedlichen Hormonschwankungen und den verschiedenen Stadien der Gelbkörper (Farage et al., 2008).

Als physiologisch gilt eine Zyklusdauer von 25 bis 35 Tagen, vom ersten Blutungstag bis zum letzten blutungsfreien Tag gerechnet. Schwankungen der Zyklusdauer von \pm drei Tagen werden ebenfalls als physiologisch angesehen. In einem normalen ovulatorischen Zyklus dauert die Lutealphase konstant von Tag 15 bis zum Tag 28 (Farage et al., 2008). Veränderungen der Zyklusphase gehen mit einer verkürzten oder verlängerten Follikelphase einher. Diese ist variabel (Hinney, 2007).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass während der frühfollikulären Phase des Zyklus, in der ersten Woche ein niedriger Spiegel an Progesteron und Östrogen vorliegt, in der mittleren lutealen Phase des Zyklus (normalerweise Tag 15 – Tag 21), in der dritten Woche, dagegen hohe Spiegel dieser beiden Hormone (Baker und Driver, 2007).

4. Schlaf und Gedächtnis

Es gibt heutzutage wenig Zweifel, dass Schlaf eine wichtige Rolle für die Gedächtniskonsolidierung darstellt (Peigneux et al., 2001, Smith, 2001, Stickgold, 2005, Rauchs et al., 2005, Stickgold und Walker, 2007). Forschungsschwerpunkte in letzter Zeit

sind die Fragen, welche Schlafstadien an der Gedächtniskonsolidierung beteiligt sind und zu welchen Zeitpunkten im Schlaf diese stattfindet. Es gibt zwei vorherrschende Hypothesen der schlafabhängigen Gedächtnisbildung: die „Dual process theory“ (2-Prozesstheorie) und die „Sequential hypothesis“ (Sequenzhypothese). Erstere geht von einer Abhängigkeit des deklarativen Lernens vom Tiefschlaf sowie des prozeduralen Lernens vom REM-Schlaf aus, letztere dagegen von einer Notwendigkeit beider aufeinander folgenden Schlafstadien (Diekelmann et al., 2009, Rauchs et al., 2005, Ambrosini und Giuditta, 2001). Der Zusammenhang zwischen Schlafstadien, Lerntests und Schlafparameter mit der Gedächtniskonsolidierung wird in diesem Abschnitt behandelt.

4.1. Schlafspindeln und Gedächtnis

Schlafspindeln sind phasisch auftretende Muster synchroner EEG-Aktivitäten von 12-15 Hz, welche vor allem im Stadium NREM 2 mit einer Länge von 0,5 bis 3 Sekunden auftreten. Sie entstehen durch thalamokortikale Interaktionen und können ubiquitär im EEG abgeleitet werden. Jedoch entstehen sie schon in der Tiefe des Thalamus, bevor sie in der Oberflächen-EEG-Aufzeichnung zu sehen sind. Schlafstadium 2 enthält die meisten Schlafspindeln und diese vor allem im dritten Schlafzyklus, da die Spindelaktivität während der Nacht zunimmt (Caderas et al., 1982, De Gennaro und Ferrara, 2003). Es werden zwei Arten von Schlafspindeln unterschieden: Die langsameren Schlafspindeln mit weniger als 13 Hz entstehen präfrontal und können vor allem frontal abgeleitet werden. Die schnelleren Spindeln mit mehr als 13 Hz stammen aus dem Praecuneus und können vor allem parietal abgeleitet werden (Zygierekiewicz et al., 1999, Anderer et al., 2001, De Gennaro und Ferrara, 2003, Nicolas et al., 2001).

Die Spindelmuster entstehen durch ein Zusammenspiel von inhibitorischen Zellen des Nucleus reticularis thalami und thalamokortikalen Zellen sowie deren beider reziproker Vernetzung mit Pyramidenzellen im Neokortex. Diese retikulären thalamischen Zellen generieren rhythmische Entladungsmuster im Frequenzbereich der Schlafspindeln (7 - 14 Hz) durch niedrig-schwellige Kalziumspitzen. Die rythmischen Salven sind inhibitorisch mittels GABA-vermittelter Axone mit den thalamokortikalen Zellen verbunden, welche durch die IPSP (inhibitorisch postsynaptischen Potentiale) der retikulären Zellen gehemmt werden. Diese Hemmung entsteht durch einen spannungsabhängigen Calciumeinstrom, der zu synchronen, kurzen Entladungssalven führt, welche wiederum die Pyramidenzellen im Neokortex erregen und dadurch zum Sichtbarwerden der Schlafspindeln im EEG führen (Sejnowski und Destexhe, 2000, Nicolas et al., 2001, Steriade et al., 1993).

Trotz des wachsenden Wissens um die elektrophysiologischen Zusammenhänge der Entstehung von Schlafspindeln gibt es verschiedene Spekulationen über deren Funktion für das schlafende Gehirn. Das Auftreten von Schlafspindeln markiert den Zeitpunkt des Einschlafens und geht mit Bewusstseinsverlust einher (Caderas et al., 1982). Es wird zudem eine schlafprotektive Wirkung der Schlafspindeln angenommen, indem sie das Ankommen afferenter Signale im Thalamus verhindern und zum Beispiel Lärm abschirmen und somit für eine erhöhte Schlafqualität sorgen (Dang-Vu et al., 2010). Schlafspindeln besitzen auch eine funktionelle Bedeutung. Durch Lernleistung werden sie induziert (Peters et al., 2008, Peters et al., 2007, Fogel und Smith, 2006, Fogel et al., 2007b, Gais et al., 2002, Morin et al., 2008, Schabus et al., 2006, Schabus et al., 2008). Es wird vermutet, dass die Schlafspindeln durch Triggerung von synaptischen Potenzierungen eine Verbesserung der neuronalen Plastizität begünstigen und somit die Gedächtnisleistung fördern. Dies geschieht möglicherweise durch hochfrequente Erregungssalven thalamokortikaler Neuronen an den Dendriten kortikaler Pyramidenzellen, was zu einem massiven Kalziumeinstrom führt und somit eine Veränderung synaptischer Verbindungen bewirkt. Weiterhin wird durch wiederholte, regelmäßige Stimulation des Kortex durch die Spindeln die LTP induziert (Nishida und Walker, 2007, Tamminen et al., 2010, Fogel und Smith, 2006, Walker, 2008b). Für den positiven Einfluss auf die Gedächtnisleistung spricht auch das beinahe gleichzeitige Auftreten mit so genannten Sharp-wave-ripples (sägezahnförmige Wellen) aus dem Hippokampus, welche vor allem für die deklarative Gedächtnisleistung unerlässlich sind. Die Sharp-wave-ripples gehen den Schlafspindeln voraus und wurden schon in mehreren Studien mit der Gedächtnisleistung assoziiert (Schmidt et al., 2006, Schabus et al., 2008, Tamminen et al., 2010).

In einer Reihe von Studien wurden Schlafspindeln im Zusammenhang mit kognitiven Leistungen untersucht. Hochbegabte Studienteilnehmer zeigten eine generell erhöhte Schlafspindelaktivität, die mit der Lernleistung einherging. Die Spindelaktivität errechnet sich aus der durchschnittlichen Spindeldauer mal durchschnittliche Spindelamplitude (Schabus et al., 2008). Zudem fanden Nader und Smith eine positive Korrelation zwischen dem Intelligenzquotient und den Schlafspindeln (Nader und Smith, 2001). Eine Induzierung der Schlafspindeln tritt sowohl durch deklaratives (Schmidt et al., 2006, Clemens et al., 2005, Schabus et al., 2004, Gais et al., 2002) als auch durch prozedurales Lernen auf (Fogel und Smith, 2006, Milner et al., 2006, Fogel et al., 2007a, Nishida und Walker, 2007, Peters et al., 2007). Dabei scheint die nächtliche Spindelaktivität wichtig für die Integration von neu gelernten deklarativen Gedächtnisinhalten mit bereits existierenden Inhalten zu sein.

(Tamminen et al., 2010) und die einfache motorische Lernleistung unter anderem mit der Gedächtniskonsolidierung involviert zu sein (Fogel und Smith, 2006).

4.2. Schlaf und prozedurales Gedächtnis

An der Annahme, dass Schlaf das prozedural-motorische, -visuelle und -auditive Gedächtnis verbessert, besteht heutzutage kaum noch Zweifel. Beim Menschen wurde das prozedurale Lernen immer wieder mit Schlaf in Zusammenhang gebracht, vor allem mit der Gedächtniskonsolidierung, die nach der Akquisition von neu gelernten Inhalten folgt (Karni et al., 1994, Gais et al., 2000, Stickgold et al., 2000a, Stickgold et al., 2000b, Walker et al., 2002, Gais et al., 2008).

Nach der anfänglichen Lernverbesserung durch wiederholendes Training ist Schlaf wichtig für die weitere Verbesserung des motorischen Lernens nach der initialen Akquisition. Zwar scheinen sowohl die Stabilisation von explizit erlernten prozedural-motorischen Fertigkeiten als auch die Offline-Verbesserung von rein impliziten prozeduralen Tests während einer Wachphase einer Leistungsverbesserung zu unterliegen. Jedoch ist die Verbesserung des explizit motorischen Lernens nach der Lernphase exklusiv an den Schlaf gebunden (Diekelmann et al., 2009, Dresler et al., 2010). Eine äquivalente Wachphase ist dafür nicht ausreichend. Zum Beispiel profitieren junge gesunde Probanden beim Lernen komplexer motorischer Choreografien eines Liedes von einem Nachtschlaf (Genzel, 2012).

Bei Patienten mit primärer Insomnie, mit Depression und mit Schizophrenie, alles Störungen welche mit Schlafstörungen einhergehen, findet sich eine fehlende Verbesserung der schlafgebundenen prozeduralen offline-Konsolidierung (Nissen et al., 2006, Genzel et al., 2010, Keshavan et al., 1990, Dresler et al., 2010). Diese schlafgebundene Verbesserung wurde für das prozedural motorische (Walker et al., 2002, Brashers-Krug et al., 1996) und prozedural visuelle Lernen (Karni und Sagi, 1993, Gais et al., 2000, Stickgold et al., 2000b) bei gesunden Versuchspersonen gezeigt.

Bezüglich des Finger-Tapping-Testes gibt es Studien, die eine Verbesserung der Tappingleistung von 10 bis 30 % durch einen Nachtschlaf bei jungen, gesunden Studienteilnehmern vorweisen (Fischer et al., 2002, Walker et al., 2002). Walker und Mitarbeiter (2002) hatten eine Verbesserung vor allem der Geschwindigkeit bei dem auch in dieser Arbeit verwendeten motorischen Finger-Tapping-Test durch Schlaf nachgewiesen. Probanden, die über Nacht schliefen, zeigten eine Verbesserung der Durchführungsgeschwindigkeit und –genauigkeit im Vergleich zu jenen Probanden, denen ein zusätzliches Training gestattet wurde. Andere detaillierte Studien zeigen eine Verbesserung

der Tappinggeschwindigkeit über Nacht (Sheth et al., 2008, Fischer et al., 2002, Korman et al., 2007, Walker et al., 2003b). Interessanterweise ist es dabei unerheblich, ob der Schlaf eine ganze Nacht oder nur kurz am Nachmittag stattfindet (Fischer et al., 2002, Korman et al., 2007).

Holz und Mitarbeiter (2012) zeigten, dass der Zeitpunkt des Lernens vor dem Schlafengehen beim Finger-Tapping-Test eine Rolle spielt. Jugendliche, die direkt vor dem Nachtschlaf lernten, zeigten in der Wiedertestung am nächsten Tag und nach einer Woche eine größere Leistungsverbesserung als diejenige Probanden, die 7,5 Stunden vor dem Nachtschlaf lernten. Auch der Finger-Thumb-Opposition (Finger-Daumen-Oppositions) Test, ein Test, welcher dem Finger-Tapping-Test ähnelt (die Finger einer Hand müssen in unterschiedlicher Reihenfolge auf den Daumen gestellt werden), weist eine Leistungsverschlechterung von über 70 % auf, wenn den Probanden der Schlaf entzogen wird (Stickgold, 2005).

Weiterhin wirkt sich der Schlaf positiv auf das motorische Lernen aus, indem er das Gelernte robuster gegenüber Störfaktoren machte (Diekelmann et al., 2009).

Für das prozedural-visuelle Lernen ist Ähnliches bekannt. Ein visueller Diskriminierungstest zeigte eine nächtliche Leistungsverbesserung im ersten Viertel der Nacht, welche proportional zum Tiefschlaf war. Im letzten Viertel der Nacht war diese Leistungsverbesserung proportional zum REM-Schlaf (Stickgold et al., 2000b).

Entgegen der früheren Sichtweise, dass der REM-Schlaf für das prozedurale Lernen (Plihal und Born, 1997, Smith, 1996, Tucker et al., 2006) und der Tiefschlaf für das deklarative Lernen ausschlaggebend sei (Smith, 2001), nimmt man derzeit an, dass nicht der REM-Schlaf alleine, sondern REM- und Non-REM-Schlaf für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung wichtig sind. Stickgold (2000b) zeigte, dass die Leistungsverbesserung im prozeduralem Diskriminierungstest mit einer Schlafarchitektur von einem hohem Anteil an NREM-Schlaf Stadium 2 im ersten Viertel der Nacht und einem ähnlichen Anteil von REM-Schlaf im letzten Viertel der Nacht korrelierte. Noch weiter ging die Gruppe von Born, die zeigte, dass eine pharmakologische REM-Suppression die Ergebnisse des Finger-Tapping-Test nicht verschlechterte, sondern sogar verbesserte (Rasch et al., 2009b). Dresler und Mitarbeiter untersuchten ebenfalls das motorisch prozedurale Lernen mittels Finger-Tapping-Tests unter anderem bei älteren Patienten mit einer akuten Episode einer Depression und gesunden Vergleichsprobanden. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in der Lernphase, jedoch zeigten nur die gesunden Probanden eine verbesserte Leistung von 17 % am nächsten Tag nach einem nächtlichen Schlaf. Patienten mit Depression zeigen unter anderem einen

erhöhten Anteil an REM-Schlaf im Vergleich zu gesunden Probanden. Somit steht die fehlende nächtliche Verbesserung der depressiven Patienten mit einem erhöhtem REM-Schlaf im Widerspruch zu einer Abhängigkeit des prozeduralen Lernens vom REM-Schlaf (Dresler et al., 2010).

Eine Möglichkeit zur Beurteilung der Bedeutung der einzelnen Schlafstadien für die Gedächtniskonsolidierung sind Weckungen in der Nacht, um die Schlafstadien zu entziehen. Genzel et al. zeigten mit der Anwendung dieser Methode, dass ein nächtlicher selektiver REM-Schlafentzug die motorische Gedächtniskonsolidierung des Finger-Tapping-Test nicht verschlechtert, sondern sogar verbessert (2009). Auch kurze Naps sind geeignet, Schlaf ohne REM-Anteile zu untersuchen. Mit diesen kurzen Naps zeigten Tucker et al., dass das deklarative Lernen, nicht aber das prozedurale Lernen durch einen 60-minütigen Nap verbessert wird (Tucker et al., 2006). Dahingegen konnte für den Finger-Tapping-Test eine verbesserte Leistung, welche mit dem Schlafstadium 2 korrelierte, nach einem Nap gezeigt werden (Nishida und Walker, 2007).

Demnach wurde das motorische Lernen vermehrt mit Schlafstadium 2 und Schlafspindeln in Zusammenhang gebracht (Fogel et al., 2007a, Fogel und Smith, 2006, Fogel et al., 2007b, Milner et al., 2006, Nishida und Walker, 2007, Peters et al., 2007, Peters et al., 2008).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die positive Wirkung des Schlafs auf die motorische Gedächtniskonsolidierung gut belegt ist, sei es durch eine Verbesserung der Fähigkeiten nach Schlaf oder durch eine Stabilisierung des Gelernten. Welche Schlafstadien oder Schlafparameter genau dafür ausschlaggebend sind, ist noch eine offene Frage (Diekelmann et al., 2009).

4.3. Schlaf und visuelles Gedächtnis

Wie für das prozedurale Lernen konnte auch für das visuelle Lernen eine schlafabhängige Verbesserung der Leistung nachgewiesen werden. Die visuellen Lerntests sind eine heterogene Gruppe von Tests, die zum Teil dem prozeduralem als auch dem deklarativen Lernen zugeordnet werden. Der in dieser Arbeit verwendete Objektlokalisierungstest untersucht zweidimensional visuell-räumliche Qualitäten, welche dem deklarativen Lernen unterliegen. Wenn auch in seiner Anwendung noch nicht sehr verbreitet, wurde bei ihm eine schlafabhängige Leistungssteigerung gezeigt. Wie auch für andere hippocampale deklarative Tests, ist vor allem der Tiefschlaf ausschlaggebend für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung (Rasch et al., 2007, Wilhelm et al., 2008).

4.4. Nap und Gedächtnis

Der Einfluss eines Kurzschlafs (Nap) am Tag auf das Gedächtnis wurde in letzter Zeit vermehrt untersucht (Nishida und Walker, 2007). Besonders der Nachmittagsschlaf scheint im Vergleich zum Nachtschlaf mehrere methodische Vorteile in der Gedächtnisforschung mit sich zu bringen. Erstens geht der Nachtschlaf mit Schwankungen verschiedener Hormonspiegel, wie zum Beispiel einem hohen Kortisol in der zweiten Nachthälfte oder hohem Wachstumshormon in der ersten Nachthälfte einher. Während des Nachmittagsschlafs dagegen gibt es kaum eine Wachstumshormonsekretion und auch die Kortisolblutspiegel sind konstant niedrig. Zweitens werden durch die Kürze des Naps die verschiedenen tiefen Schlafstadien, welche beim Nachtschlaf mehrmals durchlaufen werden, umgangen. Somit wird eine weitgehend einheitliche Schlaftiefe im Nap erzielt. Diese beiden Faktoren können die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen, weswegen man sich des Naps bedienen kann, um diese Störfaktoren zu verringern (Backhaus und Junghanns, 2006).

In mehreren Studien konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Nap und verschiedenen Tests des prozeduralen Lernens gezeigt werden (Korman et al., 2007, Mednick et al., 2002, Mednick et al., 2003, Nishida und Walker, 2007, Seeck-Hirschner et al., 2010, Backhaus und Junghanns, 2006, Cajochen et al., 2004).

Das motorische Lernen des „Ball and cup task“ (ein einfacher, impliziter Test, bei welchem ein kleiner Ball mit einem 9,5 cm entfernten hohlen Zylinder gefangen werden muss) wird bei regelmäßigen Nachmittagsschläfern im Vergleich zu sporadischen Nachmittagschläfern verbessert. Dies schlägt sich auch im Schlaf - EEG im Sinne einer erhöhten Anzahl an Schlafspindeln im Schlafstadium 2 bei den regelmäßigen Nachmittagsschläfern nieder (Milner et al., 2006). Aber nicht nur regelmäßige Nachmittagsschläfer profitieren von einem Kurzschlaf. Cajochen und Mitarbeiter (2004) zeigten bei einer Untersuchung zum Zusammenhang von zirkadianer Rhythmus und Stress, dass eine Verbesserung des „Serial-Reaction-Time-Task“ (ein Test, bei dem die Reaktionszeit auf visuelle Reize untersucht wird. Es erscheint ein visuelles Signal. Daraufhin wird eine Taste gedrückt und die Reaktionszeit bewertet.) nach Schlafentzug nur bei Probanden auftrat, die nach einer Schlafentzugsepisode Kurzschläfe hielten. Bei der Vergleichsgruppe fand sich unter Schlafentzug ohne nachfolgenden Kurzschlaf keine Verbesserung. Walker und Mitarbeiter ließen in ihrer Studie Probanden einen feinmotorischen Test trainieren, bei dem bekannt war, dass er über Nacht eine Veränderung der Plastizität im rechten motorischen Kortex zeigt, wenn die kontralaterale nichtdominante linke Hand benutzt wird. Beim Testen zeigten diejenigen Probanden, die

einen Nachmittagsschlaf hatten, eine signifikante Verbesserung der Konsolidierung. Diese Verbesserung zeigte eine Korrelation mit dem Anteil an Schlafstadium NREM 2. Zusätzlich zeigte die Schlafspindelanalyse einen noch genaueren Zusammenhang zwischen ihrer Anzahl und der Lernleistung: Verglich man die Spindeln von der Zentralelektrode der nicht-lernenden (linken) Seite mit den Spindeln der lernenden (rechten) Seite ergab sich eine Korrelation der Seite mit dem verbesserten motorischen Gedächtnis (Walker et al., 2005). Auch die Leistung des feinmotorischen prozeduralen Finger-Tapping-Test wird durch einen Nap erleichtert (Nishida und Walker, 2007).

Dass der Nap das prozedurale Lernen genauso gut wie ein Nachschlaf verbessert und dass die Verbesserung des motorischen Tests mit Stadium 2 und Schlafspindeln zusammenhängt, zeigten Nishida und Walker (2007). Ähnliches zeigten Mednick und Mitarbeiter bei einem Test mit visuell diskriminierenden Inhalten: ein Nap mit Anteilen von Tiefschlaf und REM-Schlaf hatte die gleiche Wirkung wie der Nachschlaf und verhinderte einen Lernabfall (Mednick et al., 2002). Erklärt werden können die Ergebnisse dieser beiden Studien durch ein Zeitfenster nach dem Lernen, in welchem das neu Gelernte noch nicht stabilisiert ist und in dem die Gefahr besteht, dass das neu Gelernte durch darauf folgendes Wissen überschrieben wird. Ein Nap wirkt dem entgegen, indem er das neu Gelernte stabilisiert (Walker, 2005). Ein weiterer Effekt eines kurzen Nachmittagsschlafs ist das effektivere Lernen. Schläft man am Mittag kann die schlafabhängige Übernachtverbesserung vorgezogen werden. Die Lernverbesserung zeigt sich somit schon nach dem Nap. Statt sechs Stunden reichen zwei Stunden mit Nap für die Stabilisierung (Korman et al., 2007).

In der Vorgängerstudie dieser Arbeit wurde ebenfalls ein positiver Effekt des Naps auf das Gedächtnis bei männlichen jungen Probanden gezeigt. Diese erzielten im Gegensatz zu den weiblichen Probandinnen eine motorische und deklarative Leistungsverbesserung durch einen Kurzschlaf am Nachmittag. Warum der positive Nap-Effekt für die Frauen ausblieb, wurde mit dem Menstruationszyklus in Zusammenhang gebracht (Genzel, 2011).

5. Sexualhormone und Schlaf und Gedächtnis

Es bestehen komplexe Zusammenhänge zwischen Schlaf und Hormonen: Beispielsweise hat der Schlaf einen direkten hemmenden Einfluss auf die pulsatile LH-Sekretion (Luteinisierendes Hormon) mit der Folge einer nächtlichen LH-Senkung bei jungen, gesunden Frauen (Hall et al., 2005). Ghrelin, ein Peptid, dem eine Kontrolle der gonadalen Funktionen zugeschrieben wird und das Einfluss auf das Wachstumshormon, Prolaktin und ACTH nimmt, sowie bei Männern schlaffördernd wirkt, hemmt die nächtliche LH-Sekretion bei jungen,

gesunden Männern (Kluge et al., 2007). Bei Untersuchungen über Schlaf sind Studien an Männern überpräsentiert. Deswegen forderte die „National comission on Sleep Disorders Research“ (Nationale Kommission zur Erforschung der Schlafstörungen der USA) mehr Beachtung bezüglich des Schlafes der Frauen, da zum Beispiel der Menstruationszyklus einen Einfluss auf den Schlaf hat und durch diese Nichtbeachtung falsche und inkonsistente Schlussfolgerungen möglich sind (Manber und Armitage, 1999).

5.1. Schlaf und Geschlechtsunterschiede

Mehrere Geschlechtsunterschiede zeigen sich beim menschlichem Schlaf: Frauen haben zweimal so viele Schlafspindeln (Gaillard und Blois, 1981), mehr Tiefschlaf (Manber und Armitage, 1999), einen unterschiedlichen Zeitverlauf der SWA mit einer erhöhten Leistungsdichte während Non-REM- und REM-Schlaf (Dijk et al., 1989) und einen langsameren altersabhängigen Rückgang der Deltaaktivität (Ehlers und Kupfer, 1997), verglichen mit Männern. Ebenfalls zeigt sich bei Frauen im Vergleich zu Männern weniger Tiefschlaf in der zweiten Hälfte der Nacht und eine stärkere Abnahme der Deltaaktivität sowie des Tiefschlafes zwischen der ersten und zweiten Hälfte der Nacht. Eine Zunahme der Sigmaaktivität tritt in der Nacht nur bei den Frauen auf (Antonijevic et al., 1999).

Auch tierexperimentelle Studien zeigen Geschlechtsunterschiede des Schlafs und legen einen Zusammenhang mit den Sexualhormonen nahe. Weibliche Mäuse zeigen im Vergleich zu männlichen Mäusen einen erhöhten Anteil an Wachheit und einen erniedrigten Anteil an Non-REM-Schlaf. Werden die weiblichen Mäuse einer Gonadektomie unterzogen, so resultiert eine Verminderung der Wachheit und eine Steigerung des Non-REM-Schlafes. Bezuglich des REM-Schlafes erbrachte die Ovarektomie der weiblichen Mäuse eine Erhöhung des REM-Schlafes, sodass sich ein vor der Ovarektomie bestehender Unterschied der Menge des REM-Schlafes in der Nacht im Vergleich zu den männlichen Mäusen aufhob (Fang und Fishbein, 1996). Weiterhin gibt es eine geschlechtsabhängige, durch Sexualhormone vermittelte Reaktion des REM-Schlafes auf Stress bei Mäusen mit einer verminderten Störung des REM-Schlafes zugunsten der weiblichen Mäuse. Diese kann durch eine Gonadektomie aufgehoben werden, jedoch durch eine Östrogengabe bei weiblichen Mäusen und eine Testosterongabe bei den männlichen Mäusen wieder ausgelöst werden (Paul et al., 2009).

5.2. Hormone der Frau und Schlaf

Schon zu Beginn der Schlafforschung, als man die Richtlinien für die Schlafparameter festlegte, wurde der potenzielle Effekt des Menstruationszyklus auf den Schlaf erwogen, und für Frauen wurde die Follikelphase als Testphase für Schlafstudien in Betracht gezogen. Nachdem daraufhin der Menstruationseffekt über einige Zeit vernachlässigt wurde, untersuchten in den letzten Jahren immer mehr Studien den Effekt der Sexualhormone in Bezug auf verschiedene Aspekte des Schlafes (Manber und Armitage, 1999).

Frauen berichten in der späten Lutealphase vermehrt von Schlafstörungen (Patkai et al., 1974), verlängerter Einschlafzeit, verminderter Schlafeffizienz, erniedrigter Schlafqualität (Manber und Bootzin, 1997) und einer erhöhten Tagesmüdigkeit (Shibui et al., 2000).

Bezüglich der Schlafarchitektur fanden einige Schlaf-EEG-Studien nur geringe Schwankungen der Non-REM-Schlafstadien während dem Menstruationszyklus (Dzaja et al., 2005, Moline et al., 2003, Driver et al., 1996, Ishizuka et al., 1994). Dahingegen wurde ein erniedrigter Anteil an Tiefschlaf in der Nacht und ein gesteigerter Anteil an Tiefschlaf am Nachmittag in der lutealen Phase, verglichen mit der follikulären Phase, gezeigt (Shibui et al., 2000, Ito et al., 1995). Auch der REM-Schlaf scheint während des Zyklus zu alternieren. Einige Studien fanden eine verkürzte REM-Latenz (Baker und Driver, 2007, Lee et al., 1990), dazu eine Tendenz zu erniedrigtem REM-Anteil in der lutealen Phase (Baker et al., 2001b, Driver et al., 1996, Parry et al., 1999, Baker et al., 1999). Weibliche Mäuse zeigten ebenfalls einen erniedrigten Anteil an nächtlichem REM-Schlaf in der lutealen Phase mit hohen Östrogenspiegeln (Manber und Armitage, 1999).

Ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Menstruationszyklus und einem NREM-Schlafparameter besteht mit Stadium 2 und den Schlafspindeln. Ishizuka und Mitarbeiter (1994) beschrieben als erste einen biphasischen Verlauf der Schlafspindelfrequenz während des Zyklus mit einer erniedrigten Frequenz 18 Tage vor der Menstruation und der höchsten drei Tage vor der Menstruation. In der Lutealphase wurde eine erhöhte Powerdichte im Frequenzbereich der Schlafspindeln (Driver et al., 1996) entdeckt. Diese Schwankungen könnten einen Effekt auf schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung haben, da Spindeln durch eine kalziumabhängige Triggerung der synaptischen Plastizität das Langzeitgedächtnis verändern (Sejnowski und Destexhe, 2000).

Da die Zyklusphasen den Schwankungen der Hormone Progesteron und Östrogen unterliegen, liegt nahe, dass diese endogenen Hormone für die Unterschiede des Schlafes verantwortlich

sein könnten. Auch Studien, die den Einfluss von exogen zugeführtem Progesteron und Östrogen auf den Schlaf untersuchten, stellten einen Zusammenhang her.

Sowohl exogen zugeführtes Östrogen als auch Progesteron fördert bei postmenopausalen Frauen den Schlaf (Schüssler et al., 2008, Antonijevic et al., 2000, Manber und Armitage, 1999). Progesteron reduziert bei postmenopausalen Frauen die Zeit des Wachseins, erhöht den REM-Schlaf im ersten Drittel der Nacht und reduziert die benötigte Zeit zum Wiedereinschlafen nach Aufwachen (Schüssler et al., 2008). Zugefügtes Östrogen kann bei postmenopausalen Frauen die altersabhängige Verschlechterung des Schlafes vermindern, indem es den REM-Schlaf verbessert, die Zeit des Wachseins in den ersten zwei Schlafzyklen vermindert und das altersbedingte Abnehmen des Tiefschlafes und der Deltaaktivität eindämmmt (Antonijevic et al., 2000). Hohe Dosen zugeführten Progesterons, wie sie zum Beispiel Frauen mit Zervixkarzinom oder Schwangere erhielten, wirken sedativ. Dieser Effekt wurde auch bei Männern gezeigt. In Studien mit Östrogensubstitution wurde eine verminderte Einschlafzeit, verminderte Aufwachphasen nach dem Einschlafen und eine verminderte Gesamtschlafzeit gezeigt (Manber und Armitage, 1999). Mann-zu-Frau-Transsexuelle, welche hohe Dosen von Östrogen erhalten, zeigen einen signifikanten Anstieg an Schlafstadium NREM 1 in der Nacht im Vergleich zum Nachtschlaf vor der Östrogengabe (Künzel et al., 2011). Des Weiteren beeinflusst Östrogen bei Menschen und bei Tieren den REM-Schlaf mit einer Verlängerung des REM-Schlafes und einer verminderten REM-Latenz. Non-REM-Schlaf scheint davon nicht betroffen zu sein (Manber und Armitage, 1999).

Auch der weit verbreitete Gebrauch von oralen hormonellen Kontrazeptiva nimmt Einfluss auf den Schlaf. So haben gesunde Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, vergleichsweise weniger Tiefschlaf als Frauen ohne diese Verhütungsmethode (Baker et al., 2001a, Burdick et al., 2002), sowie eine kürzere REM-Latenz (Zeit bis zum ersten REM-Schlaf) und insgesamt mehr REM-Schlaf (Burdick et al., 2002).

5.3. Geschlechtsunterschiede und Gedächtnis

Es gibt ein immer größer werdendes Interesse an dem Einfluss der Geschlechtshormone auf neuropsychologische Funktionen, wie zum Beispiel das Gedächtnis (Pessin und Marts, 2005). Dabei gibt es für die Unterschiede zwischen Männern und Frauen mehrere Erklärungsansätze. Sie können mitunter evolutionär, soziokulturell, aber auch hormonell bedingt sein. Sexualhormone des Mannes sind die Androgene, hauptsächlich das Testosteron. Diejenigen der Frau, wie schon erwähnt, sind Progesteron und Östrogen, welche bei Frauen physiologischerweise während des Menstruationszyklus alternieren.

Männer und Frauen zeigen keine quantitativen Unterschiede in der Intelligenz, jedoch gibt es unterschiedliche qualitative geschlechtsspezifische kognitive Fähigkeiten. Frauenspezifische Fähigkeiten, bei denen Frauen im Durchschnitt besser abschneiden als Männer, sind verbale Fähigkeiten wie beispielsweise Wortflüssigkeit, Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Wahrnehmungsgenauigkeit sowie feinmotorische Fertigkeiten. In diesen Bereichen erzielen Frauen durchschnittlich etwas bessere Werte als Männer. Männerspezifisch hingegen sind visuell räumliche Testverfahren, welche räumliche Orientierung und mathematische Fertigkeiten beinhalten. In diesen Tests schneiden Männer durchschnittlich etwas besser ab als die Frauen (Maki et al., 2002, Weiss et al., 2005). Duff und Hampson (2001) begründeten die geschlechtsspezifischen Unterschiede des Arbeitsgedächtnisses mit einer unterschiedlichen Entwicklung und Aktivität des präfrontalen Kortex, bedingt durch die verschiedenen Konzentrationen der Sexualhormone.

Auch das Gehirn zeigt anatomische Geschlechtsunterschiede: Teile des linken Kortex sind bei Frauen dicker, da der linke Kortex bei den eher weiblichen (verbalen) Fähigkeiten dominiert (Purdon et al., 2001), der Hippokampus ist bei Frauen insgesamt größer als bei Männern, wobei die Zahl der CA1-Pyramidenzellen bei Männern höher ist. Stresssituationen rufen bei Männern und Frauen unterschiedliche Reaktionen hervor: bei männlichen Ratten steigt die Dichte der dendritischen Dornfortsätze bei Stressreaktionen, wohingegen sie bei weiblichen Ratten sinkt (Hausmann und Gunturkun, 2000, Farage et al., 2008, Cahill, 2006). Aufgrund der unterschiedlichen Kortexlateralisierung der eher männlichen und eher weiblichen Fähigkeiten (weiblich-verbal links, männlich-visuell rechts) ist es wahrscheinlich, dass geschlechtsspezifische Unterschiede auf die zerebralen Organisation beziehungsweise die zerebrale Asymmetrie des Gehirns zurückgeführt werden können, welche durch die Sexualhormone beeinflusst werden (Weis et al., 2008).

Neben den anatomischen Geschlechtsunterschieden des Hippokampus zeigen sich auch funktionelle Geschlechtsunterschiede auf molekularer Ebene bei Mäusen. Ein Beispiel ist eine synaptische Kinase (Calcium/Calmodulin (CaM)), welche nur bei männlichen Mäusen aktiviert wird. Ebenso zeigt sich eine unterschiedliche Aktivität der Transkriptionsfaktoren und der Gentranskription (Mizuno und Giese, 2010). Weiterhin antwortet der männliche Hippokampus auf intermittierende und kontinuierliche tetanische Stimulationen, der weibliche nur auf kontinuierliche Stimulation (Andreano und Cahill, 2009).

Es wurde postuliert, dass man ein „weibliches“ vom „männlichen“ Gehirn mit Hilfe des sogenannten 2D:4D-Quotienten unterscheiden kann. Er errechnet sich aus der Länge des

zweiten Fingers (2D) und des Ringfingers (4D). Die beiden Finger der Frauen haben ungefähr dieselbe Länge, woraus sich ein großer Wert des Quotienten ergibt. Männer dagegen haben oft einen längeren Ringfinger (4D), woraus sich dann ein niedrigerer Wert ergibt (Poulin et al., 2004). Als verantwortlich für die unterschiedlichen Längen der Finger gilt das Finger- und urogenitale System der embryonalen Entwicklung (Lutchmaya et al., 2004).

So liegt es nahe, dass der 2D:4D-Quotient mit dem Sexualhormonspiegel zusammenhängt. Eine signifikante negative Korrelation zwischen dem 2D:4D-Quotienten und dem fetalen Testosteron im Vergleich zum fetalen Östrogen konnte gezeigt werden. Außerdem zeigten Frauen mit niedrigerem 2D:4D-Quotienten eine bessere Leistung im männlichen visuellen, räumlichen und numerischen Lernen (Csathó, 2003, Kempel et al., 2005). Frauen mit höherem Quotienten wiesen eine bessere Leistung im weiblichen Lernen auf (Poulin et al., 2004). Weiter gingen noch Sanders und Mitarbeiter (2005), indem sie zeigten, dass der 2D:4D Quotient bei Männern die räumlichen Fähigkeiten vorhersagt. Eine MRT-Studie konnte sogar eine anatomische Korrelation mit dem Quotienten finden: Frauen mit niedrigerem Quotienten hatten ein kleineres Volumen des linken hinteren Hippokampus, Frauen mit höherem Quotienten dagegen ein kleineres Volumen des linken mittleren Hippokampus (Kallai et al., 2005). Auch Zusammenhänge mit der Geburtsgröße (Ronalds et al., 2002), Spermienanzahl (Manning et al., 1998), Händigkeit (Manning et al., 2000) und emotionalem Befinden (Williams et al., 2003) wurden gefunden.

5.4. Sexualhormone der Frau und Gedächtnis

Eine Vielzahl von Studien weist auf eine bedeutende Rolle der Sexualhormone für die frühe Individualentwicklung des Kortex hin. Darüber hinaus haben die Sexualhormone auch im Erwachsenenalter immer noch Einfluss auf die funktionellen zerebralen Asymmetrien der Hirnrinden. Ein Beispiel hierfür ist der Menstruationszyklus der Frau. Untersuchungen ergaben eine Variation der funktionellen Asymmetrie der Gehirnhälften während der verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus. Diese Fluktuation der Sexualhormone scheint für unterschiedliche kognitive Leistungen während des Menstruationszyklus bedeutend zu sein, indem sie die Asymmetrien modulieren (Weis et al., 2008).

In den geschlechtsspezifischen Tests zeigen Frauen in der lutealen Phase des Zyklus mit hohen Spiegeln von Progesteron und Östrogen bessere Ergebnisse in den frauenspezifischen Tests als in der ersten Woche des Zyklus. Zum Beispiel weisen Frauen in feinmotorischen Tests in der dritten Woche eine verbesserte Leistung im Sinne der Schnelligkeit auf (Hampson und Kimura, 1988, Maki et al., 2002, Hampson, 1990). Ferner wird das verbale

Lernen in der dritten Woche besser geleistet (Maki et al., 2002). Phillips und Sherwin (1992) zeigten für verbales Lernen, Aufmerksamkeit und visuelles Lernen eine bessere Leistung in der mittleren lutealen Phase auf. Letztere schrieben dieser Leistung eine positive Korrelation mit Progesteron zu, wohingegen Maki und Mitarbeiter (2002) einen Zusammenhang mit Östrogen annehmen. Umgekehrt werden sogenannte „männliche Tests“ in der follikulären Phase des Zyklus mit niedrigen Östrogen- und Progesteronspiegeln von Frauen besser gelöst als in der ersten Woche des Zyklus (Hampson und Kimura, 1988). Geschlechtsspezifische Tests zeigen eine Abhängigkeit von den Sexualhormonen auf: das verbale Lernen korreliert positiv mit Östrogen genauso wie weitere Tests, die zum „weiblichen Lernen“ gehören (Sherwin, 1994, Sherwin, 1998, Halpern und Tan, 2001). Das motorische Lernen wird durch Progesteron und Östrogen positiv beeinflusst. Visuelle Tests zeigen dagegen eine negative Korrelation mit Östrogen (Sherwin, 1994). Jedoch gibt es auch verbale und visuelle Tests, die keine Geschlechtsunterschiede aufweisen (Gordon und Lee, 1993).

Ein Beispiel für einen Test, der in der ersten Woche des Zyklus besser gelöst wird, ist der zum männlichen Lernen gehörende mentale Rotationstest. (Bei dem mentalen Rotationstest müssen dreidimensionale, in verschiedenen Achsen rotierende Figuren unter Zeitdruck als dieselben oder als verschiedene erkannt werden.) Dieser zeigt eine deutliche negative Korrelation mit Östrogen. Männer schneiden in diesem Test meistens besser ab als Frauen (Kozaki 2009), außer die Frauen befinden sich gerade in der follikulären Phase mit Menstruation (Hausmann und Gunturkun, 2000, Maki et al., 2002). Der mentale Rotationstest testet, ähnlich wie der Objektlokalisierungstest, räumlich-visuelle Fähigkeiten. Für den Objektlokalisierungstest wurden die Einflüsse der Sexualhormone noch nicht untersucht.

Viele Kenntnisse zum Einfluss der Sexualhormone auf die kognitiven Leistungen beruhen auf Untersuchungen von Östrogen, welches bei der Östrogensubstitution in der Menopause gegeben wird. Exogen zugeführtes Östrogen scheint eine positive Wirkung auf die Gedächtnisleistung postmenopausaler Frauen auszuüben (Resnick et al., 1997, Hogervorst et al., 1999, Duka et al., 2000, Farrag et al., 2002, Kimura, 1995). Hierbei wurde unter anderem berichtet, dass Frauen unter dieser Therapie ein niedrigeres Risiko haben, an Alzheimer-Demenz zu erkranken und einen niedrigeren altersabhängigen Verlust der kognitiven Fähigkeiten erleiden (Sherwin, 1997, Henderson, 1997). Weiterhin zeigten Frauen nach sechs Monaten unter Östrogentherapie eine Verbesserung in einem Wortpaartest (PAL: Wortpaarassoziationstest: nach Präsentation und Lernen von Wortpaaren erfolgt eine Abfrage nach einem Intervall mithilfe eines Stimuluswortes als Hinweisreiz) (Caldwell und Watson, 1952) und nach einem Jahr eine Verbesserung des verbalen Intelligenzquotienten (Genazzani

et al., 2007) sowie eine Verbesserung des Gedächtnisses, des abstrakten Denkens und der Reaktionszeit und des verbalen Lernens (Sherwin, 1997, Sherwin, 1998). Eine negative Korrelation bestand zwischen Östrogen und dem visuellen Lernen (Sherwin, 1994). Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass es mehrere Studien gab, die keine signifikanten Ergebnisse hervorbrachten.

Interessanterweise wurde auch bei Männern ein positiver Effekt von Östrogen auf das verbale Lernen gezeigt: Eine Studie untersuchte Mann-zu-Frau-Transsexuelle. Diese erhielten im Rahmen ihrer Geschlechtsumwandlung Östrogen. Es wurde gezeigt, dass Mann-zu-Frau-Transsexuelle mit Östrogengabe in Tests, welche Frauen zugeschrieben werden, besser abschnitten als Mann-zu-Frau-Transsexuelle ohne Östrogentherapie (Miles et al., 1998). Dabei findet eine unterschiedliche Modulation von Östrogen auf die Langzeitpotenzierung statt: bei Männern stimuliert Östrogen die präsynaptische Langzeitpotenzierung sowie die postsynaptischen Potentiale (EPSP: exzitatorische postsynaptische Potentiale), bei Frauen sind nur präsynaptische Veränderungen wirksam (Andreano und Cahill, 2009).

Im Gegensatz zur Östrogensubstitutionstherapie ist die Studienlage zu exogen zugeführten Progesteron und Östrogen in Form von oralen Kontrazeptiva bei jungen Frauen noch uneinheitlich. In einer Studie von Mordecai und Mitarbeiter (2008) wurde eine verbesserte Leistung des verbalen Lernens in der aktiven Pillenphase gefunden, was zur Annahme führt, dass Östrogen und Progesteron das verbale Lernen fördern. Weiterhin wurde eine verbesserte kognitive Leistung in räumlicher Verarbeitung und Wiedererkennungsgedächtnis bei Frauen mit oralen Kontrazeptiva im Vergleich zu natürlich zyklierenden Frauen in der follikulären Phase gefunden. Jedoch fand sich kein Unterschied zur lutealen Phase. Aber es gibt auch Studien, die keine unterschiedliche Lernleistung während der verschiedenen Pillenphasen sehen.

B. Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit entstand, um offene Fragen einer Vorgängerstudie (Genzel, 2011) zu klären, die Geschlechtsunterschiede in Bezug auf das prozedural-motorische und deklarative Lernen nach einem 45-minütigen Nap prüfte. Jeweils 20 Männer und 20 Frauen wurden untersucht und auf zwei unterschiedliche Bedingungen aufgeteilt: Eine Nap-Bedingung, in der geschlafen wurde, sowie eine Wach-Bedingung, in der ein Film angesehen wurde. Die Frauen wurden immer in der ersten Woche des Zyklus während der Menstruation getestet.

Es zeigte sich, dass die motorische und deklarative Gedächtniskonsolidierung bei Männern, aber nicht bei Frauen während ihrer Menstruation durch einen 45-minütigen Nap ohne REM-Schlaf kurzzeitig verbessert wurde. Die motorische Lernverbesserung der Männer korrelierte mit einer Steigerung der Schlafspindeln.

Daraus ergab sich die Hypothese, dass Frauen in der ersten Woche des Zyklus nicht von einem Nap im Lernen profitieren können und dass es einen Menstruationseffekt ähnlich wie beim online-Lernen auch für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung gibt. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen den Sexualhormonen der Frau und ihrer schlafabhängigen Gedächtnisleistung untersucht und die Studientage der ersten Woche mit der dritten Woche des Zyklus verglichen. Dabei wird von einer besseren Lernleistung des weiblichen prozedural-motorischen Lernens und des deklarativen Lernens in der dritten Woche im Vergleich zur ersten Woche ausgegangen, erfolgend durch hohe Sexualhormonspiegel, die das weibliche Lernen begünstigen. Entsprechend wird in der ersten Woche des Zyklus eine verbesserte visuell-räumliche Leistung im Vergleich zur dritten Woche erwartet, wiederum resultierend aufgrund niedriger Sexualhormonblutspiegel. Zudem wurden eine fehlende Spindelreaktivität in der ersten Woche des Zyklus und ein fehlender Profit durch einen Nap in dieser Woche erwartet. Diese Annahme entstand, da in der Vorgängerstudie keine Spindelaktivität durch Lernleistung induziert werden konnte und gleichzeitig kein Lernprofit durch einen Nap möglich war. Somit entstand die Hypothese, dass die Schlafspindeln in der ersten Woche einer verminderten Reaktivität durch Induzierung unterliegen und es einen Zusammenhang mit dem niedrigen Hormonspiegel gibt (Genzel, 2011).

Im Moment gibt es verschiedene Studien, die eine Auswirkung des Menstruationszyklus auf das Gedächtnis (Hampson und Kimura, 1988, Hampson, 1990, Phillips und Sherwin, 1992, Hausmann und Gunturkun, 2000, Maki et al., 2002) und den Schlaf (Ishizuka et al., 1994, Ito et al., 1995, Driver et al., 1996, Baker et al., 1999, Parry et al., 1999, Manber und Armitage,

1999, Shibui et al., 2000, Baker et al., 2001b, Baker und Driver, 2007) nachweisen, jedoch keine Studie, die alle drei Bereiche bei natürlich zyklierenden Frauen vereint.

Diese Untersuchung soll einen Beitrag zur Aufklärung dieser Zusammenhänge liefern, da der Menstruationszykluseffekt, obwohl offensichtlich vorhanden und Studienergebnisse beeinflussend, in vielen Studien keine Beachtung findet.

Um dies zu erreichen, wurde eine randomisierte klinische Studie an jungen, gesunden, natürlich zyklierenden Frauen durchgeführt, mit folgenden Fragestellungen:

- Wird schlafbezogenes, prozedural-motorisches Lernen, erhoben mit dem Finger-Tapping-Test, durch einen kurzen Nachmittagsschlaf von ungefähr 60 Minuten verbessert? Besteht eine Korrelation zwischen lernabhängiger Veränderung der Schlafergebnisse wie Schlafspindeln und der Lernleistung?
- Wird schlafbezogenes, visuell-räumliches Lernen, erhoben mit dem Objektlokalisierungstest, durch einen kurzen Nachmittagsschlaf von circa 60 Minuten verbessert? Besteht eine Korrelation zwischen lernabhängiger Veränderung der Schlafergebnisse wie Schlafspindeln und der Lernleistung?
- Gibt es einen Menstruationseffekt, beobachtet in der follikulären und lutealen Phase des Zyklus auf das motorisch-prozedurale und visuell-räumliche Lernen? Gibt es einen Menstruationseffekt auf Schlafparameter wie zum Beispiel Schlafspindeln?

C. Material und Methoden

1. Versuchspersonen

15 gesunde Frauen zwischen 20 und 30 Jahren nahmen an den Versuchen teil. Eine Probandin musste nach der Studie aufgrund ungenügenden Schlafs ausgeschlossen werden. Die Probandinnen wurden über Anzeigen im Internet rekrutiert und erhielten eine finanzielle Aufwandentschädigung. Bevor sie in die Studie aufgenommen wurden fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch statt, in welchem die Ziele der Studie und die Durchführung der Studientage erklärt wurden. Die Probandinnen unterzogen sich daraufhin einer psychiatrischen und körperlichen Untersuchung, um Erkrankungen dieser Art auszuschließen. Es erfolgte, nach Einverständnis zu labortechnischen Untersuchungen, eine Blutabnahme, bei welcher die Routineleborparameter wie Eisen, Ferritin, Differentialblutbild, Elektrolyte, Entzündungsparameter, Gerinnung, Leber- und Nierenwerte bestimmt wurden. Untersuchungen des Urins auf Drogen und ein U-Stix fanden statt.

Zwei weitere Screeningtests, die der Analyse des Schlafverhaltens dienten, waren der Pittsburgh Sleep Quality (PSQ) Index (Buysse et al., 1989) und der „Morning Evening“ Test. Ausgeschlossen wurden Probandinnen mit einem PSQ größer 5 und extreme Morgen- oder Abendtypen. Weitere Ausschlusskriterien waren regelmäßiger Nachmittagsschlaf, Schlafstörungen, Schichtarbeit, transmeridianer Flug innerhalb des letzten Jahres, professionelles Klavierspielen (mehr als drei Jahre intensives Training) beziehungsweise Schreibmaschinentippen, psychiatrische und schwere somatische Erkrankungen, Schwangerschaft, Hinweise auf eine Suchterkrankung und regelmäßige Medikamenteneinnahme einschließlich hormoneller Verhütungsmittel.

Vorausgesetzt wurde ein regelmäßiger Menstruationszyklus mit Schwankungen der Periode von weniger als 3 Tagen und einer Abstinenz von hormonellen Verhütungsmitteln während der letzten drei Monate.

Probandin	Alter	Händigkeit	PSQ
1	29	rechts	1
2	24	rechts	3
3	25	rechts	2
4	24	links	4
6	26	rechts	4
7	26	rechts	4
8	23	rechts	0
9	29	rechts	4
10	24	rechts	3
11	26	rechts	2
12	24	rechts	5
13	27	rechts	4
14	24	rechts	3
15	27	rechts	4

Tab. 1: Die Tabelle zeigt das Alter, die Händigkeit und den Endwert der PSQ (Pittsburgh Sleep Quality) - Auswertung der 14 Probandinnen.

2. Studiendesign

Es gab drei verschiedene Studienbedingungen, welche die Probandinnen in randomisierter Reihenfolge jeweils in der ersten und der dritten Woche ihres Zyklus absolvieren mussten.

Studienbedingung 1

Follikelphase: Lernphase des Finger-Tapping-Tests und des visuell-räumlichen Objektlokalisierungstests, 45 - 60 Minuten Nachmittagsschlaf, Abfrage der Tests

Studienbedingung 2

Follikelphase: Lernphase des Finger-Tapping-Tests und des Objektlokalisierungstests, Anschauen eines Films, Abfrage der Tests

Studienbedingung 3

Follikelphase: Nachmittagsschlaf von circa 45 - 60 Minuten Länge als Baseline ohne Lerntests

Studienbedingung 4

Lutealphase: Lernphase des Finger-Tapping-Tests und des Objektlokalisierungstests, 45 – 60 Minuten Nachmittagsschlaf, Abfrage der Tests

Studienbedingung 5

Lutealphase: Lernphase des Finger-Tapping-Tests und des Objektlokalisierungstests, Anschauen eines Filmes, Abfrage der Tests

Studienbedingung 6

Lutealphase: Nachmittagschlaf von circa 45 - 60 Minuten Länge als Baseline ohne Lerntests

2.1. Studienablauf

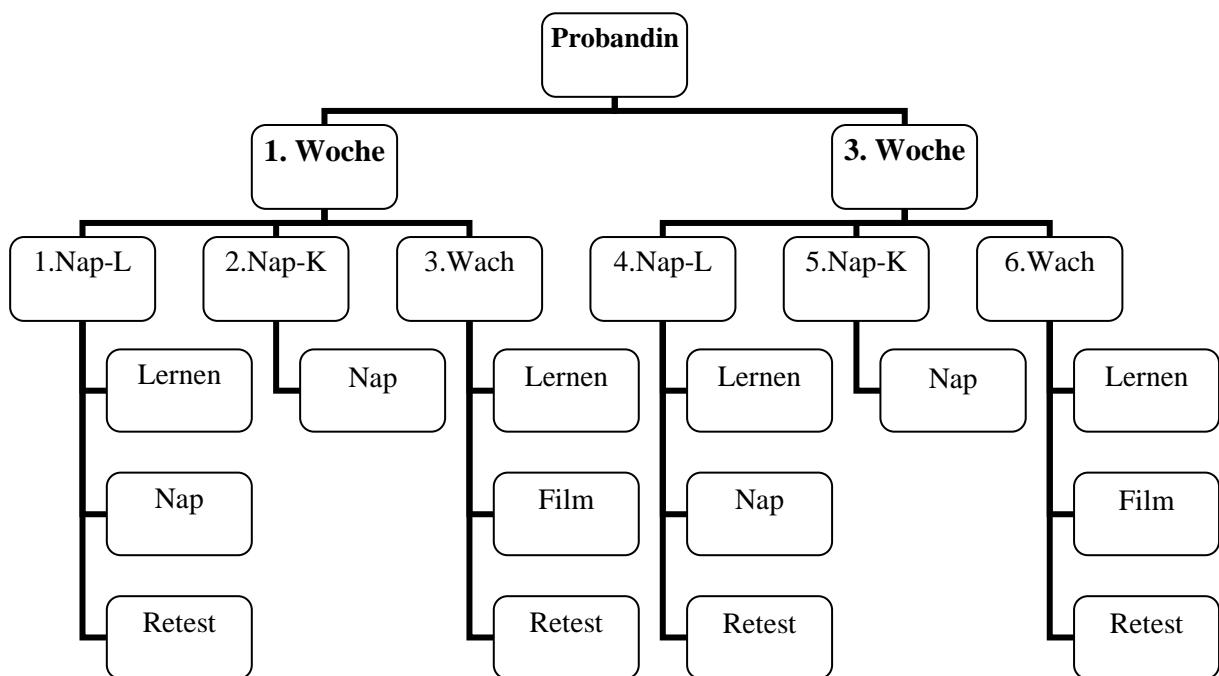
An den Studientagen mit Tests (Studienbedingung eins, zwei, vier und fünf) wurden die Probandinnen gegen 13 Uhr einbestellt. Als erstes erfolgte eine Blutabnahme zur Bestimmung von Östrogen und Progesteron. Daraufhin absolvierten die Probandinnen die folgenden Tests in randomisierter Reihenfolge: Finger-Tapping-Test, Objektlokalisierungstest und D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest mit Standford Sleeping Scale. Es wurde auch der Verbal Paired Associates Task durchgeführt, dieser ist Bestandteil einer anderen Doktorarbeit (Renner, in Vorbereitung). An Studientag 1 oder 4 erfolgte das Anlegen eines Schlaf-EEGs nach Rechtschaffen und Kales (1968) und die Probandinnen sollten gegen 14:30 Uhr circa 60 Minuten schlafen. Der Schlaf wurde polysomnografisch aufgezeichnet. Die Studientage 2 und 5 beinhalteten das Anschauen eines Films (Komödie, Romanze) anstatt des Schlafes. Bei allen vier Bedingungen erfolgte das Abfragen der Tests nach dem Schlaf, beziehungsweise dem Filmende.

Die Studientage 3 und 6 unterschieden sich von den anderen vier folgendermaßen: Die Probandinnen kamen gegen 14 Uhr in das Schlaflabor. Nach einer Blutabnahme zur Bestimmung der oben genannten Hormone wurden direkt die Elektroden angebracht, und die Probandinnen durften gegen 14:30 Uhr schlafen. Sie füllten den D2-Aufmerksamkeitsbelastungskonzentrationstest und die Stanford Sleeping Scale vor und nach dem Nachmittagsschlaf aus.

Allen Studientagen gemein war, dass die Probandinnen sich ab sieben Tage vor dem Studientag an ein Schlaflprotokoll hielten. Darin wurden die Probandinnen angehalten, zwischen 23 Uhr und 1 Uhr ins Bett zu gehen und zwischen 7 Uhr und 9 Uhr aufzustehen. Zwei Tage vor dem Studientag wurde der Zeitraum verkürzt. Die Probandinnen sollten zwischen 23 Uhr und 24 Uhr schlafen und zwischen 7 Uhr und 8 Uhr aufstehen. Am Abend vor dem Studientag waren Alkohol und Kaffee untersagt, und am Morgen des Studientages

wurden die Probandinnen gebeten, nur bei Entzugserscheinungen wie Kopfschmerzen einen kleinen Kaffee zu trinken. Dies konnte jedoch größtenteils vermieden werden. Mit dem Schlafprotokoll sollte ein einheitlicher Rythmus der Probandinnen hergestellt werden, sodass der Nachmittagsschlaf auf das Mittagstief der Probandinnen fiel und das Einschlafen erleichterte. Zudem wurde ein zu frühes Aufstehen, welches mit REM-Schlafentzug einhergeht, vermieden. Der fehlende REM-Schlaf würde im Nachmittagsschlaf nachgeholt werden, was nicht erwünscht war.

Zudem wurden die Probandinnen gebeten, ein Menstruationsprotokoll zu führen. Die Studientage in der Follikelphase fanden zwischen Tag eins und sieben des Zyklus statt und die Studientage der midlutealen Phase in der dritten Woche, zwischen Tag 14 und Tag 21 bei einem Zyklus von circa 28 Tagen. Dies wurde durch die Zählmethode bestimmt.



Schema 1: Jede Probandin durchläuft jede der sechs Bedingungen in randomisierter Reihenfolge je einmal. Nap-L: Nachmittagsschlafbedingung mit Lernen, Nap-K: Nachmittagsschlafbedingung zur Kontrolle ohne Lernen, Wach: Lernen ohne Nachmittagsschlaf

3. Schlaufableitung

Der Schlaf wurde mittels einem digitalen 12-Kanal-Schreiber (Schwarzer, München) aufgezeichnet. An den Studientagen mit Schlaf (1, 3, 4, 6) wurde gegen 14 Uhr das Schlaf-EEG angelegt. Dieses erfolgte nach dem standardisierten internationalen 10-20-System zur Elektrodenplatzierung. In der Zentralregion wurden C3 (Vertex-Parietal Mitte links) und C4 (Vertex-parietal Mitte rechts) angelegt, wobei C3/A2 und C4/A1 verschaltet wurden. A1 und A2 befanden sich präauriculär auf dem Mastoid. Zwei Kanäle dienten zur Aufzeichnung des EOG: A1/F3 (1cm seitlich über dem linken Augenrand) und A2/F4 (1 cm seitlich über dem rechten Augenrand). Das EMG bestand aus drei Elektroden, die auf und unter dem Kinn (2 mental, 1 submental der Kinnspitze) platziert wurden. Das EKG wurde mit einer Elektrode im zweiten Intercostalraum parasternal und einer zweiten submammilar aufgezeichnet (Rechtschaffen und Kales, 1968).

4. Verwendete Tests

4.1. Finger-Tapping-Test

Der Finger-Tapping-Test (Walker et al., 2002, Fischer et al., 2002) prüft das prozedurale-motorische Lernen. Er zeigt eine robuste schlafabhängige Verbesserung (Walker et al., 2002, Walker et al., 2003a, Robertson, 2004) und enthält explizite Komponenten des prozeduralen Lernens (Walker et al., 2002, Fischer et al., 2002).

Den Probandinnen wurde eine fünfstellige Zahlenkombination bestehend aus den Zahlen eins bis vier, gezeigt. Nun mussten die Probandinnen diese Zahlen so oft und richtig wie möglich mit ihrer nicht-dominanten Hand nachtippen. Dazu bekamen sie eine handelsübliche Tastatur, bei der bis auf die Zahlen eins bis vier alle anderen Tasten entfernt wurden.

In der ersten Lernphase, vor dem Nap oder vor dem Film, wurden die Sequenzen zwölfmal für jeweils 30 Sekunden getestet. In dieser Zeit sollten die Probandinnen diese nachtippen. Nach jedem einzelnen Durchgang fand eine Pause von 20 Sekunden zur Entspannung der Hand statt. Der Anfang und das Ende der Pause wurde mit aufeinander folgenden Einzeltönen angezeigt, wobei der letzte Ton nach fünf Sekunden lauter war.

Die Zahlen erschienen immer weiß auf einem schwarzen Bildschirm. Um den Probandinnen beim Vertippen einen leichteren Wiedereinstieg zu gewährleisten, erschien ein weißer Punkt unterhalb der gerade getippten Zahl. Es war auch möglich, den Punkt zu ignorieren, denn das

Programm erkannte die Sequenzen, auch wenn die Probandinnen nicht zeitgleich mit dem auf dem Bildschirm gezeigten Punkt tippten.

Bei der Wiedertestung nach dem Schlaf oder dem Film hatten die Probandinnen vier weitere Durchläufe mit derselben Sequenz und den gleichen Bedingungen.

Der vielfach benützte Test wurde mit dem Programm FTT 1.2. verwendet, welches als Eigenentwicklung im Auftrag des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München entstand und schon wiederholt in Studien eingesetzt worden war (Dresler et al., 2010, Genzel et al., 2010, Genzel et al., 2009).

4.2. Objektlokalisierungstest

Der Objektlokalisierungstest (Rasch et al., 2007) ist ein deklarativer Test, welcher das visuell-räumliche Gedächtnis prüft. Dieser Test ähnelt dem bekannten Gesellschaftsspiel Memory in welchem unter grauen Karos verdeckte Bildpaare durch Aufdecken zugeordnet werden müssen. In dieser Arbeit enthält der Objektlokalisierungstest 15 verschiedene Paare, welche Bilder von alltäglichen Gegenständen und Tieren zeigen.

Während des Tests wurden alle 30 möglichen Lokalisationsorte als graue Karos gezeigt (die Rückseite der Bilder). Diese grauen Karten waren geometrisch wie auf einem Schachbrett angeordnet (6 mal 5 Matrix). Für die unterschiedlichen Bedingungen gab es vier verschiedene Versionen des Objektlokalisierungstests mit unterschiedlichen Bildern.

Während der Lernphase wurde die erste Karte des Paares alleine für eine Sekunde gezeigt, gleich danach erschienen für drei Sekunden beide Karten. Nach einer Pause von drei Sekunden folgte das nächste Paar. Die Lokalisationen aller Paare wurden den Probandinnen während der Lernphase zweimal vollständig gezeigt. Danach folgte direkt die Abfrage der Lokalisationen. Hierbei wurde kein Zeitlimit gesetzt. Die erste Karte des Paares wurde präsentiert, und die Probandinnen mussten die zweite Karte mit einem Computermouseklick zuordnen. Nach jeder aufgedeckten Karte bekamen die Probandinnen ein visuelles Feedback über die richtige Lage der zweiten Karte und ob die Lage richtig oder falsch zugeordnet wurde. Dies geschah mit dem Hintergrund die Re-Enkodierung zu erleichtern. Nachdem der Computer die Lage der Paare aufgezeigt hatte, erschienen die Paare wieder als graue Karos, sodass in jedem Durchgang die Zuordnungswahrscheinlichkeit gleich blieb. Während der Lernphase wurden die Probandinnen solange abgefragt, bis sie 60 % der Karten richtig zuordneten. Wurden 60 % beim fünften Mal nicht erreicht, wurde die Abfrage beendet und die Prozentzahl des fünften Durchgangs als Endwert gespeichert.

Während der Wiedertestung nach dem Nap oder dem Film wurden die Positionen nochmals abgefragt. Es erschien wieder die erste Karte des Paares, und daraufhin musste die zweite zugeordnet werden. Die richtige Lage wurde den Probandinnen nach der Zuordnung nicht erneut gezeigt. Es fand ein Durchgang statt.

(<http://www.sciencemag.org/cgi/data/315/5817/1426/DC1/1> 15.10.10)

Dieser Test ist sensitiv für die schlafabhängige Gedächtnisbildung und involviert den Temporallappen einschließlich des Hippokampus (Kessels et al., 2001, Sommer et al., 2005).

4.3. D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest

Der D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest (Brickenkamp, 2002) misst Tempo und Sorgfalt bei Unterscheidung ähnlicher visueller Reize und beurteilt somit die Aufmerksamkeit und Konzentration der Probandinnen. Diese mussten in 14 verschiedenen Zeilen mit je 47 Zeichen alle Buchstaben „d“ mit zwei Strichen durchstreichen. Es befanden sich auch d's und p's mit mehr oder weniger Strichen in der Zeile. Pro Zeile hatten die Probandinnen 20 Sekunden Zeit. Insgesamt dauerte der Test 4 Minuten und 40 Sekunden. Er wurde an allen sechs Studentagen durchgeführt. Der Konzentrationsleistungswert bestand aus der Summe aller richtig durchgestrichenen d's abzüglich der ausgelassenen und falsch markierten Buchstaben (Brickenkamp, 2002).

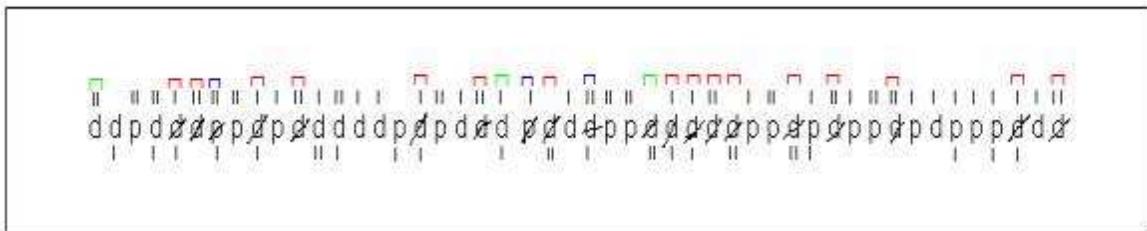


Abb. 5: Zeigt ein Beispiel einer Zeile des D2-Tests.

(<http://www.stangl-taller.at/TESTEXPERIMENT/testbspd2.html> 15.05.2010)

4.4. Stanford Sleeping Scale

Die Stanford Sleeping Scale (Hoddes et al., 1973) ist ein Fragebogen, der zur Selbstbeurteilung von Wachsamkeit beziehungsweise Schläfrigkeit dient. Die Probandinnen schätzten an allen sechs Studentagen ihre Wachsamkeit ein.

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.

4.5. 2D:4D Quotient

Um den 2D:4D Quotienten zu ermitteln wurden die Hände der Probandinnen auf einen Fotokopierer gelegt und abgebildet. Anhand der Kopie wurde die Länge der Finger bestimmt. Aus der Länge des zweiten Fingers (2D) und des Ringfingers (4D) beider Hände wurde der Mittelwert errechnet und aus diesem der Quotient 2D:4D.

5. Hormonbestimmung

Zu Beginn jeden Studentages wurde den Probandinnen zur Bestimmung der Hormone Östrogen und Progesteron Blut in einem Standard-Probeentnahmeröhrchen abgenommen. Direkt nach der Blutentnahme wurden die Proben entweder in das hauseigene Labor gebracht, oder mit 4000 Umdrehungen bei 8 Grad für 10 Minuten zentrifugiert und abpipettiert in einem Kühlschrank zwischengelagert. Die Hormone 17 β -Estradiol und Progesteron wurden mittels des Elecsys 2010-Analysators (Roche Diagnostik, Basel / Schweiz) einer Radioimmunassaymethode unterzogen. Hierbei betrug die funktionelle Sensitivität für 17 β -Estradiol 12 pg/mL, die für Progesteron 0,15 ng/mL.

6. Datenauswertung

6.1. Visuelle Auswertung der Schlaf-EEG-Daten

Die polysomnografische Aufzeichnung wurde von unabhängigen Bewertern auf Basis von aufeinander folgenden 30-Sekunden-Epochen nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) visuell ausgewertet. Dazu benutzten sie entweder die Ableitprogramme C3/A2 oder C4/A1. Jeder Epoche wird eines der folgenden Schlafstadien zugeordnet. Treten zwei oder mehrere Stadien in einer Epoche auf, vergibt man das Stadium der Epoche, welches den größten Anteil an dieser hat.

Stadium W

Dieses Stadium entspricht dem Wachzustand und ist durch Alpha-Aktivität von durchschnittlich 10 Hz (Frequenz zwischen 8-13 Hz) oder einem niedergespannten, gemischt frequenten EEG gekennzeichnet. Oft wird dieses Stadium von einem relativ hoch gespannten EMG, REMs und Lidschläge im EOG begleitet.

Bewegungszeit (Movement Time, MT)

Gesondert werden diejenigen Epochen gewertet, denen ein Schlafstadium zwar unmittelbar vorausgeht oder folgt, die jedoch in mehr als 50 % durch Muskelspannung oder Bewegungsartefakte gestört sind und somit weder zum Wach- noch zum Schlafzustand gezählt werden.

Stadium S1 (NREM 1)

Stadium 1 tritt am Übergang zwischen Wachsein und anderen Schlafstadien auf und ist durch ein gemischtfrequentes EEG mit einer Aktivität im Bereich von 2 - 7 Hz bestimmt. Hauptsächlich im späteren Verlauf treten Aktivitäten mit einer Spannung von 50 - 75 microVolt auf, sowie hohe, steile so genannte Vertexwellen mit einer Amplitude bis zu 200 microVolt. Charakteristisch ist das Vorhandensein von langsamen Augenbewegungen und ein EMG, das unter dem entspannten Wachsein liegt.

Stadium S2 (NREM 2)

Dieses Stadium charakterisieren Schlafspindeln und K-Komplexe sowie das Fehlen von genügend hochamplitudiger langsamwelliger Aktivität, um Tiefschlaf zu definieren. Schlafspindeln sind mindestens 0,5 Sekunden andauernde Wellenmuster mit einer Frequenz zwischen 12 und 15 Hz (genaueres siehe 4.1). K-Komplexe sind EEG Wellenformen aus einer gut abgrenzbaren, scharfen negativen Wellen mit darauf folgender positiver Komponente. Schlafspindeln und K-Komplexe sind transiente Phänomene, zwischen denen relativ lange Perioden liegen können. Wenn jedoch weniger als 3 Minuten der Aufzeichnung, welche normalerweise Stadium 1 zugeordnet werden würde, zwischen zwei solchen Ereignissen liegt, wird es als Stadium 2 gewertet. Allerdings dürfen kein Bewegungsarousal und kein erhöhter Muskeltonus vorliegen.

Stadium S3 (NREM 3)

Stadium 3 ist durch eine Epoche definiert, in der mindestens 20 %, aber nicht mehr als 50 % Wellen von 2 Hz oder einer langsamen Frequenz auftreten. Die Amplitude der Wellen ist höher als 75 microVolt.

Stadium S4 (NREM 4)

Im Stadium 4 befinden sich mehr als 50 % der Wellen von 2 Hz Frequenz und einer Amplitude größer 75 microVolt. Es können Schlafspindeln im Stadium 4 auftreten.

Stadium NREM 3 und NREM 4 werden nach neuer Nomenklatur in Stadium N3 zusammengefasst. Diese Stadien bzw. dieses neue Stadium repräsentiert den Tiefschlaf. In dieser Arbeit werden Stadium 3 und Stadium 4 noch nach der alten Ordnung getrennt betrachtet, um sie mit der Vorgängerstudie zu vergleichen.

Stadium REM

Dieses Stadium ist charakterisiert durch schnelle, zusammengehörende irreguläre Augenbewegungen, einer niedergespannten, gemischt frequentierter EEG-Aktivität und so genannten Sägezahnwellen. Darunter versteht man Serien scharf umrissener oder dreieckiger, häufig gezahnter Wellen von einer Frequenz zwischen 2 - 6 Hz. Voraussetzung für das Stadium REM ist zudem ein relativ erniedrigtes mentales oder submentales EMG.

(Rechtschaffen und Kales, 1968)

6.2. Quantitative Schlaf-EEG-Auswertung

Die Auswertung nach Rechtschaffen und Kales besitzt unter anderem den Nachteil, dass die 30- Sekunden-Auswertung eine Realisation des Prozesses beschreibt. So kann es vorkommen, dass zu einem anderen Anfangszeitpunkt, der um ein Nichtvielfaches von 30 Sekunden zum ursprünglichen verschoben ist, die visuelle Beurteilung einer anderen Epoche zugeordnet wird. Durch diese Einteilung kann es zu einem Informationsverlust kommen. Deswegen wurde der EEG-Datensatz zusätzlich quantitativ ausgewertet. Mittels der in der Spektralanalyse verwendeten Fouriertransformation werden die Daten des EEG's reduziert. Natürliche Wellensignale, wie das menschliche EEG, werden in periodische und harmonische Schwingungen, wie Sinus- oder Kosinusfunktionen, zerlegt und Frequenzbereichen zugeordnet. So wird ersichtlich, welchen quantitativen Anteil die entsprechenden Wellen an dem Gesamt-EEG darstellen. Diese Frequenzbereiche entsprechen in der Analyse den quantitativen Anteilen der Gehirnaktivitäten an der Gesamt-EEG-Aktivität. Die spektralanalytische Auswertung mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) wurde auf die beiden Ableitungen C3/A2 und C4/A1 angewendet. Die EEG-Aktivität wurde in Rechteckfenstern von 2-sec-Miniepochen, die einen Abstand von 1,0 Sekunden hatten, analysiert. So entsteht ein doppelter Datensatz. Dieser doppelte Datensatz gleicht die Fehlanalyse, die am Rande der Miniepoche entsteht, statistisch aus, da sie als einzige nicht doppelt vorhanden ist. Frequenzen unter 0,53 Hz und über 30 Hz wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da diese Artefakte sind.

Die auf diese Weise ermittelte spektrale Power wurde daraufhin in bestimmte Frequenzbereiche 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). Die Mittelwerte der einzelnen Frequenzbänder wurden als Berechnung verwendet (American Sleep Disorders Association 1992).

Weiterhin wurde eine Schlafspindelanalyse durchgeführt, welche auf einem neu entwickelten automatischen Algorithmus basierte. Zu Beginn wurde das EEG-Signal durch einen Butterworth-Band-pass Filter in den Frequenzbereich 10 - 18 Hz gefiltert. Weiterhin wurden die Schlafspindeln automatisch durch folgende Kriterien erkannt: minimalen Amplitude von 12 μ V; Spindeldauer 0,3-2,0 Sekunden; und Frequenzbreite von 11-16 Hz. Dieser Algorithmus erzeugt verschiedene Schlafspindelqualitäten wie Anzahl, durchschnittliche Dauer, durchschnittliche Amplitude und durchschnittliche Frequenz jeweils für eine 30 Sekunden Epoche und jeweils für mögliche, wahrscheinliche und sichere Spindeln (Anderer et al., 2005). Es muss die Diskriminante der Spindeln beachtet werden. Darunter versteht sich der Unterschied der möglichen, wahrscheinlichen und sicheren Spindeln ($d > 0$: mögliche Spindelepoch; $d > 0,8$: wahrscheinliche Spindelepoch, Grenzwert mit maximalem Youden-Index – dieser Index weist der Sensitivität und Spezifität gleiches Gewicht zu; $d > 1,7$: sichere Spindelepoch; Grenzwert für eine Spezifität von 0,97).

Auch in dieser Arbeit wurden nur die wahrscheinlichen oder möglichen Spindeln berücksichtigt (Schabus et al., 2004, Schabus et al., 2006, Schabus et al., 2008). Analysiert werden die absolute Spindelanzahl (aA), Spindeldichte (durchschnittliche Spindelanzahl pro Epoche), Spindelaktivität (durchschnittliche Spindeldauer \times durchschnittliche Spindelamplitude; SpA) und Spindelfrequenz (12 – 15 Hz).

6.3. Finger-Tapping-Test

Das zum Finger-Tapping-Test gehörende Programm FTT 1.2 berechnet für jede Probandin und jeden Durchgang die Anzahl der insgesamt getippten Sequenzen sowie die korrekt getippten Sequenzen. Daraus ergeben sich für jede Probandin folgende Werte:

D1k Anzahl der im ersten Trainingsdurchgang korrekt getippten Sequenzen

Dendk Mittelwert der in den letzten drei Trainingsdurchgängen (Dk10-12) korrekt getippten Sequenzen

Drtk	Mittelwert der in den vier Testdurchgängen (Dk13-16) korrekt getippten Sequenzen
mconsa	Absoluter Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen: Drtk – Dendk
mconsr	Relativer Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen: Drtk – Dendk / Dendk

6.4. Objektlokalisierungstest

Die Anzahl der richtig aufgedeckten Paare wird in Prozent angegeben. Es wurden die Anzahl der Karten im Test und in der Wiedertestung miteinander verglichen. Daraus errechneten sich für jede Probandin folgende Werte:

LP	Anzahl richtig zugeordneter Bilderpaare nach Erreichen der 60 % -Grenze (variabel nach Durchgang eins bis fünf)
WT	Anzahl der richtig zugeordneten Bilderpaare nach einem Durchgang
Vconsa	absolute visuelle Konsolidierung: WT-LP
Vconsr	relative visuelle Konsolidierung: WT-LP/LP

6.5. D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest

Als Messwert wird der 1994 eingeführte Konzentrationsleistungswert benutzt. Er besteht aus der Summe aller richtig durchgestrichenen Buchstaben abzüglich der falsch markierten Ablenker.

6.6. 2D:4D-Quotient

Der errechnete Quotient wurde mit der durchschnittlichen Leistung der Lerntests am Ende der Lernphase sowie der der Wiedertestungen in allen vier Bedingungen verglichen.

7. Statistik

7.1. Statistische Auswertung von Schlafdaten

Bei dem Modell handelt es sich um ein Allgemeines Lineares Modell mit Messwiederholungen, da die Probanden viermal einen Nachmittagschlaf hielten. Dabei schliefen sie ohne Lernen (Nap-K) je einmal in der follikulären und einmal in der lutealen Phase. Des Weiteren schliefen sie mit Lernen (Nap-L) wieder je einmal in der lutealen und einmal in der follikulären Phase. Zuerst wird ein multivariater F-Test (MANOVA) gerechnet, der untersucht, ob sich die Messwiederholungen (hier Behandlungen: Nap-K, und Nap-L) zwischen den Werten der Menstruationszykluswochen bezüglich der Variablen unterscheiden (hier: Strukturparameter: S1-4, REM, TST; Spektralparameter: Delta-Beta und Spindelparameter). Ergibt sich ein signifikanter Wert aus dem multivariaten F-Test, bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungen. Hierauf wird dann weiter mit univariaten F-Tests geprüft, auf welche Variablen dieser Unterschied zurückzuführen ist. Bei den univariaten F-Tests wird für jede der Variablen ein Test durchgeführt, was dazu führt, dass das Signifikanzniveau Bonferroni-adjustiert werden muss.

Dieses Modell wurde jeweils einmal für die konventionellen Schlafparameter und die Spektralanalyse angewendet.

Da durch die Vorgängerstudie (Genzel, 2011) und andere Studien (Schabus et al., 2004, Schabus et al., 2006, Schabus et al., 2008) eine Zunahme der Spindelaktivität durch Lernen zu erwarten war, wurden einseitige und gepaarte T-Tests für die Spindelanalyse verwendet.

7.2. Statistische Auswertung von Testergebnissen

Die Konzentrations- und Schläfrigkeitsdaten wurden mittels einer MANOVA mit Messwertwiederholungen ausgewertet. Analysierende Faktoren waren die Bedingung (Treat): Wach, Nap mit Lernen und Nap-Kontrolle sowie die Menstruationszykluswoche (Time) und die Interaktion der beiden. Die visuellen und motorischen Testergebnisse wurden anhand einseitiger, gepaarter T-Tests analysiert, da eine bessere motorische Leistung in der dritten sowie eine bessere visuell-räumliche Leistung in der ersten Woche anhand der Vorgängerstudie und der Literatur (Maki et al., 2002, Hampson und Kimura, 1988, Hampson, 1990, Hausmann und Gunturkun, 2000) vorhergesagt wurde. Weiterhin wurden Pearson-

Korrelationen zwischen den Hormonen und den Spindelparametern und den Hormonen und der Offline-Konsolidierung durchgeführt.

D. Ergebnisse

1. Schlafauswertung

Im folgenden Abschnitt werden die Schlafparameter und die Spektralanalyse getrennt für die unterschiedlichen Bedingungen betrachtet: Nap in der ersten Woche (Nap-K 1) sowie in der dritten Woche (Nap-K 3) und Schlafen mit Lernen in der ersten Woche (Nap-L1) sowie der dritten Woche (Nap-L 3).

Eine Probandin musste ausgeschlossen werden, da sie im Durchschnitt nur 21,5 Minuten schlief. Dies entspricht weniger als 50% der anderen Probandinnen. Durchschnittlich schliefen die Probanden 49,7 Minuten \pm 14,3 Minuten.

Während des Kontroll-Naps in der ersten Woche (Nap-K 1) waren es durchschnittlich 52,7 Minuten \pm 3,6 Minuten. Der Nap bestand hauptsächlich aus Stadium NREM 2 mit 24,5 Minuten, 13,6 Minuten Tiefschlaf und 13,0 Minuten Stadium NREM 1. Der Nap in der dritten Woche (Nap-K 3) beinhaltete wiederum an erster Stelle 27,0 Minuten Stadium NREM 2 sowie 14,8 Minuten Tiefschlaf und 11,1 Minuten Stadium NREM 1. Insgesamt dauerte er durchschnittlich 55,7 Minuten \pm 3,0.

In den Schlafbedingungen mit Lernen fand sich in der ersten Woche ein Nap (Nap-L) mit einer durchschnittlichen Dauer von 52,7 Minuten \pm 3,6. Er beinhaltete 25,0 Minuten Stadium NREM 2, 13,9 Minuten Tiefschlaf und 12,2 Minuten Stadium NREM 1. In der dritten Woche mit Lernen enthielt der Nap (Nap-L3) 27,1 Minuten Stadium NREM 2, 13,8 Minuten Tiefschlaf und 12,1 Minuten Stadium NREM 1 und dauerte insgesamt durchschnittlich 54,9 Minuten \pm 6,5.

Der Anteil an REM-Schlaf war in allen Bedingungen sehr gering (2,7 Minuten).

Es gab keinen Wochen-, Bedingungs- und Interaktionseffekt auf die Schlafstadien und die Gesamtschlafdauer.

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Mengen an Schlafstadien der Naps nach Bedingungen (ohne Lernen bzw. mit Lernen) und nach der Woche aufgelistet.

Die Schlafstadien NREM 1 bis 4 werden mit S1 bis S4 abgekürzt. SWS steht für den Tiefschlaf, REM für den REM-Schlaf. S11 bedeutet die Zeit ab „Licht aus“ bis zum ersten Auftreten von Schlafstadium NREM 1 (Latenz), S12 analog mit Stadium 2. TST ist die Abkürzung für Total sleep time und beinhaltet die gesamte Zeit, in der geschlafen wurde.

1.1. Strukturparameter

	1. Woche		3. Woche		Nap-L	Nap-K
	Nap-L	Nap-K	Nap-L	Nap-K		
	M	StabW	M	StabW	M	StabW
S1	12,8	6,2	12,8	6,9	12,4	9,4
S2	24,4	15	24,2	9,4	26,7	9,2
S3	5,3	8,9	5,2	6,4	4,6	4,4
S4	5,8	7,3	8,2	8,7	10,2	12,4
SWS	10,4	13,1	12,8	12,2	14,8	13
REM	4,0	6,3	1,3	2,2	2,5	4,2
SI1	5,9	3,3	7,9	4,0	5,6	4,1
SI2	12,5	4,4	15,8	10,8	13,7	10,2
TST	53,6	22,9	51,2	13,6	56,9	11,3
Statistik	Nap*Woche: $F_{6,8}=0.687; p=0.667$					
	NAP: $F_{6,8}=0.246; p=0.948$					
	Woche: $F_{6,8}=0.425; p=0.844$					

Tab. 2: Abkürzungen Schlafstadien 1-4 (S1-4), REM-Schlaf (REM), SWS (Tiefschlaf), Schlaflatenz bis Stadium 1/2 (SI1/SI2), Gesamtschlafzeit (TST). Angabe der Mittelwerte (M) und des Standardabweichung (StabW)

1.2. Spektralanalyse

	1.Woche		3.Woche		Nap-L	Nap-K
	Nap-L	Nap-K	Nap-L	Nap-K		
Delta	343 ± 34	439 ± 69	424 ± 34	205 ± 69		
Theta	60 ± 50	72 ± 7	113 ± 50	37 ± 7		
Alpha	61 ± 24	64 ± 6	60 ± 24	38 ± 6		
Sigma	27 ± 13	24 ± 4	32 ± 13	18 ± 4		
Beta	20 ± 30	14 ± 2	50 ± 30	11 ± 2		
Statistik	Nap: $F_{5,10}=3,462; p=0,045$					
	Woche: $F_{5,10}=0,482; p=0,782,$					
	Nap*Woche: $F_{5,10}=1.704; p=0.221$					

Tab. 3: Angabe der EEG-Frequenz in μ V. Mittelwerte \pm Standardabweichung.

1.3. Spindelanalyse

Wie erwartet, ergab die Spindelanalyse mittels gepaarten, einseitigen T- Tests signifikante menstruationsabhängige Unterschiede. Beim Nap mit Lernen in der dritten Woche war die

Spindelaktivität signifikant erhöht ($T_{13}=1,936$; $p=0,0375$) im Vergleich zum Kontroll-Nap in derselben Woche. Zwischen dem Nap-L und Nap-K in der ersten Woche zeigte sich keine signifikant erhöhte Spindelaktivität in der Nap-L Bedingung.

	1.Woche		3.Woche	
	Nap-L		Nap-K	
	M	StabW	M	StabW
Anzahl A	303,8	$\pm 203,7$	339,7	$\pm 160,9$
Spindelaktivität SpA	17,1	$\pm 2,3$	16,5	$\pm 1,6$
Spindeldichte	0,86	$\pm 0,1$	0,85	$\pm 0,04$
Spindelfrequenz	13,6	$\pm 0,3$	13,5	$\pm 0,3$
			13,5	$\pm 0,3$
			13,6	$\pm 0,6$

Tab. 4: Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Spindelparameter zu den verschiedenen Bedingungen. Anzahl A steht für Anzahl absolut. Angabe der Mittelwerte \pm Standardabweichung.

1.4.Korrelationen

Der Östrogen-Spiegel im Blut korrelierte mit der Spindeldichte und Spindelfrequenz ($p<0,05$), nicht aber Progesteron.

2. Testauswertung

2.1. D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und SSS

Die Konzentrations- und Schläfrigkeitsdaten des D2-Aufmerksamkeitsbelastungstests und der Stanford-Sleeping-Skala zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Bedingung (Treat), der Woche (erste und dritte Woche des Zyklus) sowie eine Interaktion untereinander (Nap: $F_{4,10}=0,510$; $p=0,730$, Woche: $F_{4,10}=1,815$; $p=0,202$, Nap*Woche: $F_{4,10}=0,950$; $p=0,475$). Somit haben der Nap und die Wach-Bedingung auf das Lernen keinen Confounding-Effekt durch unterschiedliche Konzentrations- oder Schläfrigkeitslevel und auch die unterschiedlichen Zykluswochen beeinflussen nicht die Konzentrations- und Schläfrigkeitslevel. Alle Probandinnen hatten die gleiche Ausgangsbasis und die Testergebnisse sind vergleichbar.

	1.Woche				3.Woche			
	Nap L		Nap K		Wach		Nap L	
	M	StabW	M	StabW	M	StabW	M	StabW
<hr/>								
SSS LP	2,3 ± 0,7		2,0 ± 0,9		2,0 ± 0,9		2,3 ± 2,4	2,1 ± 0,9
SSS WT	2,2 ± 1,1		2,0 ± 1,0		2,1 ± 0,6		1,8 ± 0,9	2,1 ± 0,8
D2 LP	263,5 ± 40,8		258,3 ± 44,2		250,8 ± 42,8		263,1 ± 56,3	246,8 ± 57,8
D2 WT	268,9 ± 33,5		266,7 ± 35,7		256,6 ± 35,3		269,3 ± 45,6	257,9 ± 51,5
<hr/>								
Statistik	Nap:	$F_{4,10}=0,510; p=0,730,$						
	Woche:	$F_{4,10}=1,815; p=0,202,$						
	Nap*Woche:	$F_{4,10}=0,950; p=0,475$						

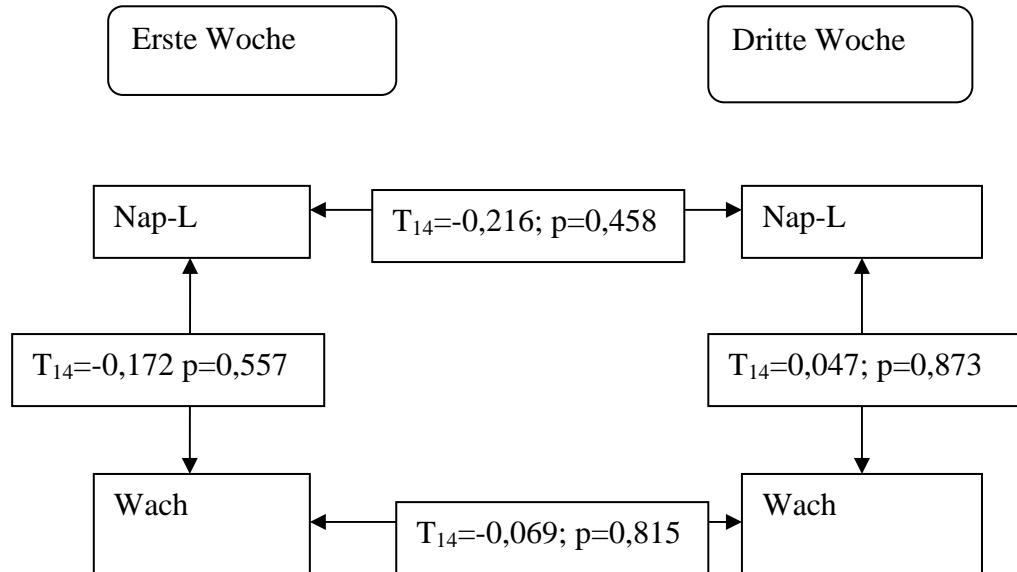
Tab. 5: Aufmerksamkeitsdaten sind nach Bedingungen sortiert (Nap-Lernen, Wach, Nap-K). Gezeigt sind die Level der Stanford-Sleeping-Skale bei Test (LP) und Wiedertestung (WT) sowie der D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest bei Test und Wiedertestung. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen, der Wochen oder eine Interaktion von beiden.

2.2. Objektlokalisierungstest

Entgegen der Annahme, dass die visuell-räumliche Leistung in der ersten Woche im Vergleich zur dritten Woche erhöht ist und zusätzliche eine schlafabhängige Verbesserung zeigt, ergab der gepaarte T-Test keine signifikanten Unterschiede für den visuell-räumlichen Objektlokalisierungstest zwischen der Nap-L-Bedingung und der Wachbedingung. Auch zwischen der ersten und der dritten Woche des Zyklus fanden sich keine Unterschiede ($p >0,35$). Die visuell-räumliche Leistungssteigerung war für die Nap-L-Bedingung in der ersten Woche $-0,5 \pm 14,8\%$ in der dritten Woche $-2,9 \pm 12,6\%$. Entsprechend für die Wachbedingung in der ersten Woche $-5,2 \pm 11,1\%$ und in der dritten Woche $-0,5 \pm 18,7\%$.

	1.Woche		3.Woche	
	Nap-L	Wach	Nap-L	Wach
	M	StabW	M	StabW
Lernphase	75,2 ± 15,3		75,2 ± 14,1	
Retest	74,8 ± 20,3		70 ± 15,7	
A.Kons.	-0,5 ± 14,8		-5,2 ± 11,1	
R. Kons.	0,995 ± 0,2		0,93 ± 0,1	
			0,95 ± 0,2	
			1,01 ± 0,2	

Tab. 6: Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Lernparameter des visuellen Objektkategorisierungstests für die Bedingungen Nap mit Lernen und Wach jeweils in der ersten und dritten Woche. Angabe der Lernwerte in Prozent ± Standardabweichung (StabW).



Schema 2: Die Abbildung zeigt die Korrelationen bei gepaarten Stichproben der unterschiedlichen Bedingungen.

2.3. Finger-Tapping-Test

In der ersten Woche des Zyklus betrugen die Tippleistungen am Ende der Lernphase des Finger-Tapping-Test für die Nap-L-Bedingung $16,02 \pm 5,12$ Sequenzen pro Durchgang (Seq/D), in der Wach-Bedingung $16,58 \pm 3,74$ Seq/D, in der Wiedertestung entsprechend $18,21 \pm 5,32$ Seq/D, und $17,82 \pm 4,88$ Seq/D. Während der dritten Woche lagen die Tippleistungen der Nap-L-Bedingung bei $17,02 \pm 4,66$, für die Wach-Bedingung bei $17,38 \pm 4,03$, sowie gemäß $19,5 \pm 5,01$ und $19,62 \pm 4,66$ während der Wiedertestung.

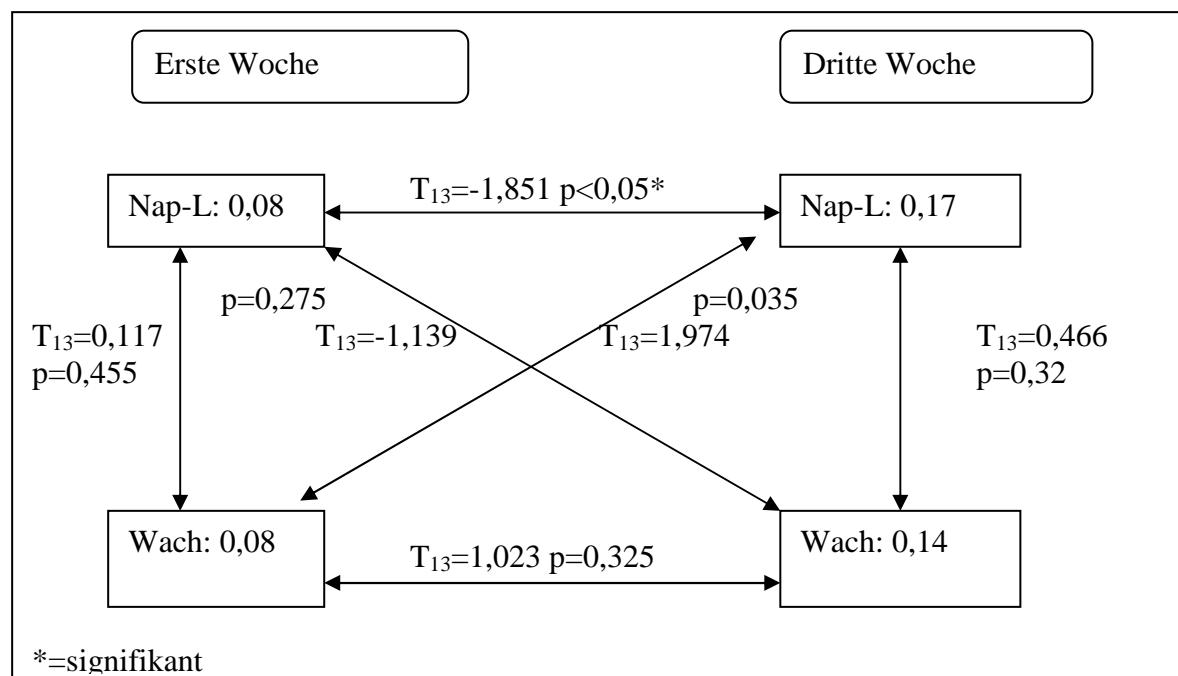
Es gab keinen Wochen-, Bedingungs- oder Interaktionseffekt auf die absoluten Werte der Lerntests am Ende des Trainings (Nap: $T_{27} = -0,277$; $p = 0,392$, Woche: $T_{27} = -0,277$; $p = 0,392$, Nap*Woche: $F_{27} = -2,033$; $p = 0,026$). Daraus ergibt sich, dass alle Probandinnen mit einem ähnlichen Basiswert gestartet sind und keine einzelne Gruppe einen Deckeneffekt aufwies.

Aufgrund der Vorgängerstudie wurde eine bessere Leistung des motorischen Lernens in der dritten Woche im Vergleich zur ersten Woche des Zyklus erwartet, sowie eine schlafabhängige Verbesserung in der dritten Woche. Aufgrund dessen wurde der einseitige, gepaarte T-Test angewandt.

Insgesamt zeigten die Probandinnen in der dritten Woche eine signifikant bessere relative offline-Gedächtniskonsolidierung als in der ersten Woche ($T_{27} = -2,033$; $p = 0,26$). Der einseitige, gepaarte T-Test zeigte von der Bedingung Nap-Lernen in der dritten Woche im Vergleich zu den Bedingungen Wach und Nap-Lernen der ersten Woche einen Unterschied der relativen motorischen Konsolidierung ($p < 0,05$) mit einer signifikant besseren Leistung in der dritten Woche (Nap und Wach 1.Woche Steigerung $8\% \pm 12$, Nap 3.Woche $17\% \pm 13$; alle $p < 0,05$). Entgegen der Annahme gab es keinen signifikanten Effekt des Nap's in der dritten Woche auf die motorische Leistung im Vergleich zur Wach-Bedingung (Wach 3.Woche $14\% \pm 17$, $p > 0,3$). Jedoch zeigte sich, dass sich die Wach-Bedingung in der dritten Woche nicht signifikant von beiden Lern-Bedingungen in der ersten Woche (sowohl Wach als auch Nap-L) unterscheidet ($p > 0,2$).

	1.Woche		3.Woche	
	Nap-L	Wach	Nap-L	Wach
Tapping D1k	10, 5 ± 5,9	10,33 ± 4,4	9,73 ± 3,9	11,13 ± 5,2
Tapping 9-12	16,1 ± 5,12	16,6 ± 3,74	17,02 ± 4,7	17,38 ± 4,0
Retest 1-4 DrtK	18,21 ± 5,3	17,82 ± 4,9	19,5 ± 5,0	19,62 ± 4,66
Mkons a	2,19 ± 2,3	1,23 ± 1,9	2,48 ± 2,1	2,23 ± 2,9
Mkons r.	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,2

Tab. 7: Tappingleistung nach Bedingungen (Nap-Lernen und Wach) und Wochen getrennt, absolute und relative motorische Konsolidierung in Bezug auf den Durchschnitt der letzten drei Durchgänge des ersten Durchlaufs (9-12). Mittelwert in Minuten ± Standardabweichung; Motor. Konsa = absolute motorische Konsolidierung; Motor. Konsr. = relative motorische Konsolidierung; D = Durchlauf; DrtK = Durchlauf retest Korrekt.



Schema 3: Zeigt die Interaktionen des FTT an den verschiedenen Bedingungen und ihren dazugehörigen P-Wert und T-Wert.

2.4. Hormone

	NAP-L		Nap-K		Wach	
	Ö	P	Ö	P	Ö	P
Erste Woche	60,9±47,8	0,87± 0,7	54,8±31,6	0,98± 0,9	57,4±45,5	2,2± 5,5
Dritte Woche	138,4±83,4	6,3± 7,8	155,5±79,8	6,5± 5,9	145,9±93,8	7,1± 5,2

Tab. 8: Östrogenangaben in pg/nl (Östradiol, 17 beta), Progesteron in ng/ml ± StabW

2.5. 2D:4D- Quotient

Probandin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2D:4D	0,97	0,97	0,96	0,97			0,95	0,94	1,01	0,99	1,00	0,98	0,94	1,00	0,98
Quotient															

Tab. 9: Angabe in mm

Die Tabelle zeigt den Durchschnitt der 2D:4D-Quotienten der Probandinnen. Er wurde an den fotokopierten Handabdrücken gemessen. Aus beiden Händen wurde der Mittelwert ermittelt.

2.6. Korrelationen

Progesteron korrelierte mit der relativen motorischen offline-Konsolidierung ($p<0,01$), Östrogen hingegen nicht ($r = 0,057$, $p = 0,341$). Für das räumlich-visuelle Lernen gab es keine Korrelationen (Östrogen: mconsa: $r = -0,047$, $p = 0,367$; mconsr: $r = -0,078$, $p = 0,287$ Progesteron: mcons a: $r = 0,027$, $p = 0,423$, mconsr: $r = 0,019$, $p = 0,446$).

Der 2D:4D-Quotient korrelierte positiv signifikant mit der durchschnittlichen Leistung des Finger-Tapping-Test in der Lernphase und der Wiedertestung (Lernphase: $r = 0,584$; $p = 0,014$, Wiedertestung: $r = 0,516$; $p = 0,03$).

E. Diskussion

Diese Studie zeigt einen Menstruationseffekt auf die prozedural-motorische, nicht aber die visuell-räumliche offline-Gedächtniskonsolidierung bei jungen gesunden Frauen. Dabei trat eine verbesserte Leistung in der lutealen Phase im Vergleich zur follikulären Phase des Menstruationszyklus auf. Es gab keinen klaren Nap-Effekt. Weiterhin zeigt die Studie, dass die Lernverbesserung des motorischen Lernens in der dritten Woche mit einer Steigerung der Schlafspindeln einhergeht. Zudem besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der motorischen offline-Konsolidierung und Progesteron. Der 2D:4D-Quotient korrelierte signifikant mit der Leistung des Finger-Tapping-Tests in der Lernphase und der Wiedertestung.

1. Diskussion der Schlafergebnisse

Von Bedeutung für die Repräsentativität dieser Studie ist die Vergleichbarkeit der Nap (Nachmittagsschlaf)-Bedingungen bezüglich der Dauer des Nap's sowie den Anteilen der Schlafstadien, um ähnliche intraindividuelle und interindividuelle Bedingungen mit den gleichen Grundvoraussetzungen mittels Schlaf zu gewährleisten. Betrachtet man alle vier Nap-Bedingungen, so wurde die Vergleichbarkeit der Bedingungen mit Schlaf erreicht. Sie unterschieden sich kaum in dem Anteil der Schlafstadien, und die Schlafdauer war annähernd gleich. Im Nap-K (Kontroll-Nap) der 1. Woche schliefen die Probandinnen im Durchschnitt $51,2 \pm 13,6$ Minuten (Angabe in Minuten \pm Standardabweichung) im Nap-K der 3. Woche waren es $55,9 \pm 15,6$ Minuten. Bei den Naps mit Lernen schliefen die Probandinnen in der 1. Woche durchschnittlich $53,6 \pm 22,9$ Minuten und in der 3. Woche $56,9 \pm 11,3$ Minuten.

Bis auf wenige Studien (Brooks und Lack, 2006, Dhand und Sohal, 2006, Takahashi und Arito, 2000) haben die Naps eine durchschnittliche Dauer von entweder 45 Minuten (Schabus 2005, Backhaus und Junghans 2006, Tucker 2006, Tucker und Fishbein 2008) oder 60 Minuten (Axmacher et al 2008, Mednick 2008, Kormann et al 2007, Nishida und Walker 2007). Naps mit einer Länge von 45 oder 60 Minuten beinhalten auch Tiefschlaf, aber nur wenig bis keinen REM-Schlaf. Dieser tritt vor allem bei Naps, die länger als 90 Minuten sind, oder einem erhöhtem REM-Druck auf. Ein erhöhter REM-Druck entsteht, wenn die Probanden früher als gewohnt aufstehen und so der REM-Schlaf der Morgenstunden fehlt. Dieser Mangel wird dann im Nap nachgeholt. Um dies zu vermeiden, schliefen die Probandinnen eine Woche vor dem jeweiligen Studientag nach einem Schlafprotokoll, sodass

sie sich an die Uhrzeiten gewöhnen konnten und ein regelmäßiger Rhythmus hergestellt wurde. Allerdings wiesen sechs Probandinnen kurze REM-Schlafphasen auf. Diese betragen im Durchschnitt für alle Bedingungen nur 2,7 Minuten.

Auch intraindividuell, also bei den unterschiedlichen Studientagen einer Probandin, waren die Bedingungen ähnlich. Die Vergleichbarkeit der Daten wurde somit erreicht.

2. Diskussion der Tests

Eine weitere Grundvoraussetzung für die Interpretation der Ergebnisse der Lerntests war eine ähnliche Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit der Probandinnen an den verschiedenen Studientagen. Durch das Schlafprotokoll wurden diese Voraussetzungen geformt. Die Probandinnen schliefen annähernd zur gleichen Zeit und erhielten dadurch einen ähnlichen Rhythmus und ein Mittagstief zur gleichen Uhrzeit. Indem die Lerntests jeweils zur selben Uhrzeit starteten und alle Probandinnen zur ähnlichen Uhrzeit ihr Mittagstief hatten, wurde das Mittagstief umgangen und die Bedingungen waren somit gleichwertig. Die Stanford-Sleeping-Skala und der D2-Konzentrationsaufmerksamkeitsbelastungstest zeigten einen ähnlichen Wachheits- und Aufmerksamkeitsgrad an allen Studientagen. Diese Tests zeigen auch, dass die Probandinnen an den Studientagen, an denen sie nicht schliefen, nach der Phase des Wachbleibens bei den Wiedertestungen nicht benachteiligt waren.

Einer der angewandten Tests war der Finger-Tapping-Test, welcher das motorisch-prozedurale Lernen prüft (siehe C.4: Verwendete Tests). Der Finger-Tapping-Test ist ein weit verbreiteter Test, der laut neueren Studien (Genzel et al 2009, Nishida und Walker, 2007, Rasch et al., 2009b, Dresler et al., 2010) von Stadium NREM 2 und Schlafspindeln abhängig ist. Dieses war in allen Bedingungen mit $25,13 \pm 1,14$ Minuten annähernd gleich (siehe Tabelle 2). Es handelt sich um einen einfachen motorischen Test, in dem bekannte motorische Abläufe in veränderter Form angewandt werden.

Ferner wurde in dieser Arbeit der Objektlokalisierungstest verwendet. Bis jetzt fand dieser Test erst in wenigen Studien Anwendung, in welchen eine schlafabhängige Verbesserung gezeigt wurde (Rasch et al., 2007). In der eigenen Studie zeigten die Probandinnen in ihrer visuell-räumlichen Leistung keine Verbesserung durch einen Nap und auch keinen Menstruationszykluseffekt.

Dieser Objektlokalisierungstest, welcher als visuell-räumlicher Test dem männlichen Lernen zugeschrieben wird, sollte in der ersten Woche mit niedrigen Östrogen- und Progesteronwerten leichter zu bewältigen sein. Es wäre anzunehmen gewesen, dass er wie

andere räumlich-visuelle Tests eine negative Korrelation mit Östrogen zeigt (Farage et al., 2008).

Das Fehlen eines positiven Effekts kann aufgrund verschiedener Ursachen entstanden sein.

Möglicherweise zeigt der Test keine Sensitivität zu Geschlecht und Sexualhormonen: auch wenn ein Test zu einer Gruppe von Tests zugeordnet werden kann, welche einen geschlechtsspezifischen Vorteil aufweisen, kann noch nicht sicher davon ausgegangen werden, dass er diese geschlechtsspezifischen Unterschiede auch aufzeigen kann. Da er noch kaum in anderen Arbeiten verwendet wurde, ist er wenig etabliert.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Probandinnen zwischen den Objektlokalisierungstests 1 bis 4 einen zu großen Lerneffekt zeigten, da sie sich erst an das visuell-räumliche (männliche) Lernen gewöhnen mussten. Somit wurden die Lerneffekte möglicherweise verschleiert. Eventuell hätte man den Probandinnen einen Blindversuch vor den eigentlichen Objektlokalisierungstests 1 bis 4 gestatten sollen, um ein vorheriges Zurechtleben von Strategien zum besseren visuell-räumlichen Lernen zu ermöglichen. Allerdings ist einzuwenden, dass der Objektlokalisierungstest dem bekannten Ravensburger Memory Spiel ähnelt, welches in unserem Kulturkreis allgemein bekannt ist und das jeder einmal gespielt haben dürfte. Somit ist der Ablauf des Tests als bekannt vorauszusetzen.

Weiterhin besteht die Möglichkeit einer gegenseitigen Interaktion der einzelnen Lerntests (Finger-Tapping-Test, Objektlokalisierungstest, Wortpaartest) (Brown und Robertson, 2007). Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Lerninhalte gegenseitig überschreiben. Um dies zu umgehen, wurden die Testreihenfolgen in der Lern- sowie der Wiedertestungsphase randomisiert. Die Tabelle befindet sich im Anhang.

Ein weiterer Erklärungsansatz ergibt sich aus folgendem Problem: Die Probandinnen mussten bei der Abfrage der Lernphase über 60 % der Bilderpaare richtig lokalisieren. Konnten die Probandinnen nach dem ersten Durchgang 60 % der Bilder nicht richtig zuordnen, wurde die Abfrage bis zu fünfmal wiederholt um 60 % zu erreichen. Blieb dies auch beim sechsten Versuch aus, wurde das sechste Ergebnis verwendet. Bei jedem weiteren Abfrageversuch wurde die korrekte Lage des zugehörigen Bildes noch einmal gezeigt, mit der Folge, dass die Probandinnen nach den mehrmaligen Durchgängen so gute Ergebnisse erbrachten, dass eventuell ein Deckeneffekt entstanden ist und sich kaum noch ein Lernunterschied ermittelte. Hätte man die Bilderlage bei jeder Probandin nur einmal abgefragt, wären die Ergebnisse der Lernphase weniger gut ausgefallen und die Probandinnen hätten alle nur während des Lernens die korrekte Lage gezeigt bekommen. Dies ist der wahrscheinlichste Erklärungsansatz für die Ergebnisse dieser Arbeit und verdeutlicht, warum die Werte der

absoluten Konsolidierung negativ sind. Zukünftige Studien sollten deswegen den Test ohne eine 60 %-Hürde verwenden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es, im Gegensatz zu dem viel verwendeten Finger-Tapping-Test, noch sehr wenig Erfahrung mit dem Objektlokalisierungstest gibt und weitere Studien erforderlich sind, um diesen Test zu etablieren. Möglicherweise wird sich in der Zukunft zeigen, ob der Test nicht nur schlafsensitiv ist, sondern auch Effekte der Sexualhormone aufzeigt.

3. Diskussion Schlafen und prozedurales Lernen

Wie erwartet wurde ein Menstruationszykluseffekt auf das prozedural-motorische Lernen nachgewiesen. Die Hypothese, dass ein Nap das prozedural-motorische Lernen verbessert, wurde in dieser Arbeit jedoch nicht bestätigt. Der Nap zeigte keinen signifikanten Effekt im Sinne einer Leistungssteigerung auf das feinmotorische Lernen. Eine Tendenz zur schlafabhängigen Leistungssteigerung in der midlutealen Phase zeigte sich jedoch. Somit steht das Ergebnis dieser Arbeit im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Studien, die eine schlafabhängige prozedurale Leistungssteigerung fanden (Backhaus und Junghanns, 2006, Cajochen et al., 2004, Korman et al., 2007, Mednick et al., 2002, Mednick et al., 2003, Nishida und Walker, 2007). Im Einklang steht der fehlende Einfluss des Naps mit einer Studie von Tucker und Mitarbeitern. Hier fand eine Verbesserung des motorischen Mirrow-Tracing-Tests unabhängig vom Nachmittagsschlaf statt (Tucker et al., 2006).

Für den fehlenden signifikanten Effekt des Naps auf das motorische Lernen gibt es mehrere mögliche Gründe:

Erstens ist grundsätzlich zu bedenken, dass bei Studien mit kleiner Teilnehmerzahl die Ergebnisse eine erhöhte Varianz aufweisen. Es besteht die Möglichkeit, dass der Schlafeffekt aufgrund der kleinen Probandenzahl ($n=14$) nicht beobachtet werden konnte. Zwar konnte ein Trend zur schlafabhängigen Verbesserung gesehen werden, jedoch wurde dieser möglicherweise durch die niedrige Teilnehmerzahl nicht signifikant ($p=0,649$).

Zweitens muss die Abhängigkeit des Lernens von den verschiedenen Schlafstadien betrachtet werden. Der Finger-Tapping-Test zählt zu den so genannten einfachen motorischen Tests, die nach Fogel und Smith von Schlafstadium 2 abhängig sind. Bei einfachen motorischen Tests sind schon Erfahrungen und Vorkenntnisse vorhanden (Fogel und Smith, 2006). Allerdings gibt es auch Studien, welche einen Zusammenhang zwischen der motorischen offline-

Konsolidierung und dem REM-Schlaf herstellen. Dabei handelt es sich aber vornehmlich um komplizierte Tests, wie zum Beispiel den Mirrow-Tracing-Test, einen Test, in dem man eine Figur nachzeichnen muss, jedoch seine Hand und deren Bewegungen nur über einen Spiegel beobachten kann. Es handelt sich um neue kognitive Strategien (Tucker et al., 2006).

Rasch und Mitarbeiter zeigten 2009, dass eine medikamentöse Blockade des cholinergen Rezeptors die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung beim Finger-Tapping-Test verschlechtert. Vor allem im REM-Schlaf findet eine hohe cholinerge Aktivität statt. Allerdings gehen diese Autoren davon aus, dass die ausschließlich pharmakologische REM-Schlaf-Unterdrückung noch nicht das motorische Lernen an sich verschlechtert, jedoch könnten ein hoher cholinriger Tonus und andere unbekannte Faktoren ausschlaggebend für die motorische Gedächtniskonsolidierung sein (Rasch et al., 2009a). Möglicherweise fehlten der cholinerge Tonus und andere Faktoren im Schlaf unserer Probandinnen. Weitere Studien sind notwendig, um diese Hypothese zu klären.

Die Probandinnen in der vorliegenden Arbeit wiesen im Nap kaum REM-Schlaf auf. Dennoch könnte er eine Rolle für das motorische Lernen spielen. Studien, in denen durch einen REM-Schlafentzug keine motorische Leistungsverschlechterung statt fand, könnten den REM-Schlaf eventuell zu spät und somit unwirksam entzogen haben. Ursache hierfür können so genannte pontogenikuläre Wellen sein. Sie wurden bis jetzt bei Tieren nachgewiesen, treten kurz vor dem REM-Schlaf auf und wirken sich positiv auf die Gedächtniskonsolidierung aus (Callaway et al., 1987). Es wird angenommen, dass sie auch beim Menschen die Gedächtniskonsolidierung unterstützen, indem sie durch ihre Aktivierung den störenden Einfluss von REM-Schlafentzug verhindern (Datta, 2006). Geht man von dieser Hypothese aus, so haben REM-Schlaf-Entzugsstudien zwar den REM-Schlaf entzogen, aber die pontogenikulären Wellen waren im Gehirn schon vor dem Entzug vorhanden und begünstigten die Gedächtnisbildung positiv. Bedenkt man den pharmakologischen REM-Schlaf-Entzug (Rasch et al., 2009b), welcher keine Verschlechterung der motorischen Leistung zeigt, so ist diese Hypothese jedoch mit Vorbehalt zu werten. Diesen Vorbehalt bekräftigen auch die immer zahlreichereren Studien, die einen Zusammenhang zwischen Schlafstadium 2 und dem einfachen motorischen Lernen herstellen (Smith und MacNeill, 1994, Walker et al., 2002, Fogel und Smith, 2006). In welchem Stadium prozedural-motorisches Lernen konsolidiert wird, ist somit immer noch Bestandteil kontroverser Diskussionen. Es gibt Studien, die einen Zusammenhang von motorischem Lernen mit REM-Schlaf beobachten, andere dagegen stellen eine Verbindung mit Schlafspindeln und Stadium NREM 2 her. Genauso kann es möglich sein, dass beide Stadien für das motorische Lernen

notwendig sind und die Probandinnen (mit 2 Minuten) zu wenig REM Schlaf zeigten. Auf der Grundlage neuerer Studien betrachtet, ist jedoch Stadium 2 ausschlaggebender. So zeigten die Studienteilnehmer in der Vorgängerstudie auch einen Nap-Effekt auf die Gedächtnisleistung, ohne dass dieser REM-Schlafphasen enthielt (Genzel, 2011).

Des Weiteren wäre es möglich, dass die Schlafmenge für eine Gedächtniskonsolidierung nicht ausreichte. In einigen Studien wurde eine Korrelation zwischen der Schlafmenge und der Lernverbesserung durch den Schlaf nachgewiesen (Diekelmann et al., 2009). Jedoch ist einzuwenden, dass auch schon Nap's mit einer Dauer von 60 Minuten oder weniger eine Steigerung der Lernleistung durch Schlaf erbrachten (Nishida und Walker, 2007, Backhaus und Junghanns, 2006).

Vielmehr könnten folgende Faktoren eine Rolle gespielt haben:

Ein dritter Erklärungsansatz für die gute Leistung der Frauen könnte im Menstruationszyklus liegen. In der dritten Woche des Zyklus, einhergehend mit hohen Sexualhormonspiegeln im Blut und damit begünstigtem feinmotorischen Lernen (Hampson und Kimura, 1988, Hampson, 1990, Maki et al., 2002), erreichten die Probandinnen so gute Ergebnisse, dass ein Plateau entstand und statistisch keine Verbesserung nachzuweisen war. Es schien, als versuchten sie die schlechte erste Woche zu kompensieren, in der die feinmotorischen Fähigkeiten benachteiligt waren. Ein Deckeneffekt entstand, und der Nap konnte keine Verbesserung mehr erbringen.

Die Probandinnen waren schon während des Lernvorgangs vor dem Schlafen beziehungsweise dem Filmanschauen auf einem sehr hohen Niveau. Daraus ergibt sich, dass sie sich in der Wiedertestung kaum verbessern konnten, auch nicht durch einen Nap.

Das kann mehrere Ursachen haben. Da es sich bei den Probandinnen hauptsächlich um Studentinnen oder ehemalige Studentinnen handelt, ist von Grundkenntnissen mit Computertippen auszugehen. Der Finger-Tapping-Test ist eine angewandte Methode des bereits alltäglichen Tippens in veränderter Form, somit ein bekannter Vorgang, was die hohe Tapping-Korrektur und Schnelligkeit schon in der Lernphase erklärt. Dies hätte zur Folge, dass eine Leistungsverbesserung durch einen Nap kaum noch möglich wäre. Schon Peters und Mitarbeiter zeigten, dass die schlafgebundene Tapping-Verbesserung stark vom Ausgangsniveau abhängt (Peters et al., 2007). Zudem ist der Finger-Tapping-Test als einfacher motorischer Test (Fogel und Smith, 2006) weniger an den Schlaf gebunden als

komplizierte motorische Tests. Je komplizierter ein Test ist, desto mehr zeigt er eine Abhängigkeit vom Schlaf.

Viertens könnte der Test nicht sensitiv genug sein, um einen Schlafeffekt und einen Menstruationseffekt gleichzeitig aufzudecken. Es ist weiterhin schwer, die Probandinnen zu exakt genau dem gleichen Zeitpunkt in der Zykluswoche zu testen, da die natürlichen Schwankungen des Zyklus eine physiologische Verschiebung von +/- drei Tagen beinhalten. So entstehen hier schon intraindividuelle Unterschiede. Interindividuelle Unterschiede ergeben sich, da jede Probandin einen individuell unterschiedlich hohen Sexualhormonspiegel besitzt. Diese physiologische Begebenheit ist nicht zu beeinflussen und könnte eine gleichzeitige Darstellung von Schlafeffekt und Sexualhormoneffekt im Finger-Tapping-Test erschweren. Der Finger-Tapping-Test wird in der Literatur als robust schlafabhängiger Test angesehen (Walker et al., 2002, Walker et al., 2003b, Robertson, 2004), jedoch scheint aufgrund der gleichzeitigen Darstellung von Schlafeffekt und Sexualhormoneffekt eine signifikante Leistungsverbesserung nicht möglich gewesen zu sein, sodass nur ein Trend dazu aufgezeigt werden konnte.

Da diese Studie die erste ist, die den Zykluseffekt und den Schlafeffekt gleichzeitig auf das motorische Lernen untersucht, ist der zweite Punkt nicht ganz auszuschließen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass zwar ein Trend zu einer Verbesserung durch einen Nap zu sehen war, jedoch möglicherweise ein Deckeneffekt das Fehlen der motorischen Verbesserung verursacht hat. Die Leistungen der Probandinnen, vor allem in der dritten Woche, waren so hoch, dass sie nach kurzem ein Plateau erreichten und somit der Nap keinen signifikanten Lernunterschied mehr erbrachte. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Finger-Tapping-Test möglicherweise nicht sensitiv genug ist, um einen Menstruations- und Schlafeffekt gleichzeitig aufzuzeigen zu können. Auch andere oben genannte Aspekte mögen eine Rolle für die fehlende Signifikanz spielen, jedoch ist aufgrund der neuen Studienlage davon auszugehen, dass sie eine geringere Rolle spielen.

4. Diskussion Hormone und motorisches Lernen

Wie angenommen, konnte in dieser Studie ein Zykluseffekt auf das feinmotorische Lernen gezeigt werden. Die Studienteilnehmerinnen waren in der dritten Woche signifikant besser als in der ersten Woche des Zyklus ($p < 0,03$). Die motorische offline-Konsolidierung korrelierte zudem mit dem Hormon Progesteron ($r = 0,259$, $p = 0,028$). Weiterhin korrelierte die

durchschnittliche Leistung in der Lernphase sowie der Wiedertestung mit dem 2D:4D-Quotienten (Lernphase: $r = 0,584$; $p = 0,014$, Wiedertestung: $r = 0,516$; $p = 0,03$).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Vorgängerstudie (Genzel, 2011). Hier zeigten die Frauen in der ersten Woche ihres Zyklus keine Verbesserung in der Leistung des Finger-Tapping-Tests. Es wurde angenommen, dass sich die Frauen in der dritten Woche verbessern würden, da in dieser Woche das feinmotorische Lernen bei Frauen begünstigt ist und in der ersten Woche das Lernen der feinmotorischen Tapping-Fähigkeiten ineffektiv ist. Dies wurde in dieser Arbeit nachgewiesen.

In der lutealen Phase weisen die Sexualhormone Progesteron und Östrogen einen hohen Blutspiegel auf. Beide Hormone wurden schon mit verschiedenen Lerntests in Verbindung gebracht. Phillips und Sherwin (1992) fanden eine Korrelation zwischen Progesteron und verbalem Gedächtnis, Aufmerksamkeit und visuellem Gedächtnis. Hampson und Kimura (1988) zeigten einen Zusammenhang zwischen manuellen Fähigkeiten und erhöhten Progesteronspiegeln während der midlutealen Phase. Östrogen wird mit verbalem Lernen assoziiert und scheint einen selektiven Effekt auf geschlechtsspezifische Tests zu haben (Miles et al., 1998).

Allerdings gab es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen dem Menstruationszyklus und dessen Hormonspiegel fanden (Epting und Overman, 1998) oder das feinmotorische Lernen dem Östrogen zuordneten (Farage et al., 2008). Diese unterschiedlichen Ergebnisse resultieren besonders aus den variablen Methoden der Feststellung der Zeitpunkte im Menstruationszyklus und der verschiedenen, wenn überhaupt durchgeführten, Methoden zur Hormonspiegelbestimmung. Weiterhin zu beachten ist, dass in der lutealen Phase des Zyklus, also der dritten Woche, Östrogen und Progesteron beide einen Peak erfahren und die Wirkung der Hormone getrennt schwer zu beurteilen ist. Zudem beinhalten Studien über Menstruationszyklus eher kleinere Fallzahlen (Farage et al., 2008).

Die bisher teilweise widersprüchlichen Ergebnisse in Bezug auf Sexualhormone, hauptsächlich Östrogene, lassen sich durch die verschiedenen Tests und Methoden sowie die ungenauen Feststellungen der Zykluszeitpunkte von verschiedenen Forschern erklären (Miles et al., 1998). Zum Beispiel stammen viele Daten über Östrogen aus Studien, die auf einer Gabe von exogenem Östrogen im Rahmen einer Östrogenersatztherapie beruhen. Hierbei ist zu beachten, dass die Dosis und Dauer der Gabe erheblich schwankten. Es ist auch nicht möglich, einen gleichen Zeitpunkt für eine Testung bei allen natürlich zyklierenden Frauen zu finden. Deswegen sind auch hier erhebliche Variationen der Daten zu erwarten. In den meisten bisherigen Studien wurde die Bestimmung der endogenen Hormonspiegel

vernachlässigt und nur der Menstruationszeitpunkt abgeschätzt. In dieser Arbeit hingegen wurden zwei Maßnahmen unternommen, um annähernd ähnliche Zeitpunkte des Zyklus der Frauen zur Testung zu bestimmen: Sie führten ein Menstruationstagebuch und an den jeweiligen Studientagen wurden die Hormonspiegel im Serum bestimmt. Diese waren interindividuell und intraindividuell vergleichbar. Somit wurde unter annähernd gleichen Bedingungen getestet. Ergänzend ist das Ausschlusskriterium eines unregelmäßigen Zyklus zu erwähnen.

Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse in Bezug auf Schlafarchitektur und Zyklus beruhen unter anderem auf unterschiedlichen Methoden bzw. ungenauen Feststellung der Zykluszeitpunkte. Eine bessere Vergleichbarkeit der Daten sollte in zukünftigen Studien durch genaue Bestimmung der Hormonkonzentrationen im Blut gewährleistet werden.

Wie in dieser Arbeit bestätigt werden konnte, ist der 2D:4D-Quotient ein geeigneter Score, um anhand der unterschiedlichen Längen des zweiten Fingers (2D) und des Ringfingers (4D) auf die geschlechtsspezifische Gedächtnisleistung zu schließen. Je höher der Quotient bei den Studienteilnehmerinnen war, desto besser war die „weibliche“ feinmotorische Leistung des Finger-Tapping-Tests in der Lernphase und Wiedertestung. Auch hier zeigt sich wieder eine Verbindung zu den Sexualhormonen. Der D2:D4-Quotient korreliert negativ mit dem pränatalen Geschlechtshormon fetales Testosteron im Vergleich zu dem fetalen Östrogen, und er zeigt geschlechtsspezifische Testleistungen auf. Frauen mit niedrigerem Quotienten zeigen eine bessere Leistung im sogenannten „männlichen“ visuellen, räumlichen und numerischen Lernen (Csathó, 2003, Kempel et al., 2005), Frauen mit höherem Quotienten bessere Leistungen im weiblichen Lernen (Poulin et al., 2004). Somit besteht Grund zur Annahme, dass die fetalen Hormone ein eher weibliches oder männliches Gehirn formen, welches sich auch in unterschiedlichen Leistungen geschlechtsspezifischer Tests manifestiert.

In dieser Arbeit korrelierte die relative offline-Verbesserung mit dem Hormon Progesteron im Serum positiv. Somit ist davon auszugehen, dass die bessere Leistung der Frauen in der dritten Woche unter anderem auch durch die erhöhte Hormonkonzentration hervorgerufen wird. Die hohen Konzentrationen von Östrogen und Progesteron begünstigen das weibliche, feinmotorische Lernen, zu dem auch der Finger-Tapping-Test gehört. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, wie komplex die Sexualhormone mit anderen Bereichen des Körpers interagieren. Umso verwunderlicher, dass der Einfluss dieser Hormone lange Zeit vernachlässigt wurde. Aktuell werden immer wieder weitere Rezeptoren für Progesteron und

Östrogen entdeckt, und die wichtige Rolle der beiden Hormone wird immer ersichtlicher (Farage et al., 2008). Aus diesem Grund sollte der Menstruationseffekt bei Frauen in endokrinologischen und thematisch ähnlichen Studien berücksichtigt werden. Er ist nicht wegzudenken - da immer vorhanden - und spielt eine große Rolle für verschiedene Bereiche wie Gedächtnis, Metabolismus und Schlaf. Eine Berücksichtigung des weiblichen Zyklus in der Gedächtnis- und Schlafforschung ist für zukünftige Studien wünschenswert.

5. Diskussion Hormone und Schlafparameter

In der vorliegenden Arbeit zeigten die Probandinnen eine Zunahme der Schlafspindelparameter durch Lernen in der dritten Woche des Zyklus, nicht aber in der ersten Woche. Die Zunahme der Spindelfrequenz und der Spindeldichte korrelierte mit dem Hormon Östrogen. Die Nachmittle ohne Lernen in der dritten Woche dienten als Baseline zum Vergleich der Schlafspindeln.

Eine Zunahme der Spindelparameter durch Lernen wurde schon in mehreren Studien dargestellt (Peters et al., 2008, Peters et al., 2007, Fogel und Smith, 2006, Fogel et al., 2007b, Gais et al., 2002, Morin et al., 2008, Schabus et al., 2006, Schabus et al., 2008). Der Zusammenhang zwischen den Schlafspindeln und Sexualhormonen hingegen wurde bisher weit weniger untersucht.

Zu beachten ist, dass in den folgenden erwähnten Studien unterschiedliche Spindelparameter untersucht wurden. So wurden sowohl die Spindelfrequenz (11-16 Hz), die Spindeldichte (Menge der Spindeln / 30 Sekunden) und die Spindelaktivität (durchschnittliche Dauer mal durchschnittliche Amplitude) verwendet. Die Spindelaktivität wurde schon mehrmals mit der Gedächtnisleistung in Verbindung gebracht und lässt durch die Berechnung der durchschnittlichen Dauer und Amplitude eine reliable Aussage über die Spindelparameter zu. Erwiesen wurde bis jetzt ein doppelt so hoher Anteil an Schlafspindeln bei Frauen im Vergleich zu Männern (Gaillard und Blois, 1981). Während des Menstruationszyklus zeigen sich Zyklusunterschiede wie eine erhöhte Spindelfrequenz während der lutealen Phase (Ishizuka et al., 1994) und ein Maximum in der Powerdichte im Frequenzbereich der Schlafspindeln ebenfalls in der lutealen Phase (Driver et al., 1996). Das einfache feinmotorische Lernen, worunter auch der Finger-Tapping-Test gezählt wird, wurde auch schon in mehreren Studien mit Schlafspindeln in Zusammenhang gebracht. Es zeigte sich eine Korrelation der Spindeldichte mit der einfachen motorischen Leistungsverbesserung über Nacht, eine Korrelation der Finger-Tapping-Test-Leistung mit der Schlafspindelaktivität

während eines Naps und eine Korrelation der motorischen Leistung bei jungen Probanden mit der Spindeldichte (Fogel und Smith, 2006, Nishida und Walker, 2007, Peters et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit wurden all diese Aspekte vereint und in einen Zusammenhang gebracht. Aus der Vorgängerstudie (Genzel, 2011) ergab sich die Hypothese, dass die Frauen einem menstruationsabhängigen, zunehmenden und abnehmenden Effekt der offline-Gedächtniskonsolidierung unterliegen. Demzufolge wurde in der dritten Woche, nicht aber in der ersten Woche, eine Verbesserung des Lernens, eine Lernverbesserung durch einen Nap sowie eine Spindelzunahme durch Lernen erwartet. Der fehlende Profit in der ersten Woche kann durch eine verminderte Reaktivität der Schlafspindeln erklärt werden. Ein Zusammenhang mit den Hormonen Östrogen und Progesteron liegt nahe. So kann es möglich sein, dass diese Hormone benötigt werden, um die Induzierung der Schlafspindeln durch Lernen zu ermöglichen. In der ersten Woche sind die Spiegel dieser Hormone niedrig, und es war weder in der Vorgängerstudie noch in der vorliegenden Arbeit eine Erhöhung der Spindelparameter durch Lernen nachzuweisen. In der dritten Woche fand eine Zunahme der Spindelaktivität im Vergleich zur ersten Woche statt. Zudem korrelierten die Spindelfrequenz und die Spindeldichte mit dem Hormon Östrogen.

Daraus ergab sich die Hypothese einer Abhängigkeit der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung vom weiblichen Menstruationszyklus. Ob die Gedächtniskonsolidierung nun direkt über die Sexualhormone oder indirekt durch den Effekt der Hormone auf die Schlafspindeln beeinflusst wird, bleibt jedoch ungeklärt und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Hingegen weist diese Arbeit auf die funktionelle Bedeutung der Schlafspindeln für die Gedächtnisleistung hin und steht somit im Einklang mit bereits vorhandenen neueren Studien (Schmidt et al., 2006, Clemens et al., 2005, Schabus et al., 2004, Gais et al., 2002, Fogel und Smith, 2006, Milner et al., 2006, Fogel et al., 2007a, Nishida und Walker, 2007, Peters et al., 2007). Weiterhin verdeutlichen die Ergebnisse einmal wieder die komplexen Interaktionen der Gedächtniskonsolidierung, hier am Beispiel der Abhängigkeit der Schlafspindeln von den Sexualhormonen.

F. Zusammenfassung

Einleitung

In den vergangenen Jahren wurde der Effekt des kurzen Mittagschlafes auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung in zunehmendem Ausmaß in der wissenschaftlichen Literatur behandelt. Dabei wurde das motorische Lernen mit dem REM-Schlaf, dem NREM-2-Schlaf Stadium und den Schlafspindeln assoziiert. Dennoch blieben die Rolle der einzelnen Schlafparameter unklar und die Hormone des Menstruationszyklus unberücksichtigt.

Zielsetzung

Diese Arbeit soll die Wirkung von Nachmittagsschlaf auf die Gedächtniskonsolidierung bei Frauen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Menstruation und den Zusammenhang mit Schlafergebnissen wie den Schlafspindeln klären. Erwartet wurde eine bessere Leistung des prozeduralen feinmotorischen weiblichen Lernens in der lutealen Phase im Vergleich zur follikulären Phase, ferner eine verbesserte Leistung des visuell-räumlichen „männlichen“ Lernens in der follikulären Phase im Vergleich zur lutealen Phase.

Methoden

Dazu nahmen fünfzehn gesunde Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren an der Studie teil. Voraussetzungen waren ein regelmäßiger natürlicher Menstruationszyklus, keinerlei Medikamenteneinnahmen und keine Vorerkrankungen. Die Probandinnen absolvierten drei verschiedene Bedingungen, die jeweils in der follikulären Phase und in der lutealen Phase stattfanden. So durchlief jede Probandin insgesamt sechs Studientage. An zwei der drei Bedingungen wurde das motorische Lernen, erhoben mit dem Finger-Tapping-Test und das visuell-räumliche Lernen, erhoben mit dem Objektlokalisierungstest, getestet. Zwischen der Lernphase und der Wiedertestung unterschieden sich Bedingung eins und zwei durch Schlaf oder das Anschauen eines Filmes. Während der dritten Bedingung schließen die Probandinnen unter polysomnografischer Aufzeichnung ohne zu lernen. Zusätzlich wurde der D2:D4 - Quotient bestimmt.

Ergebnisse

Wie erwartet zeigten die Probandinnen eine signifikant bessere Leistung in der lutealen Phase, der dritten Woche des Zyklus, im feinmotorischen Lernen im Vergleich zur follikulären Phase ($p < 0,04$). Die motorische Lernleistung des Finger-Tapping-Tests korrelierte mit Progesteron ($p = 0,01$). Die erwartete Signifikanz der Leistung durch einen Nap im Vergleich zu den Bedingungen mit Filmschauen blieb aus. Der visuelle Objektlokalisierungstest zeigte weder Menstruations- noch Nachmittagsschlafeffekte. Die zusätzliche Erhebung des D2:D4 Verhältnisses ergab eine positive Korrelation mit der durchschnittlichen Leistung des Finger-Tapping-Test in der Lernphase und der Wiedertestung

Ausblick

In den meisten Studien werden Geschlechtsunterschiede sowie der Menstruationszyklus der Frau nicht beachtet. Diese Arbeit zeigt jedoch, dass es einen Menstruationseffekt auf die offline-Gedächtniskonsolidierung gibt. Wie schon in der Vorgängerstudie (Genzel, 2011) angenommen, scheinen Frauen in der ersten Woche ihres Zyklus, der follikulären Phase, in der Gedächtniskonsolidierung eingeschränkt zu sein, sind jedoch in der dritten Woche, der midlutealen Phase, umso besser im Lernen. Dies erklärt möglicherweise die fehlende Verbesserung durch einen Nap: die Probandinnen lernten in der dritten Woche des Zyklus besser, um das Defizit der ersten Woche auszugleichen. Infolgedessen konnte der Nap keine weitere Verbesserung der Leistung erbringen. Weiterhin scheint der Finger-Tapping-Test nicht sensitiv genug zu sein, um einen Schlaf- und Menstruationseffekt gleichzeitig aufzudecken.

Die motorische Gedächtnisleistung steht im Zusammenhang mit Progesteron, welches entweder direkt oder indirekt über die Reaktivität der Schlafspindeln auf den Lernstimulus die Gedächtnisleistung beeinflusst. Möglicherweise verursachen die niedrigen Konzentrationen von Progesteron und Östrogen in der follikulären Phase des Zyklus indirekt eine verminderte Reaktivität der Schlafspindeln auf einen Lernstimulus mit der Folge niedrigerer Lernleistung. Mit dieser Studie wurde ein Menstruationszykluseffekt auf die motorische offline-Gedächtniskonsolidierung gezeigt, welcher wahrscheinlich durch weibliche Sexualhormone und Schlafspindeln verursacht wird. Diese relative motorische Gedächtniskonsolidierung wird durch das Hormon Progesteron erleichtert. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass der Schlaf nicht nur über einen einheitlichen Prozess auf die Gedächtniskonsolidierung wirkt, sondern über eine ganze Reihe verschiedener Mechanismen wie dem Menstruationszyklus optimale Voraussetzungen für eine Konsolidierung schafft. Der Vorgang der

Gedächtniskonsolidierung ist komplexer als bisher angenommen. Folglich sollte der Menstruationszyklus in Studien mit Frauen nicht außer Acht gelassen werden, um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden. Eine einheitliche Testwoche im Zyklus wäre zu empfehlen, da Frauen physiologischer Weise immer einer Schwankung der Hormone unterliegen.

G. Literaturverzeichnis

- AMBROSINI, M. V. & GIUDITTA, A. 2001. Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Med Rev*, 5, 477-490.
- ANDERER, P., GRUBER, G., PARAPATICS, S., WOERTZ, M., MIAZHYNSKAIA, 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 x 7 utilizing the Siesta database. *Neuropsychobiology*, 51, 115-33.
- ANDERER, P., KLOSCH, G., GRUBER, G., TRENKER, E., PASCUAL-MARQUI, R. D., ZEITLHOFER, J., BARBANOJ, M. J., RAPPELSBERGER, P. & SALETU, B. 2001. Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. *Neuroscience*, 103, 581-92.
- ANDREANO, J. M. & CAHILL, L. 2009. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn Mem*, 16, 248-66.
- ANTONIJEVIC, I. A., GK, S. & STEIGER, A. 2000. Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 182(2), 277-82.
- ANTONIJEVIC, I. A., MURCK, H., FRIEBOES, R., HOLSBOER, F. & STEIGER, A. 1999. On the gender differences in sleep-endocrine regulation in young normal humans. *Neuroendocrinology*, 70, 280-7.
- AXMACHER, N., HAUPT, S., FERNANDEZ, G., ELGER, C. E. & FELL, J. 2008. The role of sleep in declarative memory consolidation--direct evidence by intracranial EEG. *Cereb Cortex*, 18, 500-7.
- BACKHAUS, J. & JUNGHANNS, K. 2006. Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Med*, 7, 508-12.
- BADDELEY, A. 1986. Working memory. *New York. Oxford Univ. Press*.
- BADDELEY, A. 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4, 417-423.
- BAKER, F. C. & DRIVER, H. S. 2007. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Med*, 8, 613-22.
- BAKER, F. C., DRIVER, H. S., ROGERS, G. G., PAIKER, J. & MITCHELL, D. 1999. High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *Am J Physiol*, 277, E1013-21.
- BAKER, F. C., MITCHELL, D. & DRIVER, H. S. 2001a. Oral contraceptives alter sleep and raise body temperature in young women. *Pflugers Arch*, 442, 729-37.
- 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. *J Physiol*, 530, 565-74.
- BRASHERS-KRUG, T., SHADMEHR, R. & BIZZI, E. 1996. Consolidation in human motor memory. *Nature*, 382, 252-5.
- BRICKENKAMP, R. 2002. *Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*, Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.

- BROOKS, A. & LACK, L. 2006. A brief afternoon nap following nocturnal sleep restriction: which nap duration is most recuperative? *Sleep*, 29, 831-40.
- BROWN, R. M. & ROBERTSON, E. M. 2007. Off-line processing: reciprocal interactions between declarative and procedural memories. *J Neurosci*, 27, 10468-75.
- BURDICK, R. S., HOFFMANN, R. & ARMITAGE, R. 2002. Short note: oral contraceptives and sleep in depressed and healthy women. *Sleep*, 25, 347-9.
- BURSZTYN, M. & STESSMAN, J. 2005. The siesta and mortality: twelve years of prospective observations in 70-year-olds. *Sleep*, 28, 345-7.
- BUTT, M., DWIVEDI, G., KHAIR, O. & LIP, G. Y. 2010. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol*, 139, 7-16.
- BUYSSE, D. J., REYNOLDS, C. F., 3RD, MONK, T. H., BERMAN, S. R. & KUPFER, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28, 193-213.
- CADERAS, M., NIEDERMEYER, E., UEMATSU, S., LONG, D. M. & NASTALSKI, J. 1982. Sleep spindles recorded from deep cerebral structures in man. *Clin Electroencephalogr*, 13, 216-25.
- CAHILL, L. 2006. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 7, 477-84.
- CAJOCHEM, C., KNOBLAUCH, V., WIRZ-JUSTICE, A., KRAUCHI, K., GRAW, P. & WALLACH, D. 2004. Circadian modulation of sequence learning under high and low sleep pressure conditions. *Behav Brain Res*, 151, 167-76.
- CALDWELL, B. M. & WATSON, R. I. 1952. An evaluation of psychologic effects of sex hormone administration in aged women. I. Results of therapy after six months. *J Gerontol*, 7, 228-44.
- CALLAWAY, C. W., LYDIC, R., BAGHDOYAN, H. A. & HOBSON, J. A. 1987. Pontogeniculooccipital waves: spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. *Cell Mol Neurobiol*, 7, 105-49.
- CLEMENS, Z., FABO, D. & HALASZ, P. 2005. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132, 529-35.
- CSATHÓ, A. E. A. 2003. Spatial navigation related to the ratio of second to fourth digit length in women. *Learning and Individual Differences* 13, 239-249.
- DANG-VU, T. T., MCKINNEY, S. M., BUXTON, O. M., SOLET, J. M. & ELLENBOGEN, J. M. 2010. Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Curr Biol*, 20, R626-7.
- DANKER-HOPFE, H., ANDERER, P., ZEITLHOFER, J., BOECK, M., DORN, H., GRUBER, G., HELLER, E., LORETZ, E., MOSER, D., PARAPATICS, S., SALETU, B., SCHMIDT, A. & DORFFNER, G. 2009. Interrater reliability for sleep scoring according to the Rechtschaffen & Kales and the new AASM standard. *J Sleep Res*, 18, 74-84.
- DATTA, S. 2006. Activation of phasic pontine-wave generator: a mechanism for sleep-dependent memory processing. *Sleep Biol. Rhythms*, 4, 16-26.
- DE GENNARO, L. & FERRARA, M. 2003. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7, 423-40.
- DHAND, R. & SOHAL, H. 2006. Good sleep, bad sleep! The role of daytime naps in healthy adults. *Curr Opin Pulm Med*, 12, 379-82.
- DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2010. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11, 114-26.
- DIEKELMANN, S., WILHELM, I. & BORN, J. 2009. The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*, 13, 309-21.
- 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, 500-7.

- DOYON, J. 2008. Motor sequence learning and movement disorders. *Curr Opin Neurol*, 21, 478-83.
- DOYON, J., PENHUNE, V. & UNGERLEIDER, L. G. 2003. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41, 252-62.
- DRESLER, M., KLUGE, M., GENZEL, L., SCHUSSLER, P. & STEIGER, A. 2010. Impaired off-line memory consolidation in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20, 553-61.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 728-35.
- DUFF, S. J. & HAMPSON, E. 2001. A sex difference on a novel spatial working memory task in humans. *Brain Cogn*, 47, 470-93.
- DUKA, T., TASKER, R. & MCGOWAN, J. F. 2000. The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology (Berl)*, 149, 129-39.
- DZAJA, A., ARBER, S., HISLOP, J., KERKHOFS, M., KOPP, C., POLLMACHER, T., POLO-KANTOLA, P., SKENE, D. J., STENUIT, P., TOBLER, I. & PORKKA-HEISKANEN, T. 2005. Women's sleep in health and disease. *J Psychiatr Res*, 39, 55-76.
- EHLERS, C. L. & KUPFER, D. J. 1997. Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently? *J Sleep Res*, 6, 211-5.
- EPTING, L. K. & OVERMAN, W. H. 1998. Sex-sensitive tasks in men and women: a search for performance fluctuations across the menstrual cycle. *Behav Neurosci*, 112, 1304-17.
- FANG, J. & FISHBEIN, W. 1996. Sex differences in paradoxical sleep: influences of estrus cycle and ovariectomy. *Brain Res*, 734, 275-85.
- FARAGE, M. A., OSBORN, T. W. & MACLEAN, A. B. 2008. Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: a review. *Arch Gynecol Obstet*, 278, 299-307.
- FARRAG, A. K., KHEDR, E. M., ABDEL-ALEEM, H. & RAGEH, T. A. 2002. Effect of surgical menopause on cognitive functions. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 13, 193-8.
- FICCA G, AXELSSON J, MOLLICONE DJ, MUTO V, VITIELLO MV. 2010. Naps, cognition and performance. *Sleep Med Rev* 14:249-258.
- FISCHER, S., HALLSCHMID, M., ELSNER, A. L. & BORN, J. 2002. Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 11987-91.
- FOGEL, S. M., NADER, R., COTE, K. A. & SMITH, C. T. 2007a. Sleep spindles and learning potential. *Behav Neurosci*, 121, 1-10.
- FOGEL, S. M. & SMITH, C. T. 2006. Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res*, 15, 250-5.
- FOGEL, S. M., SMITH, C. T. & COTE, K. A. 2007b. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav Brain Res*, 180, 48-61.
- FOSTER, H. H. 1901. The necessity for new standpoints in sleep theories. *Am J Physiol*, 12, 145-177.
- FRIEDRICH, M., KORTE, R., PORTERO, C., ARZBERGER, T., KRETZSCHMAR, H. A., ZERR, I. & NACIMENTO, W. 2008. [Fatal familial insomnia--a rare differential diagnosis in dementia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 76, 36-40.
- GAILLARD, J. M. & BLOIS, R. 1981. Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep*, 4, 385-91.

- GAIS, S., KOSTER, S., SPRENGER, A., BETHKE, J., HEIDE, W. & KIMMIG, H. 2008. Sleep is required for improving reaction times after training on a procedural visuo-motor task. *Neurobiol Learn Mem*, 90, 610-5.
- GAIS, S., MOLLE, M., HELMS, K. & BORN, J. 2002. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, 22, 6830-4.
- GAIS, S., PLIHAL, W., WAGNER, U. & BORN, J. 2000. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*, 3, 1335-9.
- GENAZZANI, A., GAMBACCIANI, M., SIMONCINI, T., ANNIVERNO, R., BECORPI, A. M., BIGLIA, N., BRANDI, M. L., GUASCHINO, S., LELLO, S., MASSOBRIO, M., MELIS, G. B., MENCACCI, C., MODENA, M. G., NAPPI, C., NAPPI, R. E., PECORELLI, S., PETRAGLIA, F., ROSANO, G. M., SERRA, G. B., SISMONDI, P., TADDEI, S. & TONELLI, F. 2007. Italian position statement on hormone replacement therapy following the National Conference on Menopause and Hormone Replacement Therapy, Villa Tuscolana, Frascati (Rome), May 8-9, 2007. *Gynecol Endocrinol*, 23, 436-44.
- GENZEL, L., QUACK, A., JÄGER, E., KONRAD, B., STEIGER, A., DRESLER, M. 2012. Complex motor sequence skills profit from sleep. *Neuropsychobiology*, 66, 237-43.
- GENZEL, L., ALI, E., DRESLER, M., STEIGER, A. & TESFAYE, M. 2010. Sleep-dependent memory consolidation of a new task is inhibited in psychiatric patients. *J Psychiatr Res*.
- GENZEL, L., DRESLER, M., WEHRLE, R., GROZINGER, M. & STEIGER, A. 2009. Slow wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. *Sleep*, 32, 302-10.
- GENZEL, L. Studien zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung. Selektiver Schlafentzug und Nachmittagsschlaf. 2011. Doktorarbeit an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
- GILLBERG, M., KECKLUND, G., AXELSSON, J. & AKERSTEDT, T. 1996. The effects of a short daytime nap after restricted night sleep. *Sleep*, 19, 570-5.
- GORDON, H. W. & LEE, P. A. 1993. No difference in cognitive performance between phases of the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 18, 521-31.
- HALL, J. E., SULLIVAN, J. P. & RICHARDSON, G. S. 2005. Brief wake episodes modulate sleep-inhibited luteinizing hormone secretion in the early follicular phase. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2050-5.
- HALPERN, D. F. & TAN, U. 2001. Stereotypes and steroids: using a psychobiosocial model to understand cognitive sex differences. *Brain Cogn*, 45, 392-414.
- HAMPSON, E. 1990. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn*, 14, 26-43.
- HAMPSON, E. & KIMURA, D. 1988. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav Neurosci*, 102, 456-9.
- HAUSMANN, M. & GUNTURKUN, O. 2000. Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: the hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling. *Neuropsychologia*, 38, 1362-74.
- HENDERSON, V. W. 1997. The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology*, 48, S27-35.
- HINNEY, G. E. 2007. *Menstrueller Zyklus*. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe*, München Kiechle, M. (Hrsg.).
- HOBSON, J. A. 1992. Sleep and dreaming: induction and mediation of REM sleep by cholinergic mechanisms. *Curr Opin Neurobiol*, 2(6), 759-63.
- HODDES, E., ZARCONE, V., SMYTHE, H., PHILLIPS, R. & DEMENT, W. C. 1973. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, 10, 431-6.

- HOGERVORST, E., BOSHUISEN, M., RIEDEL, W., WILLEKEN, C. & JOLLES, J. 1999. 1998 Curt P. Richter Award. The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in elderly women. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 43-68.
- HOLSBOER F., WIEDEMANN K., RUPPRECHT R., STEIGER A. 1992. Effects of corticosteroids and neurosteroids on sleep EEG. *Clin Neuropharmacol*, 15, 588A-599A.
- HOLZ J., PIOSZYK H., LANDMANN N., FEIGE B., SPIEGELHALDER K., RIEMANN D., NISSEN C., VODERHOLZER U. 2012. The timing of Learning before Night-Time Sleep Differentially Affects Declarative and Procedural Long-Term Memory Consolidation in Adolescents. *PLoS ONE* 7(7): e40963.
- HORNE, J. A. 2000. REM sleep - by default? *Neurosci Biobehav Rev*, 24, 777-97.
- IBER, C., ANCOLI-ISRAEL, S., CHESSON, J. A. L. & QUAN, S. F. 2007. Das AASM- Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen. *American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL*, (1 edition).
- 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. *J Sleep Res*, 3, 26-29.
- ITO, M., KOHSAKA, M., HONMA, K., FUKUDA, N., HONMA, S., KATSUNO, Y., KAWAI, I., HONMA, H., MORITA, N., MIYAMOTO, T. & ET AL. 1995. [Changes in biological rhythm and sleep structure during the menstrual cycle in healthy women]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 97, 155-64.
- KALLAI, J., CSATHO, A., KOVER, F., MAKANY, T., NEMES, J., HORVATH, K., KOVACS, N., MANNING, J. T., NADEL, L. & NAGY, F. 2005. MRI-assessed volume of left and right hippocampi in females correlates with the relative length of the second and fourth fingers (the 2D:4D ratio). *Psychiatry Res*, 140, 199-210.
- KARNI, A., MEYER, G., REY-HIPOLITO, C., JEZZARD, P., ADAMS, M. M., TURNER, R. & UNGERLEIDER, L. G. 1998. The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 861-8.
- KARNI, A. & SAGI, D. 1993. The time course of learning a visual skill. *Nature*, 365, 250-2.
- 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, 679-82.
- KEMPEL, P., GOHLKE, B., KLEMPAU, J., ZINSBERGER, P., REUTER, M. & HENNIG, J. 2005. Second-to-fourth digit length, testosterone and spatial ability. *Intelligence*, 215-230.
- KERKHOFS, M., VAN CAUTER, E., VAN ONDERBERGEN, A., CAUFRIEZ, A., THORNER, M. O. & COPINSCHI, G. 1993. Sleep-promoting effects of growth hormone-releasing hormone in normal men. *Am J Physiol*, 264, E594-8.
- KESHAVAN, M. S., REYNOLDS, C. F. & KUPFER, D. J. 1990. Electroencephalographic sleep in schizophrenia: a critical review. *Compr Psychiatry*, 31, 34-47.
- KESSELS, R. P., DE HAAN, E. H., KAPPELLE, L. J. & POSTMA, A. 2001. Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Res Brain Res Rev*, 35, 295-303.
- KIMURA, D. 1995. Estrogen replacement therapy may protect against intellectual decline in postmenopausal women. *Horm Behav*, 29, 312-21.
- KLUGE, M., SCHUSSLER, P., UHR, M., YASSOURIDIS, A. & STEIGER, A. 2007. Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 3202-5.

- KORMAN, M., DOYON, J., DOLJANSKY, J., CARRIER, J., DAGAN, Y. & KARNI, A. 2007. Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci*, 10, 1206-13.
- KÜNZEL, H. E., MURCK, H., STALLA, G. K. & STEIGER, A. 2011. Changes in the sleep electroencephalogram (EEG) during male to female transgender therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1005-9.
- 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, 1105-10.
- LAVIE, P. & WEILER, B. 1989. Timing of naps: effects on post-nap sleepiness levels. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 72, 218-24.
- LEE, K. A., SHAVER, J. F., GIBLIN, E. C. & WOODS, N. F. 1990. Sleep patterns related to menstrual cycle phase and premenstrual affective symptoms. *Sleep*, 13, 403-9.
- LUTCHMAYA, S., BARON-COHEN, S., RAGGATT, P., KNICKMEYER, R. & MANNING, J. T. 2004. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev*, 77, 23-8.
- MAKI, P. M., RICH, J. B. & ROSENBAUM, R. S. 2002. Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia*, 40, 518-29.
- MANBER, R. & ARMITAGE, R. 1999. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*, 22, 540-55.
- MANBER, R. & BOOTZIN, R. R. 1997. Sleep and the menstrual cycle. *Health Psychol*, 16, 209-14.
- MANNING, J., SCUTT, D., WILSON, J. & LEWIS-JONES, D. 1998. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentration of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction*, 13, 3000-3004.
- MANNING, J., TRIVERS, R., THOMHILL, R. & SINGH, D. 2000. The 2nd:4nd digit ratio and asymmetry of hand performance in Jamaican children. *Laterality*, 5, 121-132.
- MAQUET, P., PEIGNEUX, P., LAUREYS, S. & SMITH, C. 2002. Be caught napping: you're doing more than resting your eyes. *Nat Neurosci*, 5, 618-9.
- MEDNICK, S., NAKAYAMA, K. & STICKGOLD, R. 2003. Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat Neurosci*, 6, 697-8.
- MEDNICK, S. C., NAKAYAMA, K., CANTERO, J. L., ATIENZA, M., LEVIN, A. A., PATHAK, N. & STICKGOLD, R. 2002. The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nat Neurosci*, 5, 677-81.
- MILES, C., GREEN, R., SANDERS, G. & HINES, M. 1998. Estrogen and memory in a transsexual population. *Horm Behav*, 34, 199-208.
- 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. *J Sleep Res*, 18, 272-81.
- MILNER, C. E., FOGEL, S. M. & COTE, K. A. 2006. Habitual napping moderates motor performance improvements following a short daytime nap. *Biol Psychol*, 73, 141-56.
- MIZUNO, K. & GIESE, K. P. 2010. Towards a molecular understanding of sex differences in memory formation. *Trends Neurosci*, 33, 285-91.
- MOLINE, M. L., BROCH, L., ZAK, R. & GROSS, V. 2003. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. *Sleep Med Rev*, 7, 155-77.
- MONTAGNA, P., GAMBETTI, P., CORTELLI, P. & LUGARESI, E. 2003. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol*, 2, 167-76.
- MORDECAI, K. L., RUBIN, L. H. & MAKI, P. M. 2008. Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on verbal memory. *Horm Behav*, 54, 286-93.
- 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, 1149-56.

- NADER, R. & SMITH, C. 2001. The relationship Between Stage 2 Sleep Spindles and Intelligence. *Sleep*, 24, A160.
- NASKA, A., OIKONOMOU, E., TRICHOPOULOU, A., PSALTOPOULOU, T. & TRICHOPOULOS, D. 2007. Siesta in healthy adults and coronary mortality in the general population. *Arch Intern Med*, 167, 296-301.
- NICOLAS, A., PETIT, D., ROMPRE, S. & MONTPLAISIR, J. 2001. Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol*, 112, 521-7.
- NISHIDA, M. & WALKER, M. P. 2007. Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS One*, 2, e341.
- NISSEN, C., KLOEPFER, C., NOFZINGER, E. A., FEIGE, B., VODERHOLZER, U. & RIEMANN, D. 2006. Impaired sleep-related memory consolidation in primary insomnia--a pilot study. *Sleep*, 29, 1068-73.
- PAPE, H.-C. 2005. Neurophysiologische Grundlagen von Wachen und Schlafen. In: R. Klinke und S. Silbernagel (Eds) Lehrbuch der Physiologie 2005:842-847.
- PARRY, B. L., MOSTOFI, N., LEVEAU, B., NAHUM, H. C., GOLSHAN, S., LAUGHLIN, G. A. & GILLIN, J. C. 1999. Sleep EEG studies during early and late partial sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *Psychiatry Res*, 85, 127-43.
- PATKAI, P., JOHANNSON, G. & POST, B. 1974. Mood, alertness and sympathetic-adrenal medullary activity during the menstrual cycle. *Psychosom Med*, 36, 503-12.
- PAUL, K. N., LOSEE-OLSON, S., PINCKNEY, L. & TUREK, F. W. 2009. The ability of stress to alter sleep in mice is sensitive to reproductive hormones. *Brain Res*, 1305, 74-85.
- PEIGNEUX, P., LAUREYS, S., DELBEUCK, X. & MAQUET, P. 2001. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, 12, A111-24.
- PESSIN, J. & MARTS, S. A. 2005. Sex, gender, drugs, and the brain. *Endocrinology*, 146, 1649.
- PETERS, K. R., RAY, L., SMITH, V. & SMITH, C. 2008. Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *J Sleep Res*, 17, 23-33.
- PETERS, K. R., SMITH, V. & SMITH, C. T. 2007. Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *J Cogn Neurosci*, 19, 817-29.
- PHILLIPS, S. M. & SHERWIN, B. B. 1992. Variations in memory function and sex steroid hormones across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 497-506.
- PLIHAL, W. & BORN, J. 1997. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci* 9: 534-547.
- POULIN, M., O'CONNELL, R. L. & FREEMAN, L. M. 2004. Picture recall skills correlate with 2D:4D ratio in women but not men. *Evolution and Human Behavior* 25, 174-181.
- PURDON, S. E., KLEIN, S. & FLOR-HENRY, P. 2001. Menstrual effects on asymmetrical olfactory acuity. *J Int Neuropsychol Soc*, 7, 703-9.
- RASCH, B., BUCHEL, C., GAIS, S. & BORN, J. 2007. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315, 1426-9.
- RASCH, B., GAIS, S. & BORN, J. 2009a. Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep-rich sleep. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1843-53.
- RASCH, B., POMMER, J., DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2009b. Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci*, 12, 396-7.
- RAUCHS, G., DESGRANGES, B., FORET, J. & EUSTACHE, F. 2005. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res*, 14, 123-40.

- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. Ein Manual der standardisierten Terminologie, Techniken und Auswertungen der Schlafstadien beim Menschen. .
- RECHTSCHAFFEN, A. A. K., ANTHONY (HRSG.). 1973 *Ein Manual der standardisierten Terminologie, Techniken und Auswertung der Schlafstadien beim Menschen* [Online]. [Accessed].
- RESNICK, S. M., METTER, E. J. & ZONDERMAN, A. B. 1997. Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory. A possible protective effect? *Neurology*, 49, 1491-7.
- ROBERTSON, E. M. 2004. Skill learning: putting procedural consolidation in context. *Curr Biol*, 14, R1061-3.
- RONALDS, G., PHILLIPS, D. I., GODFREY, K. M. & MANNING, J. T. 2002. The ratio of second to fourth digit lengths: a marker of impaired fetal growth? *Early Hum Dev*, 68, 21-6.
- SANDERS, G., BERECZKEI, T., CSATHO, A. & MANNING, J. 2005. The ratio of the 2nd to 4th finger length predicts spatial ability in men but not in women. *Cortex*, 41, 789-95.
- SCHABUS, M., GRUBER, G., PARAPATICS, S., SAUTER, C., KLOSCH, G., ANDERER, P., KLIMESCH, W., SALETU, B. & ZEITLHOFER, J. 2004. Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27, 1479-85.
- SCHABUS, M., HODLMOSER, K., GRUBER, G., SAUTER, C., ANDERER, P., KLOSCH, 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. *Eur J Neurosci*, 23, 1738-46.
- SCHABUS, M., HOEDLMOSER, K., PECHERSTORFER, T., ANDERER, P., GRUBER, G., PARAPATICS, S., SAUTER, C., KLOESCH, G., KLIMESCH, W., SALETU, B. & ZEITLHOFER, J. 2008. Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Res*, 1191, 127-35.
- SCHMIDT, C., PEIGNEUX, P., MUTO, V., SCHENKEL, M., KNOBLAUCH, V., MUNCH, M., DE QUERVAIN, D. J., WIRZ-JUSTICE, A. & CAJOCHEM, C. 2006. Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J Neurosci*, 26, 8976-82.
- 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, 1124-31.
- SEECK-HIRSCHNER, M., BAIER, P. C., SEVER, S., BUSCHBACHER, A., ALDENHOFF, J. B. & GODER, R. 2010. Effects of daytime naps on procedural and declarative memory in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 44, 42-7.
- SEJNOWSKI, T. J. & DESTEXHE, A. 2000. Why do we sleep? *Brain Res*, 886, 208-223.
- SHERWIN, B. B. 1994. Estrogenic effects on memory in women. *Ann N Y Acad Sci*, 743, 213-30; discussion 230-1.
- SHERWIN, B. B. 1997. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology*, 48, S21-6.
- SHERWIN, B. B. 1998. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med*, 217, 17-22.
- SHETH, B. R., JANVELYAN, D. & KHAN, M. 2008. Practice makes imperfect: restorative effects of sleep on motor learning. *PLoS One*, 3, e3190.
- 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. *Biol Psychiatry*, 48, 1062-8.

- SMITH, C. 1996. Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav Brain Res*, 78, 49-56.
- SMITH, C. 2001. Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev*, 5, 491-506.
- SMITH, C. & MACNEILL, C. 1994. Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res*, 3, 206-213.
- SOMMER, T., ROSE, M., GLASCHER, J., WOLBERS, T. & BUCHEL, C. 2005. Dissociable contributions within the medial temporal lobe to encoding of object-location associations. *Learn Mem*, 12, 343-51.
- SPIEGEL, K., LEPROULT, R. & VAN CAUTER, E. 1999. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354, 1435-9.
- SQUIRE, L. R., KNOWLTON, B. & MUSEN, G. 1993. The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol*, 44, 453-95.
- STEIGER, A. 2003a. Sleep and endocrine regulation. *Front Biosci*, 8, s358-76.
- STEIGER, A. 2003b. Sleep and endocrinology. *J Intern Med*, 254, 13-22.
- STEIGER, A. 2007. Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res*, 41, 537-52.
- STEIGER, A., ANTONIJEVIC, I. A., BOHLHALTER, S., FRIEBOES, R. M., FRIESS, E. & MURCK, H. 1998. Effects of hormones on sleep. *Horm Res*, 49, 125-30.
- STEIGER, A., DRESLER, M., SCHUSSLER, P. & KLUGE, M. 2011. Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol*, 340, 88-96.
- STERIADE, M., MCCORMICK, D. A. & SEJNOWSKI, T. J. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262, 679-85.
- STICKGOLD, R. 2005. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437, 1272-8.
- STICKGOLD, R., JAMES, L. & HOBSON, J. A. 2000a. Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*, 3, 1237-8.
- STICKGOLD, R. & WALKER, M. P. 2007. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med*, 8, 331-43.
- STICKGOLD, R., WHIDBEE, D., SCHIRMER, B., PATEL, V. & HOBSON, J. A. 2000b. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci*, 12, 246-54.
- TAKAHASHI, M. & ARITO, H. 2000. Maintenance of alertness and performance by a brief nap after lunch under prior sleep deficit. *Sleep*, 23, 813-9.
- TAMMINEN, J., PAYNE, J. D., STICKGOLD, R., WAMSLEY, E. J. & GASKELL, M. G. 2010. Sleep spindle activity is associated with the integration of new memories and existing knowledge. *J Neurosci*, 30, 14356-60.
- TUCKER, M. A., HIROTA, Y., WAMSLEY, E. J., LAU, H., CHAKLADER, A. & FISHBEIN, W. 2006. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol Learn Mem*, 86, 241-7.
- WALKER, M. P. 2005. A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav Brain Sci*, 28, 51-64; discussion 64-104.
- WALKER, M. P. 2008a. Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*, 9 Suppl 1, S29-34.
- WALKER, M. P. 2008b. Sleep-dependent memory processing. *Harv Rev Psychiatry*, 16, 287-98.
- WALKER, M. P., BRAKEFIELD, T., HOBSON, J. A. & STICKGOLD, R. 2003a. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425, 616-20.
- 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, 205-11.

- 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, 275-84.
- WALKER, M. P. & STICKGOLD, R. 2006. Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol*, 57, 139-66.
- WALKER, M. P., STICKGOLD, R., ALSOP, D., GAAB, N. & SCHLAUG, G. 2005. Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, 133, 911-7.
- WEIS, S., HAUSMANN, M., STOFFERS, B., VOHN, R., KELLERMANN, T. & STURM, W. 2008. Estradiol modulates functional brain organization during the menstrual cycle: an analysis of interhemispheric inhibition. *J Neurosci*, 10, 13401-13410.
- WEISS, E. M., DEISENHAMMER, E. A., HINTERHUBER, H. & MARKSTEINER, J. 2005. [Gender differences in cognitive functions]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73, 587-95.
- WEISS, E. M., KEMMLER, G., DEISENHAMMER, E. A., FLEISCHHACKER, W. W. & DELAZER, M. 2003. Sex differences in cognitive functions. *Personality and Individual Differences* 35, 863-875.
- WILHELM, I., DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2008. Sleep in children improves memory performance on declarative but not procedural tasks. *Learn Mem*, 15, 373-7.
- WILLIAMS, J., GREENHALGH, K. & MANNING, J. 2003. Second to fourth finger ratio and possible precursors of development psychopathology in preschool children. *Early Hum Dev*, 72, 57-65.
- ZYGIEREWICZ, J., BLINOWSKA, K. J., DURKA, P. J., SZELENBERGER, W., NIEMCEWICZ, S. & ANDROSIUK, W. 1999. High resolution study of sleep spindles. *Clin Neurophysiol*, 110, 2136-47.

H. Anhang

Zahlenkombination des Finger-Tapping-Tests

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

I. Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Florian Holsboer für die Arbeitsmöglichkeit am Max-Planck-Institut.

Ein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Axel Steiger für die Überlassung des Themas und die vielen raschen Rückmeldungen und Hilfestellungen.

Besonderer Dank gilt Dr. Lisa Genzel für ihr Vertrauen, das Sie Ihren ersten Doktoranden entgegengebracht hat. Selbst aus dem Ausland stand sie uns mit Ratschlägen zur Seite und betreute uns zuverlässig.

Auch Dr. Martin Dresler hatte immer ein offenes Ohr für uns, auch bei technischen Problemen.

Vielen Dank auch an Doreen Schmidt, Boris Konrad und das Schlaflaborteam mit Christine Zitzmann, Birte Balzer und Luise Vogel für die immer freundliche Unterstützung.

Ein Dankeschön geht auch an die 15 Probandinnen, die so ausdauernd teilgenommen haben und zuverlässig über mehrere Monate ein Schlafprotokoll und ein Menstruationszyklusprotokoll geführt haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei Lisa Renner für die gute Zusammenarbeit, bei meinen Freunden und Bekannten für die Unterstützung und besonders meiner Familie, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären.