

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

Thema

Effekte von oralen Kontrazeptiva auf die schlafbezogene deklarative
Gedächtniskonsolidierung gesunder Probandinnen

Dissertation

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

Vorgelegt von

Alina Potyka

aus

Ratibor, Polen

Jahr

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Steiger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph J. Lauer
Prof. Dr. Dr. Gerhard J. Strugala

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Normaler Schlaf	6
1.1.1	Polysomnographie	6
1.1.2	Schlafarchitektur	6
1.1.3	Neuronale Grundlagen des Schlafs	8
1.2	Weiblicher Zyklus und hormonelle Kontrazeption	9
1.2.1	Menstruationszyklus.....	9
1.2.2	Periphere Effekte von Östrogen, Progesteron und Androgenen.....	10
1.2.3	Orale Kontrazeptiva	11
1.2.4	Synthetische Östrogene	12
1.2.5	Synthetische Gestagene	13
1.2.6	Wirkung von oralen Kontrazeptiva im ZNS	14
1.3	Steroidhormone und Schlaf.....	15
1.4	Lernen und Gedächtnis	17
1.4.1	Gedächtnissysteme.....	17
1.4.2	Prozess der Gedächtnisbildung	18
1.5	Gedächtnis und Schlaf	18
1.5.1	Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis	18
1.5.2	Nachtschlaf und deklaratives Gedächtnis	19
1.5.3	Nachmittagsschlaf und deklaratives Gedächtnis	21
1.5.4	Neurobiologische Grundlagen der Gedächtnisbildung im Schlaf.....	22
1.6	Hormone und Gedächtnis	23
1.6.1	Neuroaktive Steroide und Gedächtnis	23
1.6.2	Neurobiologische Grundlagen der Steroidwirkung im ZNS.....	25
1.6.3	Nachmittagsschlaf, Menstruationszyklus und Gedächtnis	27
2	Fragestellung	28
3	Material und Methodik.....	30
3.1	Versuchspersonen	30
3.2	Studienmedikation.....	31
3.3	Studiendesign	32
3.4	Datenerhebung	35

3.4.1	Wortpaartest.....	35
3.4.2	D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und Stanford-Sleepiness-Skala	35
3.4.3	Polysomnographie	36
3.4.4	Hormonmessung	37
3.5	Datenauswertung	37
3.5.1	Wortpaartest.....	37
3.5.2	D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und Stanford-Sleepiness-Skala	38
3.5.3	Visuelle Auswertung Polysomnographie.....	38
3.5.4	Quantitative EEG-Datenauswertung	39
3.6	Statistische Auswertung	40
3.6.1	Statistische Auswertung der Schlafdaten.....	40
3.6.2	Statistische Auswertung der Testergebnisse und Hormone	40
4	Ergebnisse	42
4.1	Schlafauswertung.....	42
4.1.1	Strukturparameter	42
4.1.2	Spektralanalyse.....	43
4.1.3	Spindelanalyse	44
4.2	Testauswertung.....	45
4.2.1	D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und Stanford-Sleepiness-Skala	45
4.2.2	Auswertung Wortpaartest.....	46
4.3	Hormonauswertung	48
4.4	Korrelationen	48
5	Diskussion	49
5.1	Nachmittagsschlaf und Hormone	49
5.2	Deklaratives Gedächtnis und Hormone (Wachbedingungen)	50
5.3	Deklaratives Gedächtnis und Hormone (Schlafbedingungen)	53
6	Zusammenfassung.....	57
7	Literaturverzeichnis	60
8	Anhang	78
8.1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	78
8.2	Abkürzungsverzeichnis	79
8.3	Wortpaartestlisten	81

1 Einleitung

Bereits in den 20iger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Hypothese aufgestellt, dass Schlaf förderlich für das Gedächtnis ist. Seither wurden viele Erkenntnisse gewonnen, die für einen Konsolidierungsprozess des Gedächtnisses im Schlaf sprechen. Der Schlaf scheint einen Rahmen zu schaffen, in dem neu erworbene, zuerst noch labile Gedächtnisspuren in stabilere neuronale Muster umgewandelt werden, welche in bereits existierende neuronale Netzwerke des Langzeitgedächtnisses integriert werden (Übersicht: Diekelmann und Born, 2010). Die neuste Forschung gibt einige Einblicke in die zugrunde liegenden Mechanismen und Faktoren, die die Gedächtnisbildung im Schlaf beeinflussen. Ein Bereich, dem bisher wenig Beachtung geschenkt wurde, ist der Einfluss von weiblichen Sexualhormonen auf die schlafbezogene Gedächtniskonsolidierung.

Eine Vielzahl von Untersuchungen konnte zeigen, dass Sexualhormone nicht nur die Reproduktionsbiologie regulieren, sondern weitaus mehr Effekte im Gehirn entfalten. Sexualhormone beeinflussen die pränatale Entwicklung und das Wachstum des zentralen Nervensystems (ZNS), sie beeinflussen die Stimmung, psychische Befindlichkeit, Kognition und sie sind an neurodegenerativen Prozessen beteiligt (Übersicht: Cahill, 2006). Bei Frauen spiegelt sich der fluktuierende Charakter der Sexualhormone in kognitiven Leistungsschwankungen, Stimmungsschwankungen, Veränderung des Appetits, der sexuellen Aktivität und in physiologischen Veränderungen des Körpers wieder. Auch der Schlaf wird durch die zyklischen Hormonschwankungen und wahrscheinlich auch durch die komplexen Systemveränderungen beeinflusst (Übersicht: Dzaja et al., 2005). Seit der Einführung der „Pille“ in den 60er Jahren verwenden weltweit Millionen Frauen orale Kontrazeptiva. Die Hormonpräparate haben durch ihre verschiedenen chemischen Zusammensetzungen und Partialwirkungen vielfältige Effekte auf den Körper und das ZNS. Um so erstaunlicher ist es, dass die meisten durchgeführten Studien zur schlafbezogenen Gedächtniskonsolidierung diese Zusammenhänge kaum beachtet haben. Junge Frauen nehmen häufig an Studien zur Gedächtniskonsolidierung teil, ohne dass nach dem Zykluszeitpunkt oder nach oralen Kontrazeptiva gefragt wird.

Dies kann jedoch entscheidend sein, da Studienergebnisse dadurch beeinflusst werden könnten.

1.1 Normaler Schlaf

1.1.1 Polysomnographie

Die Polysomnographie, verkürzt auch Schlaf-EEG, dient der objektiven Untersuchung des Schlafes. Bei dieser Methode werden an definierten Stellen am Kopf Elektroden angebracht. Über die Ableitelektroden des Elektroenzephalogramms (EEG) kann dann die elektrische Aktivität des Kortex gemessen werden. Für die Einteilung des Schlafes in verschiedene Stadien ist es erforderlich, neben dem EEG auch das Elektroofokulogramm (EOG) und das Elektromyogramm (EMG) aufzuzeichnen. Das EOG ermöglicht die Aufzeichnung von Augenbewegungen und mit dem EMG wird der Spannungszustand der Muskulatur gemessen. Die Regeln für die Schlafstadienklassifikation wurden von Rechtschaffen und Kales im Jahre 1968 festgelegt (Rechtschaffen und Kales, 1968). Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) hat 2007 eine modifizierte Schlafstadieneinteilung veröffentlicht (Iber, 2007). Da sich das Experiment der vorliegenden Arbeit an einer vorhergehenden Studie von Genzel et al. (2012) orientiert, wurde die Klassifikation nach Rechtschaffen und Kales beibehalten.

1.1.2 Schlafarchitektur

Grundsätzlich wird beim Schlaf eines Menschen, wie auch von Säugetieren und Vögeln, zwischen Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM) und Non-REM-Schlaf unterschieden. Der Non-REM-Schlaf kann entsprechend der Schlaftiefe weiter in die Schlafstadien 1-4 eingeteilt werden. Die polysomnographischen Aufzeichnungen werden in 30 Sekunden Epochen eingeteilt. Ein geschulter Auswerter ordnet anschließend den einzelnen Epochen eines der Schlafstadien zu. Nach Rechtschaffen und Kales aus dem Jahre 1968 ist die Stadiendefinition wie folgt:

Im entspannten *Wachzustand* und bei geschlossenen Augen dominiert eine Alpha-Aktivität (8-13 Hz). Es können schnelle Augenbewegungen und ein hoher Muskeltonus beobachtet werden.

Stadium 1 des Non-REM-Schlafes stellt das Einschlafstadium und frühe Leichtschlafstadium dar. Die Grundtätigkeit des EEGs geht in langsame

unregelmäßige Theta-Wellen (4-7 Hz) mit einer Amplitude von 50-75 μV über. Gegenüber dem Wachzustand kann der Muskeltonus vermindert sein. Es können langsame, rollende Augenbewegungen und Vertexzacken von 200 μV auftreten.

Das *Stadium 2* wird dem leichteren Schlaf zugeordnet. Definierend für das Schlafstadium 2 ist das intermittierende Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen. Schlafspindeln sind definiert als Gruppen von Wellen mit einer Mindestdauer von 0,5 Sekunden im Frequenzbereich von 12-16 Hz. K-Komplexe sind spontane hochamplitudige biphasische Wellen. Im Allgemeinen treten keine Augenbewegungen auf und der Muskeltonus ist niedrig.

In den Schlafstadien 2 bis 4 kommt es zum Auftreten von Delta-Wellen (0,5-3,5 Hz) mit einer Amplitude höher 75 μV . Beträgt der Anteil der Delta-Wellen 20-50 %, wird dies als *Stadium 3* gewertet. Enthält eine Epoche mehr als 50 % Delta-Wellen, ist sie als *Stadium 4* definiert. Der Muskeltonus ist weiterhin niedrig und es sind keine Augenbewegungen zu beobachten. Die Stadien 3 und 4 werden auch als Tiefschlaf oder englisch als Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet.

Der *REM-Schlaf* ist gekennzeichnet durch eine Atonie der Muskulatur. Die Augenmuskulatur ist davon ausgenommen. Es treten episodisch schnelle Augenbewegungen auf. Die Grundaktivität des EEGs ist relativ flach, unregelmäßig und ähnelt oft dem Stadium 1 oder dem Wachzustand, darum wird diese Schlafphase auch als paradoxer Schlaf bezeichnet (Jouvet, 1965).

In der neuen Klassifikation nach AASM wird nicht mehr zwischen den Schlafstadien 3 und 4 unterschieden, stattdessen werden sie gemeinsam als Schlafstadium N3 bezeichnet (Iber, 2007).

Die Abfolge der einzelnen Schlafstadien ergibt das Schlafprofil oder Hypnogramm. Der normale Schlaf besteht aus einem Wechsel zwischen Non-REM und REM-Schlaf. Zuerst durchläuft der Schlafende alle vier Stadien des Non-REM-Schlafes, um dann, meist über das Schlafstadium 2, in den REM-Schlaf zu kommen. Die Abfolge aus Non-REM und REM-Schlaf bildet einen Zyklus, der etwa 90 Minuten dauert. Er wird in der Regel vier bis fünfmal in einer Nacht durchlaufen. Eine REM-Phase dauert etwa 10-50 Minuten. Am Anfang der Nacht dominiert der Tiefschlaf und die REM-Phasen sind relativ kurz. Im weiteren Verlauf wird der Anteil

an Tiefschlaf weniger und der REM-Anteil nimmt zu (Dement und Kleitman, 1957, Dement und Wolpert, 1958, Rechtschaffen und Kales, 1968).

Digitale EEG-Aufzeichnungen können weiter mittels der Spektralanalyse computergestützt analysiert werden. So ist es möglich, aus den Schlafstadien 2 bis 4 die langsamwellige Aktivität oder englisch Slow-Wave-Activity (SWA) zu errechnen. Die SWA wird als Maß für die Schlafintensität herangezogen. Sie ist in der ersten Non-REM-Periode am größten und nimmt im Laufe der folgenden Schlafzyklen ab. In der Erholungsnacht nach einem Schlafentzug ist die SWA erhöht, wohingegen ein Nachmittagsschlaf im Laufe des Tages die nächtliche SWA erniedrigt, was für eine homöostatische Regulierung spricht (Feinberg et al., 1985, Dijk et al., 1990).

1.1.3 Neuronale Grundlagen des Schlafs

Der zirkardiane Rhythmus von Wachen und Schlafen wird von endogenen Oszillatoren im ZNS gesteuert. Der Nucleus suprachiasmaticus (NSC), der im anterioren Bereich des Hypothalamus lokalisiert ist, gilt als die zentrale Steuereinheit. Eine Läsion des NSC kann zum Verlust des rhythmischen Schlaf-Wach-Verhaltens führen (Stephan und Zucker, 1972, Ralph et al., 1990).

Neben dem übergeordneten Taktgeber, dem NSC, wurden der Hirnstamm und der Hypothalamus als zentrale Strukturen für die Regulation des Schlafes identifiziert. Alle 24 Stunden wird das aufsteigende Arousal-System im Hirnstamm durch Neurone der ventrolateralen präoptischen Region (VLPO) im Hypothalamus inhibiert und damit Schlaf initiiert. Die Interaktion zwischen der VLPO und dem Arousal-System funktioniert wie ein „Ein-Aus-Schalter“. Wenn das Arousal-System aktiv ist, wird der Wachzustand aufrechterhalten. Nimmt seine Aktivität ab, wird Schlaf eingeleitet. Mittlerweile ist bekannt, dass das aufsteigende Arousal-System aus zwei Ästen besteht. Der erste Ast projiziert zum Thalamus. Er entsteht aus acetylcholinbildenden Neuronengruppen im Hirnstamm und ermöglicht eine thalamo-kortikale-Übertragung von Sinneseindrücken im Wachzustand. Der zweite Ast entspringt aus histaminergen, dopaminergen, serotonergen und noradrenergen Hirnstammneuronen. Er aktiviert den Kortex, das basale Vorderhirn, den lateralen Hypothalamus und fördert die Verarbeitung der vom Thalamus zugeführten Information (Übersicht: Saper et al., 2005).

Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Schlaf auch im Kortex nach der Produktion von Schlaf regulierenden Substanzen wie bspw. Adenosin (Porkka-Heiskanen et al., 2000) oder dem Wachstumshormon freisetzenden Hormon, englisch Growth-Hormone-Releasing Hormone (GHRH) (Liao et al., 2010) initiiert wird. Auch den Neuronengruppen, die das wachheitssteigernde Orexin/Hopocretin bilden, wird die Fähigkeit zugeschrieben, das Arousal-System und die VLPO zu modulieren (Peyron et al., 1998, Sakurai et al., 2005).

1.2 Weiblicher Zyklus und hormonelle Kontrazeption

1.2.1 Menstruationszyklus

Der reproduktive Zyklus der Frau setzt mit der Pubertät ein und wiederholt sich regelmäßig bis zur Menopause. Die zyklischen Abläufe werden durch ein komplexes Regulationssystem gesteuert. Im zentralen Nervensystem ist das übergeordnete Steuerungszentrum der Hypothalamus. Er schüttet pulsatil das Neuropeptid Gonadotropin-Releasinghormon (GnRH) aus und stimuliert damit die Bildung und Freisetzung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und luteinisierenden Hormons (LH) im Hypophysenvorderlappen. Die Gonadotropine FSH und LH gelangen über das Blut zu ihren Zielorganen, den Ovarien. Dort steuern sie die Synthese und Sekretion der Sexualsteroid Östradiol und Progesteron, welche wiederum über positive und negative Rückkoppelungsschleifen die Sekretion von LH und FSH in der Hypophyse beeinflussen (Wildt und Leyendecker, 2011).

Der Menstruationszyklus dauert im Mittel 28 Tage und setzt sich funktionell aus drei Komponenten zusammen: der Follikelphase (1 bis 12 Tag), der Ovulationsphase (12 bis 15 Tag) und der Lutealphase (16 bis 28 Tag).

Die frühe Follikelphase ist charakterisiert durch den vorübergehenden Anstieg von FSH, das die Follikelreifung im Ovar stimuliert. Je reifer der Follikel wird, desto mehr Östradiol produziert er, was dazu führt, dass im Blutplasma die Östrogenkonzentration rapide ansteigt. Kurz vor der Ovulation in der Zyklusmitte ist die Östrogenkonzentration am höchsten. Die Ovulation wird durch den abrupten Anstieg von LH induziert. Nachdem die Eizelle aus dem Follikel „gesprungen“ ist, wandelt sich die zurückgebliebene Follikelhülle im Ovar zum Corpus luteum um.

Das Corpus luteum beginnt mit der Progesteronproduktion. Wenn keine Schwangerschaft eintritt, bildet es sich nach ca. 14 Tagen langsam zurück. Dadurch nimmt die Progesteronkonzentration im Blut stetig ab. Am Ende des Zyklus kommt es durch den Abfall des Progesteronspiegels zur Menstruation und zum Beginn eines neuen Zyklus (Wildt und Leyendecker, 2011).

Im Gegensatz zu Östrogen und Progesteron scheint Testosteron innerhalb des weiblichen Menstruationszyklus keinen Fluktuationen zu unterliegen. Eine Studie konnte zeigen, dass die Blutserumkonzentration von Testosteron in der Follikular-Ovulations- und Lutealphase nicht variiert (Nobrega et al., 2009).

1.2.2 Periphere Effekte von Östrogen, Progesteron und Androgenen

Die klassische Östrogenwirkung wird durch Östrogenrezeptoren (ER), wie dem ER- α und ER- β , vermittelt. Im Bereich der Geschlechtsorgane spielen Östrogene in allen Phasen des Zyklus eine wichtige Rolle. In der folliculären Phase stimulieren sie die Proliferation und Differenzierung des Endometriums und des Eileiters. Sie induzieren die Expression von Progesteron-Rezeptoren im Endometrium und das zervikale Sekret wird dünnflüssig, um die Aszension von Spermien zu begünstigen. Außerhalb des Reproduktionstraktes fördern Östrogene mitunter die Zunahme der Knochenmasse, wirken auf die Stimmungslage und auf das Herz-Kreislaufsystem und sie führen zu Veränderungen des Lipidmetabolismus. Auch die Leber ist ein östrogenabhängiges Organ. Die Steroide beeinflussen die Bildung von Gerinnungsfaktoren und Proteinen in der Leber (Gudermann, 2009, Offermanns et al., 2012).

Auch der Progesteronrezeptor (PR) existiert in mehreren Isoformen, wie dem PR-A und PR-B. Progesteron spielt im Bereich der Geschlechtsorgane in der zweiten Hälfte des weiblichen Zyklus eine wichtige Rolle. Es kommt zur sekretorischen Transformation des Endometriums, die Viskosität des zervikalen Sekrets erhöht sich und im Falle einer erfolgreichen Befruchtung der Eizelle fördert es die Einnistung dieser ins Endometrium. Außerhalb der Geschlechtsorgane haben Gestagene einen Effekt auf die Temperaturregulation und vielfältige metabolische Effekte, die jedoch nur geringfügig ausgeprägt sind (Gudermann, 2009, Offermanns et al., 2012).

Die Testosteronwirkung entfaltet sich über den Androgenrezeptor (AR), wie dem AR-A und AR-B (Wilson und McPhaul, 1994). Die biologische Wirkung von Testosteron wird jedoch in vielen Erfolgsorganen durch 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) vermittelt. Das Enzym 5 α -Reduktase metabolisiert vor Ort Testosteron zu DHT am Erfolgsorgan. Androgene besitzen anabole Wirkungsweisen und stimulieren die Erythropoetinproduktion in der Niere und damit die Erythropoese. Weiterhin führen sie zum Aufbau der Muskelmasse. In der Leber hemmen sie die Synthese von Proteinen. Bekannt sind auch negative Effekte auf den metabolischen Stoffwechsel, wie eine Erhöhung des LDL-Cholesterol-Spiegels. An der Haut führen Androgene zu einem vermehrten Haarwachstum und sie erhöhen die Talgproduktion. Der Androgenüberschuss bei der Frau führt zu Atrophie des Endometriums, der Brust und führt zu Anovulation und zur Ausbildung von polyzystischen Ovarien (Gudermann, 2009).

1.2.3 Orale Kontrazeptiva

Eine Querschnittstudie zur Schwangerschaftsverhütung in Europa konnte zeigen, dass 45 % der Frauen im Alter von 20-29 Jahren hormonell mit einem oralen Kontrazeptivum verhüten (Skouby, 2010). Die orale Kontrazeption gehört zu den zuverlässigsten reversiblen Methoden der Schwangerschaftsverhütung. Östrogen-Gestagen-Kombinationen sind die am häufigsten verschriebenen oralen Kontrazeptiva. Die tägliche orale Einnahme der synthetischen Hormone führt dazu, dass die Synthese und Sekretion von LH und FSH dauerhaft supprimiert wird, wodurch der präovulatorische LH-Gipfel, die Ovulation und die Bildung eines Corpus luteum zuverlässig gehemmt werden (Schüring und Kiesel, 2006). Damit geht einher, dass die Östrogenproduktion in den Follikelzellen reduziert wird und der Progesteronanstieg in der zweiten Zyklushälfte ausbleibt. Die Produktion der gonadalen Hormone ist durch orale Kontrazeptiva nicht komplett supprimiert. Die Konzentrationen von Östrogen sind etwas niedriger als in der Follikularphase (Rapkin et al., 2006).

Bei den oralen Präparaten wird zwischen Einphasenpräparaten und Zwei- bzw. Drei- Phasenpräparaten unterschieden. Die Einphasenpräparate enthalten in allen Tabletten die gleiche Konzentration an Östrogenen/Gestagenen, wohingegen bei

den Zwei oder Drei- Stufenpräparaten die Dosierung des Gestagens und/oder des Östrogens stufenweise verändert wird (Schüring und Kiesel, 2006).

Als Östrogenkomponente kommt in den meisten Fällen Ethinylestradiol (EE) zur Anwendung und für die Gestagenkomponente kommen verschiedene synthetische Gestagene in Frage. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Gestagenen Dienogest und Chlormadinonacetat (CMA). Kombinationspräparate werden in der Regel über einen Zeitraum von 21 Tagen eingenommen. Daran schließt sich eine sieben tägige hormonfreie Periode an, in der die Tabletten weggelassen werden, wodurch die sogenannte Abbruchblutung eingeleitet wird (Schüring und Kiesel, 2006). In der Einnahmepause wird die endogene Produktion der Sexualhormone Östrogen und Progesteron über die Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Achse langsam wieder aufgenommen. Studien haben gezeigt, dass die FSH Produktion ab dem vierten Tag der sieben täglichen Einnahmepause zu steigen beginnt und folglich auch die Produktion von Östrogen in den Follikelzellen (Willis et al., 2006).

Moderne niedrig dosierte Präparate gelten im Allgemeinen als risikoarm. Die wichtigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind thromboembolische und kardiovaskuläre Komplikationen. Darüber hinaus gibt es viele seltener und weniger schwer wiegende unerwünschte Nebenwirkungen wie beispielsweise Kopfschmerzen, Brustschmerz und Nervosität (Schüring und Kiesel, 2006).

1.2.4 Synthetische Östrogene

Das synthetisch hergestellte EE gilt im Vergleich zum natürlich vorkommenden 17- β -Östradiol als aktiver, da es eine zusätzliche Ethinylgruppe an C17 besitzt. EE umgeht damit den First-Pass-Metabolismus in der Leber, wodurch die orale Bioverfügbarkeit erhöht wird. Klinische Studien, die metabolische und klinische Parameter untersucht haben, haben gezeigt, dass die relative Potenz bezogen auf das 17- β -Östradiol wesentlich erhöht ist (Mashchak et al., 1982, Helgason, 1982). Auf molekularer Ebene konnte eine in-vitro Studie zeigen, dass die Wirkung von 17- β -Östradiol und EE auf den ER- α und ER- β stark miteinander korreliert (Jeyakumar et al., 2011).

Die Pharmakokinetik von EE ist zwischen einzelnen Individuen sehr unterschiedlich. In Studien an jungen Frauen konnte beobachtet werden, dass nach oraler Einnahme von EE die absolute Bioverfügbarkeit zwischen 20-65 % schwankt.

Auch die terminale Halbwertszeit (HWZ) ist sehr variabel und liegt bei 5-30 Stunden. Die höchsten Konzentrationen im Blutplasma treten 1,5-3 Stunden nach oraler Applikation auf und liegen bei alleiniger 0,03 mg EE-Applikation zwischen 50-90 pg/mL (Nilsson und Nygren, 1978, Humpel et al., 1979, Back et al., 1979). Eine Annahme ist, dass vor allem die Passage durch die Darmmucosa die Bioverfügbarkeit begrenzt und zu interindividuellen Unterschieden führt (Back et al., 1981, Back et al., 1982). EE wird genauso wie die natürlichen Östrogene in der Leber metabolisch inaktiviert. Der quantitativ wichtigste Abbauweg für EE ist die 2-Hydroxilierung über das Enzym Cytochrom P-450 IIIA4. Ein weiterer Grund für die hohe interindividuelle Variabilität wird darin vermutet, dass die Menge des Leberenzym Cytochrom P-450 zwischen Individuen stark schwankt (Williams und Williams, 1975, Guengerich, 1990). Weiterhin wurden starke intraindividuelle (Brody et al., 1989) und auch ethnische (Goldzieher et al., 1980) Unterschiede in der Plasmakonzentration von EE beobachtet.

1.2.5 Synthetische Gestagene

Synthetische Gestagene haben unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften, die davon abhängen, ob sie von Progesteron oder Testosteron abgeleitet wurden. CMA ist ein Progesteronderivat und Dienogest ein Testosteronderivat. Da synthetische Gestagene strukturell mit Androgenen, Glukokortikoiden, Mineralkortikoiden und Östrogenen verwandt sind, können sie mit deren Steroidrezeptoren interagieren und unterschiedliche Signalwege aktivieren (Übersicht: Moore et al., 2012).

Gestagene	PRA	A-E	EST	AND	A-A	GLU	A-M
Progesteron	+	+	-	-	(+)	+	+
Chlormadinonacetat	+	+	-	-	+	+	-
Dienogest	(+)	+	-	-	+	-	-

Tabelle 1: Partialwirkungen von Progesteron und der synthetischen Gestagene CMA und Dienogest. PRA Progesteronaktivität A-E Antiöstrogenaktivität, EST Östrogenaktivität, AND Androgenaktivität, A-A antiandrogene Aktivität, GLU glukokortikoide Aktivität, A-M antimineralokortikoide Aktivität. + wirksam, (+) schwach wirksam, - nicht wirksam (modifiziert nach (Birkhäuser, 2006)).

Klinische Studien zu CMA und Dienogest konnten zeigen, dass beide Gestagene potente antiandrogene Eigenschaften aufweisen. Mögliche Mechanismen scheinen die Blockade von Androgenrezeptoren und die Hemmung der Aktivität der 5 α -Reduktase zu sein. Außerdem steigt in Kombination mit EE die Anzahl der sexualhormonbindenden Trägerproteine, wodurch die Anzahl des freien ungebundenen Testosterons vermindert wird (Rabe et al., 2000, Worret et al., 2001, Wiegratz et al., 2003).

Nach oraler Einnahme von Dienogest in Kombination mit EE steigt bei jungen Frauen die Blutplasmakonzentration von Dienogest auf Werte zwischen 51-69 ng/mL. Die orale Bioverfügbarkeit des Präparats liegt bei über 90 % und führt nach 1-3 Stunden zu maximalen Wirkspiegeln. Dienogest hat ein kleines Verteilungsvolumen und befindet sich vor allem im Blut, deswegen wird es schnell metabolisiert. Die terminale HWZ beträgt 9 Stunden (Pérez-Campos, 2010).

Die orale Bioverfügbarkeit von CMA liegt bei 100 % und führt in Kombination mit EE nach 1-2 Stunden zu maximalen Wirkspiegeln von ungefähr 2000 pg/mL. Die Steady-State-Plasmawerte für CMA in Kombination mit EE liegen ungefähr zwischen 400-500 pg/mL für CMA und zwischen 20-40 pg/mL für EE. CMA ist stark lipophil und hat deswegen ein großes Verteilungsvolumen. Die terminale HWZ von 36-39 Stunden ist deswegen relativ lang (Terlinden et al., 2006).

1.2.6 Wirkung von oralen Kontrazeptiva im ZNS

Steroidhormone, die von den Gonaden produziert werden, können selbst oder durch ihre Metabolite im ZNS wirken. Wegen ihrer lipophilen Natur können sie leicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Wang et al., 1997). Sie werden in diesem Fall als neuroaktive Steroide bezeichnet (Übersicht: Melcangi et al., 2008). In der zweiten Zyklushälfte steigen die Konzentrationen von neuroaktiven Steroiden parallel mit der Aktivität vom Corpus luteum an (Genazzani et al., 1998, Ottander et al., 2005).

Einige Studien mit oralen Kontrazeptiva haben gezeigt, dass der Anstieg von Progesteron, Pregnanolon, Allopregnanolon (AP), Allotetrahydrodesoxycorticosteron und Pregnanolon-Sulfat im peripheren Blut in der zweiten Hälfte des künstlichen Zyklus ausbleibt. Die neuroaktiven Steroide wiesen unter Präparateinnahme ähnliche Konzentrationen auf wie in der Follikularphase (Paoletti

et al., 2004, Rapkin et al., 2006). Die affektive Grundstimmung blieb im Vergleich zur Basismessung unter der Einnahme von EE und Levonorgestrel unverändert (Rapkin et al., 2006), wohingegen die Einnahme von EE und Drospirenone zu einer Verbesserung der Stimmung geführt hat (Paoletti et al., 2004). Einige Studien mit Nagern konnten zeigen, dass die Konzentrationen von Progesteron und AP im Kortex nach vier bis sechs wöchiger Behandlung mit EE und Levonorgestrel signifikant abfallen und parallel die m-RNA Konzentration im Kortex ansteigt, die für die γ_2 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors codiert. Die Effekte sind auch nach einer Woche noch nachweisbar (Follesa et al., 2002).

Eine Analyse mehrerer Studien konnte zeigen, dass CMA in Kombination mit EE einen positiven Effekt auf Frauen mit depressiven Verstimmungen hat. Die Autoren schlussfolgerten, dass der CMA-Metabolit Epipregnanolon ebenso wie Pregnanolon zur Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren führt und eine psychisch ausgleichende Wirkung entfaltet (Huber et al., 2008). In einem tierexperimentellen Versuch zur Wirkung von CMA auf das ZNS führte dessen alleinige Applikation oder in Kombination mit Estrogenvalerat zu einem Anstieg der endogenen Konzentrationen von AP und β -Endorphin im Hippokampus, Hypothalamus und der anterioren Hypophyse (Pluchino et al., 2009). Auch andere Gestagene konnten die Konzentrationen von AP und β -Endorphin im ZNS modulieren (Bernardi et al., 2006, Genazzani et al., 2006, Genazzani et al., 2007, Pluchino et al., 2008).

1.3 Steroidhormone und Schlaf

Klinische Untersuchungen deuten darauf hin, dass Männer und Frauen unterschiedlich schlafen. Vermutlich spielen Sexualhormone hierbei eine Rolle. Eine Meta-Analyse konnte feststellen, dass Frauen im Vergleich zu Männern gleichen Alters längere Schlafzeiten, weniger Schlafstadium 2 und einen höheren Anteil an Tiefschlaf haben (Ohayon et al., 2004). Auch die Delta-Aktivität scheint bei Frauen leicht erhöht zu sein (Dijk et al., 1989, Armitage, 1995). Mit zunehmendem Alter verändert sich der Schlaf bei beiden Geschlechtern. Die Phasen des Tiefschlafs werden kürzer und die Tendenz zum nächtlichen Erwachen nimmt zu. Mehrere Studien konnten zeigen, dass der Abfall von SWS bei Männern deutlicher ist als bei Frauen (Spiegel et al., 1986, Wauquier und van Sweden, 1992, Ehlers und Kupfer, 1997).

Einige Untersuchungen zum nächtlichen Schlaf haben ergeben, dass ausgeschüttete Gonadotropine und Sexualsteroiden während des Menstruationszyklus den Schlaf der Frau beeinflussen können. Die meisten dieser Studien konnten zeigen, dass die Spindelaktivität nach der Ovulation in der Lutealphase parallel zum Anstieg von Östrogen und Progesteron zunimmt (Lee et al., 1990, Driver et al., 1996, Baker et al., 2001a) und der Anteil an REM-Schlaf etwas abnimmt (Driver et al., 1996, Ishizuka et al., 1994, Baker et al., 2007). Eine Studie, in der erstmals ein kurzer Mittagsschlaf von jungen Frauen in der Follikelphase und in der Lutealphase miteinander verglichen wurde, konnte keine Veränderungen in der Architektur des Schlafes feststellen (Genzel et al., 2012).

Manche Autoren bringen die Veränderung der Schlafarchitektur mit dem Progesteronanstieg in der Lutealphase in Zusammenhang, da Progesteron nach seiner Verstoffwechslung zu neuroaktiven Metaboliten, wie beispielsweise AP an GABA_A-Rezeptoren im ZNS binden kann (Driver et al., 1996). Die Einnahme von Progesteron bewirkte bei jungen männlichen Probanden einen Anstieg von Schlafstadium 2 sowie eine Verringerung der Delta-Aktivität und eine tendenzielle Abnahme von REM-Schlaf im Schlaf-EEG (Friess et al., 1997). Bei postmenopausalen Frauen zeigte die Progesteron-Substitution einen schlaffördernden Effekt (Schüssler et al., 2008). Andere Studien konnten zeigen, dass neben Progesteron, auch Östrogen den Schlaf beeinflussen kann. Bei Frauen in der Menopause stellt Östrogen das normale Schlaf-EEG wieder her. So führte die transdermale Applikation von Östrogenen zu weniger nächtlichen Wachphasen, einem Anstieg von REM-Schlaf und einer Zunahme von Tiefschlaf (Antonijevic et al., 2000).

Auch die wenigen Untersuchungen zum Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf den Schlaf konnten Veränderungen in der Schlafarchitektur feststellen. Der Fokus der Studien lag bisher auf dem Nachtschlaf. Eine Studie konnte zeigen, dass Frauen, die Einphasenpräparate einnahmen, während der Einnahme einen höheren Anteil an Schlafstadium 2 aufwiesen als in der Einnahmepause. Auch war der Anteil von Schlafstadium 2 im Vergleich zu Frauen im natürlichen Zyklus erhöht (Baker et al., 2001a). Eine weitere Studie zum nächtlichen Schlaf konnte zeigen, dass Frauen, die hormonell verhüteten, mehr REM-Schlaf, eine niedrigere REM-Latenz

und weniger Tiefschlaf aufwiesen als Frauen im normalen Zyklus (Burdick et al., 2002).

1.4 Lernen und Gedächtnis

1.4.1 Gedächtnissysteme

Es wird angenommen, dass es unterschiedliche Gedächtnissysteme gibt, die unterschiedliche Arten von Inhalten speichern. Eine der bekanntesten Unterteilungen des Langzeitgedächtnisses unterscheidet zwischen dem deklarativen und dem nicht-deklarative Gedächtnis.

Das deklarative Gedächtnis speichert Fakten und Ereignisse, die dem Bewusstsein zugänglich sind. Es zeichnet sich durch die bewusste Wiedergabe bzw. Erinnerung von episodischen und semantischen Inhalten aus (Übersicht: Squire, 2004). In dieser Arbeit wurde das deklarative Gedächtnis mit einem typischen neuropsychologischen Test, dem Wortpaartest, überprüft.

Im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis beeinflusst das nicht-deklarative Gedächtnis das Verhalten durch Prozesse, die schwer verbalisierbar sind. Oft fehlt sogar das Bewusstsein dafür, dass Gedächtnisinhalte überhaupt verwendet werden. Es beinhaltet beispielsweise das Erlernen von Fertigkeiten und Routinehandlungen (Übersicht: Squire, 2004). Die neuropsychologisch wichtigste Form dieser nicht-deklarativen Gedächtnissysteme ist das prozedurale Gedächtnis, welches das Erlernen von motorischen Fertigkeiten, wie z.B. Fahrradfahren oder Schreibmaschine Schreiben, ermöglicht. In der schlafbezogenen Gedächtnisforschung ist es ein häufig untersuchtes Gedächtnissystem. Ein gängiger Test, der das prozedurale Lernen überprüft, ist der Finger-Tapping-Test (FTT) (Walker et al., 2002, Genzel et al., 2012).

Es wird davon ausgegangen, dass die verschiedenen Gedächtnissysteme Informationen auf unterschiedliche Art und Weise verarbeiten und sich auch neuroanatomisch voneinander unterscheiden. Für das Lernen und die Überführung von neuen Informationen ins deklarative Gedächtnis scheint der mediale Temporallappen eine wichtige Rolle zu spielen (Scoville und Milner, 1957, Lacy et al., 2011). Die Einspeicherung von prozeduralen Fertigkeiten scheint hingegen auf Teilen der Basalganglien (Knowlton et al., 1996, Teng et al., 2000) und dem

Cerebellum (Daum et al., 1993) zu beruhen. Die Amygdala ist beteiligt an emotional behaftetem prozeduralem als auch deklarativem Lernen (Packard et al., 1994).

1.4.2 Prozess der Gedächtnisbildung

Die Gedächtnisbildung gilt als komplexer Prozess, der aus mehreren Phasen besteht: der Enkodierung, der Konsolidierung und dem Abruf. Eine Annahme ist, dass in der anfänglichen schnellen Enkodierungsphase eine erste Gedächtnisspur in den neuronalen Netzwerken des Gehirns gebildet wird. In der folgenden Konsolidierungsphase wird die neue Gedächtnisspur verfestigt und wahrscheinlich auch mit bereits vorhandener Information im Langzeitgedächtnis vernetzt. Die Prozesse der Konsolidierung finden automatisch und ohne das Vorhandensein von Bewusstsein oder Absichten statt (Übersicht: Stickgold und Walker, 2007). Während die Enkodierung und der Abruf von Informationen in der Wachphase erfolgen, scheint ein Teil der Konsolidierung vor allem „off-line“ im Schlaf stattzufinden (Übersicht: Diekelmann und Born, 2010).

In letzter Zeit wurde die Definition des Konsolidierungsprozesses erweitert. Zum einen wird davon ausgegangen, dass mit der Zeit die neue Gedächtnisspur immer weniger anfällig für Interferenzen wird, was als Stabilisation bezeichnet wird (Ellenbogen et al., 2006, Korman et al., 2007, Diekelmann et al., 2011, Diekelmann et al., 2012). Zum anderen werden die neu gelernten Inhalte im Schlaf verfestigt oder sogar verbessert (Verstärkung), ohne dass zusätzlicher Input erforderlich ist (Plihal und Born, 1997, Walker et al., 2003, Tucker und Fishbein, 2008).

1.5 Gedächtnis und Schlaf

1.5.1 Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis

Es gibt mittlerweile nur wenige kritische Stimmen, die bezweifeln, dass Schlaf die Gedächtnisbildung unterstützt (Übersicht: Vertes, 2004). Die Forschung der letzten Jahre hat sich vor allem mit der Rolle der unterschiedlichen Stadien während des nächtlichen Schlafes bei der Gedächtniskonsolidierung beschäftigt. Untersucht wurde insbesondere, ob die Gedächtnisbildung im REM-Schlaf oder Non-REM-Schlaf stattfindet. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch uneinheitlich. Einige Studien konnten zeigen, dass deklaratives Lernen vom delta-reichen Tiefschlaf

profitiert (Plihal und Born, 1997, Takashima et al., 2006), wohingegen andere Studien eher einen Zusammenhang zwischen REM-Schlaf und dem deklarativen Gedächtnis zeigen (Fogel et al., 2007). Auch hinsichtlich des prozeduralen Lernens ist die Datenlage nicht einheitlich. In einigen Studien hat sich gezeigt, dass REM-Schlaf für das motorische Lernen wichtig ist (Plihal und Born, 1997, Fischer et al., 2002), andere hingegen stellen einen Zusammenhang von prozeduralem Lernen und Tiefschlaf fest (Aeschbach et al., 2008). Wiederum andere Autoren, vor allem solche, die eine visuelle Diskriminationsaufgabe verwendet haben, konnten zeigen, dass die prozedurale Gedächtnisbildung vom Schlaf der gesamten Nacht mehr profitiert als nur vom REM-reichen Schlaf in den Morgenstunden oder deltagprägtem Schlaf zu Beginn der Nacht (Stickgold et al., 2000). Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass das Schlafstadium 2 mit seinen Schlafspindeln eine besondere Rolle bei der deklarativen (Gais et al., 2002) und prozeduralen Gedächtnisbildung spielt (Walker et al., 2003).

Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage gibt es viele Autoren, die betonen, dass die Gedächtnisbildung im Schlaf ein sehr komplexer Prozess ist, der sich nicht streng in Gedächtniskategorien sowie deren Zuordnung zu einzelnen Schlafstadien aufteilen lässt. Eine Schlussfolgerung dieser Autoren ist, dass in Zukunft weniger den Schlafstadien Beachtung geschenkt werden sollte. Stattdessen sollte die Forschung ihren Fokus eher auf spezifischere Prozesse im Schlaf richten, wie beispielsweise auf die SWA und die Schlafspindeln (Rauchs et al., 2005, Schabus, 2009).

1.5.2 Nachtschlaf und deklaratives Gedächtnis

Eine Möglichkeit, das deklarative Gedächtnis zu testen besteht darin, Wortpaare abzufragen. Es können aber auch andere Lerntests verwendet werden, die aus Kurzgeschichten, Wortlisten oder Aufgaben zur mentalen räumlichen Rotation bestehen (Übersicht: Diekelmann et al., 2009).

Eine Annahme ist, dass für die Bildung des deklarativen Gedächtnisses der Tiefschlaf eine wichtige Rolle spielt. Mehrere Studien der Arbeitsgruppe um Born, die mittels Wortpaaren den Zusammenhang von Schlaf und Lernen untersucht haben, konnten zeigen, dass das deklarative Gedächtnis vom Tiefschlaf profitiert (Plihal und Born, 1999, Gais und Born, 2004a, Gais und Born, 2004b, Fischer et al.,

2011). Auch die Ergebnisse einer Studie von Tucker und Fishbein aus dem Jahre 2009 unterstützen diese Annahme. Unabhängig davon, ob die Probanden nur am Anfang der Nacht 3,5 Stunden lang schliefen oder ihr Schlaf die ganze Nacht dauerte, die Anzahl der erinnerten Wortpaare war in beiden Fällen gleich. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass der Tiefschlaf am Anfang der Nacht für die Gedächtniskonsolidierung von entscheidender Bedeutung ist, wohingegen zusätzlicher Schlaf keinen weiteren Lernvorteil bringt. Weitere Unterstützung für diese Ansicht liefert eine Studie von Molle et al. (2004), in der gezeigt wurde, dass sich die SWA nach dem Lernen von Wortpaaren signifikant erhöht. Außerdem konnte beobachtet werden, dass Probanden mehr Wortpaare behalten, wenn bei ihnen mittels transkranieller Stimulation langsame Oszillationen, englisch Slow Oscillations (SO) während des Tiefschlafs induziert werden (Marshall et al., 2006).

Trotz vieler Untersuchungen, die die entscheidende Bedeutung des Tiefschlafs hervorgehoben haben, gibt es auch Studien, die seine besondere Rolle relativieren. Probanden, bei denen Tiefschlaf selektiv entzogen wurde, waren beim Erlernen von Wortpaaren nicht eingeschränkt (Genzel et al., 2009). Andere Studien betonen vor allem die Bedeutung des REM-Schlafs bei der deklarativen Gedächtnisbildung. So konnten Fogel et al. (2007) eine Erhöhung der Theta- und Sigma-Aktivität während des REM-Schlafs nach dem Lernen von Wortpaaren beobachten.

Aber auch Schlafspindeln im Non-REM Schlaf werden in Zusammenhang mit der deklarativen Gedächtniskonsolidierung gebracht. In einer Studie zeigten Probanden während des Schlafens nach dem Lernen von Wortpaaren eine deutliche Zunahme der Spindel-Aktivität im frühen nächtlichen Schlaf. Diese wiederum korrelierte mit einem besseren Abruf der gelernten Wortpaare (Gais et al., 2002). Auch Schabus et al. (2004) berichten darüber, dass die Spindeldichte im Schlafstadium 2 mit dem Erinnern von Wortpaaren in Zusammenhang steht. Desweiteren konnte festgestellt werden, dass die Spindel-Aktivität bei besonders begabten Probanden im Allgemeinen erhöht ist (Schabus et al., 2008). Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass es zwei Arten von Schlafspindeln gibt, und zwar langsame und schnelle Schlafspindeln. Das vorhergehende Lernen von Wortpaaren erhöhte das SO-Aufkommen und die Spindel-Aktivität schneller Schlafspindeln am Anfang einer Abfolge von SO. Eine Spindelaktivitätserhöhung der langsamen Spindeln zeigte sich hingegen gegen Ende der SO-Abfolge (Andrillon et al., 2011, Molle und Born,

2011).

Eine Studie von Drosopoulos et al. (2007) zur Methodik konnte zeigen, dass Schlaf nach der Lernphase die Abrufleistung von Wortpaaren verbessert, die besonders kurz und weniger oft präsentiert wurden. Die Autoren schlussfolgerten, dass Schlaf damit insbesondere die Konsolidierung von schweren Aufgaben fördert.

1.5.3 Nachmittagsschlaf und deklaratives Gedächtnis

Um den förderlichen Effekt des Schlafes auf die Gedächtnisbildung zu untersuchen, konzentrierte sich die Forschung der letzten Jahre auf den nächtlichen Schlaf. Erst vor kurzem ist der Nachmittagsschlaf als Methode für die Forschung entdeckt worden. Seither wurden viele Studien publiziert, die belegen, dass sowohl das prozedurale (Korman et al., 2007, Nishida und Walker, 2007) als auch das deklarative (Mednick et al., 2008) Gedächtnis von einem Nachmittagsschlaf profitieren.

Der positive Effekt des Nachmittagsschlafs auf das Behalten von Wortpaaren konnte in mehreren Studien gezeigt werden (Tucker et al., 2006, Gorfine et al., 2007, Tucker und Fishbein, 2008). In diesen Studien konnten Probanden nach einem kurzen Mittagsschlaf mehr Wortpaare reproduzieren als nach einer Wachphase gleicher Länge. Tucker und Fishbein (2008) stellten außerdem fest, dass Schlaf insbesondere die Konsolidierung von „guten“ Lernern fördert. Nur die Probanden, die während der Lernphase viele Wortpaare enkodierten, konnten vom anschließenden Schlaf profitieren. Allerdings gibt es auch eine Studie, die den förderlichen Effekt des Nachmittagsschlafs auf das Erlernen von Wortpaaren nicht beobachten konnte (Backhaus und Junghanns, 2006).

In weiteren Mittagsschlaf-Studien von 6 bzw. 10 Minuten Dauer konnte gezeigt werden, dass das Erinnern von Wortpaaren (Alger et al., 2012) und Worten aus einer Wortliste (Lahl et al., 2008) von einem kurzen Leichtschlaf im Stadium 1 und 2 profitiert. Auch zeigte sich, dass ein 60 Minuten langer SWS-reicher Schlaf förderlicher für die Gedächtnisleistung ist als ein kurzer Leichtschlaf (Lahl et al., 2008). Eine weitere Erkenntnis war, dass der Leichtschlaf das deklarative Gedächtnis nur temporär fördert, wohingegen ein längerer SWS-reicher Mittagsschlaf zu positiven Effekten führt, die auch nach einer Woche bestehen bleiben (Alger et al., 2012).

Auch konnte in mehreren Mittagsschlafstudien die Wichtigkeit von oszillatorischen Phänomenen wie den Schlafspindeln, der SWA und langsamen Oszillationen bei der Gedächtnisbildung gezeigt werden (Schmidt et al., 2006, Ruch et al., 2012). In der Studie von Schmidt et al. (2006) zeigte sich eine Schlafspindelzunahme im Schlaf-EEG nur nach der Enkodierung eines „schweren“ Wortpaartests. Ruch et al. (2012) konnten wiederum zeigen, dass nach dem Lernen einer deklarativen Aufgabe oszillatorische Phänomene nicht nur im Tiefschlaf sondern auch im Schlafstadium 2 zunehmen.

1.5.4 Neurobiologische Grundlagen der Gedächtnisbildung im Schlaf

Ein weit akzeptiertes Kernkonzept der Schlaf- und Gedächtnisforschung ist die Reaktivierungshypothese. Viele Untersuchungsergebnisse aus Tierexperimenten weisen darauf hin, dass Neuronenverbände, die bei vorausgegangenen Lernphasen an der Enkodierung von neuen Gedächtnisinhalten beteiligt waren, im Schlaf aufs neue gemeinsam aktiviert werden (Übersichten: Buzsaki, 1998, Sutherland und McNaughton, 2000). Neben dem Hippokampus wurden Reaktivierungen im Thalamus, Striatum und Kortex beobachtet (Ribeiro et al., 2004, Ji und Wilson, 2007, Euston et al., 2007, Lansink et al., 2008). Gestützt wird diese Annahme durch humanexperimentelle bildgebende Untersuchungen. Eine Studie von Maquet et al. (2000) konnte zeigen, dass während des REM-Schlafs diejenigen Gehirnregionen stärker aktiviert wurden, die auch beim vorausgehenden Lernen einer prozeduralen Aufgabe aktiv waren. In einer anderen Studie lernten Probanden eine deklarative virtuelle Labyrinth-Aufgabe. Reaktivierungen wurden vor allem während des Tiefschlafs im Hippokampus gefunden (Peigneux et al., 2004). Aber auch ein neuer Versuchsansatz bestätigt diese Sichtweise. Probanden wurden während des Lernens einer Objekt-Lokalisationsaufgabe einem Geruch ausgesetzt. Im darauffolgenden Schlaf wurde der Geruch erneut präsentiert. Es zeigte sich ein verbesserter Abruf der Aufgabe, wenn der Geruch während des SWS präsentiert wurde. Eine geruchsinduzierte Reaktivierung während REM-Phasen oder Wachheit zeigte keine Verbesserung (Rasch et al., 2007, Diekelmann et al., 2011, Diekelmann et al., 2012).

Auf neuronaler Ebene ist bekannt, dass die Gedächtnisbildung auf synaptischen Verbindungen basiert, die moduliert werden und in ihrer Stärke variieren. Die

Langzeitpotenzierung und die Langzeitdepression gelten als die beiden Hauptmechanismen der synaptischen Plastizität (Übersicht: Kemp und Manahan-Vaughan, 2007). Es wird angenommen, dass die lernspezifische Neuronenreaktivierung nach der Enkodierung die Konsolidierung auf „synaptischer“ und „systemischer“ Ebene fördert (Übersicht: Dudai, 2004). Die synaptische Plastizität gilt als Basis der systemischen Konsolidierung, bei der neu enkodierte Gedächtnisinhalte reorganisiert und in bereits existierende Netzwerke des Langzeitgedächtnisses integriert werden (Übersicht: Frankland und Bontempi, 2005). Eine aktuelle Hypothese, die häufig für deklaratives Lernen herangezogen wird, geht davon aus, dass neu enkodierte Informationen zuerst kurzzeitig im Hippokampus abgespeichert werden und mit der Zeit in den Neokortex übertragen werden. Dort wird eine permanente Gedächtnisspur angelegt. Der Transfer erfolgt während des Non-REM Schlafs im Rahmen von spontanen Reaktivierungen (Übersicht: Diekelmann und Born, 2010). Ältere und neuere bildgebende Untersuchungen stützen die Ansicht, dass der Neokortex an der dauerhaften Informationsspeicherung beteiligt ist (Gais et al., 2007, Takashima et al., 2009). So konnten Takashima et al. (2009) mittels eines Magnetresonanztomographen (MRT) zeigen, dass nach einer gewissen Zeit nach dem Lernen eines Gesichts-Assoziations-Tests, Verbindungen zwischen dem Hippokampus und dem Kortex abnahmen und stattdessen Verbindungen innerhalb des Kortex zunahmten.

1.6 Hormone und Gedächtnis

1.6.1 Neuroaktive Steroide und Gedächtnis

Bereits während der ersten Wochen der pränatalen Entwicklung beeinflussen Sexualhormone die Bildung und das Wachstum des ZNS, was zu strukturellen Differenzen im Gehirn von Männern und Frauen führt. Tierexperimente der letzten Jahre konnten zeigen, dass sich das weibliche und männliche ZNS auf struktureller, zellulärer und molekularer Ebene in Bereichen, die für die Kognition wichtig sind, unterscheidet, wie dem Hippokampus, der Amygdala und dem Neokortex (Übersicht: Cahill, 2006). Es wird angenommen, dass diese hirnstrukturellen Geschlechtsunterschiede zu unterschiedlichen Stärken in mentalen Leistungen führen. Männer zeigen tendenziell bessere Fähigkeiten in mathematischen und

räumlich-kognitiven Aufgaben und sie übertreffen Frauen im visuellen Gedächtnis. Frauen hingegen zeigen eher bessere Sprachleistungen und feinere Fingerfertigkeiten (Collins und Kimura, 1997, Astor et al., 1998).

Mehrere Studien konnten belegen, dass kognitive Leistungen durch gonadale produzierte Sexualsteroiden im Menstruationszyklus moduliert werden. Die räumlich-kognitive Leistung von Frauen ist zu Beginn des Zyklus mit niedrigen Östrogen- und Progesteronkonzentrationen besser verglichen mit der Zyklusmitte, wenn die Konzentration beider Hormone hoch ist (Hampson, 1990, Hausmann et al., 2000). Umgekehrt finden sich bessere verbale Fähigkeiten (Hampson, 1990, Maki et al., 2002) in der Lutealphase im Vergleich zum Zyklusbeginn. Ferner führte die pharmakologische Suppression der Ovarialfunktion mit GnRH-Analoga bei jungen Frauen zu einem signifikanten Absinken des Östradiolspiegels und einer signifikanten Leistungsverschlechterung des verbalen Gedächtnisses (Sherwin und Tulandi, 1996) und Arbeitsgedächtnisses (Grigorova et al., 2006). In beiden Studien konnte das kognitive Defizit durch die Gabe eines konjugierten Östrogens aufgehoben werden.

Eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen unterstützt die Wichtigkeit des Hormons Östrogen für kognitive Leistungen. Bei Frauen, deren Ovarialfunktion pharmakologisch supprimiert wurde, konnten einige MRT-Studien einen Zusammenhang zwischen Östrogen und der Aktivierung des frontalen Kortex während der Enkodierung von Worten demonstrieren (Craig et al., 2007, Craig et al., 2008, Craig et al., 2009). Die Suppression führte zu einer verminderten Aktivierung im linken präfrontalen und frontalen Kortex (Craig et al., 2007), die wieder aufgehoben wurde, nachdem das Östrogen wieder auf natürlich hohe Spiegel angestiegen war (Craig et al., 2008).

Auch einige klinische Studien zur Hormonsubstitutionstherapie und Kognition deuten darauf hin, dass synthetische Östrogene bei ovariectomierten und jüngeren postmenopausalen Frauen einen eher fördernden Effekt auf das verbale Gedächtnis haben (Phillips und Sherwin, 1992, Joffe et al., 2006). Darüber hinaus konnten zwei Studien mit Kombinationspräparaten aus Estradiolvalerat und Dienogest einen positiven Effekt auf das Gedächtnis und die Vigilanz von Frauen mit klimakterischen Beschwerden zeigen (Linzmayr et al., 2001, Saletu et al., 2002). Nur sehr wenige Studien haben bisher den kombinierten Einfluss von

Östrogen/Gestagen im Vergleich zu alleiniger Östrogengabe untersucht. Die meisten dieser Untersuchungen konnten keine Unterschiede im verbalen Gedächtnis oder in den exekutiven Funktionen sehen (Duff und Hampson, 2000, Grigorova und Sherwin, 2006, Wegesin und Stern, 2007), wohingegen eine Studie einen additiven positiven Effekt von Dienogest auf das visuelle und verbale Gedächtnis von postmenopausalen Frauen feststellen konnte (Linzmayr et al., 2001).

Wie orale Kontrazeptiva auf die Kognition von jungen gesunden Frauen wirken, wurde bisher nur spärlich untersucht. Eine Studie hat gezeigt, dass Probandinnen in der Einnahmephase von Kombinationspräparaten ein besseres verbales Gedächtnis haben als in der Einnahmepause (Mordecai et al., 2008). Andere Studien deuten darauf hin, dass die Gestagenkomponente sowohl auf verbale, als auch auf visuell-räumliche kognitive Fähigkeiten Einfluss nimmt. Frauen im natürlichen Zyklus, ebenso wie Frauen, die ein Präparat mit antiandrogenen Effekten einnahmen, hatten verbesserte verbale (Griksiene und Ruksenas, 2011) und verschlechterte visuell-räumliche Fähigkeiten (Wharton et al., 2008) als Frauen, die ein Präparat mit androgenem Gestagenanteil einnahmen. Unterstützt wird dieser Befund von einer Studie, in der die Einnahme von Testosteron zu einer Verbesserung der visuell-räumlichen Leistung bei jungen Frauen führte (Aleman et al., 2004). Eine neuere Studie, die Frauen mittels einer Testbatterie in mehreren Leistungsbereichen wie beispielsweise Gedächtnis, Aufmerksamkeit oder Sprache untersucht hat, konnte zeigen, dass Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, besser in allen Teilbereichen abschneiden als Frauen in der Follikelphase (Gogos, 2013).

1.6.2 Neurobiologische Grundlagen der Steroidwirkung im ZNS

Auf molekular-zellulärer Ebene gibt es, vor allem aus tierexperimentellen Untersuchungen, einige Erkenntnisse, die zeigen, dass Progesteron, Östrogen und Androgene auf Gehirnregionen wirken, die für die Kognition wichtig sind.

Es konnte gezeigt werden, dass der Hippokampus von Nagern sensibel auf zirkulierendes 17- β -Östradiol wirkt. Hohe Konzentrationen im Reproduktionszyklus und die exogene Applikation von 17- β -Östradiol erhöhen signifikant die Anzahl der dendritischen Dornen und Synapsen (Woolley und McEwen, 1992, Mukai et al.,

2007, Bender et al., 2010), die synaptische Physiologie (Prange-Kiel et al., 2006) und die Neurogenese (Galea et al., 2006). Ähnlich wie bei Östrogen erhöht auch die Applikation von Testosteron die Synapsendichte (Parducz et al., 2006) und fördert die Neurogenese (Ormerod et al., 2004). Für Progesteron wurden komplexere, bimodale Effekte beschrieben. 2-6 Stunden nach der Behandlung kommt es zu einer anfänglichen Erhöhung der Synapsendichte, der anschließend eine Erniedrigung innerhalb der nächsten 18 Stunden folgt (Woolley und McEwen, 1993). Neben morphologischen Veränderungen konnte auch gezeigt werden, dass Östrogen die Signaltransduktion im Bereich des Hippokampus moduliert, beispielsweise mittels GABA-N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- oder α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Säure (AMPA)-Signalwegen (Foy et al., 1999). Daneben erhöht Östrogen die Glukoseaufnahme durch die Expression von Glukosetransportern. Die dadurch gesteigerte mitochondriale Funktion stellt Energie bereit, die wichtig ist für zelluläre, morphologische Veränderungen und die synaptische Plastizität (Cheng et al., 2001).

Im ZNS konnten Progesteron- Androgen- und Östrogenrezeptoren in Gehirnregionen nachgewiesen werden, die für die Kognition und für Gedächtnisprozesse wichtig sind. Im Hippokampus befinden sich Östrogenrezeptoren (Milner und Drake, 2001, Milner et al., 2005), Progesteronrezeptoren (Waters et al., 2008) und Androgenrezeptoren (Tabori et al., 2005) in mehreren Zellkompartimenten wie beispielsweise den dendritischen Dornen und dem Axon. Die Aktivierung dieser Steroidrezeptoren könnte bestimmte Aspekte der Kognition beeinflussen. Neben relativ langsamen genomischen Mechanismen, die ihre Funktion über Stunden bis Tage entfalten, wurden mittlerweile auch nichtgenomische, schnelle Mechanismen mit membran-assoziierten Rezeptoren für verschiedene Steroide beobachtet (Tabori et al., 2005, Fernandez et al., 2008). Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass appliziertes 17- β -Östradiol das Gedächtnis von Nagern in Aufgaben verbessert, die vom Hippokampus abhängig sind. Beispielsweise konnten bisher einige Untersuchungen zur Objekterkennung demonstrieren, dass 17- β -Östradiol schnelle Effekte auf das Gedächtnis ausübt, und zwar über intrazelluläre Signalkaskaden, epigenetische Prozesse, die Genexpression und die Proteinsynthese (Fernandez et al., 2008, Fan et al., 2010, Zhao et al., 2010).

1.6.3 Nachmittagsschlaf, Menstruationszyklus und Gedächtnis

Bisher hat nur eine Studie den Effekt von Sexualhormonen auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf untersucht. Genzel et al. (2012) konnten zeigen, dass die schlafbezogene Gedächtniskonsolidierung wesentlich komplexer ist und durch mehr Faktoren beeinflusst wird als bisher angenommen. In ihrer Studie wurde der Effekt eines Nachmittagsschlafs auf das motorische (FTT) und das deklarative Gedächtnis (Wortpaartest) von 15 jungen Frauen untersucht, und das zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Menstruationszyklus. Die Forscher fanden, dass die Probandinnen in der Lutealphase in beiden Aufgaben besser abschnitten als in der Follikelphase. Außerdem zeigte sich, dass die deklarative Gedächtnisbildung nur in der Lutealphase vom Mittagsschlaf profitierte. In der Follikelphase hingegen konnte kein Effekt beobachtet werden. Die prozedurale Gedächtnisleistung wiederum konnte weder in der Follikelphase, noch in der Lutealphase von einem kurzen Mittagsschlaf profitieren. Eine weitere Erkenntnis war, dass eine erhöhte Östrogenkonzentration mit der Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung korrelierte. Die Erhöhung des Sexualhormons Progesteron hingegen korrelierte mit einer Verbesserung der prozeduralen Leistung. Eine weitere Beobachtung der Studie war, dass sich die Spindel-Aktivität nach dem Lernen erhöht hat, allerdings nur in der Lutealphase.

2 Fragestellung

Vorausgehende Studien konnten zeigen, dass es eine Vielzahl von Faktoren gibt, die einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf haben. Neben der Art des getesteten Gedächtnisses (deklarativ vs. prozedural), der Art der Aufgabenstellung (Wortliste, Wortpaare, mentale räumliche Rotation etc.) und den Schlafstadien (REM, SWS) können offenbar auch Hormone eine Rolle spielen (Genzel et al., 2012). Ausgehend von der Erkenntnis, dass es Menstruationseffekte auf die schlafbezogene Gedächtniskonsolidierung gibt, geht diese Arbeit der Frage nach, inwieweit auch orale Kontrazeptiva hierbei eine Rolle spielen könnten.

In diesem Experiment wurde mittels eines Wortpaartests die deklarative Gedächtnisleistung von jungen Probandinnen untersucht, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen. Die Probandinnen lernten Wortpaare, die anschließend nach einem kurzen Mittagsschlaf (englisch Nap) oder einer äquivalenten Wachphase abgefragt wurden. Die Lernleistung nach dem Mittagsschlaf und die Lernleistung nach der Wachphase wurden miteinander verglichen. Dieser Vergleich fand einmal während der Einnahme und ein zweites Mal in der sieben tägigen Einnahmepause (ab Tag 2) der Hormontabletten statt. Es wurde erwartet, dass der kurze Mittagsschlaf zu einem zusätzlichen Leistungszuwachs im Vergleich zur Wachphase führt. Außerdem wurde untersucht, ob die Probandinnen während der Einnahmezeit und während der Einnahmepause eine unterschiedliche schlafbezogene Gedächtnisleistung zeigen.

Während jedes Mittagsschlafs wurde eine Polysomnographie aufgezeichnet. Um lernspezifische Veränderungen zu erkennen, wurden diese Aufzeichnungen nach dem Lernen mit Aufzeichnungen ohne vorhergehendes Lernen verglichen, und zwar jeweils in der Einnahmezeit bzw. der Einnahmepause der Kontrazeptiva. Es wurde erwartet, dass es durch das Lernen der Wortpaare zu Veränderungen in der Schlafarchitektur kommt, wie beispielsweise einer Zunahme der Schlafspindeln. Auch hier wurde geprüft, ob sich die Schlafarchitektur der Probandinnen während der Einnahmezeit und der Einnahmepause voneinander unterscheidet.

Weiterhin wurde in diesem Experiment untersucht, ob es einen grundsätzlichen Unterschied in der Schlafarchitektur zwischen der Einnahmezeit und der

Einnahmepause gab. Hierzu wurden Kontrollaufzeichnungen (ohne Lernen) in der Einnahmezeit und in der Einnahmepause miteinander verglichen. Es wurde erwartet, dass sich mögliche Hormonschwankungen im Blutplasma auch in der Schlafarchitektur widerspiegeln.

Zusammengefasst sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Gibt es einen signifikanten Unterschied bei der Gedächtniskonsolidierung nach einem Mittagsschlaf im Vergleich zu einer Wachphase gleicher Länge, und zwar während der Einnahmezeit im Vergleich zur Einnahmepause von Kontrazeptiva bei jungen gesunden Frauen?
2. Zeigt sich ein signifikanter Leistungsunterschied zwischen der Einnahmezeit und der Einnahmepause?
3. Kommt es nach dem Lernen zu signifikanten Veränderungen in der Schlafarchitektur im Vergleich zur Kontrollaufzeichnung (ohne Lernen), und zwar in der Einnahmezeit bzw. der Einnahmepause?
4. Zeigt sich eine signifikante Änderung der Schlafarchitektur zwischen der Einnahmezeit und der Einnahmepause?
5. Kommt es zu signifikanten Veränderungen in der Schlafarchitektur (Kontrollaufzeichnung ohne Lernen) in der Einnahmezeit im Vergleich zur Einnahmepause?

3 Material und Methodik

3.1 Versuchspersonen

In die Studie wurden 15 gesunde freiwillige weibliche Personen im Alter von 20 bis 30 Jahren eingeschlossen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die Einnahme eines gängigen oralen Kontrazeptivums seit mindestens einem Jahr (Belara® Grünenthal GmbH, Aachen; Belissima® Rottapharm I Mad. GmbH, Köln; Valette® Jenapharm GmbH & CO. KG, Jena). Sie erhielten für die Teilnahme ein Honorar. Vor ihrer Teilnahme mussten sich die Probandinnen einer körperlichen und psychiatrischen Untersuchung unterziehen. Mit allen Teilnehmerinnen wurde ein ausführliches Anamnesegespräch geführt, ein Routinelabor (Elektrolyte, Eisen, Ferritin, Differential-Blutbild, Gerinnung, thyroideastimulierendes Hormon, C-reaktives Protein, Nieren- und Leberwerte) angefertigt und ein Drogenscreening im Urin durchgeführt. Mittels des Pittsburgh-Schlafqualitätsindex (Buysse, 1989) wurden die Probandinnen zu Schlafstörungen befragt. Erst nach unauffälligen Ergebnissen aller Untersuchungen wurden die Probandinnen in die Studie eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Personen, die in der Eigenanamnese angaben, unter einer akuten, chronischen somatischen oder psychiatrischen Erkrankung zu leiden. Auch eine positive psychiatrische Familienanamnese führte zum Ausschluss. Weiterhin wurden Personen ausgeschlossen, die in den letzten drei Monaten eine Reise mit Zeitzonewechsel unternommen hatten oder im Schichtdienst arbeiteten. Auch eine medikamentöse Behandlung innerhalb der letzten drei Monate führte zum Ausschluss. Ebenso wurden Personen aus der Studie ausgeschlossen, die professionell Klavier spielen (mehr als fünf Jahre intensives Training) oder professionell Schreibmaschine tippen konnten.

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München eingereicht und genehmigt.

Die Probandinnen wurden vor Studienbeginn über das Ziel und die Durchführung der Studie aufgeklärt. Sie konnten jederzeit und ohne Angaben von Gründen ihr Einverständnis widerrufen. Erst nachdem sie eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben, konnten sie an der Studie teilnehmen. Die Probandinnen meldeten sich freiwillig auf entsprechende Aushänge.

In der folgenden Tabelle 2 sind die Teilnehmerinnen aufgelistet.

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

Tabelle 2: Daten und Studienmedikation der Probandinnen

3.2 Studienmedikation

Bezüglich des oralen Kontrazeptivums fand die Probandensuche zunächst unspezifisch statt. Aus über 100 Meldungen junger Frauen wurden retrospektiv die zwei häufigsten eingenommenen oralen Kontrazeptiva ausgewählt:

- Ethinylestradiol 0,03 mg / Chlormadinonacetat 2 mg (Belara®/Belissima®)
- Ethinylestradiol 0,03 mg / Dienogest 2 mg (Valette®)

Beide Varianten sind kombinierte orale Kontrazeptiva, die aus einer Östrogen-Gestagen-Kombination bestehen. Der künstliche Zyklus dauert 28 Tage. Die Tabletten werden täglich über 21 Tage eingenommen, an das sich ein einnahmefreies Intervall von sieben Tagen anschließt. Beide Kontrazeptiva sind Einphasenpräparate, d.h. in allen Tabletten ist die gleiche Konzentration an Östrogenen/Gestagenen enthalten.

Die Probandinnen nahmen wie gewohnt ihre oralen Kontrazeptiva ein. Sie wurden aufgefordert, Abweichungen der Einnahme zu melden. Bei Krankheit und Einnahme von Medikamenten, die Wechselwirkungen verursachen könnten fanden keine Experimente statt.

3.3 Studiendesign

Das Versuchsdesign orientiert sich an der vorhergehenden Studie von Genzel et al. (2012), in der untersucht wurde, ob der weibliche Menstruationszyklus und die damit einhergehenden Hormonschwankungen einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf haben. Das Versuchsdesign wurde entsprechend modifiziert, um den Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die schlafbezogene Gedächtniskonsolidierung zu testen und die Studienergebnisse aus dem natürlichen Zyklus mit den Ergebnissen aus dieser Studie vergleichbar zu machen. Die deklarative und prozedurale Gedächtnisbildung im Schlaf der Probandinnen im natürlichen Zyklus wurde jeweils an zwei verschiedenen Zeitpunkten (Follikelphase: Tag 1-7 und Lutealphase: Tag 14-21) getestet. Für den künstlichen Zyklus in dieser Studie wurden die Zeitpunkte der Studie von Genzel et al. (2012) angepasst, und die Probandinnen wurden während der Einnamewoche und der sieben täglichen hormonfreien Pausenwoche getestet.

Auch der Wortpaartest und FTT wurden für diese Studie beibehalten. Die Ergebnisse des FTT werden gesondert in einer anderen Dissertation berichtet (Bäurle A., 2014).

Alle Experimente und Untersuchungen fanden im Schlaflabor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie statt. Um die Einschlafwahrscheinlichkeit während der Mittagszeit zu steigern, wurden den Teilnehmerinnen Schlaftagebücher ausgehändigt. Diese enthielten Vorgaben zur Schlafzeit. Eine Woche vor festgelegtem Termin gingen die Probandinnen zwischen 23.00 Uhr und 1.00 Uhr zu Bett und beendeten ihren Schlaf zwischen 7.00 Uhr und 9.00 Uhr am Morgen. Drei Nächte vor dem Studientag änderten sich die Vorgaben und die Probandinnen wurden instruiert zwischen 23.00 Uhr und 24.00 Uhr ins Bett zu gehen und zwischen 7.00 Uhr und 8.00 Uhr aufzustehen. Weiterhin wurden die Probandinnen gebeten auf Alkohol und übermäßigen Kaffeekonsum ein Tag zuvor und am Tag des Experiments zu verzichten.

Die Termine für die Experimente wurden nach dem Pilleneinnahmeschema der Probandinnen festgelegt. Es wurden Termine in der sieben tägigen Einnahmepause und in der Einnahmezeit (Tag 8-14 des Zyklus) vereinbart.

Versuchsablauf:

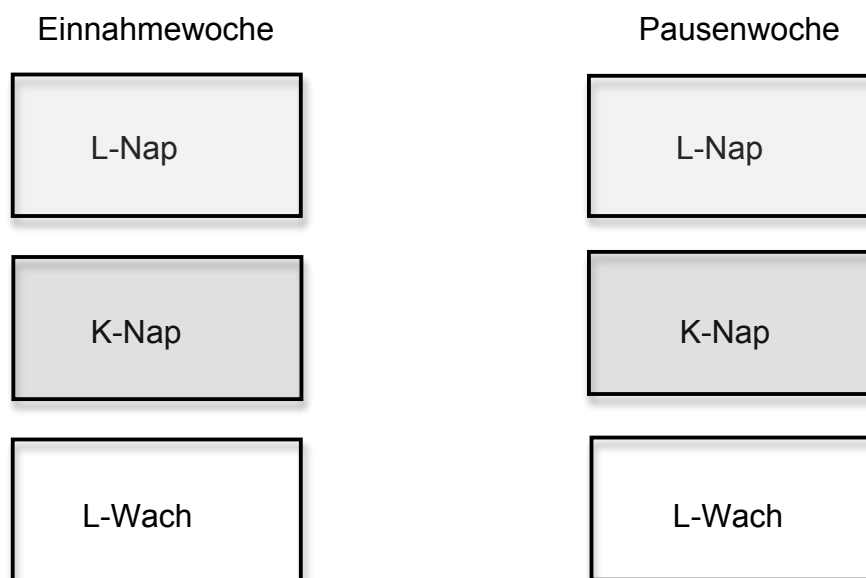


Abbildung 1: Studiendesign; Teilnehmerinnen nahmen an sechs Studientagen teil: Mittagsschlaf mit Lernen (L-Nap); Mittagsschlaf ohne Lernen (K-Nap); Lernen ohne Mittagsschlaf (L-Wach); jede der drei Bedingungen fand zum einen in der Einnahmewoche und zum anderen in der Pausenwoche des Kontrazeptivums statt.

Jede Probandin nahm in unterschiedlicher Reihenfolge an sechs Studientagen teil. Hierbei durchliefen die Teilnehmerinnen im Verlauf drei unterschiedliche Bedingungen an jeweils zwei verschiedenen Zeitpunkten (Einnahmewoche/Pausenwoche): Lernen mit Mittagsschlaf (L-Nap), Lernen ohne Mittagsschlaf (L-Wach) und Mittagsschlaf ohne Lernen (K-Nap).

Um die Ergebnisse während der Pilleneinnahme und der Einnahmepause vergleichen zu können, wurden alle drei Bedingungen sowohl in der Einnahmepause als auch während der Zeit der Einnahme (Tag 8-14 des Zyklus) getestet. An allen sechs Studientagen wurde venöses Blut für die Hormonanalyse abgenommen.

Bedingung 1 (L-Wach):

Die Probandinnen lernten Wortpaare und führten den FTT aus. Im Anschluss blieben sie für drei Stunden wach und schauten einen emotional nicht aufrührenden Film. Daraufhin fand die Wiedertestung statt.

Bedingung 2 (L-Nap):

Die Probandinnen lernten Wortpaare und führten den FTT aus. Anschließend hielten sie einen Nachmittagsschlaf von ca. 60 Minuten, der polysomnographisch aufgezeichnet wurde. Um Leistungsschwankungen aufgrund verminderter Vigilanz zu vermeiden, fand die Wiedertestung erst nach einer Wachphase von 30 Minuten statt.

Bedingung 3 (K-Nap):

Die Probandinnen hielten einen polysomnographisch aufgezeichneten Mittagsschlaf ohne vorheriges Lernen. Der Mittagsschlaf dauerte durchschnittlich 60 Minuten.

An den Studientagen, an denen die Probandinnen lernten (L-Nap und L-Wach) kamen sie um 13.00 Uhr in das Schlaflabor. Sie führten den Wortpaartest, den FTT und einen D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest (D2-Test) nach Brickenkamp (2002) durch und bewerteten ihre Schläfrigkeit mittels der Stanford-Sleepiness-Skala (SSS) nach Hoddes (1978). Erst nach Durchführung der Lerntests gegen 14.00 Uhr erfuhren die Probandinnen, ob sie schlafen oder wach bleiben werden. Gegen 16.30 Uhr wurden die Wortpaare und der FTT wieder getestet, der D2-Test durchgeführt und die SSS neu bewertet. Um Interaktionseffekte zu vermeiden, wurden der D2-Test, die SSS, der FTT und der Wortpaartest sowohl in der Lernphase als auch der Wiedertestung in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

An den Studientagen, an denen der Mittagsschlaf ohne vorhergehendes Lernen (K-Nap) polysomnographisch aufgezeichnet wurde, kamen die Probandinnen gegen 14.00 Uhr ins Schlaflabor. Die Kontrollaufzeichnungen waren notwendig, um Veränderungen der Schlafarchitektur beurteilen zu können, die möglicherweise durch das Lernen entstehen.

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Wortpaartest

Zur Testung des deklarativen Gedächtnisses wurde ein Wortpaartest nach Philal und Born (1997) verwendet. Es wurden Substantive abgefragt, die miteinander semantisch verwandt und damit assoziierbar sind, z.B. Hund – Knochen.

Es gab vier unterschiedliche Versionen mit jeweils 40 Wortpaaren. So wurde gewährleistet, dass bei den Bedingungen L-Nap und L-Wach während der beiden Testzeitpunkte, den Probandinnen immer eine andere Version mit neuen Wortpaaren präsentiert wurde. Da zuerst und zuletzt gesehene Wortpaare besser behalten werden („Primacy“ und „Recency“-Effekt), enthielt jede Version zusätzlich zu den 40 Wortpaaren am Anfang und Ende zwei „Dummy“-Wortpaare, d.h. Wortpaare, die nicht gewertet wurden.

Zuerst wurden die Wortpaare für jeweils fünf Sekunden auf einem Monitor präsentiert. Sofort im Anschluss wurden die neu gelernten Wortpaare ein Mal abgefragt. Hierzu wurde ein Substantiv des Wortpaares präsentiert, an das zweite sollten die Probandinnen sich aktiv erinnern. Es gab kein Zeitlimit für die Antwort. Nach dem Eintippen des gesuchten Wortes wurde das richtige Wortpaar direkt im Anschluss für wenige Sekunden erneut präsentiert ungeachtet dessen, ob es richtig oder falsch erinnert wurde. Nach der Schlaf- oder Wachphase wurden die Wortpaare ein zweites Mal abgefragt, diesmal jedoch ohne das Feedback direkt nach der Eingabe der Antwort. Am Ende des Tests wurde mit Hilfe eines Computer-Programms ausgewertet, wie viele Wortpaare von den Probandinnen richtig gewusst wurden. Notiert wurde die Anzahl der richtig gewussten Wortpaare nach dem ersten Lerndurchlauf und nach der Wiedertestung.

3.4.2 D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und Stanford-Sleepiness-Skala

Der D2-Test (Brickenkamp, 2002) dient der Beurteilung der Konzentrationsfähigkeit. Der Testbogen wird mit einem Stift bearbeitet. Er besteht aus den Buchstaben d und p, die in 14 Reihen zu je 47 Zeichen angeordnet sind und oben und/oder unten mit Strichen markiert sind. Ziel ist es innerhalb von 20 Sekunden in jeder Reihe alle d's mit zwei Strichen durchzustreichen. Auslassungs- und Verwechslungsfehler sollen dabei möglichst vermieden werden.

Bei der SSS soll die Versuchsperson diejenige Aussage ankreuzen, die am besten den Grad ihrer Schläfrigkeit (bzw. Wachheit) beschreibt (Hoddes et al., 1973).

1. Fühle mich aktiv und vital; vollkommen wach
2. Bin voll da, jedoch nicht auf den 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

3.4.3 Polysomnographie

Die polysomnographische Erfassung der Schlafparameter erfolgte nach den international anerkannten Richtlinien von Rechtschaffen und Kales (1968).

Im Schlaflabor schliefen die Probandinnen zum Ausschluss von Störfaktoren in schallgeschützten Räumen und wurden mittels einer Videokamera überwacht. Nach dem Aufkleben der Elektroden, dem Anbringen des Elektrokardiogramms (EKG) und des Bauchgurts zur Messung der Atemfrequenz und der Eichung des EEGs erfolgte die digitale Aufnahme. Um 14.30 Uhr wurde bei jeder Probandin das Licht im Schlafraum gelöscht. Nach ca. einer Stunde Schlaf wurden die Probandinnen geweckt und die Polysomnographie mit Anschalten des Lichtes beendet.

Es wurden die Hirnstromwellen, die Bewegung der Augenbulbi und der submentale Muskeltonus mittels der Elektroden gemessen, die nach standardisierten Kriterien angebracht wurden:

- EEG mit Ableitung von C4 gegen A1 und C3 gegen A2 bezogen auf das 10/20 System
- EOG mit Elektroden positioniert am rechten und linken lateralen Augenwinkel
- EMG mit drei Elektroden (rechter und linker Mundwinkel, Kinnsitze)

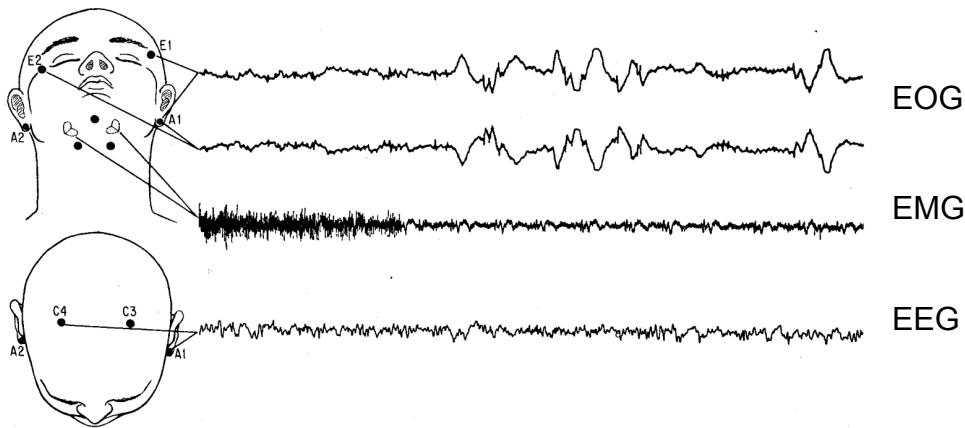


Abbildung 2: Polysomnographische Erfassung der Schlafparameter nach Rechtschaffen und Kales (1968) mit Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) und Elektroenzephalogramm (EEG).

Die Aufnahme erfolgte mit einem 12-Kanal-Schreiber (Comlab 32 Digital Sleep Lab, Brainlab V 3.3 Software, Schwarzer GmbH, München).

3.4.4 Hormonmessung

An jedem der sechs Studientage fand eine venöse Blutentnahme aus einer Armvene statt. Sofort nach der Entnahme wurden die Serum-Röhrchen (7,5ml Sarstedt Nümbrecht 01.1601.001) im hauseigenen Labor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie analysiert. Konnte die Analyse nicht sofort durchgeführt werden, wurden die Röhrchen zentrifugiert und gekühlt aufbewahrt. Mittels der Elektrochemilumineszenz (Elecsys 2010 analyzer, Roche Diagnostics, Basel/Schweiz) wurden die endogenen Hormone 17- β -Östradiol und Progesteron bestimmt. Die Bestimmung der exogen zugeführten Hormone war aus labortechnischen Gründen nicht möglich.

3.5 Datenauswertung

3.5.1 Wortpaartest

Um die deklarative Gedächtniskonsolidierung zu ermitteln, wurden die Ergebnisse direkt nach der Lernphase (LP) mit den Ergebnissen der Wiedertestung (WT) verglichen. Für die vier Bedingungen, in denen gelernt wurde (1: L-Nap in Einnahmephase; 2: L-Nap in Einnahmepause; 3: L-Wach in Einnahmephase; 4: L-

Wach in Einnahmepause) wurden jeweils folgende Leistungsparameter extrahiert:

- die Anzahl der erinnerten Wortpaare nach dem ersten Lerndurchgang (Wp LP₁₋₄)
- die Anzahl der erinnerten Wortpaare in der Wiedertestung (Wp WT₁₋₄)

Das Maß für die Gedächtniskonsolidierung wurde folgendermaßen ermittelt:

absoluter Konsolidierungseffekt (aKons): $Wp WT_{1-4} - Wp LP_{1-4}$

3.5.2 D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und Stanford-Sleepiness-Skala

Beim D2-Test wird die Konzentrationsmaßzahl aus der Anzahl der richtig durchgestrichenen d's minus der Fehler und der Auslassungen ermittelt.

Mittels der Stanford-Sleepiness-Skala beurteilten die Probandinnen ihren Wachheitsgrad einmal bevor sie die Tests durchliefen und dann ein zweites Mal bei der Wiedertestung nach dem Nachmittagsschlaf oder der Wachphase. Damit konnte die Wachheit bzw. Schläfrigkeit zwischen den verschiedenen Bedingungen beurteilt werden.

3.5.3 Visuelle Auswertung Polysomnographie

Die digital aufgenommenen EEG-Daten wurden von unabhängigen Mitarbeiterinnen des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie visuell am Bildschirm ausgewertet. Die Mitarbeiterinnen kannten das Studienprotokoll nicht. Die Auswertung erfolgte nach Rechtschaffen und Kales (1968). Neben den Schlafkennwerten wurde auch die Schlafarchitektur ermittelt.

Schlafkennwerte

SPT (min) Sleep Period Time = Schlafperiodendauer (Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und dem letztmaligen Auftreten eines Schlafstadiums)

TST (min) Total Sleep Time = Gesamtschlafzeit (SPT minus der intermittierenden Wachzeit)

Ls1 (min) Einschlaflatenz 1 = Intervall zwischen Registrierungsbeginn (14.30Uhr ‚Licht aus‘) und dem erstmaligen Auftreten von Schlafstadium 1

Ls2 (min) Einschlaf latenz 2 = Intervall zwischen Registrierungsbeginn (14.30Uhr ,Licht aus') und dem erstmaligen Auftreten von Schlafstadium 2

Schlafarchitektur

Absoluter Anteil der Schlafstadien:

1, 2, 3, 4 und SWS (Stadien 3+4), REM-Schlaf und Wach an SPT

3.5.4 Quantitative EEG-Datenauswertung

Die Probandinnen führten mit ihrer nicht dominanten Hand den FTT aus. Für die Spektralanalyse wurden die EEG-Aufzeichnungen der kontralateralen Seite des Gehirns ausgewertet. Vor der Spektralanalyse wurden die polysomnographischen Aufzeichnungen visuell auf Artefakte inspiziert. Anschließend wurden die digitalisierten Daten rechnerisch mit dem hauseigenen Programm (Genzel et al., 2012), das sich der Methode der Fast-Fourier-Transformation bediente, in die einzelnen Frequenzbänder zerlegt. Hierzu wurden EEG-Miniepochen von zwei Sekunden analysiert, die einen Abstand von einer Sekunde hatten. Folgende Frequenzanteile wurden analysiert: 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 Schlafspindelanalyse erfolgte mit einer hauseigenen Software, die automatisch Schlafspindeln detektiert. Vor der eigentlichen Analyse untersuchte die Software mittels eines Algorithmus das EEG-Signal auf Artefakte. Neben Muskelartefakten wurden auch dominante alpha-Aktivitäten herausgefiltert. Im Anschluss fand nun die eigentliche Schlafspindelanalyse statt. Die Amplitude (μV) des EEG-Signals kann von Versuchsperson zu Versuchsperson und von Kanal zu Kanal unterschiedlich sein; deswegen wurde die Schwelle, ab der eine Spindel erkannt wurde für jeden Kanal einzeln festgelegt. Das EEG-Signal wurde bandpassgefiltert (-3 dB zwischen 3,3 und 20,2 Hz). Anschließend wurde jede viertel Sekunde der quadratische Mittelwert (QMW) des gefilterten Signals berechnet. Es wurden zwei Schwellen für die Spindelerkennung festgelegt: 1. die sogenannte Sigma-Aktivität (3-facher Wert des mittleren QMWs) und 2. das sogenannte Sigma-Peak (4,5-facher Wert des mittleren QMWs).

Um die Schlafspindeln zu erkennen, wurde die Methode der kontinuierlichen Wavelet-Transformation angewandt. Bei dieser Methode wurde ein Grundmuster

(hier das sogenannte Morlet-Wavelet) schrittweise über das Originalsignal des EEGs geschoben. Dabei wurde die Kreuzkorrelation zwischen den beiden Signalen berechnet. Zwei Voraussetzungen mussten gegeben sein, damit eine Spindel erkannt wurde: 1. die Sigma-Aktivität musste mindestens eine halbe Sekunde lang sein und 2. der Sigma-Peak musste mindestens einmal überschritten werden.

Untersuchte Parameter waren die absolute Spindelanzahl, Spindeldichte (Spindelanzahl/30 Sekunden), Spindel-Aktivität (Spindelamplitude x Spindeldauer) und absolute Spindel-Aktivität (Spindelamplitude x Spindeldauer x Spindelanzahl).

3.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS für Windows durchgeführt. Als Maße der deskriptiven Statistik dienten Mittelwert und Standardabweichung.

3.6.1 Statistische Auswertung der Schlafdaten

Die statistische Auswertung der Schlafdaten (konventionelle Schlafparameter, Spindelanalyse und Spektralanalyse) erfolgte mit MANOVAs (multivariate analysis of variance). Bei dem Modell handelt es sich um ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen. Jede Probandin schlief vier Mal am Nachmittag: ein Mal nach dem Lernen von Wortpaaren (L-Nap) und ein weiteres Mal ohne vorhergehendes Lernen (K-Nap) jeweils zur Zeit der Einnahme sowie der Einnahmepause des oralen Kontrazeptivums. Mit Hilfe von MANOVA wurde untersucht, ob sich die Messwiederholungen zwischen den Mittagsschlafbedingungen (L-Nap und K-Nap) oder der Woche (Pausenwoche und Einnahmewoche) bezüglich der gewünschten Variablen (Schlafparameter: S1-4, REM, TST; Spektralparameter: Delta-Beta und Spindelparameter) unterscheiden. Ebenso wurde untersucht, ob es eine Interaktion zwischen den Bedingungen und den Wochen gibt.

3.6.2 Statistische Auswertung der Testergebnisse und Hormone

Die statistische Auswertung der Konzentrations- und Schläfrigkeitsdaten erfolgte ebenfalls mittels MANOVA. Analytierte Faktoren waren Bedingung (Nap/Wach), Woche (Einnahmephase/Einnahmepause) und die Interaktion zwischen beiden.

Die Auswertung des Wortpaartests erfolgte mit unterschiedlichen statistischen Verfahren. Die Baseline-Lerndaten nach der Lernphase und die absolute deklarative offline-Gedächtniskonsolidierung wurden mittels ANOVA (analysis of variance) mit wiederholten Messungen für die Faktoren Bedingung (Nap/Wach) und Woche (Einnahmephase/Einnahmepause) ausgewertet. Auch hier wurde untersucht, ob es eine Interaktion zwischen den Bedingungen und den Wochen gibt. Ebenso wurde ein zweiseitiger, gepaarter T-Test verwendet, um den Unterschied zwischen der Lernleistung nach der Lernphase im Vergleich zur Wiedertestung zu untersuchen.

Die Auswertung der Hormone erfolgte mittels einseitiger und zweiseitiger gepaarter T-Tests um den Unterschied zwischen den verschiedenen Wochen zu untersuchen.

Um den Zusammenhang zwischen der Gedächtnisleistung und den Hormonen zu ermitteln, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Getestet wurde mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha < 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Schlafauswertung

Im folgenden Abschnitt werden die Schlafparameter, die Spektralanalyse und die Spindelanalyse getrennt für die einzelnen Bedingungen betrachtet:

Der Mittagsschlaf nach dem Lernen der Wortpaare in der Einnahmepause des oralen Kontrazeptivums (L-Nap Pausenwoche), sowie während der Einnahme des oralen Kontrazeptivums (L-Nap Einnahmewoche), der Mittagsschlaf ohne vorhergehendes Lernen in der Einnahmepause (K-Nap Pausenwoche), sowie der Mittagsschlaf während der Einnahme des oralen Kontrazeptivums (K-Nap Einnahmewoche).

In den folgenden Tabellen 3 bis 5 sind die Strukturparameter, Powerspektren und Spindelanalyseparameter geordnet nach Bedingungen und Woche dargestellt.

4.1.1 Strukturparameter

Die durchschnittliche Schlafzeit der Probandinnen in allen vier Bedingungen war sehr ähnlich. Sie lag bei ca. 65 Minuten. Auch die Aufteilung der einzelnen Schlafstadien unterschied sich nicht signifikant. Der Anteil an REM-Schlaf war in allen Bedingungen gering. Er lag zwischen 1,8 und 5,3 Minuten.

Die statistische Auswertung der Schlafstadien mit MANOVA zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen, der Woche, sowie Interaktion untereinander (Nap: $F_{5,10}=,720$; $p>,6$; Woche: $F_{5,10}=,535$; $p>,7$; Nap*Woche: $F_{5,10}=1,264$; $p>3$). Folglich war die Verteilung der unterschiedlichen Schlafstadien in allen Bedingungen sehr ähnlich. Siehe Tabelle 3.

	Einnahmewoche L-Nap	K-Nap	Pausenwoche L-Nap	K-Nap
(min)				
S1	11,3 ± 7,5	14,3 ± 10,9	11,1 ± 9,2	11,5 ± 8,0
S2	31,2 ± 18,3	26,5 ± 13,1	28,3 ± 13,6	30,3 ± 9,2
S3	7,2 ± 5,8	7,2 ± 6,7	6,2 ± 5,8	6,3 ± 4,0
S4	13,6 ± 10,1	13,0 ± 12,7	17,8 ± 19,0	13,0 ± 12,4
SWS	20,0 ± 10,4	20,2 ± 12,4	23,1 ± 20,3	19,3 ± 13,1
REM	2,6 ± 5,8	1,8 ± 3,6	2,9 ± 4,9	5,3 ± 6,8
TST	66,1 ± 14,6	62,9 ± 14,3	65,6 ± 24,0	66,5 ± 12,7
Ls1	8,4 ± 4,6	7,5 ± 4,2	6,0 ± 5,6	6,4 ± 4,6
Ls2	16,2 ± 9,1	17,3 ± 12,3	11,2 ± 5,7	12,5 ± 5,4
Statistik	Nap: $F_{5,10}=,720$; $p>,6$			
MANOVA	Woche: $F_{5,10}=,535$; $p>,7$			
	Nap*Woche: $F_{5,10}=1,264$; $p>,3$			

Tabelle 3: Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Strukturparameter der polysomnographischen Aufzeichnungen zu den verschiedenen Bedingungen. Abkürzungen: Schlafstadien 1-4 (S1-4), REM-Schlaf (REM), SWS (Tiefschlaf), Gesamtschlafzeit (TST), Schlaflatenz (Ls1 und 2); Mittelwerte ± Standardabweichung.

4.1.2 Spektralanalyse

Die MANOVA für die Spektralanalyse konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen oder der Woche und keine Interaktion unter ihnen nachweisen (Nap: $F_{5,10}=1,255$; $p>,3$; Woche: $F_{5,10}=1,141$; $p=,4$; Nap*Woche: $F_{5,10}=,537$; $p>,7$). Siehe Tabelle 4.

	Einnahmewoche L-Nap	K-Nap	Pausenwoche L-Nap	K-Nap
(μV^2)				
Delta	550 ± 208	687 ± 452	605 ± 490	581 ± 288
Theta	87 ± 35	102 ± 54	79 ± 24	90 ± 42
Alpha	52 ± 24	63 ± 45	49 ± 26	51 ± 23
Sigma	23 ± 13	27 ± 17	20 ± 8	23 ± 10
Beta	8 ± 3	9 ± 7	8 ± 5	8 ± 4
Statistik	Nap: $F_{5,10}=1,255$; $p>,3$			
MANOVA	Woche: $F_{5,10}=1,141$; $p=,4$			
	Nap* Woche: $F_{5,10}=,537$; $p>,7$			

Tabelle 4: Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Powerspektren zu den verschiedenen Bedingungen. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung.

4.1.3 Spindelanalyse

Die MANOVA für die Spindelparameter zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen oder der Woche und keine Interaktion unter ihnen (Nap: $F_{4,11}=1,302$; $p>,3$; Woche: $F_{4,11}=1,76$; $p=,9$; Nap*Woche: $F_{4,11}=,516$; $p>,7$). Siehe Tabelle 5.

	Einnahmewoche L-Nap	K-Nap	Pausenwoche L-Nap	K-Nap
absolute Spindelanzahl	335,2 ± 186,9	294,9 ± 161,5	309,4 ± 168,0	299,7 ± 128,3
Spindeldichte	3,1 ± 1,0	3,3 ± 1,6	3,2 ± 1,5	3,2 ± 1,5
Spindelaktivität	9,5 ± 2,9	9,6 ± 3,2	9,5 ± 3,3	9,7 ± 2,5
absolute Spindelaktivität	38,9 ± 17,3	41,9 ± 25,9	39,7 ± 25,9	41,0 ± 19,9
Statistik	Nap: $F_{4,11}=1,302$; $p>,3$			
MANOVA	Woche: $F_{4,11}=1,76$; $p=,9$			
	Nap* Woche: $F_{4,11}=,516$; $p>,7$			

Tabelle 5: Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Spindelparameter zu den verschiedenen Bedingungen. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung.

4.2 Testauswertung

Im folgenden Abschnitt werden der D2-Test, die SSS und der Wortpaartest für die einzelnen Bedingungen betrachtet:

neben den bereits beschriebenen Bedingungen L-Nap während Pausenwoche und Einnahmewoche, werden jetzt auch die Bedingungen Lernen ohne nachfolgenden Mittagsschlaf sowohl während der Einnahme (L-Wach Einnahmewoche), als auch der Einnahmepause (L-Wach Pausenwoche) des oralen Kontrazeptivums genauer betrachtet.

4.2.1 D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und Stanford-Sleepiness-Skala

Die MANOVA für die Konzentrations- und Schläfrigkeitsdaten des D2-Tests und der SSS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Bedingung (Nap vs. Wach), der Woche (Einnahmewoche und Pausenwoche des oralen Kontrazeptivums) sowie eine Interaktion untereinander (Bedingung: $F_{4,10}=0,899$; $p=0,5$ Woche: $F_{4,10}=1,566$; $p=0,257$, Bedingung*Woche: $F_{4,10}=0,552$; $p=0,703$).

Die Probandinnen wiesen damit ähnliche Schläfrigkeits- und Konzentrationswerte auf. Aufgrund der gleichen Ausgangsbasis sind die Testergebnisse vergleichbar. Siehe Tabelle 6.

	Einnahmewoche L-Nap	L-Wach	Pausenwoche L-Nap	L-Wach
SSS LP	2,6 ± 1,2	2,4 ± 1,1	2,3 ± 1,2	2,0 ± 0,8
SSS WT	2,5 ± 0,6	2,4 ± 1,2	2,0 ± 0,5	1,9 ± 0,8
D2 LP	244,9 ± 53,5	266,7 ± 34,8	249 ± 61,9	255,8 ± 42,2
D2 WT	253,6 ± 42,5	276,8 ± 33,2	263,3 ± 38,7	268,3 ± 32,7
Statistik	Bedingung: $F_{4,10}=0,899$; $p=0,5$			
MANOVA	Woche: $F_{4,10}=1,566$; $p=0,257$			
	Bedingung* Woche: $F_{4,10}=0,552$; $p=0,703$			

Tabelle 6: Aufmerksamkeitsdaten sind nach Bedingungen sortiert (L-Nap und L-Wach). Gezeigt sind die Level der SSS bei Test nach Lernphase (LP) und Wiedertesting (WT) sowie der D2-Test bei Test und Wiedertesting; Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung.

4.2.2 Auswertung Wortpaartest

Die ANOVA für die Lernleistung am Ende der Lernphase zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Bedingung (Nap vs. Wach) oder der Woche (Einnahmewoche und Pausenwoche des oralen Kontrazeptivums) und keine Interaktion untereinander (Bedingung: $F_{2,13}=0,75$; $p=0,928$, Woche: $F_{2,13}=0,42$; $p=0,959$, Bedingung*Woche: $F_{2,13}=2,432$; $p=0,127$). Alle Probandinnen haben am Ende der Lernphase in allen Bedingungen sowohl in der Einnahmewoche als auch in der Pausenwoche nahezu gleich viele Wortpaare erinnert. Die durchschnittlich erinnerte Zahl lag bei ungefähr 27 von 40 möglichen Wortpaaren. Somit hatten alle einen ähnlichen Ausgangsbasiswert. Siehe Tabelle 7.

	Einnahmewoche L-Nap	L-Wach	Pausenwoche L-Nap	L-Wach
Wp LP	27,2 ± 7,9	27,0 ± 7,5	27,6 ± 7,7	26,7 ± 5,5
Statistik	Bedingung: $F_{2,13}=0,75$; $p=0,928$			
ANOVA	Woche: $F_{2,13}=0,42$; $p=0,959$			
	Bedingung*Woche: $F_{2,13}=2,432$; $p=0,127$			

Tabelle 7: Absolute Anzahl der Wortpaare (Wp), die im Test nach der Lernphase (LP) erinnert wurden geordnet nach Bedingung (L-Nap oder L-Wach) und Woche; Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung.

Der zweiseitige, gepaarte T-Test für die Lernleistung am Ende der Lernphase im Vergleich zur Wiedertestung zeigte eine signifikante Steigerung der Lernleistung in allen vier Bedingungen. Somit erinnerten alle Probandinnen unabhängig von der Bedingung oder Woche signifikant mehr Wortpaare bei der Wiedertestung. Siehe Tabelle 8.

	Einnahmewoche L-Nap	L-Wach	Pausenwoche L-Nap	L-Wach
Wp LP	27,2 ± 7,9	27,0 ± 7,5	27,6 ± 7,7	26,7 ± 5,5
Wp WT	35,5 ± 4,8	34,2 ± 3,6	35,3 ± 3,6	35,3 ± 3,3
Statistik T-Test	$T_{14}=6,6; P<,001$	$T_{14}=5,7; P<,001$	$T_{14}=5,8; P<,001$	$T_{14}=7,6; P<,001$

Tabelle 8: Erinnernte absolute Anzahl der Wortpaare (Wp) nach der Lernphase (LP) und nach der Wiedertestung (WT) geordnet nach Bedingung (L-Nap oder L-Wach) und Woche; Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung.

Die ANOVA für die absolute deklarative offline-Gedächtniskonsolidierung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen (Nap vs. Wach) oder der Woche (Einnahmewoche vs. Pausenwoche des oralen Kontrazeptivums) und keine Interaktion unter ihnen (Bedingung: $F_{1,14}= 0,16; p=0,901$; Woche: $F_{1,14}= ,225; p=0,642$; Bedingung*Woche: $F_{1,14}= 1,377; p=0,260$). Das bedeutet, dass alle Probandinnen unabhängig von der Woche und unabhängig davon, ob sie nach dem Lernen geschlafen haben oder wach geblieben sind eine ähnliche Steigerung der Lernleistung gezeigt haben. Die Probandinnen erinnerten durchschnittlich acht zusätzliche Wortpaare. Siehe Tabelle 9.

	Einnahmewoche L-Nap	L-Wach	Pausenwoche L-Nap	L-Wach
aKons	8,3 ± 4,9	7,2 ± 4,9	7,7 ± 5,2	8,6 ± 4,4
Statistik ANOVA	Bedingung: $F_{1,14}= 0,16; p=0,901$ Woche: $F_{1,14}= ,225; p=0,642$ Bedingung*Woche: $F_{1,14}= 1,377; p=0,260$			

Tabelle 9: Die Lernleistung nach Bedingungen (L-Nap und L-Wach) und Wochen getrennt, absolute Gedächtniskonsolidierung (aKons); Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung.

4.3 Hormonauswertung

Die Blutplasmakonzentration von Östradiol (9-50 pg/nl) und Progesteron (0,25-0,30 ng/ml) war im Vergleich zum normalen Menstruationszyklus mit Östradiolwerten von 55-155 pg/nl (Genzel et al., 2012) und Progesteronwerten von 3-19 ng/ml (Baker et al., 2001b) durchgehend supprimiert.

Der einseitige, gepaarte T-Test für Östradiol in der K-Nap Bedingung der Einnahmewoche zeigte im Vergleich zur Pausenwoche einen signifikanten Anstieg der Hormonkonzentration. In allen anderen Bedingungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied für Östradiol (einseitiger, gepaarter T-Test) oder Progesteron (zweiseitiger, gepaarter T-Test) zwischen der Einnahme- und Pausenwoche.

	17- β -Östradiol			Progesteron		
	L-Nap	K-Nap	L-Wach	L-Nap	K-Nap	L-Wach
Einnahmewoche	12,0 \pm 8,2	9,5 \pm 4,4	8,9 \pm 4,2	,30 \pm ,16	,25 \pm ,18	,28 \pm ,18
Pausenwoche	36,0 \pm 49,0	48,6 \pm 41,9	25,8 \pm 23,4	,32 \pm ,19	,28 \pm ,20	,30 \pm ,16
Statistik	T ₁₄ =1,9;	T ₁₄ =3,5;	T ₁₄ =2,8;	T ₁₄ =,59;	T ₁₄ =1,2;	T ₁₄ =,72;
T-Test	P=,08	P<,005	P<,02	P>,5	P>,25	P>,45

Tabelle 10: Östrogenangaben in pg/nl (17- β -Östradiol), Progesteron in ng/ml; Angabe der Mittelwerte \pm Standardabweichung.

4.4 Korrelationen

Die Anzahl der zusätzlich erinnerten Wortpaare korrelierte nicht mit der Menge der einzelnen Schlafstadien (S2, SWS, REM, TST) oder mit der Spindelaktivität (alle: zweiseitiger, gepaarter T-Test: $r<,3$, $P>,15$).

5 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal der Effekt von oralen Kontrazeptiva auf die deklarative Gedächtnisbildung im Schlaf untersucht. Bisher konnten die meisten Studien zeigen, dass ein Mittagsschlaf im Vergleich zu einer äquivalenten Wachphase gleicher Länge das Gedächtnis stärker verbessert, was auch als „Nap-Effekt“ bezeichnet wird.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass bei Probandinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, ein Mittagsschlaf genauso förderlich für das Lernen von Wortpaaren ist wie eine entsprechende Wachphase. Damit gab es keinen „Nap-Effekt“. Weiterhin zeigte sich kein Leistungsunterschied im künstlichen 28-Tages-Pillenzklus. Die Probandinnen zeigten in der Einnahmephase im Vergleich zur Einnahmepause gleich gute Leistungen.

Eine weitere Erkenntnis dieser Studie ist, dass die Schlafarchitektur innerhalb des künstlichen Zyklus unverändert blieb. Die Schlafparameter, Spektralanalysedaten und Spindelparameter zeigten zwischen den polysomnographischen Aufzeichnungen der unterschiedlichen Bedingungen und Wochen keine signifikanten Unterschiede.

5.1 Nachmittagsschlaf und Hormone

Um die verschiedenen Schlafbedingungen sowohl intra- als auch interindividuell miteinander vergleichen zu können, war es wichtig, dass die Probandinnen einen ähnlich langen Mittagsschlaf hielten. Die Auswertung des Schlaf-EEGs konnte zeigen, dass die durchschnittliche Schlafzeit mit 65 Minuten in allen Bedingungen sehr ähnlich war.

Bei den Kontrollaufzeichnungen des Schlafes (ohne Lernen) gab es keinen Unterschied zwischen der Einnahmewoche und der Pausenwoche in den Schlafparametern, Spektralanalysedaten und Spindelparametern. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Befunden der Studie von Baker et al. (2001), bei der während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva eine Zunahme des Schlafstadiums 2 festgestellt wurde. Allerdings beschäftigten sich Baker et al. (2001) mit dem Nachtschlaf, wohingegen in dieser Studie ein kurzer Nachmittagsschlaf untersucht wurde. Es ist möglich, dass Unterschiede nur im

Nachtschlaf, nicht aber im sehr viel kürzeren Nachmittagsschlaf sichtbar werden. Genzel et al. (2012), die den Nachmittagsschlaf untersuchten, konnten ebenfalls keine Veränderungen des Schlaf-EEGs innerhalb des natürlichen Zyklus beobachten. Ein weiterer Unterschied zur Studie von Baker et al. (2001) besteht darin, dass andere orale Kontrazeptiva verwendet wurden. Unterschiedliche Zusammensetzungen und Hormonkonzentrationen in den Kontrazeptiva könnten aber unterschiedliche Effekte auf den Schlaf ausüben.

Eine weitere mögliche Erklärung für das Ausbleiben von Unterschieden im Schlaf-EEG im künstlichen Zyklus könnte darin liegen, dass die Konzentrationen der synthetischen Hormone oder deren Metabolite im Blutplasma (Willis et al., 2006) in der hormonfreien Pause nur geringfügig abgebaut wurden. Die Pharmakokinetik von EE unterliegt einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität (Nilsson and Nygren, 1978, Humpel et al., 1979, Back et al., 1979) und jedes synthetische Gestagen besitzt eine individuelle Pharmakokinetik mit zum Teil langen Halbwertszeiten (Terlinden et al., 2006, Pérez-Campos, 2010). Zwar konnte in dieser Studie ein leichter Anstieg des körpereigenen Östrogens von 10.1 auf 30.8 pg/nl in der Pausenwoche beobachtet werden, was ein Hinweis darauf ist, dass die endogene Produktion der Sexualhormone wieder aufgenommen wurde, dadurch kann aber nicht auf die genauen Konzentrationen der synthetischen Hormone im Blutplasma rückgeschlossen werden. Andererseits entsprechen die im Blutplasma gemessenen Hormonspiegel nicht zwangsläufig dem zerebralen Milieu. Insofern modulierende Effekte der synthetischen Hormone auf das ZNS bestanden (Follesa et al., 2002, Paoletti et al., 2004, Rapkin et al., 2006, Pluchino et al., 2009) wäre es außerdem möglich, dass diese Effekte auch in der Pausenwoche fortbestanden und mögliche Schlaf-EEG-Veränderungen dadurch verschleiert wurden. Um mögliche Effekte aufzudecken, wäre es notwendig gewesen, eine polysomnographische Kontroll-Messung vor der erstmaligen Anwendung der oralen Kontrazeptiva durchzuführen, was nicht praktikabel ist.

5.2 Deklaratives Gedächtnis und Hormone (Wachbedingungen)

Um die Testergebnisse interpretieren zu können war es wichtig, dass die Probandinnen ein ähnliches Wachheits- und Konzentrationsmaß an den verschiedenen Studientagen aufwiesen. Mittels der Stanford-Sleepiness-Skala und

dem D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest konnte festgehalten werden, dass die Probandinnen eine ähnliche Ausgangsbasis an allen Studientagen hatten. Das bedeutet auch, dass die Probandinnen bei der Wiedertestung sowohl nach einem Mittagsschlaf als auch nach einer Wachepisode die selben Konzentrations- und Wachheitslevel aufwiesen.

Ein Ergebnis der vorliegenden Studie war, dass es keinen Unterschied in der deklarativen Gedächtnisleistung in den Wachbedingungen zwischen der Einnahmewoche und der Pausenwoche gab. Die Probandinnen erzielten nach der Lernphase an beiden Testzeitpunkten einen gleich hohen Basiswert von ca. 27 Wortpaaren. Auch die absolute Verbesserung um durchschnittlich 8 Wortpaare in der Wiedertestung war in der Einnahmewoche und Pausenwoche identisch. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von Mordecai et al. (2008), die eine bessere Gedächtnisleistung beim Lernen von Worten in der Einnahmewoche im Vergleich zur Pausenwoche beobachten konnten. Allerdings wurde dabei der „California Verbal Learning Test“ verwendet. Außerdem bleibt unklar, welche Gestagenkomponente die Probandinnen eingenommen haben. Die eigenen Befunde lassen sich auch in diesem Zusammenhang mit der Annahme vereinbaren, dass mögliche Effekte der oralen Kontrazeptiva auf das ZNS in der hormonfreien Pause fortbestanden und damit ein möglicher Leistungsunterschied nicht sichtbar wurde.

Weiterhin gibt die vorliegende Studie einen Hinweis darauf, dass Kombinationspräparate, die EE und Dienogest oder CMA enthalten, möglicherweise einen positiven Einfluss auf die Gedächtnisleistung von deklarativen Aufgaben haben könnten. Die Probandinnen in der eigenen Studie verbesserten sich um 8 Wortpaare, wohingegen andere Studien mit ähnlichem Studiendesign in den Wachbedingungen eine durchschnittliche Verbesserung bzw. Verschlechterung um -1 bis 6 Wortpaare fanden (Backhaus und Junghanns, 2006, Tucker et al., 2006, Gorfine et al., 2007, Tucker und Fishbein, 2008, Genzel et al., 2012).

Dass exogen zugeführte Hormone einen positiven Einfluss auf das Gedächtnis haben können, wird auch durch eine Studie von Gogos (2013) unterstützt, in der Probandinnen eine umfassende Gedächtnisprüfung durchliefen. Die Einnahme von

oralen Kontrazeptiva hatte positive Effekte auf alle geprüften Leistungsbereiche. Auch in anderen Studien mit jungen gesunden Probandinnen, konnte ein Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und dem Gedächtnis hergestellt werden. In der Studie von Genzel et al. (2012) korrelierte eine Erhöhung des körpereigenen Östrogens in der Lutealphase mit einer verbesserten Abrufleistung von Wortpaaren. Zudem konnten einige MRT-Studien den Einfluss von Östrogen auf die Aktivierung des frontalen Kortex während der Enkodierung von Worten demonstrieren (Craig et al., 2007, Craig et al., 2008, Craig et al., 2009).

Zwei weitere Studien zu oralen Kontrazeptiva konnten wiederum zeigen, dass auch der Gestagenanteil einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten hat. Insofern ein antiandrogener Anteil enthalten war, zeigten sich verbesserte räumlich-kognitive Fähigkeiten (Wharton et al., 2008, Griksiene und Ruksenas, 2011). Im Gegensatz zu diesen Studien hat die vorliegende Arbeit jedoch diese Fähigkeiten nicht untersucht. Es ist anzunehmen, dass die antiandrogene Aktivität des Gestagenanteils auch einen Einfluss auf diese Fähigkeiten hatte.

Die Annahme, dass die gute Gedächtnisleistung der eigenen Probandinnen in einem Zusammenhang mit den eingenommenen Hormonen stehen könnte, wird auch durch Studien im Rahmen der Hormonersatztherapie gestützt. Bei jüngeren postmenopausalen Frauen führte die Behandlung mit 17- β -Östradiol zu einer Verbesserung des verbalen Gedächtnisses (Phillips und Sherwin, 1992a, Joffe et al., 2006). Außerdem scheint auch das Gestagen Dienogest eine positive Wirkung auf die Kognition zu haben. Studien mit Estradiolvalerat und Dienogest konnten unter der Kombination der beiden Substanzen eine verbesserte Vigilanz (Saletu et al., 2002) und Gedächtnisleistung (Linzmayr et al., 2001) im Vergleich zu alleiniger Einnahme von Estradiolvalerat feststellen. Allerdings sollte beachtet werden, dass die beschriebenen Studien mit Frauen, die unter klimakterischen Beschwerden der Menopause litten, durchgeführt wurden. Im Gegensatz dazu nahmen in der eigenen Studie junge gesunde Frauen zwischen 20 und 30 Jahren teil. Ferner wird in oralen Kontrazeptiva EE als Östrogenkomponente verwendet, wohingegen in der Hormonersatztherapie konjugierte, natürliche oder andere synthetische Östrogene Verwendung finden.

Effekte von Hormonen auf das ZNS wurden bisher vor allem für natürliche Steroidhormone wie 17- β -Östradiol in Tierversuchen nachgewiesen (Woolley und

McEwen, 1992, Woolley und McEwen, 1993, Ormerod et al., 2004, Parducz et al., 2006, Prange-Kiel et al., 2006). Einige Studien konnten aber auch für synthetische Östrogene wie EE und auch für Gestagene Auswirkungen auf das ZNS von Nagern zeigen (Follesa et al., 2002, Genazzani et al., 2006, Genazzani et al., 2007, Pluchino et al., 2008, Pluchino et al., 2009). Diese Effekte wurden, im Gegensatz zu natürlichen Steroidhormonen (Fernandez et al., 2008, Fan et al., 2010, Zhao et al., 2010) bisher jedoch nicht explizit im Zusammenhang mit Lernen und Gedächtnis erforscht. Gestagene sind sehr unterschiedlich in ihrer chemischen Struktur, ihrem Metabolismus, ihrer Pharmakokinetik und ihrer Potenz und sie haben unterschiedliche Affinitäten zu einer Vielzahl von Steroidrezeptoren (Birkhäuser, 2006, Übersicht: Moore et al., 2012). Es ist nicht auszuschließen, dass sie mittels Steroidrezeptoren in Gehirnregionen wie dem Hippokampus an der Kontrolle von kognitiven Funktionen und an Gedächtnisprozessen beteiligt sind (Milner und Drake, 2001, Milner et al., 2005, Tabori et al., 2005, Waters et al., 2008).

Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, dass die Probandinnen in unserer eher kleinen Stichprobe (n=15) besonders begabt waren und deswegen eine überdurchschnittlich gute Leistung erzielten. Gogos (2013), die positive Effekte von oralen Kontrazeptiva auf das Gedächtnis gefunden hat, verwendete jedoch nach Alter, IQ und Bildung kontrollierte Stichproben.

Um die Frage nach einem Zusammenhang zwischen der guten Gedächtnisleistung der Probandinnen und der Einnahme der oralen Kontrazeptiva zu klären, müsste eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt werden.

5.3 Deklaratives Gedächtnis und Hormone (Schlafbedingungen)

Die Probandinnen erinnerten sich nach der Lernphase vor dem Mittagsschlaf an durchschnittlich 27 Wortpaare, und zwar sowohl in der Einnahme- als auch in der Pausenwoche. Nach einem Mittagsschlaf verbesserte sich die Gedächtnisleistung signifikant um ca. 8 Wortpaare. Auch hier gab es keinen Unterschied zwischen der Einnahme- und Pausenwoche. Dies ist wiederum vereinbar mit der Annahme, dass die oralen Kontrazeptiva einen anhaltenden Effekt auf das ZNS über die Pausenwoche hatten. Da in dem vorliegenden Experiment zum ersten Mal die

Gedächtnisleistung nach einem Mittagsschlaf im Rahmen eines künstlichen Pillen-Zyklus untersucht wurde, gibt es hierzu keine Vergleichsdaten aus anderen Studien.

Verglichen mit anderen bisher durchgeführten Mittagsschlaf-Studien war die Leistung der Probandinnen verhältnismäßig gut. So konnten die meisten der Studien lediglich eine durchschnittliche Verbesserung um 1 bis 5 Wortpaare beobachten (Backhaus und Junghanns, 2006, Gorfine et al., 2007, Tucker und Fishbein, 2008). Nur in einer weiteren Mittagsschlaf-Studie von Tucker et al. (2006) zeigte sich eine dem eigenen Experiment ähnlich gute Leistung. In Zusammenschau mit der ebenso guten Leistung in den Wachbedingungen, bestärken die Befunde damit erneut die Annahme, dass exogene Hormone möglicherweise positive Effekte auf das Gedächtnis haben. Einen Einblick in die Bedeutung von Steroidhormonen für die Gedächtnisbildung im Schlaf gibt die Wortpaartest-Studie von Genzel et al. (2012). Probandinnen verbesserten sich zu Zeiten hoher Sexualhormonspiegel nach einem Mittagsschlaf um ungefähr 7 Wortpaare, in der Follikelphase hingegen nur um 4 Wortpaare.

Weiter zeigt die eigene Untersuchung, dass die Leistung sowohl in der Schlafbedingung als auch in der Wachbedingung der Einnahme- und der Pausenwoche annähernd gleich war. Die Probandinnen konnten somit von einem Mittagsschlaf nicht zusätzlich profitieren, d.h. es gab keinen „Nap-Effekt“. Im künstlichen Zyklus ist damit eine Episode von durchschnittlich 65 Minuten Schlaf einer Wachepisode nicht überlegen. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den meisten vorausgehenden Wortpaartest-Studien, die zeigen konnten, dass die deklarative Gedächtnisleistung im Vergleich zu einer äquivalenten Wachphase von einem Mittagsschlaf profitiert (Tucker et al., 2006, Gorfine et al., 2007, Tucker und Fishbein, 2008). Allerdings gibt es auch eine Studie, die diese Ergebnisse nicht reproduzieren konnte (Backhaus und Junghanns, 2006). Folglich kann diese Erkenntnis aktuelle Annahmen nicht stützen, die besagen, dass vor allem der Tiefschlaf (Übersicht: Diekelmann und Born, 2010) oder das Schlafstadium 2 (Genzel et al., 2009) zur Gedächtniskonsolidierung von deklarativen Inhalten beitragen. Denn obwohl die Probandinnen durchschnittlich ungefähr 20 Minuten im Tiefschlaf und 29 Minuten im Schlafstadium 2 verbrachten konnte die Schlafepisode

im Vergleich zu einer äquivalenten Wachphase wider erwarten die Gedächtnisleistung nicht stärker verbessern.

Ein möglicher Grund für das Ausbleiben eines „Nap-Effekts“ auf das Gedächtnis in der eigenen Studie, könnte in den oralen Kontrazeptiva begründet liegen. Vergleichsstudien hierzu existieren allerdings nicht. Jedoch wurden bereits Wirkungen von synthetischen Steroiden auf den Schlaf (Friess et al., 1997, Antonijevic et al., 2000, Baker et al., 2001a, Burdick et al., 2002, Schüssler et al., 2008) und auch auf die Kognition beschrieben (Linzmayer et al., 2001, Saletu et al., 2002, Wharton et al., 2008, Mordecai et al., 2008, Griksiene und Ruksenas, 2011). Ein Zusammenhang ist somit denkbar. Inwiefern natürliche Steroidhormone im Rahmen des Menstruationszyklus eine Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf spielen können, hat sich in der vorangehenden Studie von Genzel et al. (2012) gezeigt. Ein „Nap-Effekt“ beim Lernen von Wortpaaren hat sich nur in der Lutealphase, nicht aber in der Follikelphase gezeigt.

Ein weiterer Faktor, der die Gedächtnisbildung im Schlaf beeinflusst haben könnte ist der Schwierigkeitsgrad des Wortpaartests. Eine Studie konnte zeigen, dass ein Mittagsschlaf nur bei „guten“ Lernern einen zusätzlichen positiven Effekt auf das Gedächtnis entfaltet (Tucker und Fishbein, 2008). Da auch die eigenen Probandinnen gute Lernerinnen waren, hätten auch sie von einem Mittagsschlaf profitieren müssen. Dies war jedoch nicht der Fall. In einer weiteren Studie von Drosopoulos et al. (2007) hat sich gezeigt, dass Nachtschlaf besonders die Konsolidierung von Wortpaaren unterstützt, die kurz und weniger oft präsentiert wurden und damit schwerer zu merken waren. Denkbar ist, dass der Schwierigkeitsgrad des eigenen Wortpaartests nicht angemessen hoch war. Folglich wurde durch die gute Gedächtnisleistung der Probandinnen möglicherweise ein Decken-Effekt im Wortpaartest erreicht und der „Nap-Effekt“ dadurch verschleiert.

Auch die Erwartung, dass das Lernen der Wortpaare zu Veränderungen in der Schlafarchitektur führt, konnte nicht bestätigt werden. Zwar konnten einige Wortpaartest-Studien zum Nacht- (Gais et al., 2002, Molle et al., 2004, Schabus et al., 2004) und Mittagsschlaf (Schmidt et al., 2006, Genzel et al., 2012, Ruch et al., 2012) entsprechende Effekte auf die Schlafarchitektur feststellen, die Mehrheit der

Mittagsschlafstudien zeigte jedoch, ebenso wie die eigene Studie, keine Effekte (Backhaus und Junghanns, 2006, Tucker et al., 2006, Gorfine et al., 2007, Tucker und Fishbein, 2008, Lahl et al., 2008, Alger et al., 2012).

Dass das Lernen keinen Effekt auf das Schlaf-EEG hatte könnte ebenso im Schwierigkeitslevel des Wortpaartests begründet liegen. Schmidt et al. (2006) konnten zeigen, dass es nur nach der Enkodierung eines „schweren“ Wortpaartests im folgenden Schlaf zur messbaren Schlafspindelzunahme kommt. Möglicherweise war der eigene Wortpaartest nicht schwer genug, um messbare Schlaf-EEG Veränderungen hervorzubringen.

6 Zusammenfassung

Die Forschung der letzten Jahre konnte zeigen, dass ein kurzer Mittagsschlaf im Vergleich zu einer Wachphase gleicher Länge das Gedächtnis stärker verbessert, was auch als „Nap-Effekt“ bezeichnet wird. Dieser Effekt zeigt sich jedoch nicht unter allen Umständen. Vor kurzem hat die Vorgängerstudie von Genzel et al. (2012) aufgedeckt, dass Sexualhormone im Rahmen des Menstruationszyklus diesen komplexen Prozess beeinflussen. Ein „Nap-Effekt“ und eine lernabhängige Spindelaktivitätserhöhung im EEG zeigten sich dabei nur in der Lutealphase, nicht aber in der Follikelphase. Außerdem war die Gedächtnisleistung in der Lutealphase besser. Obwohl viele junge Frauen an Studien zum Gedächtnis und Schlaf teilnehmen, werden häufig weder die Hormone des Menstruationszyklus noch die Einnahme eines Kontrazeptivums berücksichtigt.

Die vorliegende Studie soll klären, ob orale Kontrazeptiva die Gedächtniskonsolidierung im Schlaf beeinflussen können. Es wurde erwartet, dass es im künstlichen Zyklus einen „Nap-Effekt“ und lernabhängige Schlaf-EEG-Veränderungen gibt, ähnlich wie in der Lutealphase im normalen Zyklus. Weiterhin wurde untersucht, ob die pillenfreie Phase im Vergleich zur Einnahmephase den Konsolidierungsprozess beeinflusst und ob bzw. wie sich die Schlafarchitektur im Laufe des künstlichen Zyklus verändert.

Die Probandengruppe bestand aus 15 gesunden jungen Frauen, die mit einem Einphasenpräparat (Belara®/Belissima®/Valette®) in einem 28-tägigen Zyklus verhüteten. Während dieses Zyklus nahmen die Probandinnen 21 Tage lang das Kontrazeptivum ein. Daran schloss sich ein sieben-tägiges präparatfreies Intervall an.

In dem Experiment lernten die Probandinnen Wortpaare, die sofort im Anschluss ein erstes Mal abgefragt wurden. Dann hielten sie entweder einen ca. einstündigen Mittagsschlaf (Bedingung 1) oder sie sahen sich einen Film an (Bedingung 2). Anschließend wurden die Probandinnen wiedertestet und die Wortpaare ein zweites Mal abgefragt. Um Veränderungen in der Schlafarchitektur beurteilen zu können, wurde bei allen Probandinnen der Mittagsschlaf polysomnographisch aufgezeichnet. In einer Kontrollbedingung, in der nicht gelernt wurde, hielten die

Probandinnen lediglich einen kurzen Mittagsschlaf (Bedingung 3), dessen Schlaf-EEG als Vergleich diene. Alle drei Bedingungen wurden zu zwei Zeitpunkten getestet, und zwar zum einen im sieben tägigen präparatfreien Intervall und zum anderen in der Einnahmezeit (Tag 8-14) des Kontrazeptivums. Somit kamen die Probandinnen insgesamt an sechs Studientagen ins Schlaflabor.

Ferner wurde vor und nach jeder Bedingung ein Aufmerksamkeitstest durchgeführt und die Schläfrigkeit bzw. Wachheit mit Hilfe der Stanford-Sleepiness-Skala erfragt. Zusätzlich wurde an allen sechs Studientagen venöses Blut für die Analyse der Hormone 17- β -Östradiol und Progesteron abgenommen.

Ein Ergebnis der Studie ist, dass sich in allen Lern-Bedingungen eine signifikante Steigerung der Leistung gezeigt hat. Die absolute Verbesserung in den Wach- und Schlafbedingungen der Einnamewoche bzw. der Pausenwoche waren nahezu identisch. Somit gab es keine Leistungschwankungen und entgegen der Erwartung auch keinen „Nap-Effekt“ im Laufe des künstlichen Zyklus. Folglich ist ein kurzer Mittagsschlaf unter dem Einfluss von oralen Kontrazeptiva genauso förderlich für Konsolidierungsprozesse wie eine äquivalente Wachphase. Ferner zeigten sich zwischen den verschiedenen EEG-Aufzeichnungen keine signifikanten Unterschiede in den Schlafstadien, den Spindelparametern und Powerspektren. Das bedeutet, dass es im Laufe des Pillen-Zyklus weder messbare Schlafarchitekturänderungen noch lernspezifische Schlaf-EEG Veränderungen gibt.

Die Tatsache, dass es keine Unterschiede zwischen dem pillenfreien Intervall und der Einnahmezeit gibt, liegt möglicherweise daran, dass bereits eine Adaptation des ZNS an die oralen Kontrazeptiva stattgefunden hat, die auch in der Pausenwoche fortbesteht. Solange keine Vergleichs-Daten über den Schlaf vor der Einnahme oraler Kontrazeption vorliegen, lässt sich diese Hypothese jedoch nicht klären. Der Vergleich mit der methodisch identischen Vorgängerstudie von Genzel et al. (2012) und mit anderen Wortpaartest-Studien zum Mittagsschlaf zeigt außerdem, dass die Leistung der eigenen Probandinnen verhältnismäßig hoch war, was ein möglicher Hinweis darauf ist, dass die eingenommenen Präparate positive Effekte auf das Gedächtnis haben. Dies müsste jedoch mittels einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie überprüft werden. Da die Probandinnen

eine überdurchschnittlich gute Leistung erzielen, war möglicherweise der Schwierigkeitsgrad des Wortpaartests nicht angemessen hoch und damit der Test nicht sensitiv genug um einen „Nap-Effekt“ aufzudecken oder auch lernspezifische Schlaf-EEG Veränderungen hervorzubringen.

Abschließend kann festgestellt werden, dass im Gegensatz zum natürlichen Menstruationszyklus im künstlichen Zyklus weder die Gedächtnisleistung noch der Schlaf variieren. Damit verfestigt sich die Annahme, dass der Prozess der Gedächtnisbildung im Schlaf komplex ist und durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird. Uneinheitliche Forschungsergebnisse könnten mitunter durch Hormoneffekte bedingt sein. Zukünftige Studien mit Frauen sollten deshalb neben dem Menstruationszyklus auch hormonelle Verhütungsmethoden berücksichtigen, um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden.

7 Literaturverzeichnis

- AESCHBACH, D., CUTLER, A. J. & RONDA, J. M. 2008. A Role for Non-Rapid-Eye-Movement Sleep Homeostasis in Perceptual Learning. *The Journal of Neuroscience*, 28, 2766-2772.
- ALEMAN, A., BRONK, E., KESSELS, R. P. C., KOPPESCHAAR, H. P. F. & VAN HONK, J. 2004. A single administration of testosterone improves visuospatial ability in young women. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 612-617.
- ALGER, S. E., LAU, H. & FISHBEIN, W. 2012. Slow wave sleep during a daytime nap is necessary for protection from subsequent interference and long-term retention. *Neurobiol Learn Mem*, 98, 188-96.
- ANDRILLON, T., NIR, Y., STABA, R. J., FERRARELLI, F., CIRELLI, C., TONONI, G. & FRIED, I. 2011. Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *J Neurosci*, 31, 17821-34.
- ANTONIJEVIC, I. A., STALLA, G. K. & STEIGER, A. 2000. Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182, 277-282.
- ARMITAGE, R. 1995. The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep*, 18, 334-41.
- ASTOR, R. S., ORTIZ, M. L. & SUTHERLAND, R. J. 1998. A characterization of performance by men and women in a virtual water task: A large and reliable sex difference. *Behavioral Brain Research*, 93, 185-190.
- BÄURLE, A. 2014. Effekte oraler Kontrazeptiva auf die prozedurale Gedächtniskonsolidierung während eines Nachmittagsschlafs (Dissertation). München: Ludwig-Maximilian-Universität.
- BACK, D. J., BATES, M., BRECKENRIDGE, A. M., ELLIS, A., HALL, J. M., MACIVER, M., ORME, M. L. & ROWE, P. H. 1981. The in vitro metabolism of ethinyloestradiol, mestranol and levonorgestrel by human jejunal mucosa. *Br J Clin Pharmacol*, 11, 275-8.
- BACK, D. J., BRECKENRIDGE, A. M., CRAWFORD, F. E., MACIVER, M., ORME, M. L., ROWE, P. H. & WATTS, M. J. 1979. An investigation of the pharmacokinetics of ethynylestradiol in women using radioimmunoassay. *Contraception*, 20, 263-73.

- BACK, D. J., BRECKENRIDGE, A. M., MACIVER, M., ORME, M., PURBA, H. S., ROWE, P. H. & TAYLOR, I. 1982. The gut wall metabolism of ethinyloestradiol and its contribution to the pre-systemic metabolism of ethinyloestradiol in humans. *Br J Clin Pharmacol*, 13, 325-30.
- BACKHAUS, J. & JUNGHANN, K. 2006. Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Med*, 7, 508-12.
- BAKER, F., MITCHELL, D. & DRIVER, H. 2001a. Oral contraceptives alter sleep and raise body temperature in young women. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 442, 729-737.
- BAKER, F. C., KAHAN, T. L., TRINDER, J. & COLRAIN, I. M. 2007. Sleep quality and the sleep electroencephalogram in women with severe premenstrual syndrome. *Sleep*, 30, 1283-91.
- 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 faking hormonal contraceptives. *Journal of Physiology-London*, 530, 565-574.
- BENDER, R. A., ZHOU, L., WILKARS, W., FESTER, L., LANOWSKI, J. S., PAYSAN, D., KONIG, A. & RONE, G. M. 2010. Roles of 17 β -estradiol involve regulation of reelin expression and synaptogenesis in the dentate gyrus. *Cereb Cortex*, 20, 2985-95.
- BERNARDI, F., PLUCHINO, N., PIERI, M., BEGLIOMINI, S., LENZI, E., PUCETTI, S., CASAROSA, E., LUISI, M. & GENAZZANI, A. R. 2006. Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. *Neuroendocrinology*, 83, 348-59.
- BIRKHÄUSER, M. 2006. Klinische Bedeutung von gestagenen Partialwirkungen. *Gynäkologische Endokrinologie*, 4, 52-64.
- BRICKENKAMP, R. 2002. Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle. 9 edition.
- BRODY, S. A., TURKES, A. & GOLDZIEHER, J. W. 1989. Pharmacokinetics of three bioequivalent norethindrone/mestranol-50 micrograms and three norethindrone/ethinyl estradiol-35 micrograms OC formulations: are "low-dose" pills really lower? *Contraception*, 40, 269-84.

- BURDICK, R. S., HOFFMANN, R. & ARMITAGE, R. 2002. Short note: oral contraceptives and sleep in depressed and healthy women. *Sleep*, 25, 347-9.
- BUYSSE, D. J., REYNOLDS, C. F., MONK, T. H., BERMAN, S. R. AND KUPFER, D. J. 1989. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.*, 28, 193-213.
- BUZSAKI, G. 1998. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res*, 7, 17-23.
- CAHILL, L. 2006. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 7, 477-84.
- CHENG, C. M., COHEN, M., WANG, J. & BONDY, C. A. 2001. Estrogen augments glucose transporter and IGF1 expression in primate cerebral cortex. *FASEB J*, 15, 907-15.
- COLLINS, D. W. & KIMURA, D. 1997. A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. *Behavioral Neuroscience*, 111, 845-849.
- CRAIG, M. C., FLETCHER, P. C., DALY, E. M., RYMER, J., BRAMMER, M., GIAMPIETRO, V., MAKI, P. M. & MURPHY, D. G. 2008. Reversibility of the effects of acute ovarian hormone suppression on verbal memory and prefrontal function in pre-menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1426-31.
- CRAIG, M. C., FLETCHER, P. C., DALY, E. M., RYMER, J., BRAMMER, M., GIAMPIETRO, V., STAHL, D., MAKI, P. M. & MURPHY, D. G. 2009. The interactive effect of the cholinergic system and acute ovarian suppression on the brain: an fMRI study. *Horm Behav*, 55, 41-9.
- CRAIG, M. C., FLETCHER, P. C., DALY, E. M., RYMER, J., CUTTER, W. J., BRAMMER, M., GIAMPIETRO, V., WICKHAM, H., MAKI, P. M. & MURPHY, D. G. 2007. Gonadotropin hormone releasing hormone agonists alter prefrontal function during verbal encoding in young women. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 1116-27.
- DAUM, I., SCHUGENS, M. M., ACKERMANN, H., LUTZENBERGER, W., DICHGANS, J. & BIRBAUMER, N. 1993. Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. *Behav Neurosci*, 107, 748-56.
- DEMENT, W. & KLEITMAN, N. 1957. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 9, 673-90.

- DEMENT, W. & WOLPERT, E. A. 1958. The relation of eye movements, body motility, and external stimuli to dream content. *J Exp Psychol*, 55, 543-53.
- DIEKELMANN, S., BIGGEL, S., RASCH, B. & BORN, J. 2012. Offline consolidation of memory varies with time in slow wave sleep and can be accelerated by cuing memory reactivations. *Neurobiol Learn Mem*, 98, 103-11.
- DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2010. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11, 114-26.
- DIEKELMANN, S., BUCHEL, C., BORN, J. & RASCH, B. 2011. Labile or stable: opposing consequences for memory when reactivated during waking and sleep. *Nat Neurosci*, 14, 381-6.
- 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.
- DIJK, D. J., BRUNNER, D. P. & BORBELY, A. A. 1990. Time course of EEG power density during long sleep in humans. *Am J Physiol*, 258, R650-61.
- 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.
- DROSOPOULOS, S., SCHULZE, C., FISCHER, S. & BORN, J. 2007. Sleep's function in the spontaneous recovery and consolidation of memories. *J Exp Psychol Gen*, 136, 169-83.
- DUDAI, Y. 2004. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, 55, 51-86.
- DUFF, S. J. & HAMPSON, E. 2000. A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Horm Behav*, 38, 262-76.
- DZAJA, A., ARBER, S., HISLOP, J., KERKHOF, 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.

- ELLENBOGEN, J. M., HULBERT, J. C., STICKGOLD, R., DINGES, D. F. & THOMPSON-SCHILL, S. L. 2006. Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. *Curr Biol*, 16, 1290-4.
- EUSTON, D. R., TATSUNO, M. & MCNAUGHTON, B. L. 2007. Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep. *Science*, 318, 1147-50.
- FAN, L., ZHAO, Z., ORR, P. T., CHAMBERS, C. H., LEWIS, M. C. & FRICK, K. M. 2010. Estradiol-induced object memory consolidation in middle-aged female mice requires dorsal hippocampal extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase activation. *J Neurosci*, 30, 4390-400.
- FEINBERG, I., MARCH, J. D., FLOYD, T. C., JIMISON, R., BOSSOM-DEMITRACK, L. & KATZ, P. H. 1985. Homeostatic changes during post-nap sleep maintain baseline levels of delta EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 61, 134-7.
- FERNANDEZ, S. M., LEWIS, M. C., PECHENINO, A. S., HARBURGER, L. L., ORR, P. T., GRESACK, J. E., SCHAFE, G. E. & FRICK, K. M. 2008. Estradiol-induced enhancement of object memory consolidation involves hippocampal extracellular signal-regulated kinase activation and membrane-bound estrogen receptors. *J Neurosci*, 28, 8660-7.
- FISCHER, S., DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2011. Sleep's role in the processing of unwanted memories. *J Sleep Res*, 20, 267-74.
- 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., SMITH, C. T. & COTE, K. A. 2007. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav Brain Res*, 180, 48-61.
- FOLLESA, P., PORCU, P., SOGLIANO, C., CINUS, M., BIGGIO, F., MANCUSO, L., MOSTALLINO, M. C., PAOLETTI, A. M., PURDY, R. H., BIGGIO, G. & CONCAS, A. 2002. Changes in GABAA receptor gamma 2 subunit gene expression induced by long-term administration of oral contraceptives in rats. *Neuropharmacology*, 42, 325-36.

- FOY, M. R., XU, J., XIE, X., BRINTON, R. D., THOMPSON, R. F. & BERGER, T. W. 1999. 17beta-estradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation. *J Neurophysiol*, 81, 925-9.
- FRANKLAND, P. W. & BONTEMPI, B. 2005. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*, 6, 119-130.
- FRIESS, E., TAGAYA, H., TRACHSEL, L., HOLSBOER, F. & RUPPRECHT, R. 1997. Progesterone-induced changes in sleep in male subjects. *Am J Physiol*, 272, E885-91.
- GAIS, S., ALBOUY, G., BOLY, M., DANG-VU, T. T., DARSAUD, A., DESSEILLES, M., RAUCHS, G., SCHABUS, M., STERPENICH, V., VANDEWALLE, G., MAQUET, P. & PEIGNEUX, P. 2007. Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 18778-18783.
- GAIS, S. & BORN, J. 2004a. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem*, 11, 679-85.
- GAIS, S. & BORN, J. 2004b. Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 2140-4.
- GAIS, S., MOLLE, M., HELMS, K. & BORN, J. 2002. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, 22, 6830-4.
- GALEA, L. A., SPRITZER, M. D., BARKER, J. M. & PAWLUSKI, J. L. 2006. Gonadal hormone modulation of hippocampal neurogenesis in the adult. *Hippocampus*, 16, 225-32.
- GENAZZANI, A. R., BERNARDI, F., PLUCHINO, N., GIRETTI, M. S., BEGLIOMINI, S., CASAROSA, E., LUISI, M. & KLOOSTERBOER, H. J. 2006. Effect of tibolone administration on central and peripheral levels of allopregnanolone and beta-endorphin in female rats. *Menopause*, 13, 57-64.
- GENAZZANI, A. R., PETRAGLIA, F., BERNARDI, F., CASAROSA, E., SALVESTRONI, C., TONETTI, A., NAPPI, R. E., LUISI, S., PALUMBO, M., PURDY, R. H. & LUISI, M. 1998. Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 2099-103.
- GENAZZANI, A. R., PLUCHINO, N., BEGLIOMINI, S., PIERI, M., CENTOFANTI, M., FRESCHI, L., CASAROSA, E. & LUISI, M. 2007. Drospirenone increases

- central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause*, 14, 63-73.
- 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, 302-310.
- GENZEL, L., KIEFER, T., RENNER, L., WEHRLE, R., KLUGE, M., GROZINGER, M., STEIGER, A. & DRESLER, M. 2012. Sex and modulatory menstrual cycle effects on sleep related memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 987-98.
- GOGOS, A. 2013. Natural and synthetic sex hormones: effects on higher-order cognitive function and prepulse inhibition. *Biol Psychol*, 93, 17-23.
- GOLDZIEHER, J. W., DOZIER, T. S. & DE LA PENA, A. 1980. Plasma levels and pharmacokinetics of ethynyl estrogens in various populations. I. Ethynylestradiol. *Contraception*, 21, 1-16.
- GORFINE, T., YESHURUN, Y. & ZISAPEL, N. 2007. Nap and melatonin-induced changes in hippocampal activation and their role in verbal memory consolidation. *J Pineal Res*, 43, 336-42.
- GRIGOROVA, M. & SHERWIN, B. B. 2006. No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric*, 9, 181-94.
- GRIGOROVA, M., SHERWIN, B. B. & TULANDI, T. 2006. Effects of treatment with leuprolide acetate depot on working memory and executive functions in young premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 935-47.
- GRIKSIENE, R. & RUKSENAS, O. 2011. Effects of hormonal contraceptives on mental rotation and verbal fluency. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1239-1248.
- GUDERMANN, T. 2009. Wirkungen und Stoffwechsel der wichtigsten natürlichen Sexualsteroiden der Frau (4. Aufl.). In: LEIDENBERGER, F., STROWITZKI, T. & ORTMANN, O. (Hrsg.). *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Springer Berlin Heidelberg, 23-52.
- GUENGERICH, F. P. 1990. Metabolism of 17 alpha-ethynylestradiol in humans. *Life Sci*, 47, 1981-8.

- HAMPSON, E. 1990. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn*, 14, 26-43.
- HAUSMANN, M., SLABBEKOORN, D., VAN GOOZEN, S. H., COHEN-KETTENIS, P. T. & GUNTURKUN, O. 2000. Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. *Behav Neurosci*, 114, 1245-50.
- HELGASON, S. 1982. Estrogen replacement therapy after the menopause. Estrogenicity and metabolic effects. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 107, 1-29.
- HODDES, E., ZARCONI, V., SMYTHE, H., PHILLIPS, R. & DEMENT, W. C. 1973. Quantification of Sleepiness - New Approach. *Psychophysiology*, 10, 431-436.
- HUBER, J. C., HESKAMP, M. L. & SCHRAMM, G. A. 2008. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood : analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Investig*, 28, 783-91.
- HUMPEL, M., NIEUWEBOER, B., WENDT, H. & SPECK, U. 1979. Investigations of pharmacokinetics of ethinyloestradiol to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception*, 19, 421-32.
- IBER, C., ANCOLI-ISRAEL, S., CHESSON JR, A. L. AND 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.
- JEYAKUMAR, M., CARLSON, K. E., GUNTHER, J. R. & KATZENELLENBOGEN, J. A. 2011. Exploration of Dimensions of Estrogen Potency. *Journal of Biological Chemistry*, 286, 12971-12982.
- JI, D. & WILSON, M. A. 2007. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*, 10, 100-7.
- JOFFE, H., HALL, J. E., GRUBER, S., SARMIENTO, I. A., COHEN, L. S., YURGELUN-TODD, D. & MARTIN, K. A. 2006. Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in

- perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause*, 13, 411-22.
- JOUVET, M. 1965. Paradoxical Sleep--a Study of Its Nature and Mechanisms. *Prog Brain Res*, 18, 20-62.
- KEMP, A. & MANAHAN-VAUGHAN, D. 2007. Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes? *Trends in Neurosciences*, 30, 111-118.
- KNOWLTON, B. J., MANGELS, J. A. & SQUIRE, L. R. 1996. A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 273, 1399-402.
- KORMAN, M., DOYON, J., DOLJANSKY, J., CARRIER, J., DAGAN, Y. & KARNI, A. 2007. Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 10, 1206-1213.
- LACY, J. W., YASSA, M. A., STARK, S. M., MUFTULER, L. T. & STARK, C. E. 2011. Distinct pattern separation related transfer functions in human CA3/dentate and CA1 revealed using high-resolution fMRI and variable mnemonic similarity. *Learn Mem*, 18, 15-8.
- LAHL, O., WISPEL, C., WILLIGENS, B. & PIETROWSKY, R. 2008. An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J Sleep Res*, 17, 3-10.
- LANSINK, C. S., GOLTSTEIN, P. M., LANKELMA, J. V., JOOSTEN, R. N., MCNAUGHTON, B. L. & PENNARTZ, C. M. 2008. Preferential reactivation of motivationally relevant information in the ventral striatum. *J Neurosci*, 28, 6372-82.
- 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.
- LIAO, F., TAISHI, P., CHURCHILL, L., URZA, M. J. & KRUEGER, J. M. 2010. Localized suppression of cortical growth hormone-releasing hormone receptors state-specifically attenuates electroencephalographic delta waves. *J Neurosci*, 30, 4151-9.
- LINZMAYER, L., SEMLITSCH, H. V., SALETU, B., BOCK, G., SALETU-ZYHLARZ, G., ZOGHLAMI, A., GRUBER, D., METKA, M., HUBER, J., OETTEL, M., GRASER, T. & GRUNBERGER, J. 2001. Double-blind, placebo-controlled

- psychometric studies on the effects of a combined estrogen-progestin regimen versus estrogen alone on performance, mood and personality of menopausal syndrome patients. *Arzneimittelforschung*, 51, 238-45.
- MAKI, P. M., RICH, J. B. & ROSENBAUM, R. S. 2002. Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia*, 40, 518-529.
- MAQUET, P., LAUREYS, S., PEIGNEUX, P., FUCHS, S., PETIAU, C., PHILLIPS, C., AERTS, J., DEL FIORE, G., DEGUELDRE, C., MEULEMANS, T., LUXEN, A., FRANCK, G., VAN DER LINDEN, M., SMITH, C. & CLEEREMANS, A. 2000. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, 3, 831-6.
- MARSHALL, L., HELGADOTTIR, H., MOLLE, M. & BORN, J. 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-613.
- MASHCHAK, C. A., LOBO, R. A., DOZONO-TAKANO, R., EGGENA, P., NAKAMURA, R. M., BRENNER, P. F. & MISHELL, D. R., JR. 1982. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol*, 144, 511-8.
- MEDNICK, S. C., CAI, D. J., KANADY, J. & DRUMMOND, S. P. A. 2008. Comparing the benefits of caffeine, naps and placebo on verbal, motor and perceptual memory. *Behavioural Brain Research*, 193, 79-86.
- MELCANGI, R. C., GARCIA-SEGURA, L. M. & MENSAH-NYAGAN, A. G. 2008. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. *Cell Mol Life Sci*, 65, 777-97.
- MILNER, T. A., AYOOLA, K., DRAKE, C. T., HERRICK, S. P., TABORI, N. E., MCEWEN, B. S., WARRIER, S. & ALVES, S. E. 2005. Ultrastructural localization of estrogen receptor beta immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol*, 491, 81-95.
- MILNER, T. A. & DRAKE, C. T. 2001. Ultrastructural evidence for presynaptic mu opioid receptor modulation of synaptic plasticity in NMDA-receptor-containing dendrites in the dentate gyrus. *Brain Res Bull*, 54, 131-40.
- MOLLE, M. & BORN, J. 2011. Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Progress in brain research*, 193, 93-110.

- MOLLE, M., MARSHALL, L., GAIS, S. & BORN, J. 2004. Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 13963-8.
- MOORE, N. L., HICKEY, T. E., BUTLER, L. M. & TILLEY, W. D. 2012. Multiple nuclear receptor signaling pathways mediate the actions of synthetic progestins in target cells. *Mol Cell Endocrinol*, 357, 60-70.
- 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.
- MUKAI, H., TSURUGIZAWA, T., MURAKAMI, G., KOMINAMI, S., ISHII, H., OGIUE-IKEDA, M., TAKATA, N., TANABE, N., FURUKAWA, A., HOJO, Y., OOISHI, Y., MORRISON, J. H., JANSSEN, W. G., ROSE, J. A., CHAMBON, P., KATO, S., IZUMI, S., YAMAZAKI, T., KIMOTO, T. & KAWATO, S. 2007. Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons. *J Neurochem*, 100, 950-67.
- NILSSON, S. & NYGREN, K. G. 1978. Ethinyl estradiol in peripheral plasma after oral administration of 30 microgram and 50 microgram to women. *Contraception*, 18, 469-75.
- NISHIDA, M. & WALKER, M. P. 2007. Daytime Naps, Motor Memory Consolidation and Regionally Specific Sleep Spindles. *PLoS ONE*, 2, e341.
- NOBREGA, L. H., AZEVEDO, G. D., LIMA, J. G., FERRIANI, R. A., SPRITZER, P. M., SA, M. F. & MARANHÃO, T. M. 2009. Analysis of testosterone pulsatility in women with ovulatory menstrual cycles. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 53, 1040-6.
- OFFERMANN, S. 2012. Sexualhormone. In: FREISSMUTH, M., OFFERMANN, S., BÖHM, S. (Hrsg.). *Pharmakologie & Toxikologie*. Springer Berlin Heidelberg, 548-575.
- OHAYON, M. M., CARSKADON, M. A., GUILLEMINAULT, C. & VITIELLO, M. V. 2004. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27, 1255-73.

- ORMEROD, B. K., LEE, T. T. & GALEA, L. A. 2004. Estradiol enhances neurogenesis in the dentate gyri of adult male meadow voles by increasing the survival of young granule neurons. *Neuroscience*, 128, 645-54.
- OTTANDER, U., POROMAA, I. S., BJURULF, E., SKYTT, A., BACKSTROM, T. & OLOFSSON, J. I. 2005. Allopregnanolone and pregnanolone are produced by the human corpus luteum. *Mol Cell Endocrinol*, 239, 37-44.
- PACKARD, M. G., CAHILL, L. & MCGAUGH, J. L. 1994. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 8477-81.
- PAOLETTI, A. M., LELLO, S., FRATTA, S., ORRU, M., RANUZZI, F., SOGLIANO, C., CONCAS, A., BIGGIO, G. & MELIS, G. B. 2004. Psychological effect of the oral contraceptive formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol. *Fertil Steril*, 81, 645-51.
- PARDUCZ, A., HAJSZAN, T., MACLUSKY, N. J., HOYK, Z., CSAKVARI, E., KURUNCZI, A., PRANGE-KIEL, J. & LERANTH, C. 2006. Synaptic remodeling induced by gonadal hormones: neuronal plasticity as a mediator of neuroendocrine and behavioral responses to steroids. *Neuroscience*, 138, 977-85.
- PEIGNEUX, P., LAUREYS, S., FUCHS, S., COLLETTE, F., PERRIN, F., REGGERS, J., PHILLIPS, C., DEGUELDRE, C., DEL FIORE, G., AERTS, J., LUXEN, A. & MAQUET, P. 2004. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44, 535-45.
- PÉREZ-CAMPOS, E. F. 2010. Ethinylestradiol/Dienogest in Oral Contraception. *Drugs*, 70, 681-689.
- PEYRON, C., TIGHE, D. K., VAN DEN POL, A. N., DE LECEA, L., HELLER, H. C., SUTCLIFFE, J. G. & KILDUFF, T. S. 1998. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*, 18, 9996-10015.
- PHILLIPS, S. M. & SHERWIN, B. B. 1992. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 485-95.
- PLIHAL, W. & BORN, J. 1997. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9, 534-547.
- PLIHAL, W. & BORN, J. 1999. Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology*, 36, 571-582.

- PLUCHINO, N., LENZI, E., CASAROSA, E., CELA, V., BEGLIUOMINI, S., NINNI, F., FRESCHI, L., LUISI, S. & GENAZZANI, A. R. 2008. Dydrogesterone increases allopregnanolone in selected brain areas and in serum of female rats. *Fertil Steril*, 89, 1384-9.
- PLUCHINO, N., LENZI, E., MERLINI, S., GIANNINI, A., CUBEDDU, A., CASAROSA, E., BEGLIUOMINI, S., LUISI, M., CELA, V. & GENAZZANI, A. R. 2009. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception*, 80, 53-62.
- PORKKA-HEISKANEN, T., STRECKER, R. E. & MCCARLEY, R. W. 2000. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience*, 99, 507-17.
- PRANGE-KIEL, J., FESTER, L., ZHOU, L., LAUKE, H., CARRETERO, J. & RONE, G. M. 2006. Inhibition of hippocampal estrogen synthesis causes region-specific downregulation of synaptic protein expression in hippocampal neurons. *Hippocampus*, 16, 464-71.
- RABE, T., KOWALD, A., ORTMANN, J. & REHBERGER-SCHNEIDER, S. 2000. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol*, 14, 223-30.
- RALPH, M. R., FOSTER, R. G., DAVIS, F. C. & MENAKER, M. 1990. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247, 975-8.
- RAPKIN, A. J., MORGAN, M., SOGLIANO, C., BIGGIO, G. & CONCAS, A. 2006. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertil Steril*, 85, 1371-8.
- RASCH, B., BUCHEL, C., GAIS, S. & BORN, J. 2007. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315, 1426-9.
- RAUCHS, G., DESGRANGES, B., FORET, J. & EUSTACHE, F. 2005. The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res*, 14, 123-140.
- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, University of California.

- RIBEIRO, S., GERVASONI, D., SOARES, E. S., ZHOU, Y., LIN, S. C., PANTOJA, J., LAVINE, M. & NICOLELIS, M. A. 2004. Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol*, 2, E24.
- RUCH, S., MARKES, O., DUSS, S. B., OPPLIGER, D., REBER, T. P., KOENIG, T., MATHIS, J., ROTH, C. & HENKE, K. 2012. Sleep stage II contributes to the consolidation of declarative memories. *Neuropsychologia*, 50, 2389-96.
- SAKURAI, T., NAGATA, R., YAMANAKA, A., KAWAMURA, H., TSUJINO, N., MURAKI, Y., KAGEYAMA, H., KUNITA, S., TAKAHASHI, S., GOTO, K., KOYAMA, Y., SHIODA, S. & YANAGISAWA, M. 2005. Input of orexin/hypocretin neurons revealed by a genetically encoded tracer in mice. *Neuron*, 46, 297-308.
- SALETU, B., ANDERER, P., GRUBER, D., METKA, M., HUBER, J. & SALETU-ZYHLARZ, G. M. 2002. Hormone replacement therapy and vigilance: double-blind, placebo-controlled EEG-mapping studies with an estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone in menopausal syndrome patients. *Maturitas*, 43, 165-81.
- SAPER, C. B., SCAMMELL, T. E. & LU, J. 2005. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437, 1257-63.
- SCHABUS, M. 2009. Still Missing Some Significant Ingredients Commentary on Genzel et al. Slow wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation. SLEEP 2009; 32:302-310. *Sleep*, 32, 291-293.
- 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., 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. & CAJOCHEN, C. 2006. Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J Neurosci*, 26, 8976-82.
- SCHÜRING, A. & KIESEL, L. 2006. Orale Kontrazeptiva. *Gynäkologische Endokrinologie*, 4, 161-173.
- SCHÜSSLER, P., KLUGE, M., YASSOURIDIS, A., DRESLER, M., HELD, K., ZIHL, J. & STEIGER, A. 2008. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1124-1131.
- SCOVILLE, W. B. & MILNER, B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20, 11-21.
- SHERWIN, B. B. & TULANDI, T. 1996. "Add-back" estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 2545-9.
- SKOUBY, S. O. 2010. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 15, S42-S53.
- SPIEGEL, R., KOBERLE, S. & ALLEN, S. R. 1986. Significance of slow wave sleep: considerations from a clinical viewpoint. *Sleep*, 9, 66-79.
- SQUIRE, L. R. 2004. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.
- STEPHAN, F. K. & ZUCKER, I. 1972. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 69, 1583-6.
- STICKGOLD, R. & WALKER, M. P. 2007. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Medicine*, 8, 331-343.
- STICKGOLD, R., WHIDBEE, D., SCHIRMER, B., PATEL, V. & HOBSON, J. A. 2000. Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci*, 12, 246-54.
- SUTHERLAND, G. R. & MCNAUGHTON, B. 2000. Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Current Opinion in Neurobiology*, 10, 180-186.

- TABORI, N. E., STEWART, L. S., ZNAMENSKY, V., ROMEO, R. D., ALVES, S. E., MCEWEN, B. S. & MILNER, T. A. 2005. Ultrastructural evidence that androgen receptors are located at extranuclear sites in the rat hippocampal formation. *Neuroscience*, 130, 151-63.
- TAKASHIMA, A., NIEUWENHUIS, I. L. C., JENSEN, O., TALAMINI, L. M., RIJPKEMA, M. & FERNANDEZ, G. 2009. Shift from Hippocampal to Neocortical Centered Retrieval Network with Consolidation. *Journal of Neuroscience*, 29, 10087-10093.
- TAKASHIMA, A., PETERSSON, K. M., RUTTERS, F., TENDOLKAR, I., JENSEN, O., ZWARTS, M. J., MCNAUGHTON, B. L. & FERNANDEZ, G. 2006. Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 756-761.
- TENG, E., STEFANACCI, L., SQUIRE, L. R. & ZOLA, S. M. 2000. Contrasting effects on discrimination learning after hippocampal lesions and conjoint hippocampal-caudate lesions in monkeys. *J Neurosci*, 20, 3853-63.
- TERLINDEN, R., URAGG, H., GÖHLER, K. & KNEIP, C. 2006. Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0.03 mg) and elimination and clearance of a single dose of radiolabeled chlormadinone acetate. *Contraception*, 74, 239-244.
- TUCKER, M. A. & FISHBEIN, W. 2008. Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep*, 31, 197-203.
- TUCKER, M. A., HIROTA, Y., WAMSLEY, E. J., LAU, H., CHAKLADER, A. & FISHBEIN, W. 2006. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 241-247.
- VERTES, R. P. 2004. Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron*, 44, 135-48.
- 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. 2003. Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem*, 10, 275-84.
- WANG, M. D., WAHLSTROM, G. & BACKSTROM, T. 1997. The regional brain distribution of the neurosteroids pregnenolone and pregnenolone sulfate following intravenous infusion. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 62, 299-306.
- WATERS, E. M., TORRES-REVERON, A., MCEWEN, B. S. & MILNER, T. A. 2008. Ultrastructural localization of extranuclear progesterin receptors in the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol*, 511, 34-46.
- WAUQUIER, A. & VAN SWEDEN, B. 1992. Aging of core and optional sleep. *Biol Psychiatry*, 31, 866-80.
- WEGESIN, D. J. & STERN, Y. 2007. Effects of hormone replacement therapy and aging on cognition: evidence for executive dysfunction. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 14, 301-28.
- WHARTON, W., HIRSHMAN, E., MERRITT, P., DOYLE, L., PARIS, S. & GLEASON, C. 2008. Oral contraceptives and androgenicity: Influences on visuospatial task performance in younger individuals. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 16, 156-164.
- WIEGRATZ, I., KUTSCHERA, E., LEE, J. H., MOORE, C., MELLINGER, U., WINKLER, U. H. & KUHL, H. 2003. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception*, 67, 25-32.
- WILDT, L. & LEYENDECKER, G. 2011. Neuroendokrine Regulation der Ovarialfunktion. In: KREIENBERG, R., LUDWIG H. (Hrsg.). *125 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer Berlin Heidelberg, 535-553.
- WILLIAMS, J. G. & WILLIAMS, K. I. 1975. Metabolism of 2-3H- and 4-14C-17alpha-ethynylestradiol 3-methyl ether (mestranol) by women. *Steroids*, 26, 707-20.
- WILLIS, S. A., KUEHL, T. J., SPIEKERMAN, A. M. & SULAK, P. J. 2006. Greater inhibition of the pituitary–ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception*, 74, 100-103.

- WILSON, C. M. & MCPHAUL, M. J. 1994. A and B forms of the androgen receptor are present in human genital skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 1234-8.
- WOOLLEY, C. S. & MCEWEN, B. S. 1992. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci*, 12, 2549-54.
- WOOLLEY, C. S. & MCEWEN, B. S. 1993. Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *J Comp Neurol*, 336, 293-306.
- WORRET, I., ARP, W., ZAHRADNIK, H. P., ANDREAS, J. O. & BINDER, N. 2001. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology*, 203, 38-44.
- ZHAO, Z., FAN, L. & FRICK, K. M. 2010. Epigenetic alterations regulate estradiol-induced enhancement of memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 5605-10.

8 Anhang

8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Studiendesign.....	33
<i>Abbildung 2:</i> Polysomnographische Erfassung der Schlafparameter.....	37
<i>Tabelle 1:</i> Partialwirkungen von Progesteron und der synthetischen Gestagene CMA und Dienogest.....	13
<i>Tabelle 2:</i> Daten und Studienmedikation der Probandinnen.....	31
<i>Tabelle 3:</i> Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Strukturparameter der polysomnographischen Aufzeichnungen.....	43
<i>Tabelle 4:</i> Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Powerspektren zu den verschiedenen Bedingungen.....	44
<i>Tabelle 5:</i> Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen Spindelparameter zu den verschiedenen Bedingungen.....	44
<i>Tabelle 6:</i> Aufmerksamkeitsdaten.....	45
<i>Tabelle 7:</i> Absolute Anzahl der Wortpaare nach der Lernphase.....	46
<i>Tabelle 8:</i> Absolute Anzahl der Wortpaare nach der Lernphase und nach der Wiedertestung.....	47
<i>Tabelle 9:</i> Absolute deklarative Gedächtniskonsolidierung.....	47
<i>Tabelle 10:</i> Östrogenangaben in pg/nl (17- β -Östradiol), Progesteron in ng/ml.....	48

8.2 Abkürzungsverzeichnis

A-A	antiandrogene Aktivität
AASM	American Academy of Sleep Medicine
A-E	Antiöstrogenaktivität
aKons	absoluter Konsolidierungseffekt
ANOVA	analysis of variance
A-M	antimineralokortikoide Aktivität
AMPA	Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Säure
AND	Androgenaktivität
AP	Allopregnanolon
AR	Androgenrezeptor
CMA	Chlormadinonacetat
D2-Test	D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest
DHT	5 α -Dihydrotestosteron
EE	Ethinylestradiol
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulogramm
EMG	Elektromyogramm
ER	Östrogenrezeptor
EST	Östrogenaktivität
EKG	Elektrokardiogramm
FTT	Finger-Tapping-Test
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GHRH	Growth-Hormone-Releasing Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasinghormon
GLU	glukokortikoide Aktivität
HWZ	Halbwertszeit
K-Nap	Mittagsschlaf ohne Lernen
LH	luteinisierendes Hormon
L-Nap	Lernen mit Mittagsschlaf
LP	Lernphase
Ls	Einschlaflatenz
L-Wach	Lernen ohne Mittagsschlaf

MANOVA	multivariate analysis of variance
MRT	Magnetresonanztomograph
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSC	Nucleus suprachiasmaticus
PR	Progesteronrezeptor
PRA	Progesteronaktivität
QMW	Quadratische Mittelwert
REM	Rapid-Eye-Movement
SWA	Slow-Wave-Activity
SPT	Sleep Period Time
SSS	Stanford-Sleepiness-Skala
SO	Slow Oscillations
SWS	Slow-Wave-Sleep
TST	Total Sleep Time
VLPO	ventrolaterale präoptische Region
Wp	Wortpaare
Wp LP	erinnerte Wortpaare nach dem ersten Lerndurchgang
Wp WT	erinnerte Wortpaare in der Wiedertestung
WT	Wiedertestung
ZNS	zentrales Nervensystem

8.3 Wortpaartestlisten

	Liste 1	Liste 2	Liste 3	Liste 4
D	Schule - Tafel	Reiter - Gerte	Strasse - Gehweg	Laterne - Nacht
D	Turm - Glocke	Feuer - Rauch	Wissenschaft - Chemie	Millimeter - Lineal
1	Meer - Flut	Tier - Fuchs	Musik - Instrument	Mappe - Hefter
2	Familie - Ehe	Strasse - Auto	Stadt - Rathaus	Mauer - Berlin
3	Zeitung - Interview	Kind - Ball	Kino - Popcorn	Museum - Staub
4	Sonate - Freude	Flocken - Bergung	Fußball - Schiedsrichter	Monster - Frankenstein
5	Fahne - Lager	Zügel - Wende	Spiel - Würfel	Petersilie - Suppe
6	Tendenz - Zuwachs	Auftrag - Kurier	Bett - Schlaf	Retter - Not
7	Mutter - Tochter	Möbel - Stuhl	Cowboy - Pferd	Italien - Roller
8	Insekt - Raupe	Körper - Blut	Bäcker - Ofen	Schachtel - Deckel
9	Fluss - Schiff	Heer - Admiral	Computer - Diskette	Schal - Wolle
10	Küste - Strand	Freund - Treue	Handschuh - Schneeball	Schirm - Griff
11	Revolver - Kugel	Vogel - Lerche	Füller - Tinte	Stall - Mist
12	Schmied - Metall	Feier - Alkohol	Wiese - Gras	Stehlampe - Ikea
13	Wohnung - Zimmer	Reptil - Eidechse	Zollstock - Meter	Frosch - Storch
14	Gebäude - Halle	Getreide - Hafer	Rose - Blume	Protest - Demonstrant
15	Regen - Überschwemmung	Gelenk - Fussknöchel	Schule - Abitur	Tasche - Diebstahl
16	Allee - Dickicht	Maler - Gemälde	Auftritt - Applaus	Tulpe - Holland
17	Anstand - Wahrheit	Angabe - Zweifel	Frustration - Wut	Frühstück - Waffel
18	Verordnung - Bescheid	Aufstand - Polizist	Komplexität - Chaos	Wanne - Dusche
19	Diamant - Härte	Bündnis - Verrat	Frucht - Apfel	Wein - Rebe
20	Ergebnis - Wirkung	Ereignis - Vorfall	Vogel - Gesang	Wunde - Schmerz
21	Beruf - Fleischer	Meister - Schüler	Sekretärin - Diktat	Steckdose - Kabel
22	Buch - Geschichte	Pflanze - Blatt	Rauch - Zigarette	Kohlenhydrate - Fett
23	Angriff - Hergang	Pächter - Währung	Alphabet - Buchstabe	Zaun - Fink
24	Katze - Seele	Werbung - Konfekt	Einladung - Zusage	Schlafsack - Zelt
25	Puppe - Wiege	Riese - Keule	Angel - Fisch	Tee - Zucker
26	Episode - Glück	Reise - Karte	Süßigkeit - Bonbon	Fee - Wunsch
27	Eisenbahn - Dampf	Berg - Felsblock	Brief - Porto	Wald - Dunkel
28	Küche - Kochtopf	Herrscher - Palast	Dose - Bohnen	Knopf - Jacke
29	Landschaft - Moor	Schauspiel - Drama	Drache - Prinz	Quark - Milch
30	Musiker - Pianist	Krankheit - Doktor	Eimer - Lappen	Schnapps - Whiskey
31	Industrie - Fabrik	Kirche - Himmelreich	Hund - Futter	Mandarine - Konfitüre
32	Kleidung - Kopftuch	Infektion - Bakterien	Gefahr - Angst	Dolmetscher - Diplom
33	Auto - Scheinwerfer	Hochschule - Semester	Stereoanlage - Klang	Physik - Schwerkraft
34	Gefängnis - Gangster	Unterwelt - Verbrechen	Gold - Ring	Salat - Essig
35	Orkan - Windhauch	Blasinstrument - Dudelsack	Hahn - Morgen	Baby - Geschrei
36	Blumenstrauß - Blüte	Gletscher - Lawine	Hammer - Nagel	Gardine - Fenster
37	Flasche - Trinkspruch	Gedanke - Sprichwort	Hirsch - Geweih	Werkstatt - Maschine
38	Gruppe - Person	Glaube - Verzicht	Holz - Späne	Heft - Grundschule
39	Krise - Notfall	Theorie - Konzept	Bienenstock - Wabe	Forum - Meinung
40	Mädchen - Verlobung	Macht - Zustand	Kaffee - Brasilien	Pipette - Labor
D	Hafen - Kran	Tanne - Nadel	Kaufladen - Regal	Donald - Neffen
D	Garten - Beet	Zirkus - Clown	Nanny - Kinderwagen	Büro - Ordner

Die ersten und letzten zwei Wortpaare jeder Liste sind Dummy Wortpaare = D. Sie sind nicht in die Bewertung eingegangen.

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer möchte ich meinen besonderen Dank ausdrücken, dass ich die Gelegenheit hatte die Dissertation am Max-Planck-Institut zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Doktorvater Professor Dr. Axel Steiger, für die aufmerksame Durchsicht der Arbeit, seine Hilfestellungen und seine schnellen Rückmeldungen.

Meiner Betreuerin Dr. Lisa Genzel möchte ich besonders dafür danken, dass sie das interessante Dissertationsthema an mich herangetragen hat. Ich bin ihr für die freundliche und unermüdliche Unterstützung während der gesamten Entstehung der Doktorarbeit sehr dankbar.

Mein Dank geht auch an Dr. Martin Dresler der immer bereit war Hilfe zu leisten. Auch allen weiteren Mitarbeitern des Max-Planck-Instituts, die an diesem Projekt beteiligt waren, möchte ich einen großen Dank aussprechen.

Zudem möchte ich mich bei Anna Bäurle für die großartige Zusammenarbeit und die vielen netten Stunden im Schlaflabor bedanken.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch allen Probandinnen, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt und damit diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Eidesstattliche Versicherung

Potyka Alina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Effekte von oralen Kontrazeptiva auf die schlafbezogene deklarative
Gedächtniskonsolidierung gesunder Probandinnen**

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

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

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

