

Aus dem Max Planck Institut für Psychiatrie
Vorstand: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c Florian Holsboer

Thema
Studien zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung:
Selektiver Schlafentzug und Nachmittagsschlaf

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

Vorgelegt von

Lisa Genzel

aus

Berkeley, USA

Jahr

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Steiger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Solheyl Noachtar

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph J. Lauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Till Roenneberg

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

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2011

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung	5
1 Schlaf-Elektroenzephalogramm	6
1.1 Schlaf-Elektroenzephalogramm	6
1.2 Schlafprofil des Gesunden	7
1.3 Neuronale Grundlagen	8
2 Gedächtnis	9
2.1 Gedächtniseinteilung beim Menschen	9
2.2 Neuronale Grundlagen	10
3 Schlaf und Gedächtnis	12
3.1 Schlaf und deklaratives Gedächtnis	12
3.2 Schlaf und prozedurales Gedächtnis	14
4 Schlafentzug	15
4.1 REM Schlaf Entzug	15
4.2 Tiefschlaf Entzug	16
5 Nap - der Nachmittagsschlaf	16
5.1 Naps – Allgemein	16
5.2 Naps und Gedächtnis	18
6 Geschlechtsunterschiede	19
6.1 Geschlechts- und Menstruationseffekte auf den Schlaf	20
6.2 Geschlechts- und Menstruationseffekte auf das Gedächtnis	20
B Fragestellung	22
C Methoden	24
1 Experiment 1	24
1.1 Versuchspersonen	24
1.2 Studiendesign	25
1.2.1 Versuchsablauf	26
1.2.2 Diskussion des Studiendesigns	27
1.3 Schlaf-Ableitung - Polysomnographie	27
1.4 Methodik des Schlafentzugs	28
1.4.1 Diskussion der Methodik des Schlafentzugs	29
1.5 Tests	30
1.5.1 Verbal Paired Associates Task	30
1.5.2 Finger Tapping Task	31
1.5.3 D2 Aufmerksamkeitstest	32
1.5.4 Stanford Sleepiness Scale	32
1.5.5 Stressskala	33
1.6 Datenauswertung	33
1.6.1 Konventionelle Schlafparameter Analyse	33
1.6.2 Visuelle Auswertung der EEG-Daten	34
1.6.3 Quantitative EEG-Auswertung	34
1.6.4 Finger Tapping Task	36
1.6.5 Verbal Paired Associates Task	36
1.6.6 D2-Test	36
1.6.7 Statistisch Auswertung	37
2 Experiment 2	38
2.1 Versuchspersonen	38

2.2 Studiendesign.....	39
2.2.1 Versuchsablauf.....	40
2.2.2 Diskussion des Studiendesigns.....	40
2.3 Schlaf-Ableitung - Polysomnographie.....	41
2.4 Tests.....	41
2.4.1 Verbal Paired Associates Task.....	41
2.4.2 Finger Tapping Task.....	42
2.4.3 D2 Aufmerksamkeitstest.....	42
2.4.4 Stanford Sleepiness Scale.....	42
2.5 Datenauswertung.....	42
2.5.1 Konventionelle Schlafparameter Analyse.....	42
2.5.2 Visuelle Auswertung der EEG-Daten.....	42
2.5.3 Quantitative EEG-Auswertung.....	42
2.5.4 Finger Tapping Task.....	42
2.5.5 Verbal Paired Associates Task.....	44
2.5.6 D2-Test.....	45
2.5.7 Statistisch Auswertung.....	45
D Ergebnisse.....	47
1 Experiment 1.....	47
1.1 Schlafauswertung.....	47
1.2 Testauswertung.....	54
1.3 Korrelation.....	56
2 Experiment 2.....	60
2.1 Schlafauswertung.....	60
2.2 Testauswertung.....	61
2.3 Korrelation.....	65
E Diskussion.....	67
1 Experiment 1.....	67
1.1 Schlaf.....	67
1.2 Schlaf und prozeduales Gedächtnis.....	68
1.3 Schlaf und deklaratives Gedächtnis.....	71
1.4 Schlaf, Alter und Gedächtnis.....	73
2 Experiment 2.....	75
2.1 Schlaf.....	75
2.2 Geschlechtsunterschiede in motorischen und deklarativen Lernen.....	76
2.3 Lernen und Schlafspindeln.....	77
2.4 Motorisches Lernen und REM Schlaf.....	78
2.5 Langzeiteffekte von Naps auf motorisches und deklaratives Lernen.....	79
F Zusammenfassung.....	81
G Literaturverzeichnis.....	84
H Anhang.....	94

A Einführung

Wir verbringen durchschnittlich ein Drittel unseres Lebens im Schlaf, dabei ist Schlaf primär geprägt durch den Verlust des Bewusstseins. Evolutionär gesehen stellt diese Einschränkung eine Gefahr für den Organismus dar, da er schlechter auf Einflüsse und Bedrohungen reagieren kann. Dennoch bringt der Schlaf offensichtlich evolutionäre Überlebensvorteile mit sich. Wenn der Schlaf nur für Erholung, Reparatur oder der Energieersparnis dient, wie manche behaupten (Born and Rasch 2004; Siegel 2001), wäre dies eine sehr ineffektive Methode, da solche Funktionen bereits durch eine allgemeine Inaktivierung des Organismus erfüllt werden könnten, ohne dass ein Bewusstseinsverlust eintreten müsste. Es ist vielmehr anzunehmen, dass das weitgehende Fehlen vigilanter Verarbeitung externer Stimuli im Schlaf nur einer Funktion dienen kann, deren Erfüllung mit bewusster Reizverarbeitung nicht vereinbar ist, und damit vielleicht gleichzeitig erst die Ausprägung des Phänomens „Bewusstsein“ ermöglicht (Born and Rasch 2004; Sejnowski and Destexhe 2000). Das Gedächtnis ist eine zentrale Bedingung für das Bewusstsein. Ohne Gedächtnis ist Bewusstsein nicht vorstellbar, denn ohne ein Gedächtnis zerfielen das Bewusstsein in lauter einzelne, nicht aufeinander beziehbare Erlebnismomente (Born and Rasch 2004; Walker and Stickgold 2005). Immer mehr Studien deuten auf den Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnisbildung hin, insbesondere für die Bildung von Langzeitgedächtnis (Fischer *et al.* 2002; Smith 2001; Stickgold 2005; Stickgold and Walker 2005; Walker and Stickgold 2005). Die Bildung dauerhafter Gedächtnisspuren erfordert eine Unterdrückung von Bewusstsein und vigilanter Reizverarbeitung, insofern im Gehirn dieselben neuronalen Netzwerke, die für die akute Reizverarbeitung verwendet werden, auch für die Speicherung genutzt werden. Es gibt erste Hinweise, dass die mit Konsolidierungsprozessen in neuronalen Netzwerken verbundenen plastischen Mechanismen mit aktuellen Reizverarbeitungsprozessen, wie sie bei Wachheit ablaufen, nicht kompatibel sind (Born and Rasch 2004; Sejnowski and Destexhe 2000; Walker and Stickgold 2005).

1 Schlaf

1.1 Schlaf-Elektroenzephalogramm

Der Schlaf eines gesunden Menschen besteht aus zwei grundsätzlich verschiedenen Bewusstseinszuständen: Schlaf mit schnellen Augenbewegungen, genannt REM (rapid-eye-movement) – Schlaf, und dem Non-REM-Schlaf (NREM). NREM lässt sich noch entsprechend der Schlaftiefe in die Schlafstadien 1 - 4 einteilen, wobei die Schlafstadien 3 und 4 zum Tiefschlaf bzw. Slow-Wave Sleep (SWS) gehören. Die verschiedenen Schlafstadien kann man anhand der Polysomnografie, die aus dem Elektroenzephalogramms (EEG), kombiniert mit einem Elektrookulogramm (EOG) für die Messung der Augenbewegungen und einem Elektromyogramm (EMG) für die Messung des Muskeltonus besteht, bestimmen. Normalerweise wird bei der Auswertung der Polysomnografie immer eine Epoche, die meistens eine Dauer von 30 Sekunden hat, hergenommen. Nun zu den Merkmalen der einzelnen Schlafstadien:

Stadium REM:

Das Stadium REM erkennt man durch das Auftreten von einem desynchronisierten, gemischtfrequenten und niedergespannten EEG kombiniert mit einer Muskelatonie und episodischen schnellen Augenbewegungen (REMs). Träume werden oft mit dem Stadium REM in Verbindung gebracht. Auch in anderen Stadien kommen Träume vor, aber im REM-Schlaf sind Träume häufiger und meist surrealer als in anderen Stadien.

NREM Stadium 1:

Dieses ist das Einschlafstadium und gehört mit dem Stadium 2 zusammen zum leichten Schlaf. Definiert ist es durch ein niedergespanntes, gemischtfrequentes EEG, das eine Frequenz von 2 - 7 Hz und eine Amplitude von 50 – 75 μV hat. Es können Vertexzacken von 200 μV , langsame, rollende Augenbewegungen und ein abnehmender Muskeltonus vorhanden sein. Dieses Stadium wird meistens von dem Schlafenden noch als wach empfunden.

NREM Stadium 2:

In diesem, dem leichten Schlaf zugehörigen, Stadium treten Schlafspindeln und K-Komplexe auf, während genügend hochamplitudige, langsamwellige Aktivität fehlt, um

das Vorhandensein der Stadien 3 oder 4 zu definieren. K-Komplexe sind definiert als EEG-Wellenformen aus einer gut abgrenzbaren negativen scharfen Welle, auf die unmittelbar eine positive Komponente folgt. Die Gesamtdauer des Komplexes sollte 0,5 s übersteigen. 12-14 Hz-Wellen können, müssen aber nicht Bestandteil des Komplexes sein. Schlafspindeln sind EEG-Aktivitäten im 11-15 Hz Bereich, die ein typisches „spindelförmiges“ Aussehen haben: sie nehmen an Amplitude erst zu und danach wieder ab.

NREM Stadium 3:

Dieses Stadium ist definiert durch das Auftreten von Delta-Wellen, die eine Frequenz von 2 Hz und eine Amplitude von höher als 75 μ V haben. Mindestens 20% und höchstens 50 % einer Epoche muss aus diesen Delta-Wellen bestehen. Das Stadium 3 ergibt zusammen mit dem Stadium 4 den Tiefschlaf (SWS)

NREM Stadium 4:

Wenn über 50% einer Epoche aus Delta-Wellen besteht, wird diese zum Stadium 4 gezählt.

(Rechtschaffen and Kales 1968)

Die American Academy of Sleep Medicine veröffentlichte vor kurzem eine neue Schlafstadien Einteilung (Iber et al. 2007). Nach dieser Einteilung gibt es nicht mehr Schlafstadium 1, 2, 3, 4 und REM sondern N1, N2, N3 und REM. Dabei entspricht N1 ungefähr Stadium 1, N2 Stadium 2, N3 Stadium 3 und 4 zusammen und Stadium REM bleibt REM. Weiterhin muss man für diese Einteilung zusätzlich zu den parietalen EEG-Ableitungen (C3, C4) auch frontale (F3, F4) und occipitale (O1, O2) Elektroden anbringen. Da diese Einteilung noch kontrovers diskutiert wird (American Sleep Disorders Association 1992; Danker-Hopfe et al. 2009; Marcus 2008; Ruehland et al. 2009), wird in diesen Experimenten die alte Einteilung genutzt.

1.2 Schlafprofil des Gesunden

Der normale Schlaf des Menschen besteht aus einem Wechsel zwischen REM- und NREM-Schlaf. Am Anfang der Nacht durchläuft der Schlafende meistens erst alle

NREM Phasen von 1 bis 4, um danach, oft über das Stadium 2, zum REM-Schlaf zu kehren. Insgesamt durchläuft ein Mensch im normalen Nachtschlaf vier bis fünfmal diesen NREM/REM-Zyklus, wobei ein Durchlauf meistens ungefähr 90 Minuten beträgt.

Im Laufe der Nacht verändert sich die Verteilung der einzelnen Schlafphasen innerhalb der Zyklen. Während am Anfang der Nacht der Tiefschlaf mit den NREM-Phasen 3 und 4 den NREM/REM Zyklus dominiert und der REM-Schlaf relativ kurz gehalten wird, dominiert während der zweiten Nachthälfte meist der REM Schlaf. In der Regel findet sich Tiefschlaf sogar nur in den ersten beiden Zyklen einer Nacht, in den späteren NREM-Sequenzen herrscht das Schlafstadium 2 vor.

(Borbély 1984)

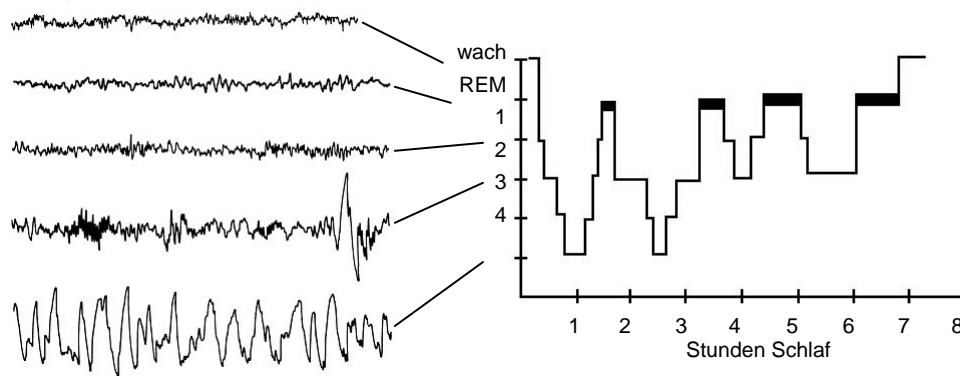


Abb.1 : Im Hypnogramm ist die typische Schlafarchitektur einer Nacht zu erkennen, die sich aus vier bis fünf Zyklen der unterschiedlichen Schlafphasen (Stadium 1-4 und REM) zusammensetzt. (Dresler 2007)

1.3 Neuronale Grundlagen

Die Wach-Schlaf-Stadien werden durch aufsteigende neuronale Aktivierungssysteme aus dem Hirnstamm und dem Hypothalamus kontrolliert. Im Wachzustand sind diese Systeme aktiviert und vermitteln ihre Aktivität synaptisch auf Neurone des Thalamus, die dadurch afferente Sinnessignale von der Peripherie getreu zum zerebralen Kortex übertragen können. Die Thalamusneurone funktionieren als Schaltneurone, und das thalamo-kortikale System ist sinnvoll auf den Zustand der Wachheit eingestellt. Während Phasen der Schläfrigkeit nimmt die Aktivität der aufsteigenden Systeme ab. Ihr aktivierender Einfluss auf die Thalamusneurone entfällt, die infolgedessen als

Schrittmacher für rhythmisch-synchronisierte elektrische Aktivitätsmuster im thalamo-kortikalen System fungieren. Die Konsequenzen sind das Auftreten von oszillierenden EEG-Wellen (Schlafspindeln, Delta-Wellen) und die drastische Reduktion der sensorischen Antwortbereitschaft des Gehirns.

Die verschiedenen Stadien des Schlafs werden durch das Wechselspiel von verschiedenen Teilsystemen des aufsteigenden Aktivierungssystems reguliert, die sich durch ihren primären Transmitter unterscheiden: Acetylcholin sowie die Amine Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) und Histamin. Bei Wachheit sind cholinerge und aminerge Systeme etwa gleichgewichtig aktiv, im NREM-Schlaf gleichwertig inaktiv. Im REM-Schlaf dagegen ist das aminerge System gehemmt, während die Aktivität des cholinergen Systems bis nahe an das Niveau des Wachzustands ansteigt (Pape 2001).

2 Gedächtnis

2.1 Gedächtniseinteilungen beim Menschen

Das Gedächtnis des Menschen wird in Kurz- und Langzeitgedächtnis eingeteilt. Beim Langzeitgedächtnis kann man noch zwischen vier verschiedenen Arten unterscheiden: prozedurales Gedächtnis, Wahrnehmungssystem, semantisches und episodisches Gedächtnis. Semantisches und episodisches Gedächtnis gehören zum deklarativen Gedächtnis, was sich durch die Beteiligung des Hypothalamus auszeichnet und alles beinhaltet, was man als „wissen, dass“ bezeichnen kann. Zum prozedurale Gedächtnis wird motorisches Lernen, visuell - verbales Gedächtnis und kognitive Fähigkeiten gezählt, und beinhaltet im Endeffekt alles was zu „wissen wie“ gehört. Das semantische Gedächtnis besteht aus Wissen über die Welt, ohne dass die Aneignung des Wissens eine Rolle spielt (z.B. weiß man, dass Rom die Hauptstadt von Italien ist, ohne zu wissen wann genau man dieses gelernt hat). Episodisches Gedächtnis hingegen umfasst Geschehnisse, die in einen Kontext von Zeit und Raum stehen (z.B. kann man sich an die Kirche in Dresden von letzter Woche erinnern) (Rauchs *et al.* 2005;Smith 2001;Stickgold 2005;Stickgold and Walker 2005).

Es gibt viele verschiedene Methoden, um die einzelnen Gedächtnisarten zu testen. Das motorischen Lernen kann man anhand des „Finger Tapping Task“ auf eine sehr direkte

Art testen, während man das episodische Gedächtnis mit dem sehr einfachen „Verbal Paired Associates Task“ testen kann (Rauchs *et al.* 2005;Smith 2001;Stickgold 2005;Stickgold and Walker 2005).

Genauerer zu diesen Tests unter Methoden.

Der eigentliche Vorgang des Lernens ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Eine neuere Theorie von Walker (2005) schlägt einen Zwei-Schritt Mechanismus vor, der auf verschiedenen Forschungsergebnissen beruht. Nach Walker findet nach der Aquisition des Lerninhalts eine zeitabhängige, konsolidierungsbasierende Stabilisation statt. Das heißt, dass der Lerninhalt bis Abschluss der Stabilisation noch durch Interferenz (z.B. eine ähnlich Lernaufgabe, Elektrokrampftherapie) gestört werden kann, während dieser nach der Stabilisation sicher gespeichert ist. Diese Stabilisation ist nicht schlafabhängig, sondern findet innerhalb von ungefähr sechs Stunden nach der Aquisition statt. Eine neuere Studie konnte aber zeigen, dass für die Stabilisationsphase zwar Schlaf nicht nötig ist, sie aber durch Schlaf auf unter zwei Stunden kondensiert werden kann (Korman *et al.* 2007). Nach oder während der Stabilisation findet dann die schlafabhängige, konsolidierungsbasierende Verstärkung (Enhancement) statt. Das heißt, dass man nach einer Nacht Schlaf nicht nur das Gelernte nicht vergessen hat, sondern meistens sich in der Umsetzung des Gelernten gebessert hat. Zum Beispiel erhöht sich die Genauigkeit und Geschwindigkeit beim Finger Tapping Task nach einer Nacht mit Schlaf (Walker 2005).

2.2 Neuronale Grundlagen

Der heutzutage bekannteste, molekulare Vorgang, der mit der Gedächtnisbildung im Zusammenhang steht, ist die Langzeitpotenzierung im Hippocampus (Eichenbaum 2004). Danach wird die synaptische Verbindung zwischen zwei Nervenzellen verstärkt, wenn beide Zellen wiederholt gleichzeitig aktiv sind (Dresler 2005;Eichenbaum 2004;Singer 2001). Durch starke Depolarisation wird die Aktivierungsschwelle von Ca^{2+} -Kanälen überschritten, und Ca^{2+} -Ionen strömen in den Dendriten ein. Hierbei hat der mit dem GABA (engl. gamma-aminobutyric-acid für p-Aminobuttersäure) - abhängigen NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) -Rezeptor verbundene Ionenkanal eine besondere Bedeutung. Dadurch steigt die intrazelluläre Ca^{2+} konzentration, was die Aktivierung von Proteinkinasen und Phosphatasen, die Expression bestimmter Gene

und die Neusynthese von Proteinen zur Folge hat. Letzteres ist die Voraussetzung für dauerhafte Veränderung, die unter anderem von struktureller, elektronenmikroskopisch sichtbarer Natur sind, die synaptische Übertragung (Singer 2001).

Insgesamt gibt es verschiedene Ca^{2+} -abhängige Vorgänge, die bei der synaptischen Plastizität involviert sind. Durch wiederholten Ca^{2+} -Eintritt, wird unter anderem die Protein-Kinase A aktiviert. Protein-Kinase A ist ein Enzym, das mit lang andauernden, synaptischen Veränderungen und dem Langzeitgedächtnis in Verbindung gebracht wird (Sejnowski and Destexhe 2000).

Dem limbischen System und insbesondere dem hippocampo-entorhinalen Komplex wird eine wesentliche Rolle bei der Übertragung von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis zumindest für das deklarative Gedächtnis zugeschrieben. Danach speichert der Hippocampus parallel zur kortikalen Aktivierung frische Erinnerungen; eine spätere Reaktivierung hippocampal-kortikaler Netzwerke führt dann zu gradueller Stärkung kortiko-kortikaler Netzwerke und zur Integration in bestehende Netzwerke, so dass die Gedächtnisinhalte mit der Zeit vom Hippocampus unabhängig werden (Dresler 2005;Eichenbaum 2004;Eichenbaum and Cohen 2001).

Das motorische Gedächtnis ist das Ergebnis aufgabenspezifischer Modifikationen der räumlichen und zeitlichen Organisation von Muskelsynergien mit dem Ziel geschmeidiger und akkurater Bewegungssequenzen. Die Grundlage des motorischen Gedächtnisses bilden diejenigen Hirnstrukturen, die auch an der motorischen Steuerung beteiligt sind: in der frühen Phase des Lernens einer motorischen Sequenz werden die supplementärmotorischen Kortexareale und der dorsolaterale prefrontale Kortex aktiviert. Diese Areale interagieren dann mit dem anterioren Teil der Basalganglien, um schließlich den posterioren Teil der Basalganglien und das Cerebellum zu aktivieren. Letzteres trägt dabei wesentlich zum Lernen der zeitlichen Koordination schneller und sequentieller Bewegung bei, das vermutlich in wenigstens zwei Phasen stattfindet: einer Kurzzeitphase, in der der Proband die motorische Sequenz korrekt, aber langsam durch Reaktion auf einzelne visuelle Stimuli lernt, und einer Langzeitphase, in der die motorische Sequenz schnell durch eine Kette antizipatorischer Bewegungen bewältigt wird. (Carlson 2001;Dresler 2005;Eichenbaum and Cohen 2001)

3 Schlaf und Gedächtnis

Der Zusammenhang zwischen Lernen und Schlaf scheint vielen Menschen intuitiv als gegeben zu erscheinen. Besonders Menschen mit eher motorischen Berufen wie Musiker und Tänzer berichten, dass sie nach einer Nacht mit Schlaf vorher geübte Abläufe viel besser beherrschen. Diese Verbindung wurde schon in den 70er Jahren wissenschaftlich untersucht (Barrett and Ekstrand 1972;Empson and Clarke 1970;Fowler *et al.* 1973;Tilley and Empson 1978;Yaroush *et al.* 1971), ist aber wieder in Vergessenheit geraten. Aber seit der Veröffentlichung von Karni (1994) wird sie wieder intensiv erforscht.

Mehrere Studien haben nun gezeigt, dass während des normalen Schlafes eine Gedächtniskonsolidierung statt findet (Rauchs *et al.* 2005;Smith 2001;Stickgold 2005;Stickgold and Walker 2005). Dies gilt sowohl für das deklarative als auch für das nicht-deklarative Gedächtnis. Das heißt, dass man besser abschneidet, wenn man zwischen der Trainingsphase und der Abfragephase eines Lerntests schläft, als wenn man wach bleibt. Dies ist auch unabhängig von der Tages- bzw. Nachtzeit, in der die Wach- bzw. Schlafbedingung stattfinden. Relevant für dieses Lernen ist also nur der Schlaf. (Fischer et al. 2002;Stickgold 2005;Walker et al. 2002)

Durchschnittlich war zum Beispiel die Verbesserung der Leistung bei dem prozeduralen, nicht-deklarativen Lerntest „Finger-Tapping“ ohne Schlaf bei 7,95% während sie nach Schlaf bei durchschnittlich 26,36% lag (Fischer et al. 2002;Walker et al. 2002).

Sogar nach einem kurzen Mittagsschlaf schneidet man bei manchen Lerntests besser ab, als nach der gleichen Zeit im Wachzustand (Tucker et al. 2006). Es wird aber noch immer intensiv diskutiert, welche Schlafstadien für welche Lernprozesse relevant sind (Rauchs et al. 2005;Smith 2001;Stickgold 2005). Im folgenden Abschnitt wird die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung genauer besprochen.

3.1 Schlaf und deklaratives Gedächtnis

Dass grundsätzlich viele Formen von deklarativem Lernen durch Schlaf gefördert werden, wird mit wenigen Ausnahmen (Vertes 2004) kaum mehr bestritten (Rauchs *et al.* 2005;Smith 2001;Stickgold 2005;Stickgold and Walker 2005). Ein Kritikpunkt ist zum Beispiel, dass Patienten mit Hirnstammläsionen, die einen verminderten oder gar

keinen REM-Schlaf haben, dennoch kognitiv nicht eingeschränkt sind (Vertes 2004). Aber welches Schlafstadium oder welcher Schlafprozess dafür verantwortlich ist, ist noch nicht ganz geklärt.

Mehrere Studien haben durch indirekte Methoden diesbezüglich Hypothesen entwickelt. Unter anderem gründen sich diese Hypothesen auf der ungleichen Verteilung der Schlafstadien über die beiden Nachthälften. Die Probanden haben entweder am Anfang der Nacht gelernt und wurden nach der ersten Hälfte der Nacht geweckt und wieder getestet, oder sie durften die halbe Nacht schlafen, wurden geweckt, um zu lernen und durften daraufhin wieder schlafen. Am Morgen fand dann die Wiedertestung für diese zweite Gruppe statt. So wurde die Konsolidierung von deklarativen Aufgaben mit der tiefschlafreichen ersten Nachthälfte in Verbindung gebracht (Gais and Born 2004a; Plihal and Born 1997; Smith 2001). Der Nachteil dieses Versuchsaufbaus ist, dass die Lern- und Abfragebedingungen für die beiden Gruppen unterschiedlich sind, auch wenn die gleiche Zeit zwischen den Bedingungen vergeht. Die einen lernen am Abend im normalen Zustand, während die anderen mitten in der Nacht geweckt werden, um ihre Lerneinheit zu absolvieren. Bei der Abfrage entsteht das gleiche Problem. Die einen werden ausgeruht nach einer ganzen Nacht Schlaf abgefragt, während die anderen mitten in der Nacht abgefragt werden. Weiterhin tritt in der ersten Nachthälfte zwar die größte Menge an Tiefschlaf auf, es sind aber auch alle anderen Schlafphasen vorhanden. Das gleiche gilt auch für die Menge an REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte.

Andere Studien beobachten Veränderungen der Mikroarchitektur des Schlaf-EEGs, insbesondere die Häufigkeit von Schlafspindeln nach einer deklarativen Lernaufgabe, wobei die Schlafspindeldichte mit den Ergebnissen der Wiedertestung korrelierten (Gais et al. 2002b; Gais et al. 2002a). Außerdem hatten die Probanden im Schlaf nach einer Lernaufgabe mehr Schlafspindeln als im Schlaf, vor der man keine Lernaufgabe durchführen musste (Gais et al. 2002b).

Manche Studien verwenden den selektiven Entzug einzelner Schlafphasen. Durch REM-Schlaf-Entzug wurde die deklarative Gedächtniskonsolidierung nicht beeinflusst (Rauchs et al. 2005; Smith 2001; Stickgold 2005).

Viele Ergebnisse insbesondere beim „Verbal paired associates Task“, der das deklarative Gedächtnis betrifft, sind sehr widersprüchlich (Smith 2001). Manchmal wird ein Zusammenhang des Lernens mit Tiefschlaf aufgezeigt (Plihal and Born 1997), andere Male wieder eine reine Abhängigkeit von REM-Schlaf (Empson and Clarke 1970; Tilley and Empson 1978) oder Schlafspindeln des Stadium 2 (Schabus et al.

2004). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bereits der Schwierigkeitsgrad und die emotionale Beteiligung große Einflüsse auf das Ergebnis hat, dies aber selten berücksichtigt wird (Smith 2001;Walker and Stickgold 2005).

Bereits geringe Unterschiede im Testaufbau können einen starken Unterschied in der Schlafabhängigkeit von Gedächtnisprozessen verursachen, weswegen ein klarer und konsequenter Aufbau an Wichtigkeit gewinnt (Smith 2001).

3.2 Schlaf und prozedurales Gedächtnis

Der Zusammenhang zwischen Schlaf und prozeduralem Gedächtnis wird mit Hilfe von kognitiven, auditiven, visuellen und motorischen Aufgaben erforscht. Wie beim deklarativen Gedächtnis wird ein schlafbezogener Effekt beim prozeduralem Gedächtnis kaum noch bestritten (Fischer et al. 2002;Smith 2001;Walker et al. 2002). Auch hier liegt das Augenmerk der neuesten Forschung hauptsächlich darauf, wann genau die Konsolidierung im Schlaf geschieht.

Viele Studien untersuchen Schlafarchitekturveränderungen nach intensiven Lernerfahrungen. So wurde z.B. bei der prozeduralen, motorischen Lernaufgabe „Finger Tapping Task“, die das motorische Gedächtnis betrifft, eine Korrelation zwischen der Steigerung der Tappingleistung über Nacht und der Menge an Schlafstadium 2 nachgewiesen. Insgesamt 52% der Varianz in der Tappingleistung zwischen den Probanden war durch die Menge an Schlafstadium 2, besonders Stadium 2 am Ende der Nacht, erklärbar (Walker et al. 2002). Bei einem anderen motorischen Lerntest wurde gezeigt, dass nach der Lernaufgabe sowohl die Menge an Stadium-2-Schlaf als auch die Menge an Schlafspindeln im Vergleich zur normalen Vergleichsnacht zunahm (Fogel and Smith 2006). Es wurde weiterhin von mehreren Studien gezeigt, dass nach verschiedenen motorischen Aufgaben die Menge an REM-Schlaf zugenommen hat (Rauchs et al. 2005;Smith 2001;Stickgold 2005).

Manche Studien haben sich die ungleiche Verteilung von den Schlafphasen in den Nachthälften zu Nutze gemacht und die prozeduralen Aufgaben mit der REM-Schlaf-reicheren zweiten Nachthälfte in Verbindung gebracht (Plihal and Born 1997;Smith 2001).

Wie auch bei der deklarativen Gedächtniskonsolidierung wurde beim prozeduralen Lernen auch der selektive Entzug von einzelnen Schlafphasen in Studien angewendet.

Im Gegensatz zu den deklarativen Test wurde die prozedurale Gedächtniskonsolidierung durch REM-Schlaf-Entzug gestört (Smith 2001).

Zusammenfassend gibt es zwei direktere Methoden, um den genaueren Zusammenhang zwischen verschiedenen Schlafphasen und verschiedenen Lerninhalten zu erforschen: der selektive Schlafentzug und der Kurzschlaf. In den folgenden Abschnitten wird zuerst der selektive Schlafentzug und dann der Kurzschlaf als die Methoden besprochen.

4 Schlafentzug

Mehrere aktuelle Studien haben auch auf die Methode des REM-Schlaf-Entzugs zurückgegriffen (Hornung et al. 2007; Saxvig et al. 2008), aber bisher wurden „Tapping Task“ und „Verbal paired associates Task“ unter dieser Bedingung noch nicht untersucht. Auch gibt es noch keine Studie, die Tiefschlaf-Entzug mit REM-Schlaf-Entzug in Hinsicht auf die motorische und deklarative Gedächtniskonsolidierung vergleicht.

Insgesamt deuten die meisten bisherigen Forschungsergebnisse daraufhin, dass prozedurales schlafbezogenes Lernen während dem REM-Schlaf und/oder dem Stadium-2-Schlaf stattfindet, während hingegen deklaratives schlafbezogenes Lernen im Tiefschlaf geschieht. Ziel des ersten Experiments ist es daher, motorisches und deklaratives Lernen durch konsequenten Entzug der dazugehörigen Schlafphase zu beeinträchtigen, um dadurch den konkreten Zusammenhang zwischen einzelnen Schlafstadien und der Konsolidierung einzelner Gedächtnisinhalte zu klären.

4.1 REM-Schlaf-Entzug

Es gibt mehrere Studien, die REM-Schlaf-Entzug als Methode nutzen. Wenn man selektiv REM-Schlaf entzieht, entsteht ein REM-Druck, wodurch bei Probanden danach mit einer größeren Wahrscheinlichkeit das REM-Stadium auftritt und insgesamt auch mehr REM-Schlaf in der folgenden Nacht durchläuft. Man holt in einer gewissen Weise den REM-Schlaf nach. Um in drei aufeinander folgenden Nächten den REM-Schlaf zu

entziehen, sind immer mehr Weckungen erforderlich, um dies zu erreichen. Sogar nach drei darauf folgenden Erholungs Nächten war die REM-Menge gegenüber einer normalen Nacht noch erhöht (Endo et al. 1998). Es gibt auch verschiedene bisher ungeklärte Effekte von REM-Schlaf-Entzug, es wird zum Beispiel die Schmerzschwelle beim Menschen herabgesetzt (Roehrs et al. 2006). Es gibt auch Hinweise, dass REM-Schlaf-Entzug antidepressive Effekte haben kann (Vogel et al. 1968). Der Effekt ist deutlich – Verbesserung des Hamilton Depression Scores um ca 40% (Grözinger et al. 2002) - aber leider hält er nur sehr kurz und klingt nach erneutem Schlaf ab.

Auch die Renaissance der Schlaf- und Gedächtnisforschung wurde durch eine REM- und Tiefschlafentzugsstudie ausgelöst. Karni (1994) zeigte, dass visuelles, prozedurales Lernen durch REM- aber nicht durch Tiefschlafentzug gestört wurde.

4.2 Tiefschlafentzug

Der Tiefschlafentzug ist als Methode weniger verbreitet als der REM-Schlaf-Entzug. Tiefschlaf ist auch schwieriger zu entziehen als REM-Schlaf. Während die meisten REM-Schlaf-Entzugsstudien eine REM-Schlaf-Restmenge von ca. 15 min berichten, bleiben nach Tiefschlafentzug meisten bis zu 30 min Tiefschlaf übrig. Studien zeigten auch, dass sowohl die linke Gehirnhälfte als auch der frontal-kortikalen Gehirnteil eine gewisse lokale Resistenz gegen Tiefschlafentzug haben, und nach Tiefschlafentzug in diesen Regionen ein verstärkter Tiefschlaf-Rebound statt findet (Ferrara et al. 2002a; Ferrara et al. 2002b). Weiterhin unterdrückt Tiefschlaf-Rebound in der Erholungsnacht nach zwei Tiefschlafentzugsnächten das Auftreten von Schlafspindeln in Stadium 2 (De Gennaro et al. 2000).

5 Der Kurzschlaf - Nap

5.1 Der Nap - Allgemein

Der Kurzschlaf (engl. Nap) und seine Vorteile sind ein immer öfters diskutiertes Thema (anonymous 2006). Nun stellt sich die Frage: was ist ein Nap? Der Nap besteht normalerweise aus 3 min bis 3 Stunden Schlaf und wird traditioneller Weise in

mediterranen, latein-amerikanischen und chinesischen Ländern nach dem Mittagessen oder am Nachmittag praktiziert. Durch Temperaturkurven, Aufmerksamkeits- und Schläfrigkeitmessungen kann man ein physiologisches Nachmittagstief feststellen, welches gerne durch einen Nap kompensiert wird (Mednick and Drummond 2008). Es sind schon viele vorteilhafte Wirkungen des Nap für Schläfrigkeit, Kognition, Aufmerksamkeit und körperliche Leistungsfähigkeit beschrieben worden (Mednick and Drummond 2008; Takahashi 2003); diese Vorteile von Naps sind noch ausgeprägter nach Schlafentzug und Schichtarbeit. Zum Beispiel wird das Nachmittagstief durch einen Nap im Vergleich zum Kaffeegenuss und verlängerten Nachtschlaf am stärksten reduziert (Horne et al. 2008). Weiterhin konnte man zeigen, dass ein Nap nach dem Mittagessen nach teilweisem Schlafentzug nicht nur die Aufmerksamkeit, Schläfrigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Präzision und Sprint-Zeit verbesserte, sondern auch die Pulsfrequenz und die Körpertemperatur senkte (Waterhouse et al. 2007). Das Hauptargument gegen einen regelmäßigen Nap am Nachmittag ist die eventuelle Erhöhung der Mortalität. Eine Kohortenstudie in Jerusalem fand eine Verdoppelung der Mortalität bei den Probanden, die regelmäßige Naps praktizierten (Bursztyl et al. 1999). Sie postulierten, dass die zusätzliche Schlafphase untertags durch die hämodynamische Umstellung von Ruhe auf Aktiv die Inzidenz von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen erhöht, und dadurch die Mortalität. Hingegen zeigte eine taiwanische Kohortenstudie, dass verlängerter Nachtschlaf und nicht der kurze Nap die Mortalität älterer Erwachsener erhöhte (Lan et al. 2007). Dieser Unterschied ist vielleicht auch durch die Länge des Naps zu erklären, da der mediterrane Nap nur 30 min andauert, während der chinesische Nap meist länger als eine Stunde ist (Bursztyl et al. 1999; Lan et al. 2007). Dadurch ist beim chinesischen Nap der hämodynamische Wechsel zwischen Ruhe und Aktivität gradueller und weniger abrupt. Weiterhin sind konfundierende Faktoren wie Schlafstörungen, welche die Tagesschläfrigkeit und dadurch die Häufigkeit von Naps erhöhen und zugleich einen negativen Einfluss auf die Mortalität haben, nicht vollständig ausgeschlossen. Zum Beispiel sind generell viele Patienten mit Schlafapnoe undiagnostiziert und haben durch den hochgradig gestörten Nachtschlaf eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit. Weiterhin ist Schlafapnoe als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Bluthochdruck gesichert. Aus diesem Grund ist der kausale Zusammenhang zwischen Naps und Erhöhung der Mortalität noch nicht bewiesen. Es gibt auch andere Studien, die sogar einen positiven Einfluss von

Naps auf kardiovaskulären Erkrankungen (Campos and Siles 2000) und ein 83%ige Risikoabnahme für Alzheimer zeigten (Asada et al. 2000).

5.2 Nap und Gedächtnis

Der Nap wurde auch schon als neue Methode der Schlaf- und Gedächtnisforschung entdeckt. Er gibt uns die einzigartige Möglichkeit, bestimmte Schlafphasen zu isolieren, zu kombinieren und zu vergleichen. Weiterhin kann man Störfaktoren wie Müdigkeit, zirkadiane Rhythmik und Stress, die durch partiellen oder totalen Schlafentzug entstehen, vermeiden. Es wurde auch schon gezeigt, dass der Effekt auf die Leistung bei Lernaufgaben durch den Nap gleiche Ausmaße annimmt wie die durch eine ganze Nacht Schlaf (Mednick et al. 2003; Tucker et al. 2006).

Die günstige Wirkung eines Naps auf die Gedächtniskonsolidierung wurden mit einer Ausnahme (Backhaus and Junghanns 2006) für deklarative Aufgaben gezeigt (Gorfine et al. 2007; Lahl et al. 2008; Mednick et al. 2008; Schabus et al. 2005; Schmidt et al. 2006; Tucker et al. 2006; Tucker and Fishbein 2008). Der gedächtnisfördernde Effekt war in einer Studie von dem Auftreten von Tiefschlaf abhängig (Schabus et al. 2005), während in einer anderen Studie schon 6 Minuten Stadium 1 und 2 Schlaf ausreichten (Lahl et al. 2008). Es wurde auch gezeigt, dass ein Nap deklaratives Lernen mehr verbessert als Koffein- (Mednick et al. 2008) oder Melatoningabe (Gorfine et al. 2007). Dies deutet darauf hin, dass der Nap-Effekt nicht durch die Reduzierung von Tagesmüdigkeit zustande kommt. Auch die Verbindung zwischen Schlafspindeln und Gedächtniskonsolidierung konnte schon in Nap-Studien bestätigt werden. Nach dem Lernen von schwierigen Wortpaaren wurde eine Korrelation zwischen der Gedächtniskonsolidierung und der Veränderung der Spindelfrequenz und der Spindeldichte gefunden (Schmidt et al. 2006). Eine Studie, die sich intrakranielle Elektroden von zu operierenden Epilepsiepatienten zu nutze machte, konnte eine Korrelation von rinalen „Ripples“ – hoch-frequente Oszillationen - und deklarativer Wissen nach einem Nap zeigen (Axmacher et al. 2008).

Auch prozedurale Gedächtniskonsolidierung profitiert von Naps (Backhaus and Junghanns 2006; Korman et al. 2007; Mednick et al. 2008; Milner et al. 2006; Nishida and Walker 2007). Interessanterweise scheint es, als würde durch den Nap ein Teil der Leistungs-Steigerung, der normalerweise durch den darauffolgenden Nachtschlaf

induziert würde, zeitlich früher auftreten, so dass Naps auf längere Zeit gesehen keinen zusätzlichen Vorteil für das Lernen bringen (Korman et al. 2007). Weiterhin kann ein Nap genutzt werden, um die Stabilisation von Gedächtnisinhalten zu beschleunigen. Nachdem man etwas gelernt hat, gibt es ein zeitliches Fenster, in dem die neu erlernten Wissensinhalte noch nicht stabilisiert sind, und darum anfällig auf Interferenz sind; d.h. wenn man innerhalb dieses zeitlichen Fensters z.B. einen ähnlichen Lerninhalt lernt, überschreibt dieser das vorher Gelernte, welches dann auch nicht mehr im Schlaf konsolidiert wird. Bisher wurde angenommen, dass für die Stabilisation, das heißt die Resistenz gegenüber Interferenz, nur Zeit vergehen muss und dass die Stabilisation nicht schlafabhängig ist (Walker 2005). Nun zeigte aber eine Studie, dass durch einen Nap die interferenzsensible Zeit von 6 Stunden auf 2 Stunden gekürzt werden kann (Korman et al. 2007). Wie auch für das deklarative Lernen konnte für prozedurale Gedächtnisinhalte gezeigt werden, dass ein Nap besser ist als Koffeingabe (Mednick et al. 2008) und die Verbindung zwischen Schlafspindeln und Lernen auch im Nap besteht (Milner *et al.* 2006; Nishida and Walker 2007).

6 Geschlechtsunterschiede

Geschlechtsunterschiede werden in den Neurowissenschaften zunehmend untersucht (Pessin and Marts 2005). Obwohl immer mehr Unterschiede zwischen der Physiologie der Gehirne, dem Verhalten, dem Gedächtnis und vielen anderen, neurowissenschaftlichen Aspekten von Mann und Frau gefunden werden, vernachlässigen viele Wissenschaftler diesen Faktor in ihren Studien: Die Geschlechter in Probandengruppen sind häufig nicht gleich verteilt, und der Menstruationszyklus von Frauen bleibt unberücksichtigt. Ein Autor ging sogar so weit, und sagte: „The striking quantity and diversity of sex-related influences on brain function indicate that the still widespread assumption that sex influences are negligible cannot be justified, and probably retards progress in our field” (Cahill 2006). Wenn man Geschlechtsunterschiede im Aufbau einer Studie berücksichtigen will, muss man auch immer den Menstruationszyklus der Frau mit berücksichtigen, da Geschlechtsunterschiede wahrscheinlich oft auf hormonelle Unterschiede zurückzuführen sind und die Hormonfluktuation während des Menstruationszyklus sehr ausgeprägt sind (Becker et al. 2005).

6.1 Geschlechts- und Menstruationseffekte auf den Schlaf

Das menschliche Schlaf-EEG zeigt Geschlechtsunterschiede. Zum einen haben Frauen im Vergleich zu Männern doppelt so viele Schlafspindeln (Gaillard and Blois 1981), mehr Tiefschlaf (Manber and Armitage 1999), einen unterschiedlichen Zeitverlauf der Delta-Aktivität (Dijk et al. 1989) und weiterhin einen langsameren altersabhängigen Rückgang von Delta-Aktivität (Ehlers and Kupfer 1997). Es finden sich auch innerhalb des Menstruationszyklus der Frauen Unterschiede im Schlaf. Eine Studie konnte zeigen, dass die subjektive Schlafqualität am niedrigsten während der Menstruation ist und dass die Spindel-Frequenz während der lutealen Phase zunimmt (Ishizuka et al. 1994), während der REM-Schlaf leicht abnimmt (Baker and Driver 2007). Während der lutealen Phase sind zusätzlich die Tagesmüdigkeit und das Vorkommen von Tiefschlaf in Naps erhöht (Shibui et al. 2000), und die Powerdichte im Frequenzbereich der Schlafspindeln erreicht ein Maximum (Driver et al. 1996). Diese Veränderungen während des Menstruationszyklus sind wahrscheinlich auf die Fluktuation der Hormone Progesteron und Östrogen zurückzuführen. Die Gabe von diesen Hormonen in verschiedenen Populationen konnte eine weite Spannweite von Effekten auf den Schlaf aufzeigen. Zum Beispiel fördert Östrogen die Gesamtschlafmenge und induziert REM - schlaf, während Progesteron generell sediert und NREM Schlaf vermehrt (Manber and Armitage 1999). Bei postmenopausalen Frauen fördert sowohl Östrogengabe als auch Progesterongabe REM-Schlaf und Schlaf im allgemeinen (Antonijevic et al. 2000; Schüssler et al. 2008).

6.2 Geschlechts- und Menstruationseffekte auf das Gedächtnis

Der Unterschied an kognitiven Fähigkeiten von Männern und Frauen, ist lange bekannt und wahrscheinlich evolutionär bedingt. Zwar sind die Überschneidungen innerhalb der Normalverteilungen der Geschlechter groß, aber die Mittelwerte unterscheiden sich signifikant. Meist haben Männer eine bessere räumliche Vorstellungskraft, welches wichtig für ihre Jägerfunktion war, während Frauen meist besser in kommunikativen Fähigkeiten sind, da sie die Gemeinschaft in der Höhle friedlich halten mussten. Generell wurde gezeigt, dass Frauen Männer in verbalen Fähigkeiten, Gedächtnis, feinen Fingerfertigkeiten und Wahrnehmung übertreffen, während Männer besser in

visuellem Gedächtnis, mathematischen und räumlichen Fähigkeiten sind (Duff and Hampson 2001;Farage *et al.* 2008;Lewin *et al.* 2001;Postma *et al.* 1999;Weiss *et al.* 2003). Interessanterweise ist bei der subjektiven Einschätzung der eigenen Fähigkeiten auch ein Geschlechtsunterschied auffindbar. In einer Studie waren die Frauen in den verbalen Tests den Männern überlegen, während die Männer die Frauen in den visuellen-räumlichen Aufgaben übertrafen. Aber dies war in der Selbsteinschätzung nicht erkennbar. Die Männer schätzten zwar ihre eigenen räumlichen Fähigkeiten höher als die der Frauen ein, während die Frauen ihre verbalen Fähigkeiten nicht höher als die der Männer schätzten (Weiss *et al.* 2003). Dieser Unterschied ist aber wahrscheinlich durch soziokulturelle Faktoren bestimmt.

Bei Fähigkeiten, bei denen Geschlechtsunterschiede nachweisbar sind, besteht meist auch ein Einfluss des weiblichen Zyklus. Aufgaben, bei denen Frauen meist besser abschneiden, bewältigen Frauen besser in der Mitte der lutealen Phase, wenn Östrogen- und Progesteronspiegel hoch sind, als während der Menstruation, wenn Östrogen und Progesteron in einer niedrigeren Konzentration vorhanden sind. Hingegen schneiden Frauen in Aufgaben, bei denen die Männer normalerweise die Frauen übertreffen, besser während der Menstruation als in der lutealen Phase ab (Farage *et al.* 2008;Hampson 1990). Zum Beispiel zeigte eine Studie, dass Frauen während der Lutealen Phase im Vergleich zur Menstruation besser in schneller, motorischer Koordination und schlechter in der perzeptionellen-räumlichen Aufgabe waren (Hampson 1988). Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf einer Wirkung der Geschlechtshormone. Eine Studie konnte zeigen, dass der Östrogenspiegel positiv mit verbaler Gewandtheit und negativ mit mentaler Rotation korreliert, was darauf hindeutet, dass Östrogen und nicht Progesteron für den Menstruationseffekt auf kognitive Fähigkeiten verantwortlich ist (Maki *et al.* 2002). Weiterhin wiesen Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, während der hormonell aktiven Pillenphase ein besseres verbales Gedächtnis auf (Mordecai *et al.* 2008). Man kann den Östrogeneffekt auch bei männlichen Transsexuellen beobachten. Mann-zu-Frau Transsexuelle, die eine Östrogenbehandlung zur Geschlechtsumwandlung erhalten, schneiden besser im Wortpaar Test ab als eine ähnliche Gruppe, welche die Östrogenbehandlung noch erwartet (Miles *et al.* 1998).

B Fragestellung

Der Zusammenhang zwischen Lernen und Schlafen wird immer klarer, aber welche Schlafstadien, EEG-Mikrostrukturen oder Schlafereignisse genau dafür verantwortlich sind, wird immer noch diskutiert. Bisher ist deklarative Gedächtniskonsolidierung hauptsächlich mit Schlafspindeln (Clemens et al. 2005;Gais et al. 2002a;Rauchs et al. 2008;Schabus et al. 2006;Schabus et al. 2008;Schabus et al. 2004) und Tiefschlaf in Verbindung gebracht worden (Barrett and Ekstrand 1972;Fowler *et al.* 1973;Plihal and Born 1997;Yaroush *et al.* 1971), während prozedurales, motorisches Lernen mit Schlafspindeln (Fogel *et al.* 2007;Fogel and Smith 2006;Milner *et al.* 2006;Morin *et al.* 2008;Nishida and Walker 2007;Peters *et al.* 2007;Peters *et al.* 2008), Stadium-2-Schlaf (Fogel and Smith 2006;Smith and MacNeill 1994;Walker *et al.* 2002) und REM-Schlaf verbunden wird (Fanjaud *et al.* 1982;Plihal and Born 1997;Smith *et al.* 2004).

Die vorliegende Arbeit untersucht mit Hilfe von zwei Experimenten mit unterschiedlichen Methoden den Zusammenhang zwischen deklarativer und motorischer Gedächtniskonsolidierung und verschiedenen Schlafphasen und EEG-Mikroereignissen wie Schlafspindeln. Ist die motorische Gedächtniskonsolidierung wirklich vom REM-Schlaf und die deklarative Gedächtniskonsolidierung von Tiefschlaf abhängig, wie manche Autoren behaupten?

Im ersten Experiment wird dafür der REM-Schlafentzug und Tiefschlafentzug als Methodik genutzt und mit einer Placebonacht verglichen. Man erwartet, dass motorische Gedächtniskonsolidierung durch REM-Schlafentzug und deklarative Gedächtniskonsolidierung durch Tiefschlafentzug im Vergleich zu einer Placebonacht ohne Weckungen gestört wird.

Im zweiten Experiment wird der Nap (Kurzschlaf) als Untersuchungsmethode genutzt. Es werden die Langzeiteffekte von Naps und Geschlechtsunterschiede in der motorischen und deklarativen Gedächtniskonsolidierung untersucht. Außerdem wird der Zusammenhang zwischen bestimmten Schlafereignissen und Lernen durch den Vergleich von zwei Naps – einer mit und einer ohne vorheriges Lernen – weiter geklärt. Man erwartet, dass die Probanden mit einem Nap in der Nachmittagstestung besser als

die wachen Kontrollen sein würden und dass durch das Lernen eine Steigerung der Spindelparameter entstehen würde, die mit der Lernleistung korreliert.

Genauere Fragestellung Experiment 1:

- Wird schlafbezogenes motorisch-prozedurales Lernen, erhoben mit dem „Finger-Tapping-Task“, durch REM-Schlaf-Entzug im Vergleich zu einer ungestörten Nacht und einer Nacht mit Tiefschlaf-Entzug signifikant vermindert?
- Wird schlafbezogenes deklaratives Lernen, erhoben mit dem „Verbal-Paired-Associates-Task“, durch Tiefschlaf-Entzug im Vergleich zu einer ungestörten Nacht und einer Nacht mit REM-Schlaf-Entzug signifikant beeinträchtigt?

Genauere Fragestellung Experiment 2:

- Reicht für schlafbezogenes einfaches motorisch-prozedurales Lernen, gemessen am „Finger-Tapping-Task“, ein Nachmittagsschlaf von ca. 45 Minuten Länge? Besteht eine Korrelation zwischen lernabhängiger Veränderung der Schlafereignisse wie Schlafspindeln und der Lernleistung?
- Reicht für schlafbezogenes deklaratives Lernen, gemessen am „Verbal Paired Associates Task“, ein Nachmittagsschlaf von ca. 45 min Länge? Und besteht eine Korrelation zwischen lernabhängiger Veränderung der Schlafereignissen wie Schlafspindeln und der Lernleistung?
- Gibt es Geschlechtsunterschiede im schlafbezogenen motorisch-prozeduralen und deklarativen Lernen durch einen Nachmittagsschlaf?

C Material und Methoden

1 Experiment 1

Wirkung von REM-Schlaf-Entzug versus Tiefschlaf-Entzug auf die Gedächtniskonsolidierung

1.1 Versuchspersonen

An dem Versuch nahmen 6 gesunde männliche und 6 gesunde weibliche Personen im Alter von 20 bis 30 Jahren teil. Vor Studienbeginn sind alle Probanden über Ziel und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt worden und haben ihr informiertes schriftliches Einverständnis, das auch die Zustimmung zu einer umfangreichen labortechnischen Diagnostik beinhaltet, gegeben. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, hat das Experiment zustimmend bewertet.

Bevor die Probanden in die Studie aufgenommen werden konnten, erfolgte eine gründliche körperliche und psychiatrische Untersuchung. Zudem wurden Untersuchungen durchgeführt, die EEG, EKG, Urin-Screening auf Drogen sowie Routineblutparameter (Elektrolyte, Eisen, Ferritin, Differential-Blutbild, Gerinnung, TSH, CRP, Nieren- und Leberwerte) umfassten. Ausgeschlossen wurden Probanden mit aktuellen oder chronischen somatischen und psychiatrischen Erkrankungen in der Eigenanamnese oder positiver psychiatrischer Familienanamnese. Weitere Ausschlusskriterien waren Schichtarbeit, ein transmeridianer Flug innerhalb des letzten Jahres sowie der Hinweis auf eine Suchterkrankung oder eine medikamentöse Behandlung während der letzten drei Monate. Außerdem wurden Personen ausgeschlossen, die professionell Klavier spielen (mehr als 5 Jahre intensives Training) oder professionell Schreibmaschine tippen können. Die Händigkeit wurde erfragt.

Während der ersten Eingewöhnungsnacht wurde außerdem eine Schlafdiagnostik mit Schlafableitung durchgeführt, um spezifische Schlafstörungen auszuschließen. Für die Schlafdiagnostik wurden zusätzlich zu den Elektroden, die auch in der Studiennacht verwendet wurden (siehe weiter unten), auch Beinelektroden für die Beinbewegungen, Brust- und Bauchgurte für die Atmungsmessung und ein Schnarchmikrofon

angebracht. Dadurch konnte man häufige Schlafstörungen, wie zum Beispiel das Restless Legs Syndrom oder ein Schlafapnoesyndrom ausschließen.

Die Versuchspersonen wurden auf sechs verschiedene Gruppen aufgeteilt, damit die Reihenfolge der Studiennächte ausgeglichen war.

Gruppe	Studiennacht 1	Studiennacht 2	Studiennacht 3
1	Ungestört	REMD	SWSD
2	Ungestört	SWSD	REMD
3	REMD	Ungestört	SWSD
4	REMD	SWSD	Ungestört
5	SWSD	REMD	Ungestört
6	SWSD	Ungestört	REMD

Tab.1. Die sechs verschiedenen Versuchsgruppen mit der Reihenfolge der Schlafbedingungen ungestört, REM-Schlaf-Entzug (REMD) und Tiefschlafentzug (SWSD).

Probanden:

ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Gruppe
1	weiblich	22	rechts	4
2	weiblich	24	rechts	3
3	weiblich	22	rechts	2
4	weiblich	25	rechts	6
5	weiblich	22	links	5
6	weiblich	20	rechts	1
7	männlich	23	rechts	6
8	männlich	23	rechts	2
9	männlich	30	rechts	1
10	männlich	27	rechts	3
11	männlich	24	rechts	4
12	männlich	23	rechts	5

Tab.2. Persönliche Daten der Probanden mit Händigkeit von eigener Angabe.

1.2 Studiendesign

Die Probanden durchliefen drei randomisierte Studienblöcke, zwischen denen bei den Männern mindestens eine Woche Pause lag und die bei den Frauen immer während der ersten Woche ihrer Menstruation stattfanden. Ein Studienblock bestand aus einer Eingewöhnungsnacht und einer Studiennacht mit Schlaf-EEG-Ableitung im Schlaflabor.

Studiennacht 1: normaler Schlaf mit einem Motor-Sequence Task und einem Verbal Paired Associates Task mit Abfrage nach zwei Erholungs Nächten.

Studiennacht 2: Schlaf mit REM-Schlaf-Entzug mit einem Motor-Sequence Task und einem Verbal Paired Associates Task mit Abfrage nach zwei Erholungs Nächten.

Studiennacht 3: Schlaf mit Tiefschlaf-Entzug mit einem Motor-Sequence Task und einem Verbal Paired Associates Task mit Abfrage nach zwei Erholungs Nächten.

1.2.1 Versuchsablauf

Die Probanden wurden gebeten, während der gesamten Studie einen geregelten Schlafrhythmus von 23 bis 7 Uhr zu halten.

Für die Eingewöhnungsnacht fanden sich die Probanden am Abend um 22 Uhr im Schlaflabor ein, es wurden dann die Elektroden für die Polysomnografie angelegt. Die Probanden durften mit dem Löschen des Lichtes von 23 bis 7 Uhr am nächsten Morgen ungestört schlafen. Zwischen der Eingewöhnungsnacht und der Studiennacht durften die Probanden nicht schlafen.

Um 21 Uhr in der Studiennacht führten die Probanden zuerst den D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest (Brickenkamp 2002) durch, danach absolvierten die Probanden den Finger Tapping Task (Fischer et al. 2002; Walker et al. 2002) und den Verbal Paired Associates Task (Plihal and Born 1997).

Es folgte die Studiennacht, in der die Probanden entweder REM-Entzug (REMD), Tiefschlafentzug (SWSD) oder eine normale Nacht (Placebo) durchmachten.

Am nächsten Morgen füllten die Probanden, bevor sie gegangen sind, noch mal den D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest, die Stanford Sleepiness Scale (Hoddes et al. 1973) und die Stressskala aus und erhielten die Auflage, tagsüber nicht schlafen zu dürfen.

48 Stunden später kamen die Probanden zurück, um den D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest, den Stanford Sleepiness Scale und die Wiedertestung durchzuführen.

Mit mindestens einer Woche Pause wurden dann die anderen beiden Studiennächte auf die gleiche Weise durchgeführt, so dass jeder Proband eine Nacht mit REMD, eine mit SWSD und eine Placebo Nacht absolviert hatte.

1.2.2 Diskussion des Studiendesign

Die Studie enthielt eine normale Nacht als Placebo, eine Nacht mit REM-Schlaf-Entzug zur Prüfung des Effektes auf das prozedurale Lernen, und eine Nacht mit Tiefschlafentzug zur Prüfung des Effektes auf das deklarative Lernen. Weiterhin dienten die unterschiedlichen Entzugsnächte als Kontrollen, um sicher zu sein, dass weder das Wecken noch der Stress, eine gestörte Nacht vor sich zu haben, die Störung im Lernen verursacht, sondern der Entzug der jeweiligen Schlafphase. Die Probanden wussten nicht, dass es eine Placebonacht gab. Sie erwarteten drei verschiedene „Weck“-Nächte. Die Nachtstung wurde erst nach zwei Erholungsnächten durchgeführt, damit durch mangelnden Schlaf hervorgerufene Konzentrationsschwierigkeiten nicht als Ursache der schlechteren Ergebnisse gesehen werden konnte. Dies ist möglich, da man festgestellt hat, dass die nachfolgenden Nächte keine Ersatz für die erste gestörte Nacht sein können (Stickgold et al. 2000a).

1.3 Schlaf-Ableitung – Polysomnografie

Die polysomnografische Schlafaufzeichnung wurde mit Hilfe eines digitalen 12-Kanal-Schreibers registriert. Die EEG-Elektroden wurden sowohl in der Eingewöhnungsnacht als auch in der Studiennacht in der Zeit von 21:30 bis 22:30 Uhr fixiert. Um 23:00 Uhr mit dem Löschen des Lichtes begann die achtstündige Polysomnografie. Diese endete um 7 Uhr mit dem endgültigen Wecken des Probanden. Den Probanden war nicht erlaubt, vor der Löschung des Lichts zu schlafen. Alle physiologischen Parameter wurden mittels eines digitalen 12-Kanal-Schreibers registriert (Comlab 32 Digital Sleep Lab, Brainlab V 3.3 Software, Schwarzer GmbH, München).

Das Anlegen der Elektroden erfolgte nach Standard-Kriterien. Dabei wurde nach dem Ten-Twenty-System (Elektroden A1, A2, C3, C4) vorgegangen: 4 EEG- (Vertex-parietal Mitte rechts - Mastoid links : C4 – A1; Vertex-parietal Mitte links – Mastoid

rechts: C3 – A2) und 2 EOG-Kanäle (äußerer oberer Augenwinkel - Mastoid rechts; äußerer unterer Augenwinkel – Mastoid links), des weiteren drei EMG-Elektroden am rechten Mundwinkel – linken Mundwinkel - Kinnspitze und eine EKG-Ableitung (rechts subclavicular – links fünfter Intercostalraum Axilliar) (Rechtschaffen and Kales 1968).

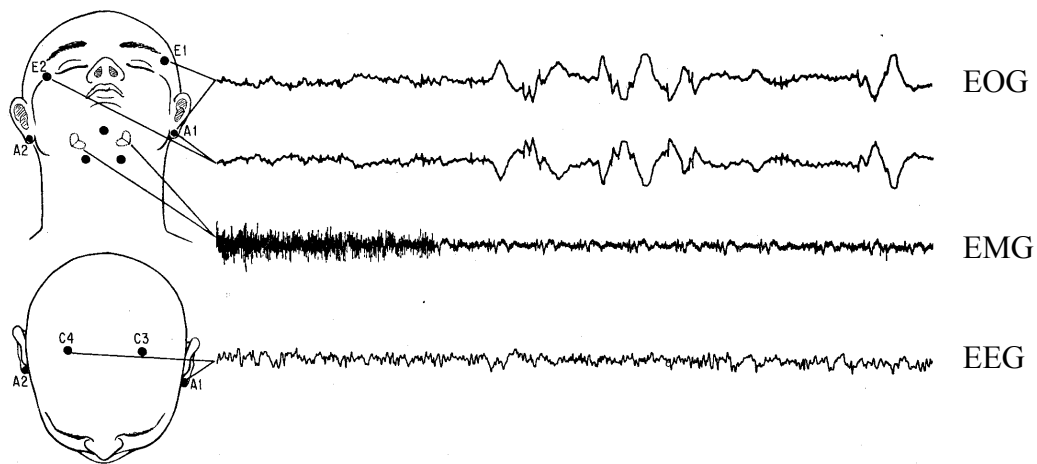


Abb.2. Die polysomnografische Schlafableitung (Rechtschaffen and Kales 1968) mit Elektrooculogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) und Elektroencephalogramm (EEG).

1.4 Methodik des Schlafentzugs

Der selektive Schlafentzug von REM- bzw. Tiefschlaf wurde anhand direkter Untersuchung des Schlaf-EEGs durchgeführt. Schlafenszeit mit „Licht aus“ war von 23 Uhr bis 7 Uhr.

Bei den REMD Nächten wurde geweckt, wenn die Zeichen in der Schlafableitung für REM-Schlaf vorhanden waren: desynchronisiertes EEG ohne K-Komplexe und Schlafspindeln für mindestens 30 Sekunden, zusammen mit niedrigem Muskeltonus. Das Vorkommen von Rapid Eye Movements (REMs) wurde als Voraussetzung eher in den Hintergrund gestellt, da sie nach Rechtschaffen und Kales eine retrograde Klassifikation voraussetzen (Endo et al. 1998).

Bei SWSD Nächten wurde geweckt, sobald während einer Epoche von 30 Sekunden ungefähr 20 % Delta-Wellen im EEG auftraten und der Schlaf tiefer wurde, auch wenn es vielleicht noch als Stadium 2 gescort, aber eigentlich kurz vor dem Stadium 3 war.

In anderen Studien wurde schon gezeigt, dass man durch diese Methode die Menge von REM- und SWS-Schlaf signifikant vermindern kann, meist den REM-Schlaf um 90 % und den Tiefschlaf um 80 % (Endo et al. 1998;Hornung et al. 2006;Karni et al. 1994). Weiterhin werden so die Schlafparameter wie Totale Schlafdauer, Schlaf-Latenz, Schlaf-Effektivität, Anzahl der Weckungen nicht signifikant verändert (Hornung et al. 2006).

Eine Weckung bestand aus dem Betreten des Schlafraums durch die Versuchsleiterin, dem Anschalten eines roten, gedämpften Lichts (damit der zirkardiane Rhythmus nicht gestört wird) und der Durchführung von einfachen Rechenaufgaben durch den Probanden, um eine zweiminütige Wachphase sicherzustellen. Es wurde eine zweiminütige Wachphase gewählt, da sich gezeigt hat, dass bei einer kürzeren Phase der Proband meist sofort wieder in die zu störende Schlafphase zurückkehrt, und bei einer längeren Wachphase die Gesamtschlafdauer zu sehr beeinflusst wird (Endo et al. 1998). Nachträglich wurde die Schlafableitung von zwei unabhängigen Schlafauswertern nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales gescort, um die Effektivität des Schlafphasenentzugs zu sichern.

1.4.1 Diskussion der Methodik des Schlafentzugs

Hauptunterschied zwischen dieser Studie und anderen ist die Methodik. Viele Forscher kritisieren die Methode des REMD zur Störung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung. Der Stressfaktor des REMD wird als zu groß gewertet. Dabei basieren diese Kritiken meistens auf Tierversuchen (Siegel 2001;Vertes 2004) und bei Tierversuchen wird die Methode des REMD als Stressverursacher angesehen, nicht der eigentliche REMD (Horne 2000). Die Mäuse müssen im Stehen auf einem kleinen Podest schlafen und fallen bei Beginn des REM-Schlafs durch die Muskelatonie ins Wasser. Aber auch neuere Methoden, die weniger radikal sind (z.B. Handling), verursachen mehr Stress als unser Testaufbau. Weiterhin werden als Kontrolle zwei verschiedene Entzugsnächte genutzt. Es gibt bisher auch nur Mutmaßungen und keine Beweise, dass der Entzug einer bestimmten Schlafphase mehr Stress verursacht als der Entzug einer anderen Phase (Born and Gais 2000;Cipolli 1995). Im Gegenteil haben Endo et al. (1998) sogar bewiesen, dass allgemeiner randomisierter Schlafentzug - Schlafentzug während verschiedener Schlafphasen - subjektiv stressvoller empfunden

wird als spezifischer REMD. Das Stresshormon Cortisol ist sogar nach REMD erniedrigt im Vergleich zu einer normalen Nacht (Born et al. 1988).

1.5 Tests

1.5.1 Verbal Paired Associates Task

Der „Verbal Paired Associates Task“ (Plihal and Born 1997) wird genutzt, um das deklarative Gedächtnis zu testen. Drei verschiedene Wortlisten wurden für diese Studie gebraucht, für jede Nacht eine neue. Die drei Listen haben die gleiche Länge, Emotionalität, Wichtigkeit und Konkretheit (Plihal and Born 1997). Jede Wortliste besteht aus 28 Wortpaaren mit zusätzlich jeweils zwei Dummy-Paaren am Anfang und am Ende, da man sich die zuerst und zuletzt gesehenen Wortpaare besser merkt als den Rest.

Beim Verbal Paired Associates Task wurden erst die Wortpaare (siehe Anhang) einzeln für 5 sec. am Computerbildschirm präsentiert. Direkt danach wurden die Wörter abgefragt, wobei das erste Wort eines Paares gegeben wurde und der Proband den anderen Begriff des Paares in den Computer eintippen sollte. Für das Eingeben des passenden Wortes gab es kein Zeitlimit. Direkt nach der Eingabe bekam der Proband vom Computer ein Feedback, ob er das richtige oder falsche Wort eingegeben hatte. Bei Fehlern oder Nichtwissens eines Wortpaares wurde direkt danach die richtige Kombination angezeigt. Während der Lernphase wurden die Wörter solange abgefragt, bis der Proband eine Erfolgsrate von 60% (17 Wörter) erreichte.

Bei der Wiedertestung des Verbal Paired Associates Task ca. 60 Stunden nach der Lernphase wurden alle Wortpaare einmal ohne Wiederholung der Präsentation abgefragt. Das Computerprogramm gab am Ende die Gesamtzahl der richtig gewussten Wortpaare an.

Das für den Test verwendete Programm entstand als Eigenentwicklung im Auftrag des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München durch Mitarbeiter des Instituts.

1.5.2 Finger Tapping Task

Der „Finger Tapping Task“ (Fischer et al. 2002; Walker et al. 2002) – teilweise leicht variiert und alternativ auch unter der Bezeichnung Finger-to-Thumb Opposition Task - wird genutzt, um einen Teil des nicht-deklarativen Gedächtnisses zu testen. Genaugenommen wird das motorische, prozedurale Gedächtnis geprüft. Bei diesen Test muss der Proband eine fünfstellige Zahlenkombination in einen Computer eintippen, wobei für jede Studiennacht wurde eine andere Zahlenkombination genutzt wurde. Als Tastatur wurde eine handelsübliche Computertastatur verwendet, von der die irrelevanten Tasten (alle außer 1-4, Enter und Escape) zur Vermeidung von Ablenkungen entfernt wurden.



Abb.3: Der Finger Tapping Task (modifiziert nach (Walker et al. 2003))

Bei der Lernphase am Abend der Studiennacht muss der Proband 12 Durchläufe bewältigen. Ein Durchlauf besteht aus jeweils 30 Sekunden Tippzeit, wobei der Proband so präzise, schnell und häufig wie möglich die Zahlenkombination mit seiner nicht dominanten Hand tippen soll, und 20 Sekunden Pause, die sich als Möglichkeit zur Entspannung der Finger und der Konzentration bot. Um eine Beeinflussung durch das Kurzzeitgedächtnis zu vermeiden, war die zu tippende Zahlensequenz während der gesamten Testphase in weißer Schrift vor schwarzen Hintergrund auf dem Bildschirm

sichtbar. Bei jeder getippten Zahl erschien an entsprechender Stelle unterhalb der angezeigten Sequenz ein Punkt um jederzeit zu dokumentieren, an welcher Stelle innerhalb der Sequenz sich der Proband jeweils befindet und bei Tippfehlern eine schnelle Fortsetzung bzw. Wiedereinstieg zu ermöglichen. Nach dem Aufbau der Punkte durch das Tippen einer Sequenz wurden die Punkte in jeder zweiten getippten Sequenz zum gleichen Zweck wieder sukzessive abgebaut. Das Programm erkannte aber die zu tippende Sequenz auch, wenn diese nicht mit den Punkten auf dem Bildschirm übereinstimmte. Ein Ton verdeutlichte jeweils den Beginn und das Ende eines Durchgangs, ein Countdown von mehreren Tönen anderer Tonhöhe und 5 Sekunden Dauer kündigt jeweils das Ende einer Pause an.

Bei der Wiedertestung muss der Proband nur vier Durchläufe absolvieren.

Die Gesamtzahl, der in jedem Durchgang vollständig getippten Sequenzen, und die Anzahl, der jeweils vollständig korrekt getippten Sequenzen, wurde automatisch durch den Computer ausgewertet.

Das für den Test verwendete Programm *FTT 1.2* entstand als Eigenentwicklung im Auftrag des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München durch Mitarbeiter des Instituts. Es bestehen bereits umfangreiche Erfahrungen mit dieser Methode (Dresler *et al.* 2009b; Dresler *et al.* 2007; Dresler *et al.* 2009a).

1.5.3 D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest

Der Aufmerksamkeitsbelastungstest D2 (Brickenkamp 2002) erfasst die Fähigkeit, definierte Zeichen (d mit zwei Strichen) unter Ablenkern so rasch wie möglich zu entdecken. Die Zeichen sind zeilenweise angeordnet; die „kritischen“ Zeichen werden mit einem Bleistiftstrich gekennzeichnet. Messgrößen sind die Zahl der bearbeiteten Zeilen und die Anzahl der Fehler. Die reine Testdauer beträgt 5 Minuten. Zu diesem Test liegen detaillierte Nomen vor (Brickenkamp 2002).

1.5.4 Stanford Sleepiness Scale

Der Stanford Sleepiness Scale (Hoddes *et al.* 1973) ist ein standardisierter Fragebogen, um die Wachheit bzw. Schläfrigkeit einer Person festzustellen. Dabei muss der Proband

die zu seinem aktuellen Zustand passende Aussage ankreuzen (Hoddes et al. 1973).

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

1.5.5 Stressskala

Am Morgen nach jeder Versuchsnacht bewertete der Proband die Nacht auf einer Stressskala von 1 bis 10, mit 1 als kein Stress und 10 als Maximaler Stress.

1.6 Datenauswertung

1.6.1 Konventionelle Schlafparameter-Analyse

Die polysomnografische Ableitung erfolgte über 8 Stunden zwischen 23:00 Uhr („Licht aus“) und 7:00 Uhr („Licht an“) am nächsten Morgen.

- Schlafmaßzahlen:

Intermittierende Wachzeit (min): im Wachzustand verbrachte Zeit zwischen Einschlafen (erste Epoche von Stadium 2,3,4 oder REM) und endgültigem Erwachen.

Schlafeffizienz (SEI) (%): Quotient aus Gesamter Schlafzeit und Gesamtzeit der Aufzeichnung

- Schlafarchitektur

Absoluter (in Minuten) und prozentualer Anteil der Schlafstadien (Stadium Wach, 1, 2, 3, 4, Tiefschlaf (= Stadium 3 + 4)) und REM-Schlaf bezogen auf die während des Untersuchungszeitraums im Bett verbrachte Zeit (engl.: time in bed, TIB).

1.6.2 Visuelle Auswertung der EEG-Daten

Die Auswertung der digitalen EEG-Aufzeichnungen erfolgte visuell am Bildschirm durch erfahrene, unabhängige Bewerter, die das Studienprotokoll nicht kannten, indem jede Epoche à 30 Sekunden nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) beurteilt wurde. Die EEG-Kriterien für die Auswertung von Schlafstadien beruhen auf Ableitungen von C4/A1 oder C3/A2. Die Schlafparameter wurden für die Zeit im Bett (TIB; entspricht der Gesamtnacht, 480 min), die Nachthälften (jeweils 240 Min) und die Nachtdrittel (jeweils 160 min) ermittelt. Alle Werte sind in Minuten Angaben.

1.6.3 Quantitative EEG-Auswertung

Die konventionelle und qualitative Methode der Schlafauswertung nach Rechtschaffen und Kales hat den Nachteil, dass quantitative Veränderungen (z.B. der Anteil der langsamen Wellen aus dem Delta-Frequenzbereich der EEG-Aktivität) durch die Schlafstadien-Klassifikation (Stadium 1-4) in semi-quantitativen Unterschieden ausgedrückt werden. Es entsteht durch ein willkürlich festgesetztes quantitatives Kriterium eine Einteilung, die, bezüglich des tatsächlichen Anteils der Delta-EEG-Aktivität, ausgedrückt durch die Menge an niederfrequenten Delta-Wellen, durch einen Informationsverlust behaftet ist (American Sleep Disorders Association 1992; Weikel 2005). Um dieses Problem zu umgehen, wurde der Datensatz zusätzlich mittels einer quantitativen EEG-Analyse, der Spektralanalyse, ausgewertet. Diese Methode unterteilt durch eine Fourier-Transformation den unregelmäßigen Kurvenverlauf des EEGs in einzelne Frequenz-Anteile. Aus dem Spektrum der EEG-Frequenzen sind dann die quantitativen Anteile, z.B. Delta-Wellen, der Gehirnaktivitäten an der gesamten EEG-Aktivität ersichtlich.

Die spektralanalytische Auswertung mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) wurde auf die Ableitungen C3/A2 und C4/A1 angewendet. Die EEG-Aktivität wurde in Rechteckfenstern von 2-sec-Minieepochen, die einen Abstand von 1,0 Sekunden hatten, analysiert. Dadurch ist jeder Datensatz doppelt, was die Fehlanalyse, die am Rande der Minieepochen entsteht, statistisch ausgleicht, da sie als einzige nicht doppelt vorkommt. Frequenzen unter 0,53 Hz und über 30 Hz wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da es sich bei diesen um Artefakte handelt. Dann wurde die so ermittelte spektrale Power in bestimmte Frequenzbänder gemittelt: Delta (0,5 - 4 Hz), Theta (4,5 - 8 Hz), Alpha (8,5 - 12 Hz), Sigma (12,5 - 16 Hz), Beta (16,5 - 20 Hz). Zur Berechnung wurden die Mittelwerte der einzelnen Frequenzbänder herangezogen und eine Analyse der gesamten Nacht, der Nachthälften und Nachtdrittel durchgeführt.

Die Schlafspindelermittlung basierte auf einem neu entwickelten automatischen Algorithmus (Anderer et al. 2005;Anderer et al. 2006). Zuerst wurde das EEG Signal durch einen Butterworth Band-pass Filter in den Frequenzbereich 10-18 Hz gefiltert. Als zweites wurden die Schlafspindeln automatisch durch folgende Kriterien erkannt: minimalen Amplitude von 12 μ V; Spindeldauer 0,3-2,0 Sekunden; und Frequenzbreite von 11-16 Hz. Dieser Algorithmus erzeugt die Schlafspindelqualitäten Anzahl, durchschnittliche Dauer, durchschnittliche Amplitude und durchschnittliche Frequenz jeweils für eine 30 sec Epoche und jeweils für mögliche, wahrscheinliche und sichere Spindeln (Anderer et al. 2005;Anderer et al. 2006). Die möglichen, wahrscheinlichen und sicheren Spindeln unterscheiden sich in der Diskriminanz ($d > 0$: mögliche Spindelepoche; $d > 0,8$: wahrscheinliche Spindelepoche (Grenzwert mit maximalem Youden-Index – dieser Index weist der Sensitivität und Spezifität gleiches Gewicht zu); $d > 1,7$: sichere Spindelepoche (Grenzwert für eine Spezifität von 0,97). Wie in anderen Studien üblich, wurden nur die wahrscheinlichen nicht die sicheren oder möglichen Spindeln berücksichtigt (Schabus et al. 2004;Schabus et al. 2006;Schabus et al. 2008). Analysiert werden vier Parameter und jeweils für ganze Nacht (G), Nachthälften (1H; 2H) und Nachtdrittel (1D; 2D, 3D): Absolute Spindelanzahl (aA), Spindeldichte (durchschnittliche Spindelanzahl pro Epoche; A), Spindelaktivität (durchschnittliche Spindeldauer×durchschnittliche Spindelamplitude; SpA) und absolute Spindelaktivität (Absolute Spindelanzahl×Spindelaktivität; aSpA).

1.6.4 Finger Tapping Task

Das im Rahmen des Finger Tapping Tasks verwendete Programm *FTT 1.2* berechnet für jeden Durchgang automatisch die Anzahl der insgesamt und der korrekt getippten Sequenzen. Aus diesen Daten werden für jeden Probanden die aufgelisteten Werte extrahiert.

D1k	Anzahl der im ersten Trainingsdurchgang korrekt getippten Sequenzen
Dendk	Mittelwert der in den letzten drei Trainingsdurchgängen (Dk10-12) korrekt getippten Sequenzen
Drtk	Mittelwert der in den ersten drei Testdurchgängen (Dk13-15) korrekt getippten Sequenzen
mconsa	Absoluter Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen: $Drtk - Dendk$
mcons	Relativer Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen: $Drtk - Dendk / Dendk$

1.6.5 Verbal Paired Associates Task

Da alle Probanden den gleichen Startwert (60% = 17 Wortpaare) haben, wird die Anzahl der bei der Wiedertestung richtig gewussten Wortpaare (dcons) als Wert für die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung genommen.

1.6.6 D2-Test

Als Konzentrationsmaßzahl wird üblicherweise der Wert KL aus dem D2-Test benutzt.

D2 (KL)	Anzahl der richtig markierten definierten Zeichen minus der Anzahl der falsch markierten Ablenker.
---------	--

1.6.7 Statistische Auswertung

1.6.7.1 Statistische Auswertung von Schlafdaten (konventionell und quantitativ)

Bei dem angewendeten Modell handelt es sich um ein Allgemeines Lineares Modell mit Messwiederholungen, da die verschiedenen Gruppen immer aus den selben Probanden bestand. Zuerst wird ein multivariater F-Test (MANOVA) gerechnet, der untersucht, ob sich die Messwiederholungen (hier Behandlungen: Placebo, REM-Entzug, SWS-Entzug) bezüglich der gewünschten Variablen unterscheiden (hier: Strukturparameter: Stadium 2-4, REM, Wach und SEI und Spektralparameter: Delta-Beta). Nur wenn der multivariate F-Test signifikant ist, bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungen und dann wird weiter mit univariaten F-Tests geprüft auf welche Variablen dieser Unterschied zurückzuführen ist. Bei den univariaten F-Tests wird für jede der Variablen ein Test durchgeführt. Deswegen muss das Signifikanzniveau Bonferroni-adjustiert werden (z.B.: für Strukturparameter: $0,05/6=0,008$).

Für die Variablen, bei denen im univariaten F-Test signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen nachgewiesen wurden, muss abschließend mit verbundenen t-Tests für jede dieser Variablen geprüft werden, zwischen welchen Behandlungen der Unterschied besteht. Dafür müssen hier jeweils drei Tests mit Bonferroni-adjustiertem Signifikanzniveau $0,05/3=0,017$ gerechnet werden:

- Placebo – REM-Entzug
- Placebo – SWS-Entzug
- REM-Entzug – SWS-Entzug

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

1.6.7.2 Statistische Auswertung von Testergebnissen

Bei der statistischen Auswertung der Testergebnisse handelt es sich auch um ein Allgemeines Lineares Modell mit Messwiederholungen. Darum wird für die Varianzanalyse die gleiche Methodik angewendet wie bei der Schlafanalyse.

Danach wird eine Korrelation nach Pearson zwischen den Testergebnissen von jeweils dem Verbal Paired Associates Task (dcons) und dem Finger Tapping Task (mconsr) zu den Schlafspindeln durchgeführt. Wenn eine Korrelation mit einem Schlafparameter über die gesamte Nacht gefunden wird, wird weiterhin untersucht, ob der Parameter noch stärker während eines bestimmten Nachtabschnitts korreliert. Für die Bonferroni-Adjustierung muss man nur $0,05/2=0,025$ rechnen, da die Schlafspindelwerte alle verbunden sind, weiterhin ist jeder Schlafanteil (z.B. S2 zweites Drittel) von der gesamten Schlafdauer (z.B. S2 ganze Nacht) abhängig.

2 Experiment 2

Wirkung von Nachmittagsschlaf auf die Gedächtniskonsolidierung

2.1 Versuchspersonen

Es nahmen jeweils 20 gesunde Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 30 an diesen Versuch teil. Bevor die Probanden in die Studie aufgenommen wurden, erfolgte eine gründliche körperliche und psychiatrische Untersuchung und ein Schlafstörungs-Screening an Hand des Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al. 1989). Zudem wurden Untersuchungen durchgeführt, die Urin-Screening auf Drogen sowie Routineblutparameter umfassten. Ausgeschlossen wurden Probanden mit akuten oder chronischen somatischen und psychiatrischen Erkrankungen in der Eigenanamnese. Weitere Ausschlusskriterien waren regelmäßiger Nachmittagsschlaf, Schichtarbeit, ein transmeridianer Flug innerhalb der letzten drei Monate sowie der Hinweis auf eine Suchterkrankung oder eine medikamentöse Behandlung während der letzten drei Monate. Außerdem wurden Personen ausgeschlossen, die professionell Klavier spielen (mehr als 5 Jahre intensives Training) oder professionell Schreibmaschine tippen konnten.

Vor Studienbeginn wurden alle Probanden über Ziel und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr informiertes schriftliches Einverständnis, das auch die Zustimmung zu einer umfangreichen labortechnischen Diagnostik beinhaltete.

Probanden:

ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Gruppe	ID	Geschlecht	Alter	Händigkeit	Gruppe
1	männlich	22	rechts	NAP	21	weiblich	23	rechts	WACH
2	weiblich	20	rechts	NAP	22	männlich	26	rechts	WACH
3	männlich	25	rechts	NAP	23	männlich	22	rechts	WACH
4	männlich	20	rechts	NAP	24	männlich	26	rechts	WACH
5	männlich	23	rechts	NAP	25	männlich	20	rechts	WACH
6	männlich	23	rechts	NAP	26	weiblich	21	rechts	WACH
7	weiblich	18	rechts	NAP	27	weiblich	29	rechts	WACH
8	männlich	25	rechts	NAP	28	männlich	21	rechts	WACH
9	männlich	21	rechts	NAP	29	männlich	24	rechts	WACH
10	weiblich	21	rechts	NAP	30	weiblich	23	rechts	WACH
11	weiblich	27	rechts	NAP	31	männlich	22	rechts	WACH
12	weiblich	24	rechts	NAP	32	weiblich	25	rechts	WACH
13	männlich	27	rechts	NAP	33	männlich	24	rechts	WACH
14	weiblich	24	rechts	NAP	34	männlich	21	rechts	WACH
15	männlich	27	rechts	NAP	35	weiblich	21	rechts	WACH
16	weiblich	24	links	NAP	36	männlich	25	rechts	WACH
17	weiblich	20	rechts	NAP	37	weiblich	22	rechts	WACH
18	weiblich	30	rechts	NAP	38	weiblich	21	rechts	WACH
19	weiblich	22	links	NAP	39	weiblich	20	rechts	WACH
20	männlich	20	rechts	NAP	40	weiblich	24	rechts	WACH

Tab.23. Persönliche Daten und Gruppenzugehörigkeit der Probanden mit Händigkeit von eigener Angabe.

2.2 Studiendesign

Die Probanden wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt.

Studiengruppe A:

Studientag 1: Nachmittagsschlaf mit einem Motor-Sequence Task und einem Verbal Paired Associates Task.

Studientag 2: Nachmittagsschlaf ohne Tasks

Studiengruppe B:

Studientag 1: Nachmittag ohne Schlaf mit einem Motor-Sequence Task und einem Verbal Paired Associates Task.

2.2.1 Versuchsablauf

Die Probanden der Gruppe A durchliefen zwei Studientage, während die Probanden der Gruppe B nur einen Studientag absolvierten.

Am Studientag führten die Probanden zuerst gegen 13 Uhr den D2 Aufmerksamkeitsbelastungstest durch und füllten die Stanford Sleepiness Scale aus, danach absolvierten die Probanden den Finger Tapping Task und den Verbal Paired Associates Task.

Es folgten für die Gruppe A das Anlegen der Elektroden und der Nachmittagsschlaf gegen 14 Uhr, und für die Gruppe B das Anschauen eines Filmes.

Nach dem Nachmittagsschlaf bzw. dem Film füllten die Probanden um ca. 15:30 Uhr, bevor sie gingen, noch einmal den D2-Aufmerksamkeitsbelastungstest und die Stanford Sleepiness Scale aus und durchliefen die Wiedertestung der zwei Lernaufgaben. Eine Woche und vier Wochen später um jeweils 15 Uhr fanden erneute Wiedertestungen statt.

Mit mindestens einer Woche Pause wurden dann die Probanden der Gruppe A wiedereinbestellt, um einen Nachmittagsschlaf mit Polysomnographie aber ohne Lernaufgaben zu absolvieren, so dass eine Schlafaufzeichnung als Baseline ohne Lernaufgaben zur Verfügung stand.

2.2.2 Diskussion des Studiendesigns

Die Studie bestand aus zwei Gruppen, die einen mit, die anderen ohne Nachmittagsschlaf, um zu prüfen, ob ca. 45 min Schlaf für die Konsolidierung der Lernaufgaben ausreichen und ob bestimmte Schlafphasen dafür nötig sind. Die Probanden erfuhren erst am Studientag in welche Gruppe sie eingeteilt wurden und die Einteilung erfolgte zufällig. Die Probanden, die in die Gruppe A mit Nachmittagsschlaf eingeteilt wurden, wurden noch einmal einbestellt, um einen Nachmittagsschlaf ohne Lernaufgaben zu absolvieren. Dadurch kann man Schlafereignisse mit Lernleistungen korrelieren. Die erneuten Wiedertestungen fanden statt, da eine vor kurzen durchgeführte Studie von Martin Dresler (Dresler et al. 2008) gezeigt hat, dass sich der gedächtnisfördernde Effekt von Mittagsschlaf eine Woche nach dem Studientag noch verstärkter darstellt.

2.3 Schlaf-Ableitung – Polysomnografie

siehe Experiment C 1.3; S.

2.4 Tests

2.4.1 Verbal Paired Associates Task

Der „Verbal Paired Associates Task“ wird genutzt, um das deklarative Gedächtnis zu testen. Die Wortliste besteht aus 44 Wortpaaren mit jeweils zwei Dummy-Paaren am Anfang und am Ende, da man sich die zuerst und zuletzt gesehenen Wortpaare besser merkt als den Rest.

Beim Verbal Paired Associates Task wurden erst die Wörter einzeln für 5 sec. am Computerbildschirm präsentiert. Direkt danach wurden die Wörter einmal abgefragt, wobei das erste Wort eines Paares gegeben wurde und der Proband den anderen Begriff des Paares aufschreiben sollte.

Für das Aufschreiben des passenden Wortes gab es kein Zeitlimit. Direkt nach der Eingabe bekam der Proband vom Computer ein Feedback, ob er das richtige oder falsche Wort eingegeben hatte. Bei Fehlern oder Nichtwissens eines Wortpaares wurde direkt danach die richtige Kombination angezeigt. Bei der Lernphase wurden die Wörter einmal abgefragt.

Bei den Wiedertestung des Verbal Paired Associates Task wurden alle Wortpaare einmal abgefragt und der Proband bekam wieder das Feedback, ob die Wortpaare richtig eingegeben wurden.

Der Test wurde im Vergleich zum Experiment 1 abgeändert. Damals wurde bei der Lernphase bis zur 60% Marke abgefragt, während beim Experiment 2 alle Wortpaare nur einmal abgefragt wurden. Dies wurde geändert, da bei der ersten Version die Probanden alle Wortpaare unterschiedlich oft sahen. So konnte durch zum Beispiel der Proband durch einen Tippfehler mehr Übung erhalten. Bei der Version zwei war zwar im Vergleich zur Version eins eine größere Variabilität im Anfangsniveau, aber dafür aber keine Übungsunterschiede. Die Version zwei ist vom Konzept ähnlich wie der Finger Tapping Task.

Das Computerprogramm gab am Ende die Gesamtzahl der richtig gewussten Wortpaare an. Das für den Test verwendete Programm entstand als Eigenentwicklung im Auftrag des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München.

2.4.2 Finger Tapping Task

siehe Experiment 1, C 1.5.2; S.

2.4.3 D2 Aufmerksamkeitstest

siehe Experiment 1, C 1.5.3; S.

2.4.4 Stanford Sleepiness Scale

siehe Experiment 1, C 1.5.4; S.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Konventionelle Schlafparameter Analyse

siehe Experiment 1, C 1.6.1; S.

2.5.2 Visuelle Auswertung des EEG

siehe Experiment 1, C 1.6.2; S.

2.5.3 Quantitative EEG Auswertung

siehe Experiment 1, C 1.6.3; S.

2.5.4 Finger Tapping Task

Das im Rahmen des Finger Tapping Tasks verwendete Programm *FTT 1.2* berechnet für jeden Durchgang automatisch die Anzahl der insgesamt und der korrekt getippten Sequenzen. Aus diesen Daten werden für jeden Probanden die aufgelisteten Werte extrahiert.

Dk1	Anzahl der im ersten Trainingsdurchgang korrekt getippten Sequenzen
Dklp	Mittelwert der in den letzten drei Lerndurchgängen (Dk10-12) korrekt getippten Sequenzen
Dkrt1	Mittelwert der in den vier Durchgängen (Dk13-16) korrekt getippten Sequenzen der erste Wiedertestung
Dkrt2	Mittelwert der in den vier Durchgängen (Dk17-20) korrekt getippten Sequenzen der zweiten Wiedertestung
Dkrt3	Mittelwert der in den vier Durchgängen (Dk21-24) korrekt getippten Sequenzen der dritten Wiedertestung
Mcons1a	Absoluter Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen über den Nachmittag: $Dklp - Dkrt1$
Mcons1	Relativer Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen über den Nachmittag: $Dkrt1 / Dklp$
Mcons2a	Absoluter Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen über eine Woche: $Dkrt2 - Dklp$
Mcons2	Relativer Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen über eine Woche: $Dkrt2 / Dklp$
Mcons3a	Absoluter Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen über vier Wochen: $Dkrt3 - Dklp$
Mcons3	Relativer Konsolidierungseffekt der korrekten Sequenzen über vier Wochen: $Dkrt3 / Dklp$

2.5.5 Verbal Paired Associates Task

Bei jedem Durchgang wurden die Anzahl der korrekt eingetippten Wortpaare notiert. Aus diesen Daten wurden für jeden Probanden die aufgelisteten Werte extrahiert.

Wplp	Anzahl der korrekt gewussten Wortpaare in der Lernphase
Wprt1	Anzahl der korrekt gewussten Wortpaare in der ersten Wiedertestung
Wprt2	Anzahl der korrekt gewussten Wortpaare in der zweiten Wiedertestung
Wprt3	Anzahl der korrekt gewussten Wortpaare in der dritten Wiedertestung
Dcons1a	Absoluter Konsolidierungseffekt der korrekten Wortpaare über den Nachmittag: $Wplp - Wprt1$
Dcons1	Relativer Konsolidierungseffekt der korrekten Wortpaare über den Nachmittag: $Wprt1 / Wplp$
Dcons2a	Absoluter Konsolidierungseffekt der korrekten Wortpaare über eine Woche: $Wprt2 - Wplp$
Dcons2	Relativer Konsolidierungseffekt der korrekten Wortpaare über eine Woche: $Wprt2 / Wplp$
Dcons3a	Absoluter Konsolidierungseffekt der korrekten Wortpaare über vier Woche: $Wprt3 - Wplp$
Dcons3	Relativer Konsolidierungseffekt der korrekten Wortpaare über vier Woche: $Wprt3 / Wplp$

2.5.6 D2 Aufmerksamkeitsbelastung Test

siehe Experiment 1, C 1.6.6; S.

2.5.7 Statistische Auswertung

2.5.7.1 Statistische Auswertung von Schlafdaten (konventionell und quantitativ)

Bei dem Modell handelt es sich um ein Allgemeines Lineares Modell mit Messwiederholungen, da die Probanden der Nap-Gruppe zweimal nachmittags geschlafen haben: einmal mit vorherigen Lernen, einmal ohne. Zuerst wird ein multivariater F-Test (MANOVA) gerechnet, der untersucht, ob sich die Messwiederholungen (hier Behandlungen: Nap 1 und Nap 2) oder zwischen den Werten der beiden Geschlechter bezüglich der Variablen unterscheiden (hier: Strukturparameter: S1-4, REM, TST; Spektralparameter: Delta-Beta und Spindelparameter). Nur wenn der multivariate F-Test signifikant ist, bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungen und dann wird weiter mit univariaten F-Tests geprüft auf welche Variablen dieser Unterschied zurückzuführen ist. Bei den univariaten F-Tests wird für jede der Variablen ein Test durchgeführt. Deswegen muss das Signifikanzniveau Bonferroni-adjustiert werden (zB.: für Strukturparameter: $0,05/6=0,008$).

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

2.6.7.2 Statistische Auswertung von Testergebnissen

Auch für die Konzentrations- und Schläfrigkeitsdaten und die absoluten deklarativen und motorischen Testergebnisse am Ende des Trainings wurden anhand jeweils einer MANOVA ausgewertet. Analysierte Faktoren waren Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit.

Für die Analyse der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung wurden einseitige T-Tests herangezogen. Weiterhin wurden Pearson-Korrelationen zwischen der motorischen Konsolidierung über den Nachmittag (Mcons1r) und den

Spindelparametern und der deklarativen Konsolidierung über den Nachmittag (Dcons1r) und den Spindelparametern durchgeführt.

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

D Ergebnisse

1 Experiment 1

1.1 Schlafauswertung

In den nachfolgenden Tabellen sind die Schlafparameter und die Spektralauswertung getrennt für die Untersuchungsbedingungen der REMD-, SWSD- und Placebonacht dargestellt. Die MANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen in den Schlafstadien ($F_{12,34}=17,18$; $p<0,001$). Der darauf folgende univariate F-Test zeigte einen signifikanten Unterschied für die Mengen an REM-Schlaf ($F_2=63,411$; $p<0,001$). Durch die gepaarten T-Tests wurde gezeigt, dass bei der REMD-Bedingung die REM-Schlaf-Menge von 81 min in der Placebonacht und 63 min in der SWSD-Bedingung auf 12 min in der REMD-Nacht signifikant (Placebo/REMD: $p<0,001$; REMD/SWSD: $p<0,001$) gesenkt wurde. Das heißt, der REM-Schlaf wurde um 85% vermindert, was hauptsächlich in der zweiten Hälfte der Nacht geschah. Der univariate F-Test wies auch einen signifikanten Unterschied für die Menge an SWS nach ($F_2=39,014$; $p<0,001$). Durch die gepaarten T-Tests wurde daraufhin gezeigt, dass die SWS-Menge von 105 min in der Placebonacht und 91 min in der REMD-Bedingung auf 26 min in der SWSD-Nacht signifikant (Placebo/SWSD: $p<0,001$; REMD/SWSD: $p<0,001$) gesenkt wurde. Das bedeutet, dass der SWS um 75% vermindert wurde. Dieser Unterschied ist hauptsächlich in der ersten Hälfte der Nacht sichtbar. Der univariate F-Test zeigte auch signifikante Unterschiede für das Stadium Wach und den SEI (Stadium Wach: $F_2=16,606$; $p<0,001$; SEI: $F_2=15,781$; $p<0,001$). Durch die gepaarten T-Tests wurde gezeigt, dass das Stadium Wach und der SEI sich zwischen den beiden Entzugsbedingungen nicht signifikant ($p>0,59$ bzw. $p>0,68$) unterschieden, während sie sich signifikant ($p<0,003$ bzw. $p<0,002$) von der Placebo-Nacht unterschieden. Der Unterschied zwischen Placebo- und REMD Nacht war in der zweiten Hälfte der Nacht am stärksten, während bei der SWSD die erste Hälfte der Nacht sich am meisten bei diesen Parametern von der Placebo-Bedingung unterschied. Durch die MANOVA für die Spektralparameter wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen nachgewiesen ($F_{14,32}=2,62$; $p=0,012$). Der darauffolgende univariate F-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen für die Delta-Power ($F_2=14,427$; $p<0,001$). Die gepaarten T-Tests zeigten, dass die Delta-Power in der SWSD-Nacht im Vergleich zu den anderen beiden Bedingungen um

ungefähr die Hälfte signifikant (Placebo/SWSD: $p=0,002$; REMD/SWSD: $p=0,001$) vermindert wurde. Dies macht sich aber nur in dem ersten Drittel der Nacht bemerkbar. Die MANOVA für die Spindel-Parameter zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen ($F_{8,60}=0,502$; $p=0,85$).

Schlaf-EEG- Parameter

Abkürzungen in den folgenden Tabellen (Tab.3-14): REM-Schlaf-Entzugsbedingung (REMD), Tiefschlafentzugsbedingung (SWSD), Stadium 1 (S1), Stadium 2 (S2), Stadium 3 (S3), Stadium 4 (S4), Tiefschlaf (SWS), REM-Schlaf (REM), Schlaf-Effizienz-Index (SEI), Mittelwert (M), Standardabweichung (Stabw), nicht signifikant (ns). Alle Schlafstadien (S1-4, REM, SWS, Wach) sind in min angegeben, alle Spektralparameter (Delta, Theta, Alpha, Sigma, Beta) in μV^2 .

Ganze Nacht

Strukturparameter

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	Stabw	M	Stabw	M	Stabw	- SWSD	- REMD	- REMD
S1	26,1	9,4	48,4	16,1	42,6	14,8			
S2	190,5	44,3	191,5	25,4	204,5	23,6	ns	ns	ns
S3	34,9	11,3	28,0	10,3	23,5	9,0	$p=0,013$	ns	ns
S4	70,3	31,7	62,8	24,2	3,0	5,2	$p<0,001$	ns	$p<0,001$
SWS	105,2	21,5	90,7	17,3	26,5	7,1			
REM	81,6	24,7	12,1	7,0	63,5	17,9	ns	$p<0,001$	$p<0,001$
Wach	64,1	52,8	126,0	22,2	132,4	31,8	$p<0,001$	$p=0,002$	ns
SEI	0,9	0,1	0,8	0,0	0,8	0,1	$p<0,001$	$p=0,001$	ns

Spektralanalyse

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	StAbw	M	StAbw	M	StAbw	- SWSD	- REMD	- REMD
Delta	504,1	237,0	508,9	239,6	256,1	61,4	$p=0,002$	ns	$p=0,001$
Theta	61,5	22,6	63,3	19,7	54,5	15,4	ns	ns	ns
Alpha	25,7	9,7	25,9	9,2	24,8	7,4	ns	ns	ns
Sigma	16,8	6,1	17,7	6,5	18,9	6,3	ns	ns	ns
Beta	3,0	1,1	3,4	1,1	3,6	1,0	ns	ns	ns

Erste Nachthälfte

Strukturparameter

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	Stabw	M	Stabw	M	Stabw	– SWSD	– REMD	– REMD
S1	9,5	5,4	15,3	5,0	26,0	10,1			
S2	83,0	20,4	90,3	14,9	93,2	15,0	ns	ns	ns
S3	21,2	7,5	20,7	8,5	11,8	4,8	p=0,003	ns	p=0,002
S4	58,3	21,1	51,0	20,8	1,2	1,9	p<0,001	ns	p<0,001
SWS	79,5	14,3	71,8	14,6	12,9	3,3			
REM	30,7	11,7	2,8	3,7	14,0	13,1	p=0,006	p<0,001	p=0,014
Wach	36,4	31,2	59,1	19,3	94,3	25,3	p<0,001	ns	p=0,001
SEI	0,9	0,1	0,8	0,1	0,7	0,1	p<0,001	ns	p<0,001

Spektralanalyse

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	StAbw	M	StAbw	M	StAbw	– SWSD	– REMD	– REMD
Delta	665,0	315,2	673,8	352,1	267,3	60,9	p=0,001	ns	p=0,001
Theta	69,9	24,5	72,6	25,1	57,9	15,7	ns	ns	p=0,016
Alpha	27,7	11,5	28,3	11,0	26,9	8,4	ns	ns	ns
Sigma	16,2	5,9	17,1	5,8	20,1	6,7	p=0,011	ns	p=0,003
Beta	3,2	1,4	3,3	0,9	4,1	1,3	ns	ns	ns

Zweite Nachthälfte

Strukturparameter

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	Stabw	M	Stabw	M	Stabw	– SWSD	– REMD	– REMD
S1	16,5	7,3	33,2	12,3	16,6	7,1			
S2	107,9	30,3	101,5	22,4	111,7	17,4	ns	ns	ns
S3	13,8	7,1	7,3	5,9	12,0	5,2	ns	ns	ns
S4	12,0	15,9	11,8	10,9	1,8	3,5	ns	ns	ns
SWS	25,8	11,5	19,0	8,4	13,8	4,4			
REM	51,0	17,1	9,4	4,8	49,5	18,1	ns	p<0,001	p<0,001
Wach	27,7	30,9	66,9	16,9	38,1	9,5	ns	p=0,001	p=0,001
SEI	0,9	0,1	0,7	0,1	0,8	0,0	ns	P=0,001	p<0,001

Spektralanalyse

	placebo		REMD		SWSD	
	M	StAbw	M	StAbw	M	StAbw
Delta	305,6	155,5	293,5	138,6	246,4	64,8
Theta	51,6	21,3	51,7	15,3	51,7	15,6
Alpha	23,4	7,8	22,8	7,5	23,2	6,9
Sigma	17,5	6,4	18,8	7,7	18,0	6,3
Beta	2,9	0,9	3,6	1,5	3,2	1,0

Es besteht kein signifikanter Unterschied in den Spektralwerten zwischen den Behandlungen in der zweiten Nachthälfte. MANOVA: Wilks' λ $F_{14, 32}=1,573$; $p=0,141$

Erstes Nachtdrittel

Strukturparameter

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	Stabw	M	Stabw	M	Stabw	– SWSD	– REMD	– REMD
S1	6,1	3,7	10,5	4,0	19,4	8,4			
S2	45,6	15,0	47,1	12,5	52,9	14,0	ns	ns	ns
S3	15,8	7,2	13,3	6,6	6,3	3,6	$p=0,003$	ns	$p=0,006$
S4	48,1	27,2	40,5	21,6	0,8	1,2	$p<0,001$	ns	$p<0,001$
SWS	63,9	17,2	53,8	14,1	7,1	2,4			
REM	10,4	9,4	0,9	0,7	3,6	5,7	$p=0,014$	$p=0,005$	ns
Wach	33,8	32,0	47,2	19,7	77,5	22,9	$p<0,001$	ns	$p=0,001$
SEI	0,9	0,2	0,8	0,1	0,6	0,1	$p<0,001$	ns	$p<0,001$

Spektralanalyse

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	StAbw	M	StAbw	M	StAbw	– SWSD	– REMD	– REMD
Delta	733,3	356,9	777,4	432,8	265,1	58,9	$p=0,001$	ns	$p=0,001$
Theta	74,6	24,6	80,0	28,2	60,0	16,2	ns	ns	$p=0,008$
Alpha	28,7	12,0	29,9	12,3	28,3	9,2	ns	ns	ns
Sigma	16,5	5,9	17,0	5,5	21,1	7,2	$p=0,006$	ns	$p=0,003$

Beta	3,4	1,8	3,4	1,0	4,4	1,6	ns	ns	ns
------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----

Zweites Nachtdrittel

Strukturparameter

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	Stabw	M	Stabw	M	Stabw	– SWSD	– REMD	– REMD
S1	9,7	6,0	13,8	8,0	12,3	5,3			
S2	75,6	15,5	86,2	15,0	82,0	7,6	ns	ns	ns
S3	13,2	6,8	10,6	5,9	9,9	3,5	ns	ns	ns
S4	14,3	14,9	15,8	12,0	0,8	1,5	p=0,008	ns	p=0,002
SWS	27,5	10,9	26,4	9,0	10,7	2,5			
REM	35,5	9,8	3,8	3,6	21,4	14,8	p=0,014	p<0,001	p=0,002
Wach	11,0	11,5	29,5	10,8	33,8	9,7	p<0,001	p=0,004	ns
SEI	0,9	0,1	0,8	0,1	0,8	0,1	p<0,001	p=0,004	ns

Spektralanalyse

	placebo		REMD		SWSD	
	M	StAbw	M	StAbw	M	StAbw
Delta	387,2	291,8	382,2	176,5	260,3	63,3
Theta	54,3	25,4	55,4	17,1	53,7	15,3
Alpha	24,5	9,2	25,1	9,1	24,4	7,2
Sigma	16,3	5,9	18,3	7,7	18,3	6,2
Beta	2,8	0,9	3,3	1,2	3,5	1,0

Es besteht kein signifikanter Unterschied in den Spektralwerten zwischen den Behandlungen im zweiten Nachtdrittel. MANOVA: Wilks' λ $F_{14, 32}=1,421$; $p=0,200$

Drittes Nachtdrittel

Strukturparameter

	placebo		REMD		SWSD		Placebo	Placebo	SWSD
	M	Stabw	M	Stabw	M	Stabw	– SWSD	– REMD	– REMD
S1	10,4	4,9	24,1	7,6	11,0	6,5			
S2	69,7	29,6	58,7	16,2	70,1	14,7	ns	ns	ns
S3	6,0	6,1	4,0	5,0	7,5	3,8	ns	ns	ns
S4	8,2	12,1	6,5	9,0	1,4	2,8	ns	ns	ns
SWS	14,2	9,1	10,5	7,0	8,9	3,3			
REM	36,0	14,8	7,5	4,1	38,8	15,0	ns	p<0,001	p<0,001

Wach	19,4	27,2	49,6	11,5	21,3	4,7	ns	p=0,002	p<0,001
SEI	0,9	0,2	0,7	0,1	0,9	0,0	ns	p=0,002	p<0,001

Spektralanalyse

	placebo		REMD		SWSD	
	M	StAbw	M	StAbw	M	StAbw
Delta	288,8	156,3	302,3	197,1	242,7	69,8
Theta	47,7	19,4	52,3	18,4	51,4	16,2
Alpha	22,2	7,6	21,8	7,1	22,8	7,2
Sigma	18,1	6,5	18,4	7,4	18,2	6,3
Beta	2,9	0,9	3,7	1,6	3,2	1,0

Es besteht für das dritte Drittel kein signifikanter Unterschied bei den Spektralwerten zwischen den Behandlungen. MANOVA: Wilks' λ $F_{14, 32}=1,838$; $p=0,076$

Die Verbundenheit zwischen den verschiedenen Spindelparametern wird mit der folgenden Korrelationstabelle (Tab Nr. 15) signifikant dargestellt. Daraus folgt, dass bei der späteren Korrelationsberechnung keine Bonferroni-Adjustierung für die verschiedenen Spindelparameter erfolgen muss.

Korrelationen

		AG	aAG	SpAG	aSpAG
Spindeldichte (AG)	Korrelation nach Pearson	1,000	,918**	,917**	,953**
	Signifikanz (2-seitig)		,000	,000	,000
absolute Spindelanzahl (aAG)	Korrelation nach Pearson	,918**	1,000	,889**	,978**
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,000	,000
Spindelaktivität (SpAG)	Korrelation nach Pearson	,917**	,889**	1,000	,936**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000		,000
absolute Spindelaktivität (aSpAG)	Korrelation nach Pearson	,953**	,978**	,936**	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant.
Tab.15. zeigt, dass alle Spindelparameter miteinander verbunden sind.

1.2 Testauswertung

Die MANOVA für die verschiedenen Testergebnisse zeigten für Stress, SSS (abends, morgens und an der Wiedertestung), und D2 (abends, morgens und an der Wiedertestung) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen ($F_{14, 54}=1,468$; $p=0,156$). Überraschenderweise zeigte auch die MANOVA für die Lernparameter für Dk1, Dendk, Drtk, mcons und dcons keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen ($F_{10, 58}=0,429$; $p=0,927$).

Die Tippleistung am Ende der Lernphase des Finger Tapping Task war für die Placebo Bedingung $17,53 \pm 4,18$ Sequenzen pro Durchgang (Seq/D), in der REMD Bedingung $17,67 \pm 2,96$ Seq/D und in der SWSD Bedingung $17,86 \pm 3,59$ Seq/D, während sie bei der Wiedertestung entsprechend $22,14 \pm 5,21$ Seq/D, $21,06 \pm 3,72$ Seq/D und $22,42 \pm 4,74$ Seq/D waren. Durch gepaarte T-Tests wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Tippleistung am Ende der Lernphase und der Tippleistung bei der Wiedertestung in allen drei Bedingungen gezeigt ($p_{\text{placebo}} < 0,001$; $p_{\text{REMD}} = 0,003$; $p_{\text{SWSD}} < 0,001$), was auf eine der schlaf-abhängigen Konsolidierung (mcons) hinweist.

Die schlaf-abhängige Konsolidierung war $0,29 \pm 0,22$ (Placebo), $0,20 \pm 0,20$ (REMD), und $0,26 \pm 0,12$ (SWSD).

Die durchschnittliche Anzahl korrekter Wortpaare bei der Wiedertestung waren $16,50 \pm 2,11$ nach der Placebo-Nacht, $15,17 \pm 2,69$ nach REMD und $16,00 \pm 1,54$ nach SWSD.

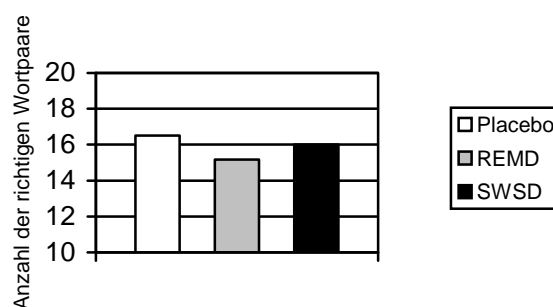


Abb.4 Anzahl der korrekten Wortpaare (M) bei der Wiedertestung 60 Stunden nach Placebo, REM-Schlaf-Entzug (REMD) und Tiefschlafentzug (SWSD)

	Placebo		REMD		SWSD	
	M	SD	M	SD	M	SD
Deklarative Konsolidierung	16,5	± 2,11	15,17	± 2,69	16	± 1,54
Tapping 1.Durchgang	10,83	± 5,04	10	± 4,18	10,17	± 5,86
Tapping 9-12. Durchgang	17,53	± 4,18	17,67	± 2,96	17,86	± 3,59
Tapping Wiedertestung	22,17	± 5,21	21,06	± 3,72	22,42	± 4,74
Absolute motorische Konsolidierung	4,639	± 3,62	3,389	± 3,31	4,555	± 2,28
motorische Konsolidierung	0,289	± 0,22	0,205	± 0,20	0,26	± 0,12
SSS abends	2,50	± 0,80	1,92	± 0,79	1,67	± 0,65
SSS morgens	3,00	± 1,13	3,08	± 1,00	3,33	± 0,89
SSS Wiedertestung	1,83	± 0,72	1,58	± 0,67	1,58	± 0,51
D2 abends	247	± 43,78	258	± 48,21	261	± 42,07
D2 morgens	246	± 39,00	249	± 48,41	248	± 45,87
D2 Wiedertestung	279	± 25,35	270	± 35,45	274	± 26,49
Stress	2,8	± 1,47	4,5	± 1,53	4,8	± 2,09
Weckungen	0	± 0	19,8	± 7,81	22,2	± 8,45

Tab.16. zeigt die verschiedenen Lern- und Aufmerksamkeitsparameter für die drei Bedingungen Ungestörter Schlaf, REM-Schlaf-Entzug (REMD) und Tiefschlafentzug (SWSD). Abkürzungen: Stanford Sleepiness Scale (SSS); D2 Konzentrationstest (D2, D2, D2); Mittelwert (M), Standardabweichung (SD).

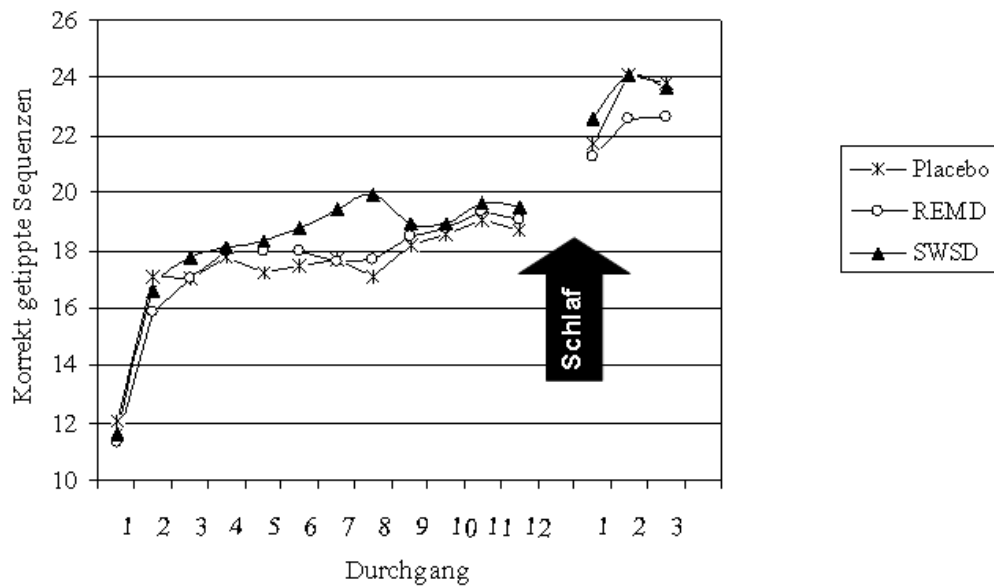


Abb. 5. Leistung beim Finger Tapping Task vor und nach Placebo, REM-Schlaf-Entzug (REMD) und Tiefschlafentzug (SWSD).

1.3 Korrelation

In der Placebo-Bedingung wurden signifikante Korrelationen zwischen den richtigen Wortpaaren bei der Wiedertestung und Spindeldichte (AG; $r=0,629$; $p=0,014$), absoluter Spindelzahl (aAG; $r=0,600$; $p=0,020$) und absoluter Spindelaktivität (aSpAG; $r=0,616$; $p=0,017$) jeweils im Stadium 2 der ganzen Nacht gefunden. Durch genauere Analysen der verschiedenen Abschnitte der Nacht könnten noch bessere Korrelation jeweils mit dem ersten Nachtdrittel (1D) gefunden werden: Spindeldichte ($r=0,726$; $p=0,004$), absolute Spindelzahl ($r=0,790$; $p=0,001$) und absoluter Spindelaktivität ($r=0,794$; $p=0,001$).

Placebo Bedingung

		AG	aAG	SpAG	aASpAG
Wortpaare	Korrelation nach Pearson	,629*	,600*	,522	,616*
	Signifikanz (1-seitig)	,014	,020	,041	,017
mcons	Korrelation nach Pearson	,069	-,004	-,075	-,060
	Signifikanz (1-seitig)	,416	,495	,409	,427

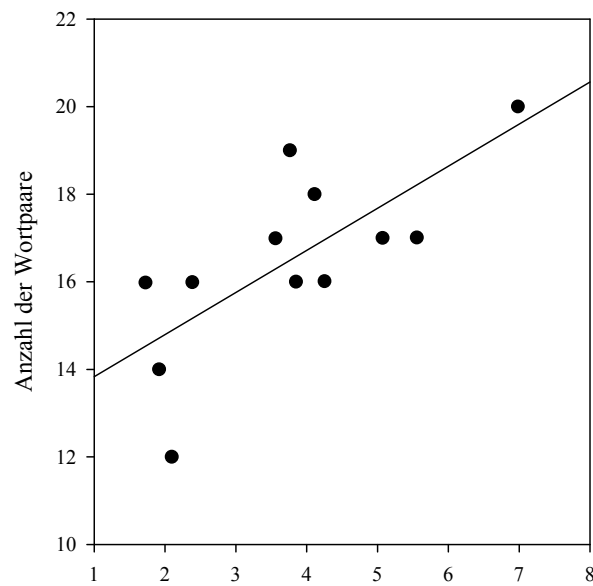
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,025 (Bonferroni adjustiert; 1-seitig) signifikant

Tab.17. Korrelationen zwischen Wortpaaren, motorischer Konsolidierung (mcons) und den Spindelwerten Spindeldichte (A), absoluter Spindelzahl (aA), Spindelaktivität (SpA) und absoluter Spindelaktivität (aSpA) jeweils in der ganzen Nacht (G) der Placebo Bedingung.

		AG	A1H	A2H	A1D	A2D	A3D
Wortpaare	Korrelation nach Pearson	,629*	,659**	,604*	,726**	,576*	,644*
	Signifikanz (1-seitig)	,014	,010	,019	,004	,025	,012

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.



Spindeldichte in dem ersten Drittel der Placebonacht

Tab.18. Korrelationen zwischen den Wortpaaren und der Spindeldichte (A) jeweils in der ganzen Nacht (G), ersten Nachthälfte (1H), zweiten Nachthälfte (2H), erstes Nachtdrittel (1D), zweites Nachtdrittel (2D) und drittes Nachtdrittel (3D).

Abb.6 Korrelationen zwischen den Wortpaaren und der Spindeldichte in dem ersten Drittel der Placebonacht.

		aAG	aA1H	aA2H	aA1D	aA2D	aA3D
Wortpaare	Korrelation nach Pearson	,600*	,746**	,415	,790**	,514*	,366
	Signifikanz (1-seitig)	,020	,003	,090	,001	,044	,121

Tab.19. *. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Korrelationen zwischen den Wortpaaren und der absoluten Spindelzahl (aA) jeweils in der ganzen Nacht (G), ersten Nachthälfte (1H), zweiten Nachthälfte (2H), erstes Nachtdrittel (1D), zweites Nachtdrittel (2D) und drittes Nachtdrittel (3D).

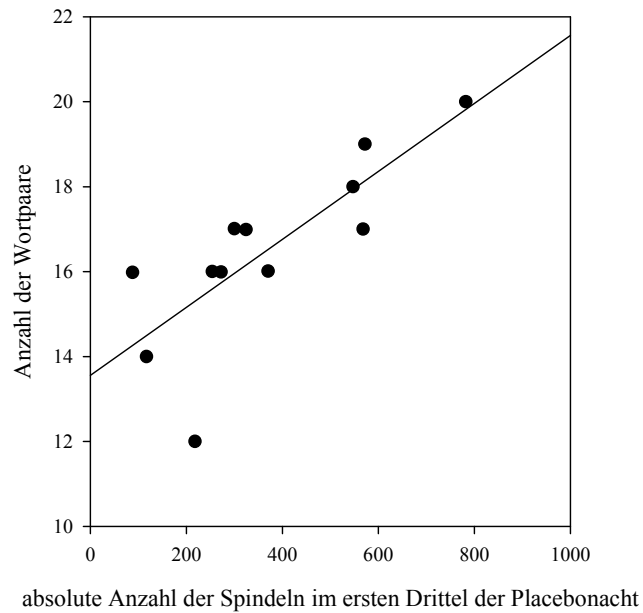


Abb.7. Korrelationen zwischen den Wortpaaren und der absoluten Anzahl der Spindeln in dem ersten Drittel der Placebonacht.

		aSpAG	aSpA1H	aSpA2H	aSpA1D	aSpA2D	aSpA3D
Wortpaare	Korrelation nach Pearson	,616*	,746**	,446	,794**	,529*	,408
	Signifikanz (1-seitig)	,017	,003	,073	,001	,038	,094

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Tab.20. Korrelationen zwischen den Wortpaaren und der absoluten Spindelaktivität (aSpA) jeweils in der ganzen Nacht (G), ersten Nachthälfte (1H), zweiten Nachthälfte (2H), erstes Nachtdrittel (1D), zweites Nachtdrittel (2D) und drittes Nachtdrittel (3D).

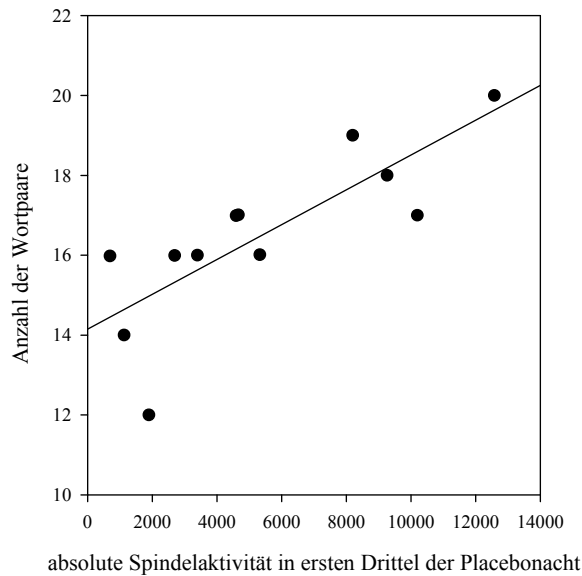


Abb.8 Korrelationen zwischen den Wortpaaren und der absoluten Spindelaktivität in dem ersten Drittel der Placebonacht.

REMD Bedingung

		AG	aAG	SpAG	aSpAG
Wortpaare	Korrelation nach Pearson	-,393	-,366	-,339	-,413
	Signifikanz (1-seitig)	,103	,121	,141	,091
mcons	Korrelation nach Pearson	,127	,094	,222	,100
	Signifikanz (1-seitig)	,348	,386	,244	,378

Tab.21. Korrelationen zwischen Wortpaare, motorischen Konsolidierung (mcons) und den Spindelwerten Spindeldichte (A), absoluter Spindelzahl (aA), Spindelaktivität (SpA) und absoluter Spindelaktivität (aSpA) jeweils in der ganzen Nacht (G) der REMD Bedingung.

SWSD Bedingung

		AG	aAG	SpAG	aSpAG
Wortpaare	Korrelation nach Pearson	,037	,061	,026	,055
	Signifikanz (1-seitig)	,455	,426	,468	,432
mcons	Korrelation nach Pearson	,136	,037	-,056	-,020
	Signifikanz (1-seitig)	,337	,454	,431	,476

Tab.22. Korrelationen zwischen Wortpaare, motorischen Konsolidierung (mcons) und den Spindelwerten Spindeldichte (A), absoluter Spindelzahl (aA), Spindelaktivität (SpA) und absoluter Spindelaktivität (aSpA) jeweils in der ganzen Nacht (G) der SWSD Bedingung.

2 Experiment 2

2.1 Schlafauswertung

Im Durchschnitt haben die Probanden 46,0 min \pm 12,8 während dem ersten Nap und 45,1 min \pm 23,0 während dem zweiten Nap geschlafen. Der erste Nap bestand zum größten Teil aus Stadium-2-Schlaf mit 20,1 min \pm 8,0 und beinhaltete weiterhin 12,6 min \pm 11,2 Tiefschlaf und 12,5 min \pm 5,8 Stadium 1 Schlaf. Nur 3 Probanden zeigten im Nap 1 REM-Schlaf, was in einen Mittelwert von 0,5 min \pm 1,4 resultierte. Der zweite Nap bestand aus 11,2 min \pm 6,4 Stadium 1, 17,0 min \pm 11,1 Stadium 2, 15,0 min \pm 13,5 Tiefschlaf und 1,6 min \pm 3,9 REM Schlaf. In der Tabelle Nr. 24 sind die Schlafstadienmenge nach Geschlecht und Nap aufgelistet. Es gab keinen Geschlechts-, Nap-Typ- oder Interaktionseffekt auf die Schlafstadien und die gesamte Schlafdauer (Nap: $F_{6,13}=0,935$; $p=0,502$; Sex: $F_{6,13}=0,722$; $p=0,639$; Nap*Sex: $F_{6,13}=0,692$; $p=0,660$). Auch bei den Spektral-Werten gab es keinen Geschlechts-, Nap-Typ- oder Interaktionseffekt (Nap: $F_{5,14}=0,326$; $p=0,889$; Sex: $F_{5,14}=2,842$; $p=0,056$; Nap*Sex: $F_{5,14}=1,009$; $p=0,448$). Die Spektral-Werte sind in der Tabelle aufgelistet.

	Frauen		Männer		Statistik
	NAP 1	NAP 2	NAP 1	NAP 2	
S1	13,5 \pm 2,0	11,9 \pm 2,6	11,5 \pm 1,7	11,1 \pm 1,4	
S2	18,2 \pm 2,6	17,9 \pm 2,9	22,0 \pm 2,4	16,2 \pm 4,2	Nap: $F_{6,13}=0,935$; $p=0,502$
S3	2,85 \pm 0,9	4,00 \pm 0,9	3,60 \pm 0,8	2,05 \pm 0,6	Sex: $F_{6,13}=0,722$; $p=0,639$
S4	8,95 \pm 3,5	13,8 \pm 4,5	9,80 \pm 2,8	10,1 \pm 2,8	Nap*Sex: $F_{6,13}=0,692$; $p=0,660$
REM	0,50 \pm 0,5	1,10 \pm 1,1	0,55 \pm 0,5	2,10 \pm 1,4	
TST	44,0 \pm 4,5	48,3 \pm 6,2	48,0 \pm 3,7	41,9 \pm 8,4	
Delta	343 \pm 134	439 \pm 69	424 \pm 134	205 \pm 69	
Theta	60 \pm 50	72 \pm 7	113 \pm 50	37 \pm 7	Nap: $F_{5,14}=0,326$; $p=0,889$
Alpha	61 \pm 24	64 \pm 6	60 \pm 24	38 \pm 6	Sex: $F_{5,14}=2,842$; $p=0,056$
Sigma	27 \pm 13	24 \pm 4	32 \pm 13	18 \pm 4	Nap*Sex: $F_{5,14}=1,009$; $p=0,448$
Beta	20 \pm 30	14 \pm 2	50 \pm 30	11 \pm 2	

Tab.24. Schlafdaten nach Naptyp (mit [NAP1] und ohne [NAP2] vorheriges Lernen) und Geschlecht getrennt. Abkürzungen: Schlafstadien 1-4 (S1-4), REM-Schlaf (REM), Gesamtschlafdauer (TST).

Wie erwartet, konnten wir durch gepaarte T-Tests signifikante Unterschiede in den Spindelparametern bei den Männern finden. Beim Nap nach Lernen war die Spindeldichte ($T_9=1,790$; $p=0,055$), die absolute Anzahl der Spindeln ($T_9=2,065$; $p=0,036$) und die Spindelaktivität ($T_9=2,944$; $p=0,009$) signifikant erhöht im Vergleich zum Nap ohne vorheriges Lernen. Bei den Frauen konnte keine Anstieg der Spindelparameter durch Lernen gefunden werden: Spindeldichte ($T_9=0,860$; $p=0,412$), die absolute Anzahl der Spindeln ($T_9=-0,387$; $p=0,708$) und die Spindelaktivität ($T_9=0,318$; $p=0,758$).

2.2 Testauswertung

Die Konzentration- und Schläfrigkeitsdaten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, den Geschlechtern und eine Interaktion von beiden (Treat: $F_{2,35}=0,271$; $p=0,764$; Sex: $F_{2,35}=1,275$; $p=0,92$; Treat*Sex: $F_{2,35}=0,044$; $p=0,957$). Dies lässt darauf schließen, dass der „Nap-Effekt“ auf das Lernen kein Confounding-Effekt durch Veränderungen der Konzentration oder der Schläfrigkeit war. Die Werte sind in der Tabelle aufgelistet.

	Frauen		Männer		Statistik
	NAP	WACH	NAP	WACH	
SSS 13 h	2,1 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,6 ± 0,3	Treat: $F_{2,35}=0,271$; $p=0,764$
SSS 16:30 h	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,5 ± 0,2	Sex: $F_{2,35}=1,275$; $p=0,292$
D2 13 h	226 ± 11	210 ± 11	192 ± 13	211 ± 13	Treat*Sex: $F_{2,35}=0,044$; $p=0,957$
D2 16:30 h	239 ± 11	242 ± 11	217 ± 13	224 ± 13	

Tab.25. Aufmerksamkeitsdaten nach Geschlecht und Gruppe getrennt (mit [NAP] oder ohne [WACH] Nachmittagsschlaf). Gezeigt sind Stanford Sleepiness Scale (SSS) und D2 Konzentrationstest (D2).

Es gab keinen Geschlechts-, Gruppen- oder Interaktionseffekt auf die absoluten Werte der Lerntests am Ende des Trainings (Treat: $F_{2,35}=0,376$; $p=0,689$; Sex: $F_{2,35}=0,758$; $p=0,476$; Treat*Sex: $F_{2,35}=0,807$; $p=0,455$). So können wir sicher sein, dass alle Probanden mit einem ähnlich Basiswert gestartet haben, und keine einzelne Gruppe einen Deckeneffekt aufwies

Bei der ersten Wiedertestung am Nachmittag waren die männlichen Nap-Probanden signifikant besser in der motorischen und der deklarativen Aufgabe im Vergleich zu ihrer durchgehend wachen Kontrolle (motorisch: NAP: 121 % ± 3,2; WAKE: 110 % ±

3,0; $T_{16}=2,42$; $p=0,014$; deklarativ: NAP: $133 \% \pm 7,4$; WAKE: $112 \% \pm 2,7$; $T_{16}=2,85$; $p=0,006$). Bei den Frauen gab es keinen Unterschied zwischen den Nap- und Wach-Probanden für beide Lernaufgaben (motorisch: NAP: $109 \% \pm 5,0$; WAKE: $118 \% \pm 9,2$; $T_{17}=-0,829$; $p=0,419$; deklarativ: NAP: $116 \% \pm 4,9$; WAKE: $117 \% \pm 4,7$; $T_{17}=-0,264$; $p=0,795$). Eine und vier Wochen später gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen für beide Geschlechter und beide Tests (siehe Tabelle).

	Frauen			Männer		Statistik
	NAP	WACH		NAP	WACH	
mcons Nachmittag	109 % ± 5,0	118 % ± 9,2	$T_{17}=-,829$; $p=0,419$	121 % ± 3,2	110 % ± 3,0	$T_{16}=2,42$; $p=0,014^*$
mcons 1 Woche	122 % ± 3,9	132 % ± 11,1	$T_{17}=-,778$; $p=0,447$	131 % ± 4,5	125 % ± 5,7	$T_{16}=,685$; $p=0,503$
mcons 4 Wochen	122 % ± 3,0	133 % ± 12,7	$T_{17}=-,754$; $p=0,461$	136 % ± 7,2	131 % ± 5,9	$T_{16}=,542$; $p=0,595$
Dcons Nachmittag	116 % ± 3,0	117 % ± 4,7	$T_{17}=-,264$; $p=0,795$	133 % ± 7,4	112 % ± 2,7	$T_{16}=2,85$; $p=0,006^*$
dcons 1 Woche	105 % ± 4,9	113 % ± 3,2	$T_{17}=-1,22$; $p=0,238$	108 % ± 9,5	105 % ± 8,0	$T_{16}=,274$; $p=0,788$
dcons 4 Wochen	103 % ± 6,7	112% ± 6,4	$T_{17}=-1,14$; $p=0,270$	118 % ± 13,8	97 % ± 7,7	$T_{16}=1,438$; $p=0,170$

Tab.26. Motorische (mcons) und deklarative (dcons) Gedächtniskonsolidierung am Nachmittag, 1 und 4 Wochen später im Vergleich zum Trainingsende, aufgeteilt nach Geschlecht und Gruppe (schlaf [NAP] oder wach [WACH] zwischen Training und erster Wiedertestung am Nachmittag). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den männlichen NAP- und WACH-Probanden an der ersten Wiedertestung für beide Lernarten.

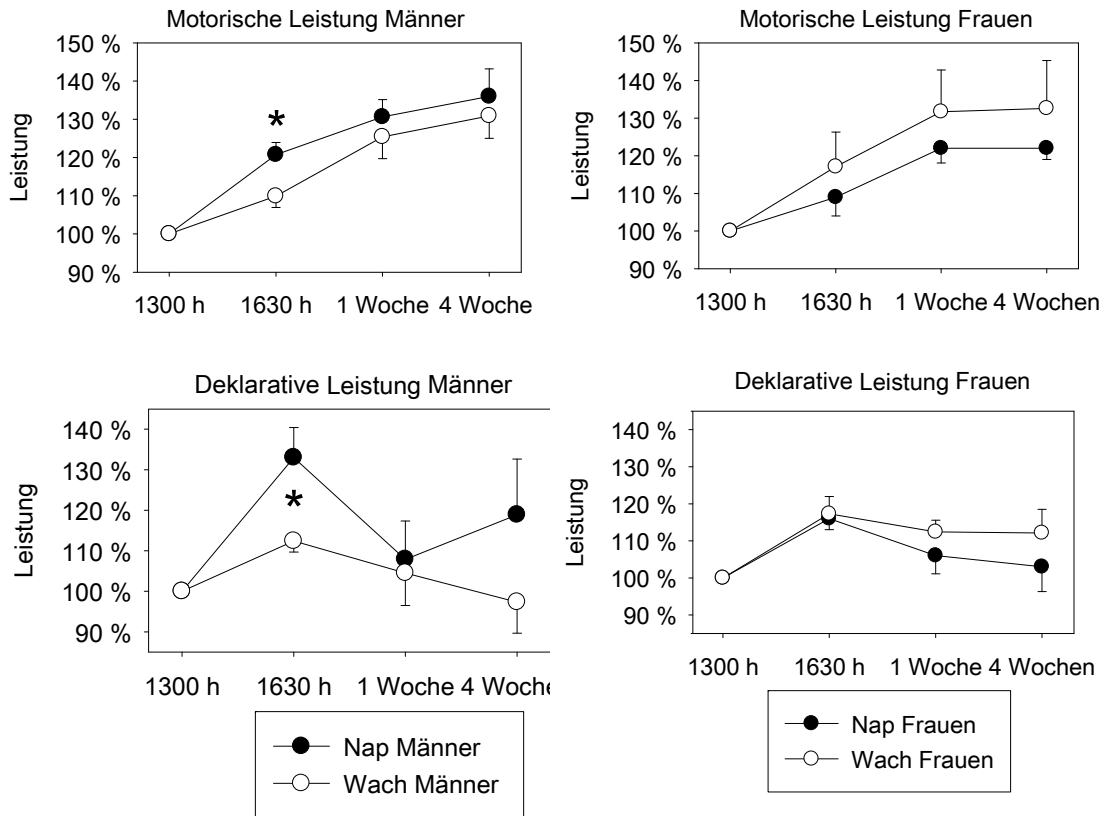


Abb.9. Motorische (mcons) und deklarative (dcons) Gedächtniskonsolidierung am Nachmittag (16:30h), 1 und 4 Wochen später im Vergleich zum Trainingsende (13:00h), aufgeteilt nach Geschlecht und Gruppe (schlaf [NAP] oder wach [WACH] zwischen Training und erster Wiedertestung am Nachmittag). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den männlichen NAP- und WACH-Probanden an der ersten Wiedertestung für beide Lernarten.

	Frauen				Männer			
	NAP		WACH		NAP		WACH	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Dk1	7,20	3,55	8,60	5,04	9,30	3,80	9,20	4,71
Dklp	17,28	6,39	18,75	6,55	17,48	4,78	18,00	4,63
Dkrt1	19,80	8,22	21,53	5,56	19,95	5,08	20,15	5,94
Dkrt2	21,95	7,98	23,80	5,34	21,63	3,91	22,33	5,11
Dkrt3	22,13	7,29	23,90	5,51	22,55	4,41	23,88	6,91
Mcons1a	2,53	2,88	2,78	4,11	2,48	1,43	2,15	1,82
Mcons1	1,13	0,19	1,19	0,25	1,15	0,10	1,11	0,08
Mcons2a	4,68	2,51	5,05	4,69	4,15	2,27	4,33	2,07
Mcons2	1,28	0,15	1,33	0,31	1,27	0,17	1,26	0,13
Mcons3a	4,85	2,80	5,15	4,48	5,08	2,20	5,88	3,67
Mcons3	1,31	0,19	1,35	0,34	1,32	0,20	1,33	0,18
Wplp	24,60	7,12	23,90	8,23	19,60	4,99	23,70	5,87
Wprt1	28,50	7,34	27,40	7,97	25,40	5,40	26,50	6,36
Wprt2	26,80	7,57	26,30	7,75	20,50	4,95	24,10	5,76
Wprt3	26,10	6,79	25,60	6,52	21,30	4,79	22,90	6,64
Dcons1a	3,90	2,13	3,50	2,59	5,80	3,33	2,80	1,75
Dcons1	1,17	0,09	1,17	0,15	1,32	0,20	1,12	0,08
Dcons2a	2,20	4,08	2,40	1,90	0,90	4,12	0,40	5,42
Dcons2	1,11	0,22	1,12	0,10	1,07	0,24	1,04	0,25
Dcons3a	1,50	3,75	1,70	4,22	1,70	5,85	-0,80	5,03
Dcons3	1,08	0,21	1,12	0,20	1,14	0,36	0,97	0,25

Tab.27. zeigt die verschiedenen Lernparameter aufgeteilt nach Geschlecht und Gruppe (schlaf [NAP] oder wach [WACH] zwischen Training und erster Wiedertestung am Nachmittag). Abkürzungen: Anzahl der korrekt eingetippten Sequenzen im 1 Tapping Durchlauf (Dk1), Durchschnitte der letzten drei Trainingsdurchgänge (Dklp) und jeweils der drei Wiedertestungen (Dkrt1, Dkrt2, Dkrt3); motorische Gedächtniskonsolidierung absolut (mconsa) und relativ (mcons) für die drei Wiedertestungen (1-3) im Bezug auf Trainingsende; Anzahl der korrekten Wortpaare in der Lernphase (Wplp) und jeweils der drei Wiedertestungen (Wprt1-3); deklarative Gedächtniskonsolidierung absolut (Dconsa) und relativ (Dcons) für die drei Wiedertestungen (1-3) im Bezug auf das Ende der Lernphase; Mittelwert (M), Standardabweichung (SD).

2.3 Korrelationen

Da bei den männlichen Probanden durch das Lernen eine Zunahme der Spindelparameter gefunden wurde, wurde diese Zunahme mit der Lernleistung am Nachmittag korreliert. Bei den Frauen kam es zu keiner Zunahme, also konnte keine Korrelation durchgeführt werden. Eine signifikante Korrelation bestand zwischen der motorischen Lernleistung am Nachmittag und der Zunahme der Spindelaktivität ($r=0,565$; $p=0,044$).

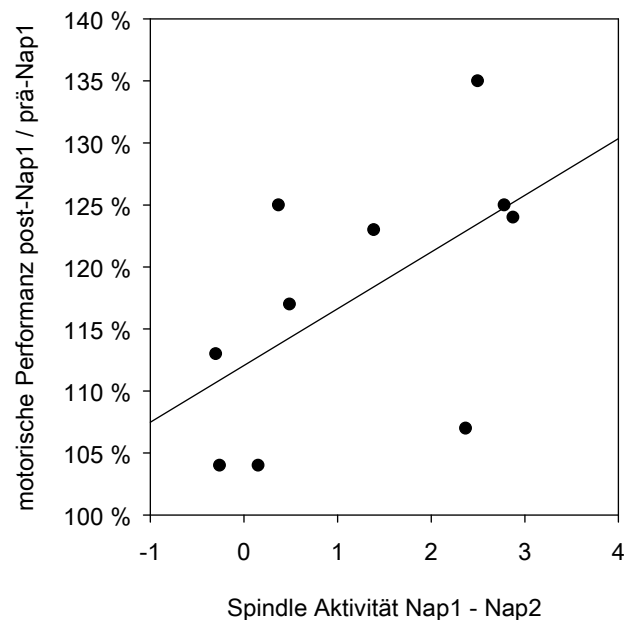


Abb.10. zeigt eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Spindelaktivität durch Lernen und der Verbesserung der motorischen Gedächtnisleistung nach dem Nap bei den Männern. Abkürzungen: Nap mit (Nap1) und ohne (Nap2) vorheriges Lernen.

Korrelationen

		d Spindeldichte	d absolute Anzahl	d Spindelaktivität
Mcons Nachmittag	Korrelation nach Pearson	,280	-,403	,565*
	Signifikanz (1-seitig)	,232	,141	,044
Dcons Nachmittag	Korrelation nach Pearson	-,123	-,519	,018
	Signifikanz (1-seitig)	,376	,076	,480

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

Tab.28. Korrelationen zwischen den verschiedenen Spindelparameternäherungen (Nap1-Nap2; Nap mit [Nap1] und ohne [Nap2] vorheriges Lernen) Paraurd der deklarativen (dcons) und motorischen (mcons) Gedächtniskonsolidierung an der ersten Wiedertestung nach Nap oder wach.

E Diskussion

1 Experiment 1

Die Studie zeigt, dass REM- und Tiefschlafentzug keinen sichtbaren Effekt auf die motorische und deklarative Gedächtniskonsolidierung ausübt. Außerdem fanden wir eine Korrelation zwischen der deklarativen Gedächtnisleistung während der Wiedertestung zwei Tage später und den Schlafspindeln in der Placebonacht.

1.1 Schlaf

Bei dieser Studie ist es von großer Bedeutung, dass die beiden Schlafentzugsbedingungen korrekt und konsequent durchgeführt wurden.

Bei der REMD-Bedingung wurde die REM-Menge von 81,62 min / 17% (der gesamten Nacht) (Stabw 7,12 min / 1,5%) in der Placebonacht auf 12,13 min / 2,5% (Stabw 2,03 min / 0,42%) in der REMD Nacht gesenkt. Das heißt, der REM-Schlaf wurde um 85% signifikant vermindert. Mit 12,13 min wurde ein ähnlicher Effekt wie in anderen Studien erreicht. Diese lagen im Durchschnitt bei 15 min (Endo *et al.* 1998;Hornung *et al.* 2006;Hornung *et al.* 2007;Karni *et al.* 1994;Saxvig *et al.* 2008;Smith and MacNeill 1994). Dass ein gewisser Rest der unterdrückten Schlafphase am Ende noch vorhanden ist, ergibt sich daraus, dass man erst weckt, sobald die Phase eingetreten ist.

Bei der SWSD-Bedingung wurde die Menge an Tiefschlaf von 105,21 min / 22% (Stabw 9,74 min / 2%) in der Placebonacht auf 26,5 min / 5,5% (Stabw 3,1min / 0,65%) in der SWSD Nacht gesenkt. Das bedeutet, dass der SWS um 75% signifikant vermindert wurde. Auch 26,5 min ist ein für Tiefschlaf-Entzug gutes Ergebnis, da bisher bei einer anderen Studie eine Restmenge von 30 min Tiefschlaf erzielt wurde (Karni et al. 1994). Tiefschlaf-Entzug ist sehr viel schwieriger als REM-Entzug, da die Zeichen für die jeweilige Schlafphase nicht so eindeutig zu erkennen sind. Es besteht vielmehr ein fließender Übergang zwischen dem Stadium 2 und dem Stadium 3.

Wichtig für die Interpretation der Testergebnisse ist die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienächte. Wenn man alle drei Bedingungen (beide Schlafentzüge und Placebo) betrachtet, unterscheiden sie sich nicht signifikant in der Menge an Stadium 2,

Konzentrationsleistung (sowohl abends, morgens und bei der Wiedertestung) und Schläfrigkeit (sowohl abends, morgens und bei der Wiedertestung) und dem Stressfaktor. Dadurch kann man die Aussage treffen, dass der Hauptunterschied zwischen den Nächten allein die Verminderung der entsprechenden Schlafphasen ist und keine anderen sekundären Effekte.

Bei dieser Studie ist aber auch von Bedeutung, dass man die zwei Schlafentzugsbedingungen in ihren Qualitäten vergleichbar sind. Sie unterscheiden sich nicht signifikant in den Variablen Schlafeffizienzindex (SEI), Wachzeit, Anzahl der Weckungen und Stressfaktor. Dadurch sind beide Bedingungen als gleichwertig anzusehen und können als gegenseitige Kontrolle gelten.

Wenn man die Unterschiede der beiden Schlafentzugsnächte betrachtet, fällt vor allem auf, dass bei der SWSD-Bedingung hauptsächlich die erste Nachthälfte gestört wurde, während bei der REMD-Bedingung überwiegend die zweite Nachthälfte gestört wurde. Dies sieht man vor allen an der Menge der Wachphasen und dem SEI. Wenn man die ganze Nacht betrachtet, unterscheiden sich die beiden Entzugsbedingungen in diesen Werten nicht signifikant, aber wenn man die Nachthälften betrachtet, ist ein Unterschied zu sehen. Die erste Hälfte der REMD-Nacht ist ähnlich ungestört wie die Placebo-Nacht, während bei der SWSD-Nacht es die zweite Hälfte ist, die sich ungestört wie die Placebo-Bedingung verhält.

1.2 Schlaf und prozeduales Gedächtnis

Die Hypothesen, dass deklaratives Lernen durch Tiefschlafentzug und motorisches Lernen durch REM-Entzug gestört werde, wurden nicht bestätigt. Das eigene Ergebnis steht also im Widerspruch zu den Schlüssen von manchen Studien (Plihal and Born 1997;Smith 2001). Es gibt zwei Erklärungsmodelle für das eigene Ergebnis. Erstens ist die gewählte motorische Aufgabe vielleicht doch nicht vom REM-Schlaf abhängig, sondern von einem anderen Schlafstadium oder EEG-Mikro-Ereignis, wie zum Beispiel Stadium 2 und Schlafspindeln. Eine zweite Erklärungsmöglichkeit wäre, dass die Restmenge an REM-Schlaf ausreichend für die schlafabhängige Konsolidierung war.

Eine neuere Theorie postuliert, dass REM-Schlaf für Aufgaben benötigt wird, die neue kognitive Strategien fordern, während einfach motorische Aufgaben mit Stadium 2 assoziiert sind (Fogel and Smith 2006). Eine kleinere Studie (n=5) zeigte, dass REM-

Entzug die Leistung beim „mirror tracing task“ aber nicht beim „simple tracing task“ beeinträchtigt, während Unterbrechungen von Stadium 2 das Ergebnis beim „simple tracing task“ aber nicht beim „mirror tracing task“ verschlechtert (Tweed et al. 1999). Der „mirror tracing task“ ist eine motorische Aufgabe, bei der der Proband innerhalb von zwei vormarkierten Linien eine Figur umzeichnen muss, während er seine Hand nur über einem Spiegel sieht. Hingegen ist der „simple tracing task“ im Endeffekt der gleiche Test; mit dem Unterschied dass man seine Hand direkt sieht, ohne Spiegel. In anderen Worten ist der „mirror tracing task“ eine Art „neues“ lernen, da man einen solchen Vorgang noch nie durchgeführt hat, während der „simple tracing task“ eine bekannte Motorik voraussetzt, die nur angepasst werden muss.

Diese Theorie würde also viele Diskrepanzen unter den Ergebnissen bei prozeduralen und motorischen Lernaufgaben erklären, da bisher die „Neuheit“ der Lernaufgaben vernachlässigt wurde. Wenn man infolge dieser Theorie die motorischen Lernexperimente nach „Neuheit des Lernens“ aufteilt, sind die Ergebnisse viel eindeutiger. Studien, die komplexere motorische Tests (Mirror-Trace) verwendet haben, berichten eine Zunahme an REM-Schlaf im Vergleich zu einer Nacht ohne Lernen oder zeigen, dass diese Tests durch REM-Entzug gestört werden können (Plihal and Born 1997; Smith *et al.* 2004). Im Gegensatz dazu werden bei einfachen, motorischen Aufgaben (Rotary Pursuit, Finger Tapping) eine Korrelation zu Stadium 2 und Anfälligkeit durch Stadium-2-Unterbrechungen gefunden (Smith and MacNeill 1994; Walker *et al.* 2002). Es wurde hypothetisiert, dass neuronale Mechanismen, die während REM-Schlaf aktiv sind, hauptsächlich die „off-line“ Wiederprozessierung von komplexeren, prozeduralen Aufgaben betreffen, welche die Entwicklung von neuen kognitiven Strategien voraussetzen. Im Gegensatz dazu sind Mechanismen, die im Stadium 2 aktiv sind, den Aufgaben gewidmet, für die der Einzelne schon frühere, persönliche Erfahrungen hat (Fogel and Smith 2006). Die eigenen Ergebnisse unterstützen diese Theorie, da der angewandte motorische Test (Finger Tapping) zu den einfacheren Tests gehört, und weder durch REM-Entzug (REMD) noch durch SWS-Entzug (SWSD) gestört wurde. Außerdem war Stadium 2 als einziges Stadium in allen drei Bedingungen in gleichen Mengen vorhanden. Der Finger Tapping Task kann als „bekannte“ Motorik, die der Proband nur anpassen muss, gelten, da alle Probanden als Studenten schon umfangreiche Erfahrungen mit Computer-Tastaturen in ihrem Leben gesammelt hatten. Neuere Studien haben auch schon Korrelationen zwischen der schlafabhängigen Konsolidierung von einfachen motorischen Aufgaben und der

Schlafspindeldichte im Stadium 2 und eine Zunahme der Spindeldichte im Stadium 2 nach motorischem Lernen gefunden (Fogel *et al.* 2007;Fogel and Smith 2006;Nishida and Walker 2007;Peters *et al.* 2007;Peters *et al.* 2008). Auf die neurobiologischen Grundlagen der Gedächtniskonsolidierung durch Schlafspindeln komme ich weiter unten beim deklarativen Gedächtnis zu sprechen.

Es gab auch schon frühere Hinweise auf den Zusammenhang von Gedächtniskonsolidierung mit Stadium 2 (Smith and MacNeill 1994;Walker *et al.* 2002). Das Problem mit Stadium 2 ist aber, dass es als Übergangsstadium nicht entziehbar ist. Gesunde Probanden können weder in den SWS noch in den REM-Schlaf kommen, ohne vorher Stadium 2 Schlaf zu haben. Auch die Menge an Stadium 2 zu reduzieren, ist unmöglich, und bei Stadium-2-Unterbrechungen reduziert man zugleich oft auch die anderen Schlafphasen, besonders SWS. Außerdem sind die Bedingungen SWSD und REMD in Hinsicht auf Gesamtschlafdauer, Anzahl der Weckungen und Länge der restlichen Schlafphasen sehr ähnlich, was bei Stadium-2-Unterbrechungen nicht der Fall ist (Smith and MacNeill 1994). Aus diesen Gründen wurde beim Studiendesign auf die Stadium-2-Unterbrechungen verzichtet.

Die zweite mögliche Erklärung für das eigene Ergebnis ist, dass die restliche Menge an REM-Schlaf ausreichend war. Der kurze Nachmittagsschlaf wird seit jüngster Zeit zur Untersuchung von schlafabhängiger Gedächtniskonsolidierung genutzt. In diesen Studien konnte zum Teil durch schon sehr geringe Mengen an Schlaf eine Konsolidierung erreicht werden (Backhaus and Junghanns 2006;Korman *et al.* 2007;Nishida and Walker 2007;Tucker *et al.* 2006), was darauf deutet, dass die restliche Menge an REM-Schlaf in der REMD eventuell ausreichen war. Eine Studie konnte sogar zeigen, dass durch Anitdepressiva hervorgerufene REM-Schlaf-Unterdrückung nicht nur die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung bei gesunden Probanden nicht störte, sondern noch verstärkte (Rasch *et al.* 2009).

Weiterhin haben Tierstudien dargestellt, dass REM-Schlaf abhängige Gedächtniskonsolidierung wahrscheinlich auf ponto-geniculo-occipitalen (PGO) Wellen basiert (Datta 2006). PGO Wellen wurden bisher bei vielen Säugetieren (auch bei nicht-menschliche Primaten) nachgewiesen, und werden auch beim Menschen vermuten (Callaway *et al.* 1987). Man kann sie aber leider beim Menschen nicht messen, da ein intrakranielles EEG dafür nötig ist. Die Wellen treten direkt vor und während dem

REM-Schlaf auf (Callaway et al. 1987; Datta 2006). Es wurde schon gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der REM-Schlaf abhängigen Gedächtniskonsolidierung und den PGO-Wellen besteht und dass die Aktivierung des PGO-Wellen-Generators den konsolidierungs-störenden Effekt von REMD verhindert (Datta 2006). Da die Wellen schon vor dem REM-Schlaf auftreten, hätten trotz REMD viele PGO-Wellen schon vor den Weckungen in meiner Studie vorkommen können, welche ausreichend für die Konsolidierung der motorischen Aufgabe gewesen sein könnten.

1.3 Schlaf und deklarative Gedächtnis

Der deklarative Test wurde weder durch REMD noch durch SWSD beeinflusst. Wieder bieten sich zwei Erklärungsmodelle an: Die restliche SWS-Menge war ausreichend oder deklarative Konsolidierung geschieht in einem anderem Stadium oder durch andere EEG-Mikrostrukturen, wie zum Beispiel Schlafspindeln.

Der fehlende Effekt des Entzugs könnte daher rühren, dass bei der SWSD-Bedingung, die die deklarative Gedächtniskonsolidierung beeinträchtigen sollte, trotz Entzug noch ungefähr 26 min Tiefschlaf übrig blieb. Dies könnte schon eine ausreichende Menge für die Konsolidierung sein. Eine Studie, die einen kurzen Nachmittagsschlaf und den Verbal Paired Associates Task nutzte, zeigte eine Steigerung der Anzahl der erinnerten Wortpaare und des prozentualen Anteils im Vergleich zur Baseline in ähnlichen Ausmaß wie nach einer ganzen Nacht Schlaf (Tucker et al. 2006). Dies demonstriert, dass ungefähr 22 min SWS, was die durchschnittliche Menge bei der Mittagsschlafstudie war, wahrscheinlich eine ausreichende Menge für die Konsolidierung von kleineren, deklarativen Aufgaben ist. Da der Durchschnitt an SWS bei der SWSD Bedingung 26,5 min war, hat diese Menge wahrscheinlich für die Konsolidierung unserer deklarativen Aufgabe ausgereicht. Eine andere Mittagsschlafstudie hatte eine SWS-Menge von nur 7,1 min und zeigte keine Verbesserung der deklarativen Aufgabe (Backhaus and Junghanns 2006). Im Gegensatz, zeigte wieder eine andere Studie, dass Nachmittagsschlaf mit nur 6 min Stadium 1 und 2 Schlaf eine andere deklarative Aufgabe konsolidieren konnte (Lahl et al. 2008).

Es erscheint fast unmöglich, durch Schlafentzug während einer ganzen Nacht Tiefschlaf völlig zu unterdrücken. Darum wären für deklarative Gedächtnisinhalte hauptsächlich

weitere Mittagsschlafstudien interessant, die nach einer „Minimummenge“ suchen könnten.

In der Placebo-Bedingung fand sich eine signifikante Korrelation zwischen verschiedenen Spindelaspekten im Stadium 2 und der deklarativen Gedächtniskonsolidierung. Die stärkste Korrelation bestand zur absoluten Spindelaktivität, die im ersten Nachtdrittel besonders stark ausgeprägt war. Schon Plihal und Born (1997) haben gezeigt, dass die erste Nachthälfte für die deklarative Konsolidierung besonders wichtig ist, was die besonders starke Korrelation mit der absoluten Schlafspindelaktivität im ersten Nachtdrittel unterstützt.

Die Verbindung zwischen Schlafspindeln und Gedächtniskonsolidierung wird seit einiger Zeit diskutiert. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen dem deskriptiven Schlaf-EEG-Phänomen der Schlafspindeln und dem Gedächtnis besteht, ist noch unklar. Viele Forscher haben schon spekuliert, dass Spindeln für synaptische Plastizität wichtig sein könnten (Steriade 1999). Es wurde mehrfach eine Zunahme der Schlafspindeldichte oder Power nach extensiven, deklarativen Lernerfahrungen und eine Korrelation zwischen der zugenommenen Spindelaktivität und der Gedächtnisleistung gezeigt (Clemens et al. 2005; Clemens et al. 2006; Gais et al. 2002b; Gais et al. 2002a; Schabus et al. 2008; Schabus et al. 2004; Schmidt et al. 2006). In einer Studie wurde eine Korrelation zwischen der Retention des Lerninhalts und den Spindeln, die über parietalen Regionen registriert wurden, die selben Regionen in der die „schnellen“ Spindeln lokalisiert sind, gefunden (Clemens et al. 2006). In vitro wurde eine Induzierung von Kurzzeit- und Langzeit – Potenzierung (LTP) in neokortikalen Pyramidenzellen durch artifizielle, Spindel-ähnliche Stimulation gezeigt (Rosanova and Ulrich 2005). Sejnowski und Destexhe (2000) stellten eine Theorie mit einem zweistufigen Prozess auf, und zwar dass 1) Spindel-Oszillationen die „molekularen Tore zur Plastizität“ durch einen massiven Ca^{2+} -Einstrom öffnen, woraufhin 2) man fortfährt während dem SWS durch langsame oszillierende Wellen iterativ die Information, präpariert in neuronalen Verbindungen, abzurufen und zu speichern. Der massive Ca^{2+} Einstrom würde eine ausreichende Konzentration an Ca^{2+} produzieren, so dass die Proteinkinase aktiviert werden würde und dadurch eine LTP einleiten könnte. Diese Veränderungen würden so das „Tor“ für darauf folgende, langfristige Modifikationen in kortikalen Netzwerken öffnen. Während dem NREM Schlaf feuern auch große Populationen von kortikalen Neuronen synchron in langsamen Oszillationen

(< 1 Hz), die Phasen von Hyperpolarisation und Depolarisation abwechseln. Es wurde hypothetisiert, dass während der Depolarisations-Phase feuernde Neurone kurze Perioden von schnellen Oszillationen generieren würden, die iterativ Informationen enthalten, in den durch die Spindeln vorbereiteten Einheiten, abrufen und speichern würden (Dang-Vu *et al.* 2006; Sejnowski and Destexhe 2000). Es wurde weiterhin vorgeschlagen, dass die bei den langsamen Oszillationen rekrutierten Neuronen vorzugsweise die mit der höchsten Anzahl von Synapsen sind, die kurz davor während der vorangegangenen Wachphase potenziert wurden (Dang-Vu *et al.* 2006; Timofeev *et al.* 2000). Langsame Oszillationen wurden schon mit der Schlaf-abhängigen Gedächtniskonsolidierung in Verbindung gebracht. In einer Studie wurde sogar die schlafabhängige, deklarative Gedächtniskonsolidierung durch künstlich induzierte, langsame Oszillationen, die auch den Tiefschlaf verlängert haben, verbessert (Marshall *et al.* 2006). In dieser Studie wurde die Delta-Power, welche die natürlichen langsamen Oszillationen des Schlafes darstellen, in der SWSD Bedingung im Vergleich zu den beiden anderen Bedingungen halbiert, was aber keinen Einfluss auf die Konsolidierung hatte.

Schlafspindeln wurden auch schon mit generellen kognitiven und Lern-Fähigkeiten in Verbindung gebracht (Schabus *et al.* 2006) und Spindelaktivität ist grundsätzlich bei hochbegabten Studenten erhöht (Schabus *et al.* 2008). Dies könnte bedeuten, dass die beobachtete Korrelation nicht den Zusammenhang mit der Schlaf-abhängigen Lernsteigerung darstellt, sondern dass Probanden mit hoher absoluter Spindelaktivität besser lernen. Es lässt sich nicht gänzlich zwischen diesen beiden Effekten differenzieren, da zum Vergleich keine lernfreie Baseline-Nacht durchgeführt wurde. Alle Probanden haben in der Lernphase die deklarative Aufgabe so oft wiederholt, bis sie alle die gleiche Baseline von 17 korrekten Wortpaaren aufwiesen. Dadurch sollte die Anzahl der korrekten Wortpaare bei der Wiedertestung die Messung der Lernsteigerung und nicht die generelle Lernfähigkeit darstellen.

1.4 Schlaf, Alter und Gedächtnis

Durchs Altern verschlechtern sich generell die Lernfähigkeit und insbesondere auch die schlaf-abhängige Gedächtniskonsolidierung (Buckley and Schatzberg 2005; Dresler *et al.* 2007; Hornung *et al.* 2005; Spencer *et al.* 2007). Manche schlagen einen

Zusammenhang zwischen dieser Verschlechterung und der Veränderung der Schlafarchitektur und der Verminderung von SWS und REM-Schlaf während des Alterns vor (Buckley and Schatzberg 2005;Hornung *et al.* 2005;Mazzoni *et al.* 1999). Durchschnittlich sinkt die Menge von SWS in einer normalen Nacht von ca. 77 min bei 20-Jährigen auf ca. 38 min bei 70-Jährigen, während REM Schlaf jeweils von ca. 86 min auf ca. 57 min vermindert wird (Danker-Hopfe *et al.* 2005). Schlafqualität im Alter wird auch durch andere Faktoren weiter vermindert, sowohl durch zunehmende Anzahlen von Schlaf-Arousals und Weckungen, als auch durch verschiedene Ausprägungen von spontanen Störungen des NREM/REM Zyklus (Hornung *et al.* 2005;Mazzoni *et al.* 1999). Durch die verschiedenen Entzugsbedingungen haben unsere Probanden eine ähnliche aber viel stärkere Beeinträchtigung als die normalen Schlafstörenden Effekte des Alters erlebt, und haben keinen lern-inhibierenden Effekt erfahren. Dies impliziert, dass die degenerativen Schlaf-abhängigen Konsolidierungsfähigkeiten im Alter nicht in Verbindung mit den reduzierten Mengen von SWS und REM-Schlaf oder der zunehmenden Anzahl von Weckungen und von spontanen Störungen des NREM/REM Zyklus steht, sondern vielleicht von anderen Faktoren abhängt, die sich im Alter verändern, zum Beispiel Hormonen. Normales Altern ist mit verminderten Spiegeln der meisten Hormone, zunehmenden Kortisolspiegel und Veränderungen in der cholinergen Neurotransmission assoziiert (Hornung *et al.* 2005;Steiger 2002). Eine Gedächtnissteigerung bei älteren Probanden, induziert durch pharmakologische, cholinerge Manipulation (Hornung *et al.* 2006;Schredl *et al.* 2001), mag vielleicht nicht indirekt durch den die REM Schlaf-fördernden Effekt der Substanz verursacht worden sein, wie bisher angenommen, sondern ist eventuell durch eine direkte Wirkung des Neurotransmitters zustande gekommen.

Da die erste Studie zeigte, dass es fast unmöglich ist, durch selektiven Schlafentzug während einer ganzen Nacht ein Schlafstadium vollständig auszulöschen, bieten sich Mittagsschlafstudien umso mehr als eine geeignete Methode an, um die Gedächtniskonsolidierung weiter zu erforschen.

2 Experiment 2

Die Studie zeigte, dass die motorische und deklarative Gedächtniskonsolidierung bei Männern, aber nicht bei Frauen während ihrer Menstruation durch einen 45-minütigen NREM-Nap kurzzeitig verbessert wird. Weiterhin zeigte die Studie, dass diese Lernverbesserung der Männer mit einer Steigerung der Schlafspindeln einherging und dass diese Schlafspindelsteigerung mit der motorischen Gedächtnisleistung korreliert.

2.1 Schlaf

Die Nap-Schlafmengen waren ähnlich wie bisherige Studien. Im Durchschnitt haben die Probanden $46,0 \text{ min} \pm 12,8$ während dem ersten Nap und $45,1 \text{ min} \pm 23,0$ während dem zweiten Nap geschlafen. Der erste Nap bestand wie erwartet zum größten Teil aus Stadium-2-Schlaf mit $20,1 \text{ min} \pm 8,0$ und beinhaltete weiterhin $12,6 \text{ min} \pm 11,2$ Tiefschlaf und $12,5 \text{ min} \pm 5,8$ Stadium-1-Schlaf. Nur 3 Probanden hatten im Nap 1 REM Schlaf, was in einen Durchschnitt von $0,5 \text{ min} \pm 1,4$ resultierte. Der zweite Nap bestand aus $11,2 \text{ min} \pm 6,4$ Stadium 1, $17,0 \text{ min} \pm 11,1$ Stadium 2, $15,0 \text{ min} \pm 13,5$ Tiefschlaf und $1,6 \text{ min} \pm 3,9$ REM-Schlaf.

Die meisten Studien entscheiden sich für eine durchschnittliche Naplänge von 45 (Backhaus and Junghanns 2006; Schabus *et al.* 2005; Tucker *et al.* 2006; Tucker and Fishbein 2008) oder 60 min (Axmacher *et al.* 2008; Gorfine *et al.* 2007; Korman *et al.* 2007; Mednick *et al.* 2008; Nishida and Walker 2007). Manche nutzen auch unterschiedliche Naplängen und vergleichen einen 60 min Nap mit Tiefschlaf mit einem 90 min Nap mit Tief- und REM Schlaf (Mednick *et al.* 2003). Es gibt hierfür nur wenige Ausnahmen, die dann entweder sehr lange (Schmidt *et al.* 2006) oder sehr kurze (Lahl *et al.* 2008; Milner *et al.* 2006) Naps von zum Beispiel 6 min bevorzugen. Tiefschlaf kommt fast immer während dem Nap vor, während REM-Schlaf gerade bei 45 min Naplänge meist nicht in Erscheinung tritt. Studien, bei denen mehr REM-Schlaf als Tiefschlaf vorkommt, sind wahrscheinlich mit einem erhöhten REM-Druck verbunden. Wenn man gesunde, junge Probanden, die meistens Studenten sind, auffordert für den Studientag um ca. 7/8 Uhr morgens aufzustehen, ist dies häufig zwei Stunden vor ihrer üblichen Weckzeit. Darum fehlt ein Teil des morgendlichen REM-Schlafs, was zu einem erhöhten REM-Druck führt. Dieser REM-Druck tritt dann im Nap auf. Um einen

physiologischen Nap zu erzielen, sollten die Probanden zu einer für sie normalen Uhrzeit aufstehen. Die Probanden der eigenen Studie haben ein Schlaftagebuch geführt, und so während der Woche vor dem Studientag sich auf eine Aufstehzeit von 8 Uhr gewöhnt. Darum hatten sie keinen erhöhten REM-Druck und hatten, wie erwünscht, um Tiefschlaf und Stadium-2-Schlaf zu isolieren, auch fast keinen REM-Schlaf im Nap.

2.2 Geschlechtsunterschiede im motorischen und deklarativen Lernen

Die Studie zeigte einen positiven Effekt eines 45-minütigen Nap auf deklaratives und motorisches Lernen bei Männern. Bei Frauen während ihrer Menstruation war kein solcher Effekt zu sehen. Eine und vier Wochen nach dem Nap und der Lernphase war kein Effekt auf das Gedächtnis bei beiden Geschlechtern zu finden.

Die männlichen Probanden der Nap-Gruppe waren signifikant besser als die männlichen Kontrollen der Wach-Gruppe, sowohl bei der motorischen als auch der deklarativen Wiedertestung am Nachmittag, während die Frauen der Wach- und Nap-Gruppen sich während der Nachmittagstestung nicht unterschieden. Einen positiven Effekt von Naps auf Lernen wurde schon für motorische (Backhaus and Junghanns 2006;Korman *et al.* 2007;Milner *et al.* 2006;Nishida and Walker 2007) und deklarative (Gorfine *et al.* 2007;Schabus *et al.* 2005;Schmidt *et al.* 2006;Tucker *et al.* 2006;Tucker and Fishbein 2008) Inhalte gezeigt, aber bisher sind Geschlechtsunterschiede in schlafabhängigen Lernen vernachlässigt worden. Bisher zeigte nur eine Studie einen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Dort zeigten die Frauen eine größere Zunahme in schlafabhängiger deklarativer Gedächtnisleistung als die Männer (Backhaus and Junghanns 2006). Der Unterschied zu den eigenen Ergebnissen könnte dadurch erklärt werden, dass diese Autoren nicht auf den Menstruationszyklus der Frauen geachtet haben. Das heißt, dass die Probandinnen wahrscheinlich nicht während ihrer Menstruation, wie in der vorliegenden Studie, getestet wurden. Generell schneiden Frauen besser in verbalen, deklarativen und feinmotorischen Aufgaben ab als Männer, während Männer Frauen in visuellen, räumlichen Aufgaben übertreffen (Lewin et al. 2001;Postma et al. 1999;Weiss et al. 2003). Interessanterweise bewältigen Frauen Aufgaben, bei denen Frauen meist besser abschneiden als Männern, besser in der Mitte der lutealen Phase, die mit hohen Östrogen- und Progesteronspiegeln einhergeht, als während der Menstruation, wo Östrogen und Progesteron in einer niedrigeren

Konzentration vorhanden sind. Hingegen schneiden Frauen in Aufgaben, bei denen die Männer normalerweise die Frauen übertreffen, besser während der Menstruation als in der lutealen Phase ab (Farage et al. 2008; Hampson 1990). Dieser Effekt erklärt wahrscheinlich den Geschlechtsunterschied in meiner Studie, da beide Aufgaben, deklaratives und motorische Lernen als verbale und feinmotorische Inhalte, zu den von Frauen in der Regel besser beherrschten Aufgaben gehören. Da während der Menstruationswoche der Probandinnen getestet wurde, ist es leicht nachvollziehbar, dass sie schlechter als die Männer abgeschnitten haben.

Dem Menstruationseffekt auf Lernen liegt wahrscheinlich ein Effekt der Geschlechtshormone zugrunde. Eine Studie konnte zeigen, dass der Östrogenspiegel positiv mit verbale Gewandtheit und negativ mit mentaler räumlicher Rotation korreliert, was darauf hindeutet, dass Östrogen und nicht Progesteron für den Menstruationseffekt auf kognitive Fähigkeiten verantwortlich ist (Maki et al. 2002). Weiterhin wurde gezeigt, dass Mann-zu-Frau-Transsexuelle, die eine Östrogenbehandlung zur Geschlechtsumwandlung erhalten, besser im Wortpaar-Test abschneiden als eine ähnliche Gruppe, welche die Östrogenbehandlung noch erwartet (Miles et al. 1998)

2.3 Lernen und Schlafspindeln

Die männlichen Probanden zeigten eine Zunahme der Spindelparameter durch das Lernen, während bei den weiblichen Probanden keine Zunahme induziert wurde. Diese Zunahme bei den Männern korrelierte auch mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung.

Die Männer hatten beim Nap ohne vorherige Lernleistung weniger Schlafspindeln, eine geringere Schlafspindeldichte und eine kleinere Schlafspindelaktivität als beim Nap nach der Lernphase. Eine Induzierung von Schlafspindeln durch Lernleistung wurde schon mehrfach gezeigt (Fogel *et al.* 2007; Fogel and Smith 2006; Gais *et al.* 2002b; Gais *et al.* 2002a; Morin *et al.* 2008; Peters *et al.* 2007; Peters *et al.* 2008; Schabus *et al.* 2006; Schabus *et al.* 2008). Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen auch den Zusammenhang zwischen Gedächtniskonsolidierung und der Zunahme der Spindelparameter, da nur die Männer eine Zunahme zeigten, während die Frauen, die ja keine sichtbare Gedächtniskonsolidierung durch den Nap erzielten, auch keine Zunahme

der Schlafspindeln aufwies. Weiterhin korrelierte die Zunahme der Schlafspindelaktivität auch mit der motorischen Testleistung am Nachmittag. Die motorische Gedächtniskonsolidierung wurde schon mehrfach mit Schlafspindeln in Verbindung gebracht, zum Beispiel fand man eine Korrelation zu der gesamten Spindeldichte als auch zu der Zunahme der Spindeldichte nach Lernen (Fogel *et al.* 2007;Fogel and Smith 2006;Nishida and Walker 2007;Peters *et al.* 2007;Peters *et al.* 2008). Im Gegensatz zum ersten Experiment fanden wir dieses mal keine Korrelation zwischen den Spindeln und dem deklarativen Lernen, in der Literatur ist eine Verbindung aber schon gut dokumentiert: die Schlafspindeldichte nimmt durch Lernen einer deklarativen Aufgabe zu; die Zunahme der Spindelaktivität durch Lernen korreliert mit der deklarativen Leistung und die absolute Spindelaktivität korreliert mit der deklarativen Lernleistung (Clemens *et al.* 2005;Clemens *et al.* 2006;Gais *et al.* 2002b;Gais *et al.* 2002a;Schabus *et al.* 2008;Schabus *et al.* 2004;Schmidt *et al.* 2006). Die neuronale Grundlage des Zusammenhangs zwischen den Spindeln und schlafabhängiger Gedächtniskonsolidierung wurde schon erläutert.

Dem mangelnden Ansprechen der Schlafspindeln bei den weiblichen Probanden lag wahrscheinlich ein Menstruationseffekt zu Grunde. Als Geschlechtsunterschied wurde schon gezeigt, dass Frauen im Vergleich zu Männern doppelt so viele Schlafspindeln haben (Gaillard and Blois 1981). Bei Frauen gibt es zudem einen Menstruationseffekt: die Spindel-Frequenz nimmt während der lutealen Phase zu (Ishizuka *et al.* 1994), und die Powerdichte im Frequenzbereich der Schlafspindeln erreicht ein Maximum (Driver *et al.* 1996). Die Probandinnen der vorliegenden Studie wurden während ihrer Menstruation getestet, was heißt, dass ihre Spindelfrequenz am Abnehmen und die Powerdichte wahrscheinlich in der Nähe des Minimums waren. Das könnte bedeuten, dass der Mangel an Östrogen in dieser Zeit eine verminderte Dynamik der Schlafspindeln zur Folge hat, und dadurch auch die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung nicht positiv unterstützt wurde.

2.4 Motorisches Lernen und REM-Schlaf

In welchem Schlafstadium motorische Inhalte konsolidiert werden, ist ein umstrittenes Thema. In einigen Berichten steht die Bedeutung der Schlafspindeln und Schlafstadium 2 im Vordergrund (Fogel and Smith 2006;Morin *et al.* 2008;Nishida and Walker

2007;Peters *et al.* 2007;Smith and MacNeill 1994;Walker *et al.* 2002), andere Autoren bevorzugen die Verbindung mit dem REM Schlaf (Plihal and Born 1997;Smith *et al.* 2004). Wie schon in der Diskussion des ersten Experiments erwähnt, wurde von einer Gruppe hypothetisiert, dass neuronale Mechanismen, die während dem REM-Schlaf aktiv sind, sich hauptsächlich mit der off-line Wiederprozessierung von komplexeren, prozeduralen Aufgaben, welche die Entwicklung von neuen kognitiven Strategien voraussetzen, beschäftigen. Im Gegensatz dazu sollen Mechanismen, die im Stadium 2 aktiv sind, den Aufgaben gewidmet sein, für die der einzelne schon frühere, persönliche Erfahrungen hat (Fogel and Smith 2006). Dies würde also heißen, dass die Komplexität und die Neuheit einer Aufgabe die Schlafstadien-Abhängigkeit definiert. Während ich mit dem ersten Experiment wegen der restlichen 10 min REM-Schlaf in der REM-Schlaf-Entzugs-Bedingung die Stadium-2-Abhängigkeit der einfachen motorischen Aufgabe des Finger-Tapping-Tasks nicht eindeutig beweisen konnte, legen die Ergebnisse vom Experiment B einen solchen Zusammenhang nahe. Die männlichen Probanden konsolidierten diese motorische Aufgabe während ihres Naps, obwohl sie keinen REM-Schlaf hatten. Dies legt nahe, dass einfache motorische Lerninhalte während NREM-Naps konsolidiert werden und demnach nicht REM-Schlaf abhängig sein können.

2.5 Langzeiteffekt von Naps auf motorisches und deklaratives Lernen

Interessanterweise gab es keinen Langzeiteffekt von Naps auf motorisches und deklaratives Lernen. In den Wiedertestungen eine und vier Wochen nach der Lernphase gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Nap- und Wach-Gruppe für beide Geschlechter. Gerade bei der deklarativen Aufgabe ist dies ein überraschendes Ergebnis, da Gais *et al.* (2007) gezeigt haben, dass man an Hand von kortikalen Korrelaten bei einer Wiedertestung 6 Monate nach der Lernphase einer deklarativen Aufgabe sehen konnte, ob die Probanden in der ersten Nacht nach dem Lernen geschlafen hatten oder nicht. Weiterhin wurde in einer aktuellen Studie die deklarative Gedächtnisverbesserung durch einen Nachmittags-Nap sogar noch stärker nach einer Woche (Dresler *et al.* 2008). In dieser Studie wurde der Effekt von Naps auf das deklarative Gedächtnis in einem Intra-Subjekt-Design unter Schlafentzug mit sofortiger und verzögerter Wiedertestung untersucht. Es wird angenommen, dass die

Probanden sowohl REM- als auch Tiefschlaf in ihrem Nap durchliefen, da sie unter Schlafentzug (im Mittel 106 min weniger Schlaf pro Nacht für 10 Nächte als unter Ausgangsbedingung) litten und der REM- und Tiefschlafdruck dadurch erhöht war. Leider konnten keine Schlafableitungen durchgeführt werden. Die beiden Studien zusammen deuten darauf hin, dass für die Langzeit-Konsolidierung von deklarativen Inhalten sowohl REM- als auch Tiefschlaf erforderlich sind. Dies führt zur der Hypothese, dass Tiefschlaf und/oder Schlaf-Spindeln deklarative Inhalte fördern, und dass REM-Schlaf nötig ist, um diesen Effekt zu stabilisieren. In der aktuellen Studie beinhalteten die Naps nur NREM-Schlaf, was wahrscheinlich den Verlust der deklarativen Verbesserung zur Folge hatte. Ein Zwei-Stufen Prozess mit REM- und Tiefschlaf wurde schon für die Konsolidierung von visuell-diskriminierenden Inhalten vorgeschlagen (Gais *et al.* 2000;Gais and Born 2004b;Mednick *et al.* 2003;Rasch and Born 2007;Stickgold *et al.* 2000b;Stickgold 1998). Diese Autoren postulierten jedoch, dass Tiefschlaf die Inhalte stabilisiert, während REM-Schlaf eine Steigerung in der Leistung vermittelt. Diese Diskrepanz ist durch die Unterschiedlichkeit der Lerninhalte erklärbar, da visuelle Diskriminanz sich sehr deutlich von deklarativem Lernen unterscheidet. Andere Autoren haben auch schon generelle sequentielle Hypothesen für die Gedächtniskonsolidierung vorgeschlagen: 1) Durch Tiefschlaf werden zuerst nicht-adaptive Gedächtnisspuren geschwächt, und als zweiter Schritt werden die übrigen Gedächtnisspuren wieder unter einer verbesserten Konfiguration während dem REM-Schlaf gespeichert (Ambrosini and Giuditta 2001;Giuditta *et al.* 1995). 2) Während dem Tiefschlaf gibt es eine neuronale Reaktivierung und während dem REM-Schlaf eine transkriptionelle Speicherung (Ribeiro *et al.* 2007;Ribeiro and Nicolelis 2004). 3) Es gibt einen Neokortex - Hippocampus Dialog, der während dem Tiefschlaf in eine Richtung geht (vom Neokortex zum Hippocampus) und während dem REM-Schlaf in die entgegengesetzte Richtung läuft (Buzsaki 1989;Buzsaki 1996;Ficca and Salzarulo 2004).

Wie erwartet, fand man keinen Langzeiteffekt von Naps auf das motorische Lernen, da schon gezeigt wurde, dass ein Nap die Expression von motorischer Leistungsverbesserung auf Kosten der Übernacht-Verbesserung zeitlich vorzieht (Korman *et al.* 2007).

F Zusammenfassung

Einleitung

Der Zusammenhang zwischen Lernen und Schlafen wird immer klarer, aber welche Schlafstadien, EEG-Mikrostrukturen oder Schlafereignisse genau dafür verantwortlich sind, wird immer noch diskutiert. Bisher ist deklarative Gedächtniskonsolidierung hauptsächlich mit Schlafspindeln (Clemens et al. 2005;Gais et al. 2002a;Rauchs et al. 2008;Schabus et al. 2006;Schabus et al. 2008;Schabus et al. 2004) und Tiefschlaf in Verbindung gebracht worden (Barrett and Ekstrand 1972;Fowler *et al.* 1973;Yaroush *et al.* 1971), während prozedurales, motorisches Lernen mit Schlafspindeln (Fogel *et al.* 2007;Fogel and Smith 2006;Milner *et al.* 2006;Morin *et al.* 2008;Nishida and Walker 2007;Peters *et al.* 2007;Peters *et al.* 2008), Stadium-2-Schlaf (Fogel and Smith 2006;Smith and MacNeill 1994;Walker *et al.* 2002) und REM-Schlaf verbunden wird (Fanjaud et al. 1982;Smith et al. 2004). Es wurden zwei Experimente durchgeführt, eines mit selektivem Schlafentzug und eines mit kurzem Nachmittagsschlaf, um die Abhängigkeit der verschiedenen Lernaufgaben von bestimmten Schlafphasen zu untersuchen. Reicht ein kurzer Nachmittagsschlaf oder eine Nacht mit REM-Schlafentzug, um eine motorische Lernaufgabe zu konsolidieren? Reicht ein kurzer Nachmittagsschlaf oder eine Nacht mit Tiefschlafentzug, um eine deklarative Lernaufgabe zu konsolidieren? Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Gedächtniskonsolidierung und bestimmten EEG-Microereignissen wie Schlafspindeln?

Methoden

Der Zusammenhang von Schlaf und Lernen wurde anhand von zwei Experimenten untersucht. Im ersten Experiment durchliefen zwölf gesunde Probanden einmal Tiefschlafentzug, einmal REM-Schlafentzug und einmal ungestörten Schlaf, nachdem sie eine motorische und eine deklarative Lernaufgabe durchgeführt hatten. Nach zwei Erholungsnächten kamen die Probanden für die Wiedertestung zurück in das Schlaflabor. Im zweite Experiment lernten 40 Probanden die selben Lernaufgaben, um danach in zwei Gruppen aufgeteilt zu werden: die eine Gruppe schaute einen Film, während die andere Gruppe einen 45-minütigen Nap – kurzer Nachmittagsschlaf - hielt. Die Probanden wurden direkt im Anschluss, eine Woche und vier Wochen später wiedergetestet. Danach kamen die Probanden der Nap-Gruppe wieder, um einen

weiteren Nap, aber diesmal ohne vorheriges Lernen zu halten. Die Frauen waren während allen Studientagen/Nächten von beiden Experimenten in der ersten Woche ihrer Menstruation.

Ergebnisse

In dem ersten Experiment wurde die schlafabhängige motorische und deklarative Gedächtniskonsolidierung nicht durch REM- und Tiefschlafentzug im Vergleich zur Placebonacht gestört, obwohl in den jeweiligen Bedingungen der REM-Schlaf um 85% und Tiefschlaf um 75% signifikant vermindert wurde. Weiterhin fand sich eine Korrelation zwischen der deklarativen Gedächtniskonsolidierung und den Schlafspindeln in der Placebonacht, besonders mit den Schlafspindeln im ersten Drittel der Nacht.

Im zweiten Experiment waren die Männer der Nap-Gruppe signifikant besser in der Nachmittagswiedertestung der motorischen und deklarativen Aufgaben als ihre wachen Kontrollen, während es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei den Frauen gab. Die Männer zeigten auch eine Steigerung der Schlafspindelaktivität durch das Lernen im Vergleich zum Nap ohne vorheriges Lernen, und diese Steigerung korrelierte auch signifikant mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung während dem Nap.

Diskussion

Deklaratives Lernen und Schlaf

Unsere Studie zeigt, dass das deklarative Lernen durch Schlafspindeln und vielleicht geringe Mengen Tiefschlaf konsolidiert wird. Falls das deklarative Lernen von Tiefschlaf abhängig ist, waren die durchschnittlichen 26 min Tiefschlaf der Tiefschlafentzugsnacht und die 13 min während dem Nap ausreichend, um die Aufgabe zu konsolidieren. Bisher sind aber noch keine schlüssigen Beweise der Tiefschlafabhängigkeit erbracht worden, sondern nur Hypothesen ohne Kausalbeweis erstellt worden. Neuere Studien fokussieren immer mehr auf die Bedeutung der Schlafspindeln. Für diesen Zusammenhang sind schon viele überzeugendere Ergebnisse gezeigt worden. Auch die eigenen Untersuchungen zeigten eine Korrelation zwischen den Schlafspindeln und dem deklarativen Lernen.

Motorisches Lernen und Schlaf

Früher wurde die motorische, prozedurale Gedächtniskonsolidierung hauptsächlich mit REM-Schlaf verbunden, und erst in den letzten Jahren immer häufiger mit Stadium-2-Schlaf und Schlafspindeln. Die eigene Untersuchung legt nahe, dass die motorische Gedächtniskonsolidierung nicht REM-Schlaf abhängig ist. Zum einen wurde die Gedächtniskonsolidierung trotz REM-Schlafentzug erreicht, zum anderen waren die Probanden mit einem reinen NREM-Nap zwischen Lernen und Wiedertestung signifikant besser als ihre wachen Kontrollen. Außerdem war die Spindelaktivität im Nap durch das Lernen erhöht, und die Steigerung der Spindelaktivität korrelierte signifikant mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung. All dies spricht dafür, dass einfache motorische Aufgaben durch Schlafspindeln und nicht durch REM-Schlaf konsolidiert werden.

Geschlechtsunterschiede in der Gedächtniskonsolidierung

Bisher wurden Geschlechtsunterschiede in den Studien zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung größtenteils vernachlässigt. Die eigene Untersuchung zeigt, dass bei Frauen während der ersten Woche des Menstruationszyklus, also in der folliculären Phase, die Gedächtniskonsolidierung durch einen Nap eingeschränkt ist, und dass diese Einschränkung wahrscheinlich durch eine herabgesetzte Ansprechbarkeit der Schlafspindeln vermittelt ist. Generell schneiden Frauen besser in verbalen, deklarativen und feinmotorischen Aufgaben ab als Männer, während Männer Frauen in visuellen, räumlichen Aufgaben übertreffen. Interessanterweise bewältigen Frauen Aufgaben, bei denen Frauen meist besser abschneiden als Männer, besser in der Mitte der lutealen Phase, wenn Östrogen- und Progesteronspiegel hoch sind, als während der Menstruation, wo Östrogen und Progesteron in einer niedrigeren Konzentration vorhanden sind. Hingegen schneiden Frauen in Aufgaben, bei denen die Männer normalerweise die Frauen übertreffen, besser während der Menstruation als in der lutealen Phase ab. Also ist die eingeschränkte Ansprechbarkeit der Spindeln und die verminderten konsolidierenden Fähigkeiten wahrscheinlich auf die verminderten Östrogenspiegel zurück zu führen. Es ist möglich, dass Frauen menstruationsabhängig einen zu- und abnehmenden Effekt auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung erfahren, bei dem sie bei deklarativen und feinmotorischen Aufgaben während der Menstruation schlechter als Männer abschneiden und dafür dann viel besser während der lutealen Phase.

G Literaturverzeichnis

Ambrosini, M. V. and Giuditta, A. Learning and sleep: the sequential hypothesis. *Sleep Med Rev*, 2001, 5: 477-490.

American Sleep Disorders Association EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*, 1992, 15: 173-184.

Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S. and et al. An E-Health solution for automatic sleep classification according to Rechtschaffen and Kales: Validation study of the Somnolyzer 24 x 7 utilizing the siesta database. *Neuropsychobiology*, 2005, 51: 115-133.

Anderer, P., Saletu, B., Saletu-Zyhlarz, G. M., Gruber, G., Parapatics, S., Miazhyńska, T., Woertz, M., Rosipal, R., Klösch, G., Zeitlhofer, J. and Dorffner, G. Electrophysiological evaluation of sleep. In: T. Kinoshita (Ed) Hyogo Prefecture, 2006: 107-129.

anonymous The value of a good nap. *Lancet*, 2006, 367: 448.

Antoničević, I., Stalla, G. and Steiger, A. Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182: 277-282.

Asada, T., Motonaga, T., Yamagata, Z., Uno, M. and Takahashi, K. Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: association with apoe genotypes. *Sleep*, 2000, 23: 629-634.

Axmacher, N., Elger, C. E. and Fell, J. Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain*, 2008, 131: 1806-1817.

Backhaus, J. and Junghanns, K. Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Med.*, 2006, 7: 508-512.

Baker, F. C. and Driver, H. S. Circadian rhythms, sleep, and menstrual cycle. *Sleep Med.*, 2007, 8: 613-622.

Barrett, T. R. and Ekstrand, B. Effect of sleep on memory. III: Controlling for time of day effects. *J. Exp. Psych.*, 1972, 96: 321-327.

Becker, J. B., Arnold, A. P., Berkley, K. J., Blaustein, J. D., Eckel, L. A., Hampson, E., Herman, J. P., Marts, S., Sadee, W., Steiner, M., Taylor, J. and Young, E. Strategies and Methods for Research on Sex Differences in Brain and Behavior. *Endocrinology*, 2005, 146: 1650-1673.

Borbély, A. A. *Das Geheimnis des Schlafs - Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung*. Deutsche Verlags-Anstalt GmbH, Stuttgart, 1984.

- Born, J. and Gais, S. REM sleep deprivation: The wrong paradigm leading to wrong conclusions. *Behav. Brain Sci.*, 2000, 23: 912-913.
- Born, J., Schenk, U., Späth-Schwalbe, E. and Fehm, H. L. Influences of partial REM sleep deprivation and awakenings on nocturnal cortisol release. *Biol. Psychiatry*, 1988, 24: 801-811.
- Born, J. and Rasch, B. Schlaf und Gedächtnis. *Kompendium Schlafmedizin*. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, 2004.
- Brickenkamp, R. *Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*. Hogrefe, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 2002 (9 edition).
- Buckley, T. M. and Schatzberg, A. F. Aging and the role of the HPA axis and rhythm in sleep and memory-consolidation. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2005, 13: 344-352.
- Bursztyjn, M., Ginsberg, G., Hammerman-Rozenberg, R. and Stessman, J. The Siesta in the Elderly: Risk Factor for Mortality? *Arch Intern Med*, 1999, 159: 1582-1586.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. and Kupfer, D. J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.*, 1989, 28: 193-213.
- Buzsaki, G. The Hippocampo-Neocortical Dialogue. *Cereb. Cortex*, 1996, 6: 81-92.
- Buzsaki, G. Two-stage model of memory trace formation: A role for "noisy" brain states. *Neuroscience*, 1989, 31: 551-570.
- Cahill, L. Why sex matters for neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2006, 7: 477-484.
- Callaway, C. W., Lydic, R., Baghdoyan, H. A. and Hobson, J. A. Pontogeniculooccipital waves: spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1987, 7: 105-149.
- Campos, H. and Siles, X. Siesta and the risk of coronary heart disease: results from a population-based, case-control study in Costa Rica. *Int. J. Epidemiol.*, 2000, 29: 429-437.
- Carlson, N. R. Learning and memory: Basic mechanisms. *Physiology of Behavior*. Allyn and Bacon, 2001.
- Cipolli, C. Symposium: cognitive processes and sleep disturbances; sleep, dreams and memory: an overview. *J. Sleep Res.*, 1995, 4: 2-9.
- Clemens, Z., Fabó, D. and Halász, P. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 2005, 132: 529-535.
- Clemens, Z., Fabó, D. and Halász, P. Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci. Lett.*, 2006, 403: 52-56.
- Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Peigneux, P. and Maquet, P. A role for sleep in brain plasticity. *Pediatr. Rehabil.*, 2006, 9: 98-118.

Danker-Hopfe, H., Anderer, P., Zeitlhofer, J., Boeck, M., Dorn, H., Gruber, G., Helms, K., Loretz, E., Moser, D., Parapatics, S., Saletu, B., Schmidt, A. and Dorffner, G. Interrater reliability for sleep scoring according to the Rechtschaffen & Kales and the new AASM standard. *J Sleep Res*, 2009, 18: 74-84.

Danker-Hopfe, H., Schäfer, M., Dorn, H., Anderer, P., Saletu, B., Gruber, G., Zeitlhofer, J., Kunz, D., Barbanoj, M. J., Himanen, S.-L., Kemp, B., Penzel, T., Röschke, J. and Dorffner, G. Percentile reference charts for selected sleep parameters for 20- to 80-year old healthy subjects from the SIESTA database. *Somnologie*, 2005, 9: 3-14.

Datta, S. Activation of phasic pontine-wave generator: a mechanism for sleep-dependent memory processing. *Sleep Biol. Rhythms*, 2006, 4: 16-26.

De Gennaro, L., Ferrara, M. and Bertini, M. Effect of slow-wave sleep deprivation on topographical distribution of spindles. *Behav. Brain Res.*, 2000, 116: 55-59.

Dijk, D. J., Beersma, D. G. M. and Bloem, G. M. Sex differences in the sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. *Sleep*, 1989, 12: 500-507.

Dresler, M. Nächtliche Konsolidierung einer motorischen Lernaufgabe bei depressiven Patienten. 2005. Diplomarbeit and der Ruhr-Universität Bochum.

Dresler, M. Traum und Schlaf - Neurobiologische Grundlagen. In: M. Dresler (Ed) *Wissenschaft an den Grenzen des Verstandes. Beiträge aus den Natur- und Lebenswissenschaften*. Hirzel Verlag, Stuttgart, 2007: 177-191.

Dresler, M., Genzel, L., Kluge, M., Schüssler, P. and Steiger, A. A double dissociation of memory impairments in major depression. *Pharmacopsychiatry*, 2009a, 42: 216.

Dresler, M., Genzel, L. and Steiger, A. Delayed effects of sleep on declarative memory consolidation. *J. Sleep Res.*, 2008, 17: P544.

Dresler, M., Kluge, M., Genzel, L., Schüssler, P. and Steiger, A. Impaired sleep-dependent memory consolidation in depression. unpublished . 2009b.

Dresler, M., Kluge, M., Genzel, L., Schüssler, P. and Steiger, A. Synergistic effects of age and depression on sleep-dependent memory consolidation. *Pharmacopsychiatry*, 2007, 40: 238-239.

Driver, H. S., Dijk, D. J., Werth, E., Biedermann, K. and Borbély, A. A. Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81: 728-735.

Duff, S. J. and Hampson, E. A Sex Difference on a Novel Spatial Working Memory Task in Humans. *Brain Cogn*, 2001, 47: 470-493.

Ehlers, C. and Kupfer, D. J. Slow-wave sleep: do young adult men and women age differently? *J. Sleep Res.*, 1997, 6: 211-215.

Eichenbaum, H. Hippocampus: Cognitiv processes and neural representations that underlie declarativ memory. *Neuron*, 2004, 44: 109-120.

- Eichenbaum, H. and Cohen, N. J. *From conditioning to conscious recollection; memory systems of the brain*. Oxford University Press, 2001.
- Empson, J. A. C. and Clarke, P. Rapid eye movements and remembering. *Nature*, 1970, 227: 287-288.
- Endo, T., Roth, C., Landolt, H. P., Werth, E., Aeschbach, D., Achermann, P. and Borbély, A. A. Selective REM sleep deprivation in humans: effects on sleep and sleep EEG. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 274, 1186-1194. 1998.
- Fanjaud, G., Clavet, U., De Feneyrols, R., Barrere, M., Bes, A. and Arbus, L. Role du sommeil paradoxal dans l'apprentissage chez l'homme. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.*, 1982, 12: 337-343.
- Farage, M., Osborn, T. and MacLean, A. Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: a review. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2008, 278: 299-307.
- Ferrara, M., De Gennaro, L., Curcio, G., Cristiani, R. and Bertini, M. Interhemispheric asymmetry of human sleep EEG in response to selective slow-wave sleep deprivation. *Behav. Neurosci.*, 2002a, 116: 976-981.
- Ferrara, M., De Gennaro, L., Curcio, G., Cristiani, R., Corvasce, C. and Bertini, M. Regional Differences of the Human Sleep Electroencephalogram in Response to Selective Slow-wave Sleep Deprivation. *Cereb. Cortex*, 2002b, 12: 737-748.
- Ficca, G. and Salzarulo, P. What in sleep is for memory. *Sleep Med.*, 2004, 5: 225-230.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L. and Born, J. Sleep forms memory for finger skills. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2002, 99: 11987-11991.
- Fogel, S. M. and Smith, C. Learning-dependent changes in sleep spindles and stage 2 sleep. *J. Sleep Res.*, 2006, 15: 250-255.
- Fogel, S. M., Smith, C. and Cote, K. A. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav. Brain Res.*, 2007, 180: 48-61.
- Fowler, M. J., Sullivan, M. J. and Ekstrand, B. R. Sleep and memory. *Science*, 1973, 179: 302-304.
- Gaillard, J. M. and Blois, R. Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep*, 1981, 4: 385-391.
- Gais, S., Albouy, G., Boly, M., Dang-Vu, T. T., Darsaud, A., Desseilles, M., Rauchs, G., Schabus, M., Sterpenich, V., Vandewalle, G., Maquet, P. and Peigneux, P. Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104: 18778-18783.
- Gais, S. and Born, J. Multiple procedded strengthen memory during sleep. *Psychol. Belg.*, 2004b, 44: 105-120.

- Gais, S. and Born, J. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn. Mem.*, 2004a, 11: 679-685.
- Gais, S., Helms, K., Wagner, U., Mölle, M. and Born, J. Increased density of sleep spindles after extensive learning of a declarative memory task. *J. Sleep Res.*, 2002a, 11 (Suppl.1): 147.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K. and Born, J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J. Neurosci.*, 2002b, 22: 6830-6834.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U. and Born, J. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat. Neurosci.*, 2000, 3: 1335-1339.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Zucconi, G. G. and Vescia, S. The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav. Brain Res.*, 1995, 69: 157-166.
- Gorfine, T., Yeshurun, Y. and Zisapel, N. Nap and melatonin-induced changes in hippocampal activation and their role in verbal memory consolidation. *J. Pineal Res.*, 2007, 43: 336-342.
- Grözinger, M., Kögel, P. and Röschke, J. Effects of REM sleep awakenings and related wakening paradigms on the ultradian sleep cycle and the symptoms in depression. *J. Psychiatr. Res.*, 2002, 36: 299-308.
- Hampson, E. Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn.*, 1990, 14: 26-43.
- Hampson, E. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav. Neurosci.*, 1988, 102: 456-459.
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R. and Dement, W. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, 1973, 10: 431-436.
- Horne, J. A. REM sleep - by default? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24: 777-797.
- Horne, J., Anderson, C. and Platten, C. Sleep extension versus nap or coffee, within the context of "sleep debt". *J Sleep Res*, 2008, in press.
- Hornung, O. P., Danker-Hopfe, H. and Heuser, I. Age-related changes in sleep and memory: commonalities and interrelationships. *Exp. Gerontol.*, 2005, 40: 279-285.
- Hornung, O. P., Regen, F., Danker-Hopfe, H., Schredl, M. and Heuser, I. The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effects of cholinergic medication. *Biol. Psychiatry*, 2007, 61: 750-757.
- Hornung, O. P., Regen, F., Schredl, M., Heuser, I. and Danker-Hopfe, H. Manipulating REM sleep in older adults by selective REM sleep deprivation and physiological as well as pharmacological REM sleep augmentation methods. *Exp. Neurol.*, 2006, 197: 486-494.

- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson Jr, A. L. and Quan, S. F. *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2007 (1 edition).
- Ishizuka, Y., Pollak, C. P., Shirakawa, S., Kakuma, T., Azumi, K., Usui, A., Shiraishi, K., Fukuzawa, H. and Kariya, T. Sleep spindle frequency changes during the menstrual cycle. *J. Sleep Res.*, 1994, 3: 26-29.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J. M. and Sagi, D. Dependence on REM Sleep of overnight improvement of perceptual skill. *Science* 265, 679-682. 1994.
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y. and Karni, A. Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat. Neurosci.*, 2007, 10: 1206-1213.
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B. and Pietrowsky, R. An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J. Sleep Res.*, 2008, 17: 3-10.
- Lan, T.-Y., Lan, T.-H., Wen, C.-P., Lin, Y.-H. and Chuang, Y.-L. Nighttime sleep, chinese afternoon nap, and mortality in the elderly. *Sleep*, 2007, 30: 1105-1110.
- Lewin, C., Wolgers, G. and Herlitz, A. Sex differences favoring women in verbal but not in visuospatial episodic memory. *Neuropsychology*, 2001, 15: 165-173.
- Maki, P. M., Rich, J. B. and Shayna Rosenbaum, R. Implicit memory varies across the menstrual cycle: estrogen effects in young women. *Neuropsychologia*, 2002, 40: 518-529.
- Manber, R. and Armitage, R. Sex, Steroids, and Sleep: A Review. *Sleep*, 1999, 22: 540-555.
- Marcus, C. L. Concerns regarding the pediatric component of the AAS; clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4: 607.
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M. and Born, J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 2006, 444: 610-613.
- Mazzoni, G., Gori, S., Formicola, G., Gneri, C., Massetani, R., Murri, L. and Salzarulo, P. Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *J. Sleep Res.*, 1999, 8: 185-188.
- Mednick, S. C., Cai, D. J., Kanady, J. and Drummond, S. P. A. Comparing the benefits of caffeine, naps and placebo on verbal, motor and perceptual memory. *Behav. Brain Res.*, 2008, 193: 79-86.
- Mednick, S. C. and Drummond, S. P. A. Napping. *Encyclopedia of Neuroscience*, 2008, NRSC: 00075: 1-6.
- Mednick, S. C., Nakayama, K. and Stickgold, R. Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nat. Neurosci.*, 2003, 6: 697-698.

- Miles, C., Green, R., Sanders, G. and Hines, M. Estrogen and memory in a transsexual population. *Horm. Behav.*, 1998, 34: 199-208.
- Milner, C. E., Fogel, S. M. and Cote, K. A. Habitual napping moderates motor performance improvements following a short daytime nap. *Biol Psychol*, 2006, 73: 141-156.
- Mordecai, K. L., Rubin, L. H. and Maki, P. M. Effects of menstrual cycle phase and oral contraceptive use on verbal memory. *Horm. Behav.*, 2008, 54: 286-293.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Tahar, A. H., Korman, M., Benali, H., Karni, A., Ungerleider, L. G. and Carrier, J. Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, 2008, 31: 1149-1156.
- Nishida, M. and Walker, M. P. Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS ONE*, 2007, 2: e341.
- Pape, H.-C. Neurophysiologische Grundlagen von Wachen und Schlafen. In: R. Klinke and S. Silbernagl (Eds) *Lehrbuch der Physiologie*. 2001: 738-740.
- Pessin, J. and Marts, S. A. Sex, Gender, Drugs, and the Brain. *Endocrinology*, 2005, 146: 1649.
- Peters, K. R., Ray, L., Smith, V. and Smith, C. Changes in the density of stage 2 spindles following motor learning in young and older adults. *J. Sleep Res.*, 2008, 17: 33.
- Peters, K. R., Smith, V. and Smith, C. Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *J. Cogn. Neurosci.*, 2007, 19: 817-829.
- Plihal, W. and Born, J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.*, 1997, 9: 534-547.
- Postma, A., Winkel, J., Tuiten, A. and van Honk, J. Sex differences and menstrual cycle effects in human spatial memory. *Psychoneuroendocrinology*, 1999, 24: 175-192.
- Rasch, B. and Born, J. Maintaining memories by reactivation. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2007, 17: 698-703.
- Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S. and Born, J. Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat. Neurosci.*, 2009, 12: 396-397.
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J. and Eustache, F. The relationship between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.*, 2005, 14: 123-140.
- Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., Denise, P., Desgranges, B., Eustache, F., Gruber, G. and Anderer, P. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease? *Learn. Mem.*, 2008, 19: 1159-1162.
- Rechtschaffen, A. and Kales, A. *Ein Manual der standardisierten Terminologie, Techniken und Auswertung der Schlafstadien beim Menschen*. 1968 (3 edition).

- Ribeiro, S. and Nicolelis, M. A. L. Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learn. Mem.*, 2004, 11: 686-696.
- Ribeiro, S., Shi, X., Engelhard, M., Zhou, Y., Zhang, H., Gervasoni, D., Lin, S.-C., Wada, K. and Lemos, N. A. M. Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. *Front. Neurosci.*, 2007, 1: 42-55.
- Roehrs, T., Hyde, M., Blaisdell, B., Greenwald, M. and Roth, T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep*, 2006, 29: 145-151.
- Rosanova, M. and Ulrich, D. Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J. Neurosci.*, 2005, 25: 9398-9405.
- Ruehland, W. R., Rochford, P. D., O'Donoghue, F. J., Pierce, R. J., Singh, P. and Thornton, A. T. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*, 2009, 32: 150-157.
- Saxvig, I. W., Lundervold, A. J., Gronli, J., Ursin, R., Bjorvatn, B. and Portas, C. M. The effect of a REM sleep deprivation procedure on different aspects of memory function in humans. *Psychophysiology*, 2008, 45: 309-317.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B. and Zeitlhofer, J. Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 2004, 27: 1479-1485.
- Schabus, M., Hödlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klösch, G., Parapatics, S., Saletu, B. and Klimesch, W. Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur. J. Neurosci.*, 2006, 23: 1738-1746.
- Schabus, M., Hödlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Klimesch, W., Saletu, B. and Zeitlhofer, J. Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Res.*, 2008, 1191: 127-135.
- Schabus, M., Hödlmoser, K., Pecherstorfer, T. and Klösch, G. Influence of midday naps on declarative memory performance and motivation. *Somnologie*, 2005, 9: 148-153.
- Schmidt, C., Peigneux, P., Muto, V., Schenkel, M., Knoblauch, V., Münch, M., de Quervain, D. J. F., Wirz-Justice, A. and Cajochen, C. Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J. Neurosci.*, 2006, 26: 8976-8982.
- Schredl, M., Weber, B., Leins, M.-L. and Heuser, I. Donepezil-induced REM sleep augmentation enhances memory performance in elderly, healthy persons. *Exp. Gerontol.*, 2001, 36: 353-361.
- Schüssler, P., Kluge, M., Yassouridis, A., Dresler, M., Held, K., Zihl, J. and Steiger, A. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effects on cognition in unhealthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33: 1124-1131.
- Sejnowski, T. J. and Destexhe, A. Why do we sleep? *Brain Res.*, 2000, 886: 208-223.

- Shibui, K., Uchiyama, M., Okawa, M., Kudo, Y., Kim, K., Liu, X., Kamei, Y., Hayakawa, T., Akamatsu, T., Ohta, K. and Ishibashi, K. Diurnal fluctuation of sleep propensity and hormonal secretion across the menstrual cycle. *Biol. Psychiatry*, 2000, 48: 1062-1068.
- Siegel, J. M. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 2001, 294: 1058-1063.
- Singer, W. Neuronale Grundlagen von Lernprozessen. In: R. Klinke and S. Silbernagl (Eds) *Lehrbuch der Physiologie*. 2001: 750-754.
- Smith, C. Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med. Rev.*, 2001, 5: 491-506.
- Smith, C. and MacNeill, C. Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res* 3, 206-213. 1994.
- Smith, C., Nixon, M. R. and Nader, R. Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn. Mem.*, 2004, 11: 714-719.
- Spencer, R. M. C., Gouw, A. M. and Ivry, R. B. Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learn. Mem.*, 2007, 14: 480-484.
- Steiger, A. Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med. Rev.*, 2002, 6: 125-138.
- Steriade, M. Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci.*, 1999, 22: 337-345.
- Stickgold, R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 2005, 437: 1272-1278.
- Stickgold, R. Sleep: off-line memory reprocessing. *Trends Cogn. Sci.*, 1998, 2: 484-492.
- Stickgold, R., James, L. and Hobson, J. A. Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat. Neurosci.*, 2000a, 3: 1237-1238.
- Stickgold, R. and Walker, M. P. Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep. *Trends Neurosci.*, 2005, 28: 408-415.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V. and Hobson, J. A. Visual Discrimination Task Improvement: A Multi-Step Process Occurring During Sleep. *J Cogn Neurosci*, 2000b, 12: 246-254.
- Takahashi, M. The role of prescribed napping in sleep medicine. *Sleep Med. Rev.*, 2003, 7: 227-235.
- Tilley, A. J. and Empson, J. A. C. REM sleep and memory consolidation. *Biol. Psychol.*, 1978, 6: 293-300.
- Timofeev, I., Grenier, F., Bazhenov, M., Sejnowski, T. J. and Steriade, M. Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs. *Cereb. Cortex*, 2000, 10: 1185-1199.

Tucker, M. A. and Fishbein, W. Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep*, 2008, 31: 197-203.

Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., Chaklader, A. and Fishbein, W. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2006, 86: 241-247.

Tweed, S., Aubrey, J. B., Nader, R. and Smith, C. Deprivation of REM sleep or stage 2 sleep differentially affects cognitive procedural and motor procedural memory. *Sleep*, 1999, 22 (Suppl): S241.

Vertes, R. P. Memory consolidation in sleep - dream or reality. *Neuron*, 2004, 44: 135-148.

Vogel, G., Traub, A., Ben-Horin, P. and Meyers, G. REM deprivation.II. The effects on depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 1968, 18: 301-311.

Walker, M. P. A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav. Brain Sci.*, 2005, 28: 51-104.

Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A. and Stickgold, R. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 2003, 425: 616-620.

Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A. and Stickgold, R. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 2002, 35: 205-211.

Walker, M. P. and Stickgold, R. Sleep, memory, and plasticity. *Annu. Rev. Psychol.*, 2005, 12.1-12.28.

Waterhouse, J., Atkinson, G., Edwards, B. and Reilly, T. The role of a short post-lunch nap in improving cognitive, motor, and sprint performance in participants with partial sleep deprivation. *J. Sports Sci.*, 2007, 25: 1557-1566.

Weikel, J. Untersuchung zum Einfluss von Ghrelin auf das Schlaf-EEG und die assoziierte nächtliche Hormonaktivität bei gesunden Probanden. 2005. Doktorarbeit an der Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Weiss, E. M., Kemmler, G., Deisenhammer, E. A., Fleischhacker, W. W. and Delazer, M. Sex differences in cognitive functions. *Pers. Individ. Differ.*, 2003, 35: 863-875.

Yaroush, R., Sullivan, M. and Ekstrand, B. Effect of sleep on memory. II: Differential effect of first and second half of the night. *J. Exp. Psych.*, 1971, 88: 361-366.

H Anhang

Wortliste vom Verbal Paired Associates Test

	1. Studiennacht	2. Studiennacht	3. Studiennacht
1	Schule – Tafel	Turm – Glocke	Meer – Flut
2	Familie – Ehe	Zeitung – Interview	Sonate – Freude
3	Fahne – Lager	Tendenz – Zuwachs	Mutter – Kind
4	Insekt – Raupe	Fluss – Schiff	Küste – Strand
5	Revolver – Kugel	Schmied – Metall	Wohnung – Zimmer
6	Gebäude – Halle	Regen – Überschwemmung	Allee – Dickicht
7	Anstand – Wahrheit	Verordnung – Bescheid	Diamant – Härte
8	Ergebnis – Wirkung	Beruf – Fleischer	Buch – Geschichte
9	Angriff – Hergang	Katze – Seele	Puppe – Wiege
10	Episode – Glück	Eisenbahn – Dampf	Küche – Kochtopf
11	Landschaft – Moor	Musiker – Pianist	Industrie – Fabrik
12	Kleidung – Kopftuch	Auto – Scheinwerfer	Gefängnis – Gangster
13	Orkan – Windhauch	Blumenstrauß – Blüte	Flasche – Trinkspruch
14	Gruppe – Person	Krise – Notfall	Mädchen – Verlobung
15	Hafen – Kran	Garten – Beet	Reiter – Gerte
16	Feuer – Rauch	Tier – Fuchs	Strasse – Auto
17	Weber – Plage	Flocken – Bergung	Zügel – Wende
18	Auftrag – Kurier	Möbel – Stuhl	Körper – Blut
19	Heer – Admiral	Freund – Treue	Vogel – Lerche
20	Feier – Alkohol	Reptil – Frosch	Getreide – Hafer
21	Gelenk – Fußknöchel	Maler – Gemälde	Angabe – Zweifel
22	Aufstand – Polizist	Bündnis – Verrat	Ereignis – Vorfall
23	Fabrik – Meister	Pflanze – Blatt	Pächter – Währung
24	Werbung – Konfekt	Riese – Keule	Reise – Karte
25	Berg – Felsblock	Herrscher – Palast	Schauspiel – Drama
26	Krankheit – Doktor	Kirche – Himmelreich	Infektion – Bakterien
27	Hochschule – Semester	Unterwelt – Verbrechen	Blasinstrument – Dudelsack
28	Gletscher – Lawine	Gedanke – Sprichwort	Glaube – Verzicht

Dummy Wortpaare

1	Zirkus – Clown	Metall - Eisen	Salat – Stift
2	Rose – Blume	Schule - Bäckerei	Baby – Geschrei
3	Gedränge - Dunkel	Gehorchen - Meter	Frucht - Apfel
4	Theorie – Konzept	Macht – Zustand	Tanne – Nadel

Zahlenkombination vom Finger Tapping Task

1. Studiennacht	2. Studiennacht	3. Studiennacht
41324	14231	32413

Danksagung

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Steiger, der mir diese Projekte ermöglichte und mir immer schnell und zuverlässig mit Rat und Tat beiseite stand. Er hat mir sehr viele Möglichkeiten eröffnet und dafür bin ich sehr dankbar.

Vielen Dank auch an meine Familie und Eltern, Prof. Orsolya Genzel-Boroviczény und Prof. Reinhard Genzel, die mir alle Freiheiten geschenkt und mir ermöglicht haben, Forschung zu betreiben.

Mein Dank geht auch an Jan Zehrfeld, der mir nach vielen durchwachten Nächten und schlechter Laune nach Schlafentzug beiseite stand.

Martin Dresler war immer bereit Hilfe zu leisten und war immer der perfekte Brainstorming-Partner. Dafür und für vieles mehr bedanke ich mich vom ganzen Herzen. Danke auch an Renate Wehrle, die immer die benötigte Lösung, Rat oder Tipp für mich parat hatte.

Natürlich bedanke ich mich auch bei all meinen Probanden, die immer zuverlässig waren und mit denen ich immer viel Spaß hatte. Besonders natürlich vielen Dank an die 12 tapferen Probanden der ersten Studie. Sie waren heldenhaft als sie all diese Weckungen aushielten und mir nie Gewalt angetan haben.

Bedanken möchte ich mich auch bei Doreen Schmidt und beim Schlaflabor team mit Christine Zitzmann, Birte Balzer, Luise Vogel für all ihre immer zuverlässige, lustige und freundliche Unterstützung.