

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
im Zentrum für Integrative Psychiatrie
(Direktorin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Einfluss von Schlaf und Melatonin auf Belohnungslernen von Erwachsenen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

David Schürger

aus Stuttgart

Kiel (2019)

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving

2. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. Jorge Ponseti

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.08.2020

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	II
II. Tabellen und Abbildungen	III
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	2
2.1 Schlaf und Gedächtnis	2
2.2 Melatonin und Gedächtnis	11
2.3 Fragestellung und Hypothesen.....	15
3. Methoden und Materialien	17
3.1 Probanden	17
3.2 Polysomnografie	19
3.3 Das Piratenspiel: Ein Lernparadigma für probabilistisches Belohnungslernen	20
3.4 Sammlung und Auswertung der Speichelproben	23
3.5 Diagnostik	24
3.6 Studienprotokoll	25
3.7 Studiendesign	27
3.8 Statistische Hypothesen	27
3.9 Statistische Datenanalysen	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Manipulationscheck	29
4.2 Erregung und Valenz	30
4.3 Schlaf und Lernperformance	31
4.4 Melatonin-Konzentration	32
4.5 Melatonin und Lernperformance	33
5. Diskussion	36
6. Zusammenfassung	45
7. Literaturverzeichnis	46
8. Anhang	55

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
c-ELISA	Kompetitives enzymatisches Immunadsorptionsverfahren
DLMO	Dim-light-melatonin-onset
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
fMRT	funktionelle-Magnetresonanztomographie
GSI	Global Severity Index
LTP	Long-term-potentiation
ML-DA	Mesolimbisches-Dopaminsystem
NREM	Non-rapid-eye-movement
PSDI	Positive Symptom Distress Index
PSQI	Pittsburgh-Schlafqualitätsindex
PST	Positive Symptom Total
REM	Rapid-eye-movement
SAM	Self-Assesement-Manikin
SCL-90-R	Symptomcheckliste-90-Revised
SCN	Nucleus suprachiasmatics
SWA	Slow-wave-activity
SWS	Slow-wave-sleep
tSOS	Transcranial-slow-oscillation-stimulation
TSST	Trier-social-stress-test
TST	Totale Schlafzeit
ZIP	Zentrum für Integrative Psychiatrie
ZNS	Zentrales-Nervensystem

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1 : Deskriptive Daten der Probanden	18
Abbildung 1: Synaptic homeostasis hypothesis	11
Abbildung 2: Melatonin-Profil	15
Abbildung 3: Probabilistisches Lernparadigma „Piratenspiel“.....	21
Abbildung 4: Zeitliche Abfolge des Lernparadigmas	22
Abbildung 5: Flussdiagramm des Studienprotokolls.....	26
Abbildung 6: Mittlere Länge der einzelnen Schlafstadien	30
Abbildung 7: Mittlere Länge der Schlafstadien (Leicht-, Tief-, REM-Schlaf) und der totalen Schlafzeit (TST)	30
Abbildung 8: Mittlere Valenzwerte der Probanden vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video).....	31
Abbildung 9: Mittlere Erregungswerte der Probanden vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video).....	31
Abbildung 10: Mittlere Lernperformanz der Probanden vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video).....	32
Abbildung 11: Mittlere Melatonin-Werte der Probanden vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video) - Die Melatonin-Konzentration im Speichel der Probanden wurde jeweils zweimal vor und nach der Manipulation bestimmt.....	33
Abbildung 12: Positive Korrelation zwischen dem Anstieg der Melatonin-Konzentration und der Lernperformanz nach der Manipulation in der Schlafbedingung	35
Abbildung 13: Mittlere Lernperformanz der Responder (Anstieg der Melatonin-Konzentration im Speichel von mindestens 0,5 pg/ml) vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video).....	36

1. Einleitung

Eine Vielzahl menschlicher Verhaltensweisen entsteht aus der Interaktion des Menschen mit seiner Umwelt. Während Belohnungen ein Verhalten verstärken, lassen uns Bestrafungen oder Schmerz damit verbundenes Verhalten vermeiden. Dieser Prozess wird auch als Belohnungslernen bezeichnet. Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, dass Schlaf die Konsolidierung deklarativer und non-deklarativer Informationen fördert. Einer aktuellen Hypothese zufolge, kann Schlaf aber auch die Lernfähigkeit regenerieren (Tononi & Cirelli, 2014). Neuere Studien belegen bereits den regenerativen Effekt von Schlaf auf die Lernfähigkeit für deklarative Informationen. Unklar ist jedoch, ob ein ähnlicher Effekt auch für Belohnungslernen zu beobachten ist.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit befasst sich mit der Wirkung von Melatonin auf das Belohnungslernen. Melatonin ist auch als Schlafhormon bekannt, weil es für die Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus von großer Bedeutung ist. In den letzten Jahren hat sich aber gezeigt, dass Melatonin auch viele andere Aufgaben im Körper erfüllt. So ließ sich in einigen wenigen Studien ein positiver Effekt von Melatonin auf das Konsolidieren und Encodieren deklarativer Informationen beobachten. Ob eine ähnliche Wirkung auch für das Belohnungslernen zu erwarten ist, lässt sich aber noch nicht beantworten.

Anhand eines probabilistischen Lernparadigmas soll daher untersucht werden, wie sich Schlaf und Melatonin auf das Belohnungslernen auswirken.

Im Folgenden wird zuerst ein Überblick über die Themen *Schlaf* und *Gedächtnis* gegeben. Anschließend werden die physiologischen Funktionen von Melatonin skizziert. Um dem Leser den Zusammenhang von Gedächtnis und Melatonin näherzubringen, soll vor allem auf eine Studie eingegangen werden, die den Einfluss des Hormons auf das deklarative Gedächtnis untersucht. Im empirischen Teil wird die der Dissertation zugrunde liegende Studie präsentiert. Im Anschluss folgt eine Diskussion der Studienergebnisse.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Schlaf und Gedächtnis

Bis heute ist die physiologische Bedeutung von Schlaf nicht vollständig aufgeklärt. In den letzten Jahren allerdings ermöglichen neue Studienergebnisse, Hypothesen zur Bedeutung bestimmter Schlafstadien für das Encodieren und Konsolidieren von Informationen aufzustellen.

Encodieren und *Konsolidieren* sind Begriffe aus der Gedächtnisforschung und beschreiben unterschiedliche Prozesse, die sich beim Lernen abspielen: Das *Encodieren* ist der erste Schritt der Informationsverarbeitung. Er erlaubt es uns, Informationen in neuronalen Repräsentationen abzuspeichern. Das gespeicherte Wissen kann dann zwar für eine bestimmte Zeit abgerufen werden, allerdings bedarf es eines weiteren Schrittes in der Informationsverarbeitung, um die Informationen dauerhaft behalten zu können. Einfacher ausgedrückt müssen die Informationen also aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis überführt werden. Dieser Prozess wird auch als *Konsolidieren* bezeichnet und ist der zweite Schritt der Informationsverarbeitung. Sobald sich die Informationen im Langzeitgedächtnis befinden, können sie auch nach langer Zeit noch abgerufen werden (Björn Rasch & Born, 2013).

Wo und wie die Informationen im Gehirn verarbeitet werden, hängt allerdings von der Art der Informationen ab. So unterscheidet man deklarative von non-deklarativen Informationen (McClelland, McNaughton, & O'Reilly, 1995; Stickgold, 2005). Erstere werden im Temporallappen und Cortex des Gehirns verarbeitet und lassen sich in semantisches und episodisches Wissen einteilen (Squire, 1992). Demgegenüber stehen die non-deklarativen Informationen, deren Verarbeitung sich unter anderem in den Basalganglien, Amygdala und Cortex abspielt. Non-deklarative Informationen eignet man sich durch Konditionierung, perzeptuelles Lernen oder prozedurales Lernen an (Squire, 1992). Interessant ist, dass die Verarbeitung von Informationen nicht nur am Tag, sondern auch in der Nacht stattfindet. Um besser verstehen zu können, was dabei genau passiert, sollen zunächst einmal grundlegende Begriffe zum Thema *Schlaf* eingeführt werden.

Traditionell teilt man Schlaf in *Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf* (NREM-Schlaf) und *Rapid-Eye-Movement-Schlaf* (REM-Schlaf) ein (Rechtschaffen and Kales, 1968). Die Nacht beginnt für gewöhnlich mit NREM-Schlaf und wechselt sich in immer kürzer werdenden Abständen mit REM-Schlaf ab. NREM-Schlaf kann seinerseits noch einmal in die Schlafphasen I-IV unterteilt werden, die sich durch eine zunehmende Schlaftiefe auszeichnen (Björn Rasch & Born, 2013). Die Schlafphasen III und IV werden daher auch als Tiefschlaf bezeichnet oder als *slow-wave sleep* (SWS). Für diese Art von Schlaf lässt sich im Elektroenzephalogramm (EEG) eine *slow-wave activity* (SWA) im Frequenzbereich von 0,5 bis 4 Hz beobachten (Feld & Diekelmann, 2015). Umgekehrt kennzeichnet REM-Schlaf eine dem Wachzustand ähnliche Hirnaktivität. Diese Art von Schlaf wird auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, da im Vergleich zu den anderen Schlafphasen die Hirnaktivität sehr ausgeprägt ist, die Muskeln aber entspannt bleiben (Björn Rasch & Born, 2013).

Die *dual process hypothesis* misst dem SWS und dem REM-Schlaf unterschiedliche Bedeutungen für das Konsolidieren von Gedächtnisinhalten bei. Nach der Hypothese ermöglicht REM-Schlaf die Konsolidierung von non-deklarativen und emotionalen Informationen. Im Gegensatz dazu scheint SWS die Konsolidierung von deklarativen Informationen zu begünstigen (Maquet, 2001).

Im Laufe der Jahre haben sich zwei Theorien entwickelt, die zum Ziel hatten, die Mechanismen der Konsolidierung zu erklären. Eine davon ist die *active system consolidation hypothesis*. Laut dieser Hypothese werden Informationen gleichzeitig im Cortex und Hippocampus encodiert. Um die encodierten Informationen langfristig abzuspeichern, müssen sie aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis gelangen. Den Hippocampus darf man sich dabei als Kurzzeitspeicher des Gehirns vorstellen, den Cortex als Langzeitspeicher. Während des SWS entstehen im Cortex *slow-wave oscillations*, die als eine Art Startsignal für den Hippocampus fungieren. Der Hippocampus reagiert auf das Startsignal mit der Reaktivierung der am Tag encodierten Informationen. Dabei entstehen die sogenannten *sharp-wave ripples*, die einen Transfer der Informationen zwischen Hippocampus und Cortex ermöglichen. Allerdings bedeutet das nicht, dass neue Informationen vom Hippocampus an den Cortex gesendet werden. Vielmehr werden durch den Transfer die gleichen encodierten Informationen im Cortex reaktiviert. Durch mehrfaches Wiederholen dieses Vorgangs werden die encodierten

Informationen im Cortex gestärkt und damit unabhängig vom Kurzzeitspeicher Hippocampus (Björn Rasch & Born, 2007).

Die Hypothese hat sich bisher nur für das Konsolidieren deklarativer Informationen bewährt. Beispielsweise lieferte die Arbeitsgruppe um Rasch einen Beleg dafür, dass encodierte Informationen durch Reaktivierung konsolidiert werden (B. Rasch, Buchel, Gais, & Born, 2007). Ähnliches gelang auch einer anderen Forschergruppe, die einen Zusammenhang zwischen der nächtlichen Aktivierung des Hippocampus und der Erinnerungsleistung von Probanden feststellten konnte (Peigneux et al., 2004). Dass die Bedeutung des Hippocampus für das Speichern von deklarativen Informationen im Laufe der Zeit zugunsten des Cortex abnimmt, konnte in einer anderen Studie anhand bildgebender Verfahren belegt werden (Takashima et al., 2006).

Die andere Hypothese, die versucht hat, die Mechanismen der Konsolidierung zu erklären, ist die *synaptic homeostasis hypothesis*. Grob vereinfacht ermöglichen, laut Hypothese, die *slow-wave oscillations* ein globales *synaptic downscaling* von Synapsen, wodurch Informationen konsolidiert werden (Tononi & Cirelli, 2014). Anhand eines Modells lässt sich die Hypothese genauer erklären (siehe Abb. 1, Ende Kapitel 2). Durch Informationen aus der Umwelt werden beständig neue Synapsen gebildet oder potenziert. Daraus resultiert im Laufe des Tages eine Sättigung der Synapsen, wodurch sich die Lernfähigkeit verschlechtert. Um die Lernfähigkeit wiederherzustellen, ermöglichen die *slow-wave oscillations*, während des SWS, eine Normalisierung der synaptischen Potenzierung. Dieser Prozess wird auch *synaptic downscaling* genannt. Nach der Hypothese werden durch die *slow-wave oscillations* alle Synapsen gleichermaßen depotenziert. Schwach potenzierte Synapsen werden also noch weiter abgeschwächt, während sich für stark potenzierte Synapsen dadurch das Signal-Rauschen-Verhältnis verstärkt. Das globale *synaptic downscaling* führt also dazu, dass Informationen, die über Synapsen nur schwach potenziert wurden, vergessen werden. Umgekehrt werden Informationen, die über Synapsen stark potenziert wurden, konsolidiert und gespeichert (Tononi & Cirelli, 2014).

Im vorherigen Abschnitt hat sich bereits angedeutet, dass die *synaptic homeostasis hypothesis* nicht nur versucht, das Konsolidieren zu erklären, sondern auch einen Erklärungsansatz dafür

liefern möchte, wie Schlaf die Fähigkeit zum Encodieren erneuert. Die Hypothese legt dabei ein besonderes Augenmerk auf den Prozess des *synaptic downscaling*, anhand dessen sowohl das Konsolidieren als auch die Regeneration der Encodier-Fähigkeit erklärt werden kann.

Schlaf scheint allerdings nur die Lernfähigkeit für deklarative Informationen regenerieren zu können. Dies hat sich in einer ganzen Reihe von Studien aus den letzten Jahren bestätigt. So untersuchte Mander, wie sich die Lernfähigkeit von Probanden für episodische Informationen durch einen Mittagsschlaf verbessern lässt. Sowohl vor als auch sechs Stunden nach dem Mittagsschlaf testeten die Forscher dafür die Probanden in einem deklarativen und motorischen Lernparadigma. Zum Zeitpunkt der zweiten Testung verbesserte sich die Leistung der Probanden aus der Schlafbedingung im deklarativen, aber nicht im motorischen Lernparadigma. Im Gegensatz dazu nahm die Leistung von Probanden aus einer Videobedingung, in der kein Mittagsschlaf gehalten wurde, im Laufe des Tages ab (Mander, Santhanam, Saletin, & Walker, 2011). Allerdings ließ sich aus den Ergebnissen keine Beziehung zum SWS herstellen. Vielmehr korreliert die Länge des Schlafstadiums II mit der Lernfähigkeit der Probanden. Vermutlich ist dies aber bestimmten Faktoren, wie Alter der Probanden, Art des Lernparadigmas oder dem Versuchsaufbau geschuldet (Mander et al., 2011). Daher lässt sich aus dieser Studie nur schwer die Bedeutung des SWS für die Wiederherstellung der Lernfähigkeit ableiten.

Andere Studien hatten allerdings zum Ziel, genau jene Beteiligung des SWS an der Wiederherstellung der Lernfähigkeit zu belegen. Eine Studie von Van der Werf versuchte herauszufinden, wie sich ein gestörter SWS auf die Lernfähigkeit von Probanden in einem deklarativen Lernparadigma auswirkt (Van Der Werf et al., 2009). Die Forscher interessierte dabei, ob eine verminderte SWS-Qualität die Lernfähigkeit für deklarative Informationen verschlechtern kann. Um das herauszufinden, störten sie den SWS der Probanden mit akustischen Signalen. In der Tat veränderte sich daraufhin die Hirnaktivität der Probanden. So verminderte sich die für den SWS typische SWA (0,5-4 Hz) zugunsten von Alpha-Wellen (8-12 Hz) und anderen höheren Frequenzen. Nach dem Schlafen encodierten die Probanden eine Reihe von Bildern, während die Forscher mithilfe eines funktionellen Magnetresonanztomographen (fMRT) beobachteten, was sich dabei im Gehirn der Probanden abspielt. Besondere Beachtung schenkten sie dabei dem Hippocampus und dem Cortex. Dabei

stellten sie fest, dass der Hippocampus von Probanden aus der Schlafbedingung weniger aktiv war als der Hippocampus von Probanden, deren Schlaf nicht gestört wurde. Die verminderte Aktivität des Hippocampus korrelierte zudem mit der Qualitätsminderung des SWS und ging einher mit einem schlechteren Abschneiden der Probanden bei dem Versuch, die Bilder zu encodieren. Aus den Ergebnissen schlossen die Forscher, dass eine verminderte SWS-Qualität das *synaptic downscaling* im Hippocampus stört und damit die Fähigkeit zum Encodieren einschränkt (Van Der Werf et al., 2009).

Ausgehend von den Studienergebnissen von Van der Werf untersuchte die Forschergruppe um Antonenko ebenfalls die Bedeutung des SWS für die *synaptic homeostasis hypothesis* (Antonenko, Diekelmann, Olsen, Born, & Mölle, 2013). Am Modell eines deklarativen und prozeduralen Lernparadigmas wollten die Forscher herausfinden, ob Probanden Informationen besser encodieren würden, wenn die Qualität des SWS durch *transcranial slow oscillation stimulation* (tSOS) verbessert wird. Während der tSOS wird eine beliebige Wechselspannung über Elektroden auf den Cortex appliziert (Antonenko et al., 2013). Da sich *slow-wave oscillations* durch einen Frequenzbereich < 1 Hz auszeichnen, wählten die Forscher für die Stimulation des Cortex einen ähnlichen Frequenzbereich von ~0,75 Hz. Dadurch überlappen sich die beiden Frequenzbereiche, wodurch ein Resonanzeffekt entsteht, der die *slow-wave oscillations* verstärkt. Nach der Manipulation testeten die Forscher die Lernfähigkeit der Probanden anhand eines deklarativen und prozeduralen Lernparadigmas. Wie erwartet verbesserte sich durch die Manipulation die Lernfähigkeit der Probanden im deklarativen, aber nicht im prozeduralen Lernparadigma (Antonenko et al., 2013). Das Ergebnis untermauert und ergänzt damit die Studienergebnisse von Van der Werf, da sich anhand der *synaptic homeostasis hypothesis* logisch schlussfolgern lässt, dass eine Verbesserung der Qualität des SWS zu einer Verbesserung der Lernfähigkeit für deklaratives Wissen führt. Die Ergebnisse der beiden Studien sprechen also einhellig für die Gültigkeit der Hypothese in Bezug auf deklaratives Lernen.

Noch einen Schritt weiter gingen die Forscher aus einer anderen Studie. Darin interessierten sich die Forscher nicht dafür, inwieweit einzelne Schlafphasen zur Verbesserung oder Verschlechterung der Lernfähigkeit beitragen, sondern wie sich totale Schlafdeprivation auf die

Lernfähigkeit auswirkt. Ein besonderes Augenmerk legten die Forscher dabei, ähnlich wie in der Studie von Van der Werf, auf die Aktivität des Hippocampus während des Encodierens von deklarativen Informationen. Auch interessierte sie, ob andere Hirnareale durch Schlafdeprivation eine auffällige Aktivität beim Encodieren an den Tag legen würden. Die Forscher untersuchten dazu Probanden während des Encodierens mit fMRT. Auf den Bildern zeigte sich dabei eine verminderte Aktivität im Hippocampus, während andere Hirnareale keine Auffälligkeiten zeigten (Yoo, Hu, Gujar, Jolesz, & Walker, 2007). Das Aktivitätsdefizit war zudem mit einer verminderten Erinnerungsleistung an die encodierten Informationen verbunden.

Der Hippocampus scheint also sehr sensibel auf Veränderungen in der Schlafqualität zu reagieren. Warum das so ist, lässt sich mit der *synaptic homeostasis hypothesis* erklären: Der Hippocampus encodiert fortwährend Informationen aus der Umwelt, die während des SWS in den Langzeitspeicher überführt werden. Wird für einen längeren Zeitraum auf Schlaf verzichtet, hat der Hippocampus keine Möglichkeit, sich der gespeicherten Informationen über das *synaptic downscaling* zu entledigen. Die Überforderung mit den vielen Informationen aus der Umwelt drückt sich dann durch eine verminderte Aktivierung des Hippocampus während des Encodierens neuer Informationen aus. Infolgedessen werden Informationen schlechter encodiert und erinnert.

Ein direkter Beweis für die Gültigkeit der *synaptic homeostasis hypothesis* konnte bisher noch nicht erbracht werden. Allerdings lässt die Vielzahl der Hinweise und Indizien in den zitierten Studien die Gültigkeit der *synaptic homeostasis hypothesis* zumindest für deklaratives Lernen vermuten. Ob die *synaptic homeostasis hypothesis* auch für Belohnungslernen gilt, kann man anhand der aktuellen Studienlage noch nicht beantworten. Dies liegt auch daran, dass die unterschiedlichen Formen des Lernens andere Hirnareale aktivieren und damit die *synaptic homeostasis hypothesis* nicht einfach auf Belohnungslernen übertragen werden kann. So hängt es beispielsweise von der Funktion des Hippocampus ab, wie gut man sich deklarative Informationen einprägen kann. Gleichzeitig spielt die Funktionsfähigkeit des Hippocampus nur eine untergeordnete Rolle, wenn es um das Lernen von motorischen Fähigkeiten geht. Dasselbe gilt auch für Belohnungslernen. So basiert die Verarbeitung von Belohnung und Bestrafung auf einem komplexen Zusammenspiel zwischen dem mesolimbischen Dopaminsystem (ML-DA) und

nigrostriatalen Bahnen (Perogamvros & Schwartz, 2012). Um zu verstehen, welche Rolle dabei die unterschiedlichen Hirnareale spielen, sollte der Begriff *Belohnungslernen* erst einmal definiert werden.

Der Begriff *Belohnungslernen* gibt bereits preis, dass bei dieser Art von Lernen ein bestimmtes Verhalten mit einer Belohnung unterstützt und ein anderes Verhalten mit dem Ausbleiben einer Belohnung, oder mit einer Strafe, sanktioniert wird. Zu wissen, welche Handlung aber eine Belohnung oder Bestrafung nach sich zieht, unterliegt einem Lernprozess. So unterliegt nahezu allen Handlungen des alltäglichen Lebens die Aussicht auf Belohnung oder auf Wegfall eines unangenehmen Reizes. Dazu gehören beispielsweise Handlungen, die das Überleben sichern und Genuss versprechen, wie Nahrungssuche oder Paarungsverhalten, aber auch Handlungen zum Erreichen gelernter Ziele, wie Geld und soziale Anerkennung. Erstere werden auch *primary reinforcers* genannt, da sie grundlegende Bedürfnisse erfüllen und ihr Wert nicht gelernt werden muss (Kent C Berridge & Robinson, 1998). Letztere werden als *secondary reinforcers* bezeichnet, da ihr Wert in Verbindung mit einem *primary reinforcer* gelernt werden muss (Kent C Berridge & Robinson, 1998). Geld beispielsweise ist ein *secondary reinforcer*, da er eingesetzt werden kann, um *primary reinforcers* wie Nahrung oder Kleidung zu erwerben.

Die kognitiven Prozesse, die dem Belohnungslernen zugrunde liegen, lassen sich in zwei Phasen aufteilen: So wird das Verbinden oder Antizipieren bestimmter Handlungen mit einer Belohnung auch als *reward anticipation* bezeichnet (Kent C Berridge & Robinson, 1998). *Reward consumption* bezeichnet die hedonistische Reaktion (Freude, Genuss etc.) nach dem Erlangen der Belohnung und setzt einen Lernprozess in Gang (Rademacher, Schulte-Rüther, Hanewald, & Lammertz, 2015). Ein einfaches Beispiel aus dem Alltag verdeutlicht die Allgegenwärtigkeit von Belohnungslernen: So antizipiert ein Arbeitnehmer die Anzahl der gearbeiteten Stunden mit der Summe des Geldes, das am Ende des Monats auf seinem Konto sein wird. Arbeit wird hier also als Handlung angesehen, welche zu einer Belohnung, in diesem Falle Geld, führt. Diese Antizipation (*reward anticipation*) motiviert ihn, zu arbeiten, weil er weiß, dass er durch die Belohnung (Geld) Genuss oder Freude (*reward consumption*) erfahren wird. Geld als *secondary reinforcer* ermöglicht nämlich den Erwerb eines *primary reinforcer*, z. B. Nahrung oder Kleidung. Die manchmal mehr oder weniger ausgeprägte hedonistische Reaktion aus Genuss und Freude

induziert eine Reihe von Lernprozessen: (1) Es entsteht Gefallen an dem zu erreichenden Ziel. (2) Man lernt, welche Stimuli der Belohnung vorausgehen, oder welche Handlungen zum Erhalt der Belohnung führen. (3) Die Belohnung wird mit einem bestimmten Wert verbunden, sodass aus vielen Handlungsoptionen eine für die Situation angemessene Option ausgewählt werden kann (Kent C Berridge & Robinson, 1998).

Das Belohnungslernen ist eng verknüpft mit der Funktion des ML-DA und der nigrostriatalen Bahnen (Perogamvros & Schwartz, 2012) und basiert vor allem auf der Aktivität dopaminerger Neurone in den besagten Hirnarealen (Rademacher et al., 2015). Belohnungslernen ist ein sehr komplexer Prozess, dessen genaue Erklärung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Vereinfacht ausgedrückt kodieren dopaminerge Neurone einen Vorhersagefehler (Schultz, 2010). Das bedeutet, sie reagieren mit phasischer Aktivität auf eine nicht erwartete oder neue Belohnung (Schultz, 2010). Wenn eine Belohnung also größer ausfällt als erwartet, reagieren die Dopamin-Neurone mit einem phasischen Signal. Umgekehrt führt eine geringer als erwartet ausfallende Belohnung zu einer verminderten Aktivität der Dopamin-Neurone (Schultz, 2010). Das entstehende Dopamin-Signal hat belohnende und aufmerksamkeitsinduzierende Eigenschaften (Perogamvros & Schwartz, 2012). Geht der Belohnung ein anderer Stimulus voraus, so verstärkt sich die Aktivität der Dopamin-Neurone nach einer gewissen Zeit bereits mit dem Stimulus, der die Belohnung vorhersagt. Nicht *reward consumption*, sondern *reward anticipation* löst jetzt also ein Dopamin-Signal aus und erlaubt damit das Induzieren einer Handlung, um die Belohnung zu erhalten (Rademacher et al., 2015). Damit das gelingen kann, gibt es einen engen Informationsaustausch zwischen ML-DA und nigrostriatalen Bahnen. So verarbeitet das ML-DA unter anderem Belohnungen und unkonditioniertes Verhalten und gibt diese Informationen an die nigrostriatalen Bahnen weiter. Dort werden diese Informationen genutzt, um Handlungen zu planen und neutrale Reize mit einem positiven (Belohnung) oder negativen (Bestrafung) Reiz zu verbinden (Perogamvros & Schwartz, 2012).

Das ML-DA ist allerdings nicht nur am Tag aktiv, sondern scheint auch einen wichtigen Beitrag für die nächtliche Konsolidierung von Informationen zu leisten (Perogamvros & Schwartz, 2012). So reicht es bereits aus, Probanden mitzuteilen, dass encodierte deklarative Informationen am nächsten Tag abgerufen werden sollen, um die nächtliche Konsolidierung zu erleichtern

(Wilhelm et al., 2011). Derselbe Effekt ließ sich auch für prozedurale Informationen beobachten. So erinnerten sich Probanden in einer Studie von Fischer besser an encodierte prozedurale Informationen, wenn ihnen vor dem Schlafengehen mitgeteilt wurde, dass sie für ihre Erinnerungsleistung am folgenden Tag mit Geld belohnt werden (Fischer & Born, 2009). Eine Relevanz für die Zukunft scheint sich also positiv auf die Konsolidierung von deklarativen und non-deklarativen Informationen auszuwirken. Ein ähnlicher positiver Effekt auf die nächtliche Konsolidierung ist für Informationen zu beobachten, die an Emotionen gekoppelt sind. So konnten Probanden in einer Studie von Wagner, emotional konnotierte Informationen nach einer Nacht besser abrufen als neutrale Informationen (Wagner, Gais, & Born, 2001). Zusammenfassend erlaubt also die nächtliche Aktivierung des ML-DA die Bevorzugung von Informationen, die mit Emotionen verknüpft sind oder Relevanz für die Zukunft haben, beispielsweise in Form einer Belohnung (Perogamvros & Schwartz, 2012). Interessant ist, dass bei diesem Prozess der Hippocampus eine wichtige Rolle spielt. So signalisiert der Hippocampus dem ML-DA, dass neue Informationen, die noch nicht im Langzeitgedächtnis gespeichert sind, detektiert wurden (Lisman & Grace, 2005). Sind diese Informationen mit Emotion, Motivation oder hoher Relevanz verbunden, so verstärken sie über eine funktionelle Schleife mit dem Neurotransmitter Dopamin die *long-term potentiation* (LTP) im Hippocampus und damit das Konsolidieren dieser Informationen (Lisman & Grace, 2005). Das Gleiche spielt sich auch während des Wachseins ab, mit dem Unterschied, dass über die funktionelle Schleife das Encodieren verstärkt wird. Man darf sich also den Hippocampus und das ML-DA als Wächter des Langzeitgedächtnisses vorstellen, die vermehrt solche Informationen passieren lassen, die aufgrund von Motivation oder Emotion relevant sind (Lisman & Grace, 2005). Anknüpfend an die *synaptic homeostasis hypothesis*, lässt sich vermuten, dass durch die Wiederherstellung der Funktion des Hippocampus, durch das *synaptic downscaling*, ebenfalls ein positiver Effekt für das Belohnungslernen zu erwarten ist. Ob dies aber wirklich der Fall ist, lässt sich anhand der aktuellen Studienlage nicht beantworten.

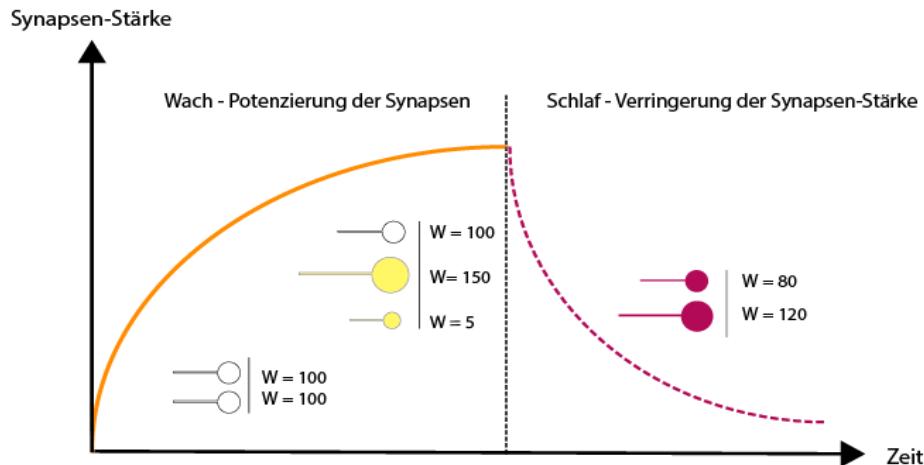


Abbildung 1: Synaptic homeostasis hypothesis

Die Hypothese postuliert, dass während des Wachseins neue Informationen encodiert werden. Dadurch werden Synapsen in weiten Teilen des ZNS potenziert (gelbe Nervenenden) und es kommt zu einem Netto-Anstieg der Synapsen-Stärke (W = Synapsen-Stärke). Synapsen-Stärke beschreibt dabei das Übertragungsverhalten der Synapse: So kann ein Aktionspotenzial, das die präsynaptische Faser erreicht, bei hoher Synapsen-Stärke fast immer ein postsynaptisches Signal auslösen. Die kleine Synapse ($W = 5$) repräsentiert eine neue Synapse. Die gelb ausgefüllten Synapsen wurden aktiviert und erhöhen die Synapsen-Stärke. Die nicht farbigen Synapsen wurden nicht aktiviert und erhöhen daher nicht die Synapsen-Stärke. *Slow oscillations* während des SWS (SWS = *Slow-wave sleep*) sorgen für ein *synaptic downscaling*, wodurch die Synapsen-Stärke verringert wird (rot ausgefüllte Synapsen). Es werden also schwach potenzierte Synapsen abgebaut, und stark potenzierte Synapsen bleiben erhalten. Für stark potenzierte Erinnerungen erhöht sich so das Signal-Rauschen-Verhältnis, und die Fähigkeit zum Encodieren wird wiederhergestellt. (In Anlehnung an Diekelmann et al., 2010)

2.2 Melatonin und Gedächtnis

Im zweiten Teil der Einleitung soll vor allem auf die Funktion von Melatonin im Körper und auf seine Bedeutung für Lernen und Gedächtnis eingegangen werden. Melatonin ist ein körpereigenes Hormon und wird in der Glandula pinealis nach einem circadianen Rhythmus synthetisiert (Erren & Reiter, 2015). Taktgeber des circadianen Rhythmus ist dabei eine Struktur im Hypothalamus, der Nucleus suprachiasmaticus (SCN). Den SCN kann man sich als eine Art innere Uhr des Menschen vorstellen, die über Zeitgeber im direkten Kontakt mit der Umwelt steht. Zeitgeber ist dabei ein Überbegriff für eine Vielzahl äußerer Einflüsse, welche die innere Uhr, und damit die Melatonin-Synthese, auf einen 24-Stunden-Rhythmus synchronisieren (Erren & Reiter, 2015). Zu diesen gehören beispielsweise Licht, Temperatur oder das Essverhalten.

Licht gilt als wichtigster Zeitgeber und wandert über den retinohypothalamischen Trakt von der Retina zum SCN (Erren & Reiter, 2015). Von dort aus wird das Lichtsignal an die Glandula pinealis gesendet, welche daraufhin die Synthese von Melatonin stimuliert oder inhibiert (Erren & Reiter, 2015). Während so am Tag die Melatonin-Konzentration im Blut gering ist, steigt sie zum Abend hin mit dem *Dim-light-melatonin-onset* (DLMO) an (Pandi-Perumal et al., 2007) und erreicht ihren höchsten Wert zwischen 4:00 und 8:00 Uhr (Benloucif et al., 2008). Der DLMO markiert dabei den Zeitpunkt des Anstiegs der Melatonin-Konzentration auf 4 pg/ml im Speichel oder auf 10 pg/ml im Blut (Pandi-Perumal et al., 2007). Dieser Anstieg lässt sich normalerweise am Abend beobachten und gibt Aufschluss über den individuellen Verlauf des circadianen Rhythmus (Pandi-Perumal et al., 2007). Somit unterliegt der circadiane Rhythmus also einer biphasischen Synthese von Melatonin. Am Tag wird wenig Melatonin synthetisiert, in der Nacht viel.

Ein interessantes Phänomen, das sich in Studien aus den 1990er Jahren beobachten lässt, scheint dem aber zu widersprechen: So ist ein leichter Anstieg der Melatonin-Konzentration bei einigen Menschen bereits am späten Nachmittag zu verzeichnen, also vor dem eigentlichen DLMO (Buxton, L’Hermite-Balériaux, Turek, & van Cauter, 2000; Duffy, Dijk, Hall, & Czeisler, 1999; Laakso, Porkka-Heiskanen, Alila, Stenberg, & Johansson, 1990). Wie in Abb. 2 (Ende Kapitel 2.1) zu sehen ist, ist dieser Anstieg aber nur gering ausgeprägt und von zeitlich begrenzter Natur, was ihn vom DLMO grundlegend unterscheidet. Auch wie sich ein leicht erhöhter Melatonin-Spiegel am Nachmittag auf den Körper auswirkt, ist bisher noch nicht untersucht worden. Zwar ist bekannt, über welche Rezeptoren Melatonin seine Wirkung entfaltet, welche Wirkung allerdings durch die Rezeptoren vermittelt wird, ist weiterhin Bestandteil aktueller Forschung.

Die Wirkung von Melatonin wird über zwei Rezeptoren vermittelt, die im gesamten Körper zu finden sind. So induziert die Aktivierung von MT1- und MT2-Rezeptoren durch Melatonin zahlreiche wichtige Prozesse im Körper und im zentralen Nervensystem (ZNS) (Liu et al., 2016). Dazu gehören beispielsweise die Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus oder die Expression von Genen (Hardeland, 2013). Abgesehen davon hat sich Melatonin im Kampf gegen zahlreiche pathologische Prozesse als vielversprechend erwiesen: So scheint die chronische Gabe von

Melatonin das Gehirn vor oxidativem Stress (Miller, Morel, Saso, & Saluk, 2015), Neuroinflammation (Hardeland, Cardinali, Brown, & Pandi-Perumal, 2015) und neurodegenerativen Prozessen (Polimeni, Esposito, Bevelacqua, Guarneri, & Cuzzocrea, 2014) zu schützen. In einigen Tierversuchen erwies sich Melatonin zudem als hilfreich, die negativen Effekte von Schlafdeprivation auf die Gedächtnisfunktion des Hippocampus (Alzoubi et al., 2016; Kwon et al., 2015) zu verringern. Einen ähnlich schützenden Effekt konnte Peck in einer Studie beobachten, welche die Wirkung von Melatonin auf die Gedächtnisfunktion von älteren Probanden untersuchte (Peck, LeGoff, Ahmed, & Goebert, 2004). Interessant ist dabei vor allem, warum Melatonin die Gedächtnisfunktion zu unterstützen scheint. So spielen dabei höchstwahrscheinlich neuroprotektive Faktoren die wichtigste Rolle. Ob aber auch akute Effekte auf die Lernfähigkeit des Menschen durch den Einsatz von Melatonin zu erwarten sind, ist bisher weniger untersucht.

Einige wenige Studien lassen aber einen akuten Effekt von Melatonin auf die Gedächtnisfunktion des Menschen annehmen. So belegte die Forschergruppe um Gorfine, dass die Verabreichung von 2 mg Melatonin an gesunde, wache Probanden zu einer verstärkten Aktivierung des Parahippocampus führt (Gorfine, Assaf, Goshen-Gottstein, Yeshurun, & Zisapel, 2006). Interessant dabei ist, dass eine ähnlich verstärkte Aktivität des Parahippocampus und des Hippocampus auch während des SWS zu beobachten ist (Peigneux et al., 2004). In der Studie von Peigneux korrelierte zudem die verstärkte Aktivität der beiden Regionen mit der Erinnerungsleistung der Probanden in einem deklarativen Lernparadigma (Peigneux et al., 2004). Gorfine vermutete daher, dass Melatonin, ähnlich wie SWS, die Konsolidierung von Informationen erleichtert, indem es schlafähnliche Veränderungen im Parahippocampus hervorruft (Gorfine, Yeshurun, & Zisapel, 2007). Dieser Zusammenhang scheint aber nicht nur für exogen zugeführtes Melatonin zu gelten, sondern auch für endogenes Melatonin. So belegte dieselbe Forschergruppe, dass ein Anstieg der endogenen Melatonin-Konzentration am Abend ebenfalls zu einer verstärkten Aktivierung des linken Parahippocampus führt (Gorfine & Zisapel, 2007). Aufgrund der Ergebnisse der beiden Studien vermuteten die Forscher, dass endogenes Melatonin, genauso wie exogenes Melatonin, die Konsolidierung von Informationen verbessern kann (Gorfine et al., 2007). Ob ein akuter Effekt von Melatonin auch auf das Encodieren von Informationen zu erwarten ist, ist bisher kaum untersucht.

So hat sich bisher nur eine Studie mit dieser Frage auseinandergesetzt. In dieser Studie interessierten sich die Forscher dafür, ob Probanden, denen man 3 mg Melatonin verabreicht hatte, bessere Leistungen in einem deklarativen Lernparadigma erzielen würden als Probanden, die nur ein Placebo bekommen hatten (Rimmele et al., 2009). In der Versuchs- und Placebo-Bedingung hatten die Probanden die Aufgabe, sich Objekte in einem Raum einzuprägen. Um das Encodieren der Objekte zu erschweren, durchliefen die Probanden während des Encodierens einen psychosozialen Stresstest. Der *Trier social stress test* (TSST) ist dafür konzipiert, durch das Nachspielen von Ausnahmesituationen Stress in Probanden auszulösen. Dazu gehört beispielsweise das freie Sprechen oder Kopfrechnen vor einem Plenum (Rimmele et al., 2009). Stress führt normalerweise zu einem starken Anstieg von Kortisol, Noradrenalin und Adrenalin und resultiert für gewöhnlich in einer Verschlechterung der Lernfähigkeit (Rimmele et al., 2009). Rimmele interessierte, ob sich die durch den Stress eingeschränkte Lernfähigkeit der Probanden mit Melatonin verbessern ließe. Zur Überraschung der Forscher erzielte Melatonin keine Wirkung auf die stressbedingte Erhöhung der drei Hormone. Nichtsdestotrotz konnten die Probanden in der Versuchsbedingung eine größere Anzahl der gelernten Objekte am Tag nach dem Encodieren abrufen als die Probanden aus der Placebo-Bedingung. Die Forscher schlussfolgerten daraus, dass Melatonin das Signal-Rauschen-Verhältnis unter Stress verbessert und dadurch das Encodieren erleichtert (Rimmele et al., 2009). Allerdings konnten die Forscher nicht ausschließen, dass Melatonin ebenfalls einen positiven Effekt auf die Konsolidierung der encodierten Objekte hatte. Ausgehend von den Studienergebnissen von Gorfine kann man allerdings davon ausgehen (Gorfine et al., 2006, 2007).

Trotz der geringen Studienlage unterstützen die zitierten Studien die Aussage, dass Melatonin sowohl das Konsolidieren als auch das Encodieren fördert. Das trifft allerdings nur für das deklarative Lernen zu, da Studien zu anderen Formen des Lernens bisher fehlen. Somit lassen sich die Ergebnisse kaum auf non-deklaratives Lernen oder Belohnungslernen übertragen. Trotzdem lässt der positive Gesamteindruck der bisherigen Studienergebnisse hoffen, dass Melatonin auch Belohnungslernen oder non-deklaratives Lernen unterstützt.

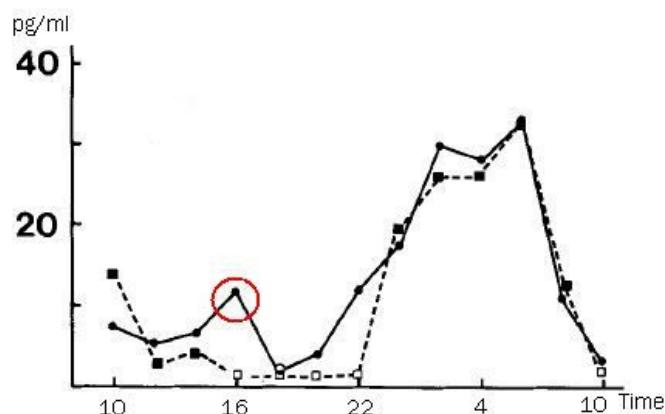


Abbildung 2: Melatonin-Profil

Die Abbildung zeigt den Verlauf der Melatonin-Konzentration im Speichel eines Probanden. Die Speichelproben wurden alle zwei Stunden über einen Zeitraum von 26 Stunden entnommen. In einem Intervall von 2-16 Tagen wurde zweimal ein Profil der Melatonin-Konzentration des Probanden erstellt. •—• = erstes Profil/ ■—■ = zweites Profil. Unausgefüllte Symbole stellen Werte dar, die aufgrund ihrer niedrigen Konzentration nicht ermittelt werden konnten. Der rot eingekreiste Wert entspricht einem leichten Anstieg der Melatonin-Konzentration am Nachmittag, der bei einigen Menschen beobachtet werden kann. (Laakso et al., 1990). Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Wiley & Sons.

2.3 Fragestellung und Hypothesen

Die *synaptic homeostasis hypothesis* wurde seit ihrer ersten Publizierung im Jahr 2003 in zahlreichen Studien in ihrer Gültigkeit bestätigt. So scheint der Prozess des *synaptic downscaling* das Konsolidieren von gelernten Informationen zu unterstützen und die Regeneration der Lernfähigkeit zu bewirken. Die zitierten Studien lassen aber annehmen, dass die Hypothese nur für deklaratives Lernen und weniger für non-deklaratives Lernen gilt. Ob die Hypothese auch auf Belohnungslernen angewendet werden kann, ist noch nicht untersucht worden. Aus diesem Grund soll in der vorliegenden Arbeit der folgenden Fragestellung nachgegangen werden: Fördert Schlaf nachfolgendes Belohnungslernen? Falls ja, welches Schlafstadium ist dabei entscheidend?

Es wird erwartet, dass SWS nachfolgendes Belohnungslernen verbessert.

Eine andere Frage, die durch die vorliegende Arbeit beantwortet werden soll, leitet sich aus Tagesprofilen der Melatonin-Konzentration von Probanden ab, die in den 1990er Jahren

angefertigt wurden. So konnten Laakso et al. (1990) und Duffy et al. (1999) einen leichten Anstieg der Melatonin-Konzentration bereits am späten Nachmittag feststellen. Dieser Beobachtung wurde allerdings im Laufe der Jahre keine weitere Beachtung geschenkt. Die vorliegende Arbeit versucht daher, herauszufinden, ob der Anstieg der Melatonin-Konzentration durch ein Nickerchen am Nachmittag ausgelöst werden kann.

Ausgehend von den Forschungsergebnissen von Gorfine (2006/2007) und Rimmeli (2009) soll zudem untersucht werden, ob sich der Anstieg der Melatonin-Konzentration auf die Lernfähigkeit von Probanden in einem probabilistischen Lernparadigma auswirkt. Den beiden Forschergruppen gelang es, einen Zusammenhang zwischen Melatonin und dem Konsolidieren und Encodieren von deklarativen Informationen herzustellen. Allerdings fehlen Studien, welche die Wirkung von Melatonin auf Belohnungslernen untersucht haben. Daher lassen sich die positiven Ergebnisse der beiden Forschergruppen nur schwer auf Belohnungslernen übertragen. Zusammenfassend ergibt sich daraus die folgende Fragestellung: Lässt sich der Anstieg der Melatonin-Konzentration am Nachmittag durch ein Nickerchen auslösen? Falls ja, verbessert Melatonin das Belohnungslernen?

Es wird erwartet, dass bei einigen Probanden ein Anstieg der Melatonin-Konzentration zu beobachten sein wird. Außerdem wird erwartet, dass der Anstieg sich positiv auf die Lernfähigkeit der Probanden auswirkt.

3. Methoden und Materialien

Teile des folgenden Abschnitts wurden veröffentlicht in: Wiesner, Davoli, Schürger, Prehn-Kristensen, & Baving, 2018. *Frontiers in Human Neuroscience*.

3.1 Probanden

Für die Studie wurden in Kiel 27 gesunde Studenten im Alter von 19 bis 33 Jahren angeworben (6 Männer, 21 Frauen; Alter: 19-33, $M = 23,6$; $SD = 2,9$). Die Datenauswertung von drei Studenten wurde aufgrund von Einschlafproblemen, Unfähigkeit, genügend Speichel zu produzieren oder wegen mangelnder Compliance verworfen. Alle Probanden stimmten der Teilnahme an der Studie schriftlich zu und erhielten 80 Euro als Aufwandsentschädigung zum Ende der Datenerhebung. Dem Studienprotokoll stimmte die Medizinische Fakultät der Universität Kiel zu (Ethikvotum: D417/12).

Alle Probanden unterzogen sich zu Beginn der Studie einem Auswahlverfahren. Dies bestand aus Interviews und Fragebogen. Um in die Studie aufgenommen zu werden, wurde vor Beginn sichergestellt, dass die Probanden folgende Einschlusskriterien erfüllen: (1) das Fehlen einer Vorgeschichte von psychiatrischen, neurologischen oder endokrinen Erkrankungen, (2) ein BMI von unter 30, (3) ein normaler Schlaf-Wach-Rhythmus, (4) ein unauffälliger Wert in der Symptomcheckliste-90-R (SCL-90-R) zur psychischen Gesundheit (Symptomcheckliste 90-R; Wert < 60 ; Franke 2002) und ein unauffälliger Wert (5) im Pittsburgh Schlafqualitätsindex zum Schlafverhalten (PSQI; Summe < 5). Ergänzend zum SCL-R-90 wurden psychische Auffälligkeiten anhand eines Telefoninterviews ausgeschlossen. Während eines Probeschlafens wurde eine erste Polysomnografie (EEG/EMG/EOG) abgeleitet, um das Vorliegen von Schlafstörungen auszuschließen und um den Probanden zu ermöglichen, sich an die ungewohnte Umgebung im Schlaflabor zu gewöhnen. Keiner der Probanden berichtete von Medikamenten- (Ausnahme: hormonelle Kontrazeptiva bei 9 Frauen) oder Drogengebrauch in der Vergangenheit (Ausnahme: < 5 Zigaretten/Tag bei 13 Probanden). Zudem mussten die Probanden während der gesamten Studie auf alkohol-, nikotin- oder koffeinhaltige Getränke oder Genussmittel verzichten. Die Einhaltung der Anweisungen wurde mithilfe eines Fragebogens überprüft.

Tabelle 1: Deskriptive Daten der Probanden

Variable	Min.	Max.	Mittelwert	Standard-abweichung
Daten zu den Probanden				
Alter (in Jahren)	19	33	23,6	2,9
BMI (kg/m ²)	19,5	24,1	21,9	1,4
SCL-90-R (T-Wert)	27	55	38,1	5,8
Zwanghaftigkeit	29	51	40,6	6,0
Somatisierung	35	55	46,9	5,3
Unsicherheit	31	61	39,5	7,0
Psychotizismus	39	59	42,6	5,5
Paranoia	35	52	39,7	4,8
Phobien	43	53	44,0	3,0
Aggressivität	36	57	42,2	6,6
Ängstlichkeit	35	57	43,4	6,7
Depressivität	31	57	39,7	6,3
PSDI	32	52	39,4	6,5
PST	29	57	39,2	6,3
GSI	27	55	38,1	5,8
PSQI (Summe)	1	5	3,3	1,2

BMI: *Body-Mass-Index*; SCL-90-R: Symptomcheckliste 90-Revised ; PSDI: The Positive Symptom Distress Index; PST: Positive Symptom Total; GSI: Global Severity Index; PSQI: Summierte Werte des Pittsburgh Schlafqualitätsindex. (Teilergebnisse dieser Tabelle wurden bereits veröffentlicht in: Wiesner, Davoli, Schürger, Prehn-Kristensen, & Baving, 2018. *Frontiers in Human Neuroscience*).

3.2 Polysomnografie

Die Datenerhebung für die Nap-Studie erfolgte im Schlaflabor des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZIP) in Kiel. Dafür verbrachten die Probanden zwei Nachmittle in Schlaflabor in einem Abstand von zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Am ersten Nachmittag hatten die Probanden die Möglichkeit, sich mit den Messgeräten und dem Ablauf der Datenerhebung vertraut zu machen. Gleichzeitig wurden von den Probanden während eines Probeschlafens ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Elektromyogramm (EMG) und ein Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet. Dabei mussten die Probanden außerdem einen Atemgurt und einen Thermistor tragen. Die Auswertung der Daten diente dazu, bei den Probanden im Vorfeld der Studie gravierende Schlafstörungen, wie zum Beispiel eine Schlafapnoe, auszuschließen.

Am Tag nach dem Probeschlafen verbrachten die Probanden einen weiteren Nachmittag im Schlaflabor. Dabei wurde eine zweite Polysomnografie abgeleitet. Diese beinhaltete das Ableiten eines digitalen Elektroenzephalogramms (EEG), eines Elektromyogramms (EMG) und eines Elektrookulogramms (EOG). Das EEG wurde dabei mit einer Samplerate von 256 Hz und mit einem Bandbreitefilter von 0,4 bis 35 Hz aufgezeichnet. Die Ag/AgCl-Elektroden des EEG wurden dafür auf den Schädel der Probanden an Position C3 und C4 nach dem 10-20-System angebracht. Als Referenz für die Ag/AgCl-Elektroden dienten eine Elektrode, die am kontralateralen Mastoid angebracht war, und eine Erdungselektrode. Daneben leitete man mit Einzel-Ag/AgCl-Elektroden ein diagonales EOG mit einer Samplerate von 256 Hz und einem Bandbreitenfilter von 0,2 bis 5 Hz ab. Die Elektroden waren dafür am unteren rechten und oberen linken Canthus mit Referenz zum kontralateralen Mastoid angebracht. Außerdem wurde ein bipolares EMG mit einer Samplerate von 256 Hz und einem Bandbreitefilter von 10 bis 128 Hz aufgezeichnet. Für die Ableitung des EMG befestigte man drei Ag/AgCl-Elektroden am Kinn der Probanden (eine Elektrode als Ersatz). Die Daten der Polysomnografie wurden mit dem SOMNOscreen PSG plus (SOMNOmedics, Randersacker, Deutschland) aufgenommen und verstärkt. Nach dem Ableiten bewertete ein geschulter Rater, der mit der Studienhypothese nicht vertraut war, die Daten mit einer Software (Domino) nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968). Über die Polysomnografie leitete man folgende Schlaf-Parameter ab: Die Schlafstadien 1-4 und REM-Schlaf (in Minuten), Zeit, die im Bett verbracht wurde (in Min.),

Gesamtschlafzeit (in Min.), Schlaflatenz (Zeitraum zwischen Ausschalten des Lichts und Erreichen von Schlafstadium II in Min.) und Schlafeffizienz (Gesamtschlafzeit/Zeit im Bett in Prozent).

3.3 Das Piratenspiel: Ein Lernparadigma für probabilistisches Belohnungslernen

Das „Piratenspiel“ ist ein Computerspiel, bei dem getestet wird, wie gut Probanden aus Belohnung und Bestrafung lernen. Der Ablauf und der Aufbau des Spiels lassen sich wie folgt erklären (siehe Abb. 3):

Zu Beginn jeder Spielrunde präsentierte man den Probanden zwei Antwortmöglichkeiten in Form von Bildern. Dazu wurde jeweils ein farbiges Bild einer Insel auf der rechten und linken Seite des Computerbildschirms eingeblendet. Die Probanden wählten nun die Insel aus, auf welcher sie einen Schatz, also eine Belohnung vermuteten, um damit die Insel zu meiden, die von Piraten besetzt war. Um sich für eine der Inseln zu entscheiden, drückten die Probanden dafür entweder die rechte oder die linke Computermaustaste, analog zur Platzierung der Insel auf der rechten oder der linken Seite des Bildschirms. Wenn der Proband die richtige Insel ausgewählt hatte, erschien ein Schatz anstelle der Insel, und es ertönte Jubelgeschrei von Kindern („yeah“). Im Falle einer falschen Antwort wurde das Bild durch eine Piratenflagge ersetzt, und es ertönte eine Stimme in Form eines enttäuschten „Ohhh“. Die Schätze wurden gesammelt und konnten nach dem Spiel gegen echtes Geld eingetauscht werden. Für jede falsche Antwort wurde allerdings ein Schatz abgezogen, und der Proband gewann dementsprechend weniger Geld.

Die Probanden hatten maximal 6 Sekunden (< 6000 ms) Zeit, um sich für eine der beiden Inseln zu entscheiden. Eine Belohnung oder eine Bestrafung wurde für einen Zeitraum von einer Sekunde (1000 ms) eingeblendet. Danach erschien für eine weitere Sekunde (1000 ms) ein schwarzer Bildschirm, bevor eine neue Spielrunde beginnen konnte.

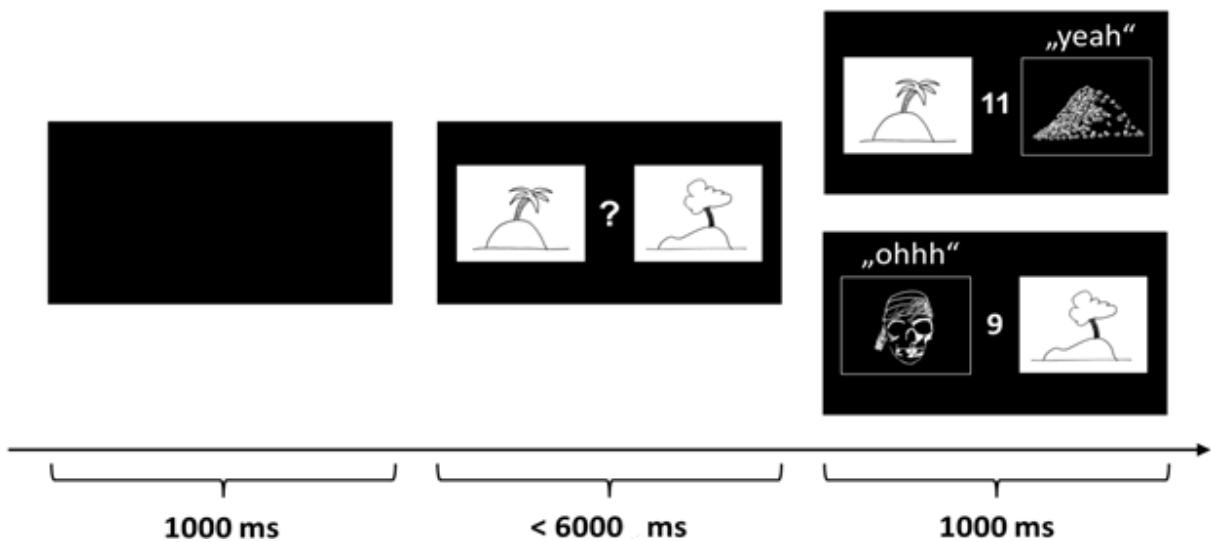


Abbildung 3: Probabilistisches Lernparadigma „Piratenspiel“

In jeder Spielrunde werden den Probanden zwei Inseln präsentiert. Wenn der Proband die Insel auswählt, auf der sich ein Schatz befindet, wird die Insel durch das Bild eines Schatzes ersetzt, und es ertönt das Jubeln von Kindern („yeah“). Außerdem färbt sich der Schatzähler grün, und es wird ein Punkt dazugezählt. Wenn der Proband die Insel auswählt, die von Piraten besetzt ist, erscheint anstelle der Insel ein Bild von einem Piratentotenkopf, und es ertönt ein enttäuschtes „Ohhh“. In diesem Fall färbt sich der Schatzähler rot, und es wird ein Punkt abgezogen. Die Probanden sollten durch Versuch und Irrtum herausfinden, welche Insel mit großer Wahrscheinlichkeit einen Schatz beherbergt und welche Insel eher mit Piraten bewohnt war. Die Insel, die von Piraten bewohnt war, sollte von den Probanden gemieden werden, um möglichst viele Schätze am Ende des Spiels gegen Geld eintauschen zu können. Alle Inselbilder waren farbig und stammten aus dem Internet (Wiesner et al., 2018).

Alle Probanden nahmen, im Abstand von einer Woche, an der Schlafbedingung und an der Videobedingung teil. In beiden Bedingungen absolvierten die Probanden sowohl vor als auch nach der experimentellen Manipulation (Schlaf vs. Video) fünf Lernblöcke mit jeweils 33 Spielrunden. Jeder Lernblock enthielt das Bild von zwei verschiedenen Inseln (z. B. Block 1: Insel A/Insel B; Block 2: Insel C/Insel D etc.). Um zu vermeiden, dass die Probanden sich an die Bilder gewöhnen konnten, wurden vier Parallelversionen mit jeweils fünf Lernblöcken gespielt. Das heißt also, eine Version à fünf Lernblöcken vor der Schlafbedingung, eine andere danach. Dasselbe gilt auch für die Videobedingung. Zudem waren die Parallelversionen paarweise über die Bedingungen ausbalanciert.

Die Anzahl der gespielten Lernblöcke resultierte aus den Ergebnissen einer Vorstudie. Diese hatte ergeben, dass Unterschiede in der Lernleistung von Probanden nur in den ersten fünf Lernblöcken zu erkennen sind. Danach gleichen sich die Lernkurven an, und Unterschiede in der Lernleistung sind nicht mehr auszumachen. Aus diesem Grund wurden fünf Lernblöcke gespielt.

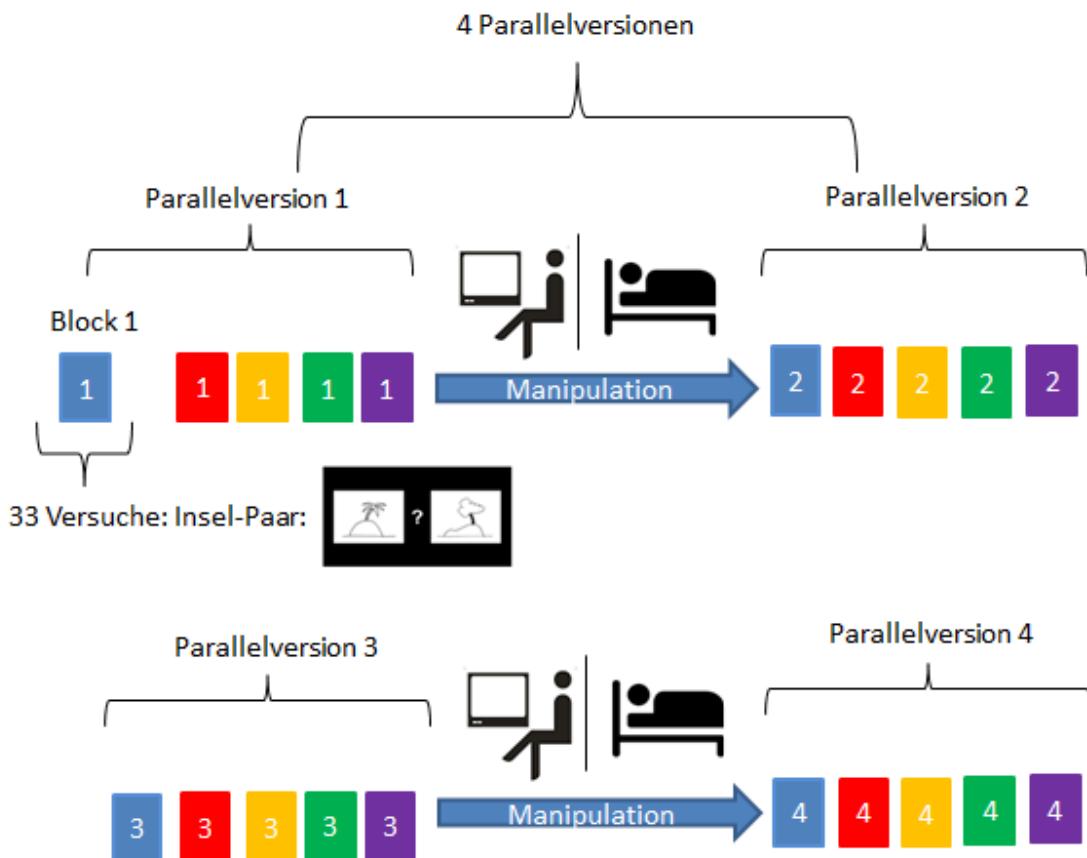


Abbildung 4: Zeitliche Abfolge des Lernparadigmas

Da alle Probanden beide Bedingungen im Abstand von einer Woche durchlaufen haben, wurde die Lernperformanz eines jeden Probanden im Laufe der Studie vier Mal getestet. Um Trainingseffekte zu vermeiden, wurden vier unterschiedliche Parallelversionen des Lernparadigmas gespielt. Eine Parallelversion besteht aus fünf Spielblöcken. In jedem einzelnen Block werden in 33 Spielrunden zwei unterschiedliche Inseln gespielt. Die Abbildung zeigt die zeitliche Abfolge des Lernparadigmas: Die Parallelversionen 1/2 und 3/4 wurden im Abstand von einer Woche gespielt. Dabei ist zu beachten, dass die Reihenfolge der Parallelversionen paarweise über die Bedingungen ausbalanciert war.

Während eines Lernblocks spielten die Probanden 33 Spielrunden mit zwei unterschiedlichen Inseln. Die Einblendung der Inseln erfolgte pseudorandomisiert und in ausgeglichener Reihenfolge. Während eines Lernblocks veränderte sich die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Insel einen Schatz oder Piraten beherbergte: So verbarg sich beispielsweise hinter Insel A im ersten Drittel des Blocks mit einer Häufigkeit von 7/11 (= 63,6 %) ein Schatz und mit 4/11 (= 36,4 %) eine Pirateninsel. Im zweiten Drittel des Blocks wurde die Häufigkeit für eine Belohnung erhöht. Nun verbarg sich hinter Insel A mit 8/11 (= 72,7 %) ein Schatz und mit einer Häufigkeit von 3/11 (= 27,3 %) eine Pirateninsel. Im letzten Drittel des Blocks erhöhte man erneut die Häufigkeit für eine Belohnung: Hinter Insel A war nun mit 9/11 (= 81,8 %) ein Schatz zu finden und mit 2/11 (= 18,2 %) eine Pirateninsel. Die Probanden mussten also durch Versuch und Irrtum herausfinden, hinter welcher Insel mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein Schatz zu finden sein wird. Diesen Lernprozess nennt man auch probabilistisches Lernen.

Das „Piratenspiel“ wurde bereits in vorherigen Studien als Lernparadigma verwendet (Wiesner, Molzow, Prehn-Kristensen, & Baving, 2017) und ist eine Abwandlung einer Lernaufgabe von Pessiglione (Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan, & Frith, 2006). Die Darstellung des „Piratenspiels“ erfolgte über Presentation Software (Version 14.9, Neurobehavioral Systems Inc.).

3.4 Sammlung und Auswertung der Speichelproben

Am Tag vor der ersten Datenerhebung übten die Probanden das Sammeln von ausreichend großen Speichelmengen (mind. 0,5 ml) mit einem Wattebausch. Die Probanden befolgten dabei die Richtlinien von Pandi-Perumal et al. (2007).

An den beiden Tagen der Datenerhebung wurden jeweils vier Speichelproben von jedem Probanden gesammelt: Gesammelt wurde jeweils eine Speichelprobe 45 Minuten vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video) (um 14:30 Uhr und 17:30 Uhr). Die anderen beiden Speichelproben wurden unmittelbar vor und nach der Manipulation abgegeben (um 15:15 Uhr und 16:45 Uhr). Um eine ausreichende Menge an Speichel zu gewinnen, kauten die Probanden unter Aufsicht ungefähr 60 Sekunden auf einem Wattebausch (Salivette, Sarstedt, Nümbrecht,

Deutschland). Die Proben wurden anschließend mit einem Identifizierungscode beschriftet und bei -20 °C bis zum Ende der Datenerhebung aufbewahrt.

Nach der Datenerhebung wurden die Speichelproben von der Firma IBL International (Hamburg) auf ihren Melatonin-Gehalt untersucht. Dafür wurde ein kompetitives enzymatisches Immunadsorptionsverfahren verwendet (c-ELISA). Die Auswertung der Proben hatte eine analytische Sensitivität von 0,3 pg/ml, eine funktionale Sensitivität von 1 pg/ml, einen Intra-assay-Koeffizienten mit einer Variation von 6,1 % und einen Inter-assay-Koeffizienten mit einer Variation von 7,6 % im Bereich der erwarteten Werte.

3.5 Diagnostik

Um zu untersuchen, ob der Schlaf die Stimmung der Probanden verändert hatte, sollten sich die Probanden aus beiden Bedingungen (Schlaf vs. Video) vor und nach der Manipulation zu ihrer Stimmung (Valenz) und ihrer Erregung selbst einschätzen. Hierfür wurde das Self-Assessment-Manikin (SAM) (Bradley & Lang, 1994) verwendet, welches die Parameter Valenz, Erregung und Dominanz über eine nonverbale Skala aus Piktogrammen erfasst. Die Piktogramme repräsentieren die Stärke der subjektiven Gefühlsempfindung zu den oben genannten Parametern.

Zu Beurteilung der Schlafqualität der Probanden wurde der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) verwendet. Der PSQI ist ein Fragebogen, der Schlafstörungen und Schlafqualität von Probanden über einen Summenwert erfasst (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989). Dafür bewerten sich die Probanden in sieben verschiedenen Kategorien: subjektiv empfundene Schlafqualität, Einschlaflatenz, Schlafdauer, Gebrauch von Schlafmitteln, Schlafstörungen, Funktionalität am Tag und Schlafeffizienz. Die Werte aus den unterschiedlichen Kategorien ergeben zusammen einen Gesamtwert, der Probanden in „gute“ (Wert < 5) und „schlechte“ Schläfer (Wert > 5) einteilt (Buysse et al., 1989).

Die Einschätzung der psychischen Gesundheit der Probanden erfolgte über die Symptomcheckliste 90-R (SCL-90-R) (Derogatis, 1992). Die Liste umfasst 90 Symptome aus neun

verschiedenen Bereichen (siehe Tab. 1, Kapitel 3.1): Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, Phobien, Paranoia und Psychotizismus. Die Probanden sollten selbst einschätzen, inwieweit die Symptome bei ihnen ausgeprägt sind. Durch den Test ergeben sich neun Werte zu den oben genannten Bereichen. Zusätzlich erlauben drei weitere Werte eine globale Einschätzung zum Antwortverhalten der Probanden: Der *Global Severity Index* (GSI) gibt Auskunft über die psychische Gesamtbelastung durch die erfassten Symptome. Daneben misst der *Positive Symptom Distress Index* (PSDI) die subjektive Intensität der Symptome. Die Anzahl der berichteten Symptome wird durch den *Positive Symptom Total* (PST) erfasst (Derogatis, 1992).

3.6 Studienprotokoll

Die Probanden fanden sich zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten im Versuchslabor des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZIP) in Kiel ein. Während des ersten Termins wurde eine erste Polysomnografie abgeleitet, und die Probanden konnten sich mit allen Abläufen der Experimente vertraut machen. Während der anderen beiden Termine wurden die Daten in der Schlaf- und Videobedingung erhoben (Schlafen in Dunkelheit vs. Video anschauen bei Licht).

Der erste Termin der Datenerhebung erfolgte am Tag nach dem Probeschlafen. Die Probanden wurden gebeten, in der Nacht davor von 23.30 Uhr bis 7.00 Uhr zu schlafen.

Zu den beiden Terminen der Datenerhebung fanden sich die Probanden jeweils um 14.00 Uhr im Versuchslabor ein. Nach ihrer Ankunft bewerteten die Probanden ihre Stimmung (Valenz) und ihre Erregung anhand eines Fragebogens. Anschließend wurden den Probanden Anweisungen zum Versuchsablauf gegeben und die Elektroden im Falle der Schlafbedingung auf den Cortex angebracht. Um 14:30 Uhr und um 15:15 Uhr, also vor der Manipulation, wurden die ersten beiden Speichelproben abgegeben. Danach bearbeiteten die Probanden zum ersten Mal das Lernparadigma. Je nach Bedingung, verbrachten die Probanden anschließend entweder 90 Minuten in einem abgedunkelten Raum, um zu schlafen, oder 90 Minuten in einem beleuchteten Raum, um auf einem Laptop (Bildschirm mit LED beleuchtet) eine Dokumentation über Skandinavien anzuschauen. In der Videobedingung war der Raum, in dem sich die

Probanden befanden, mit zwei Neonröhren beleuchtet. Nach der Manipulation bearbeiteten die Probanden ein zweites Mal das Lernparadigma.

Nach dem Ablauf der Datenerhebung wurden um 16.45 Uhr und um 17.30 Uhr erneut zwei Melatonin-Proben entnommen. Zudem bewerteten die Probanden ein letztes Mal ihre Stimmung (Valenz) und Erregung anhand des SAM.

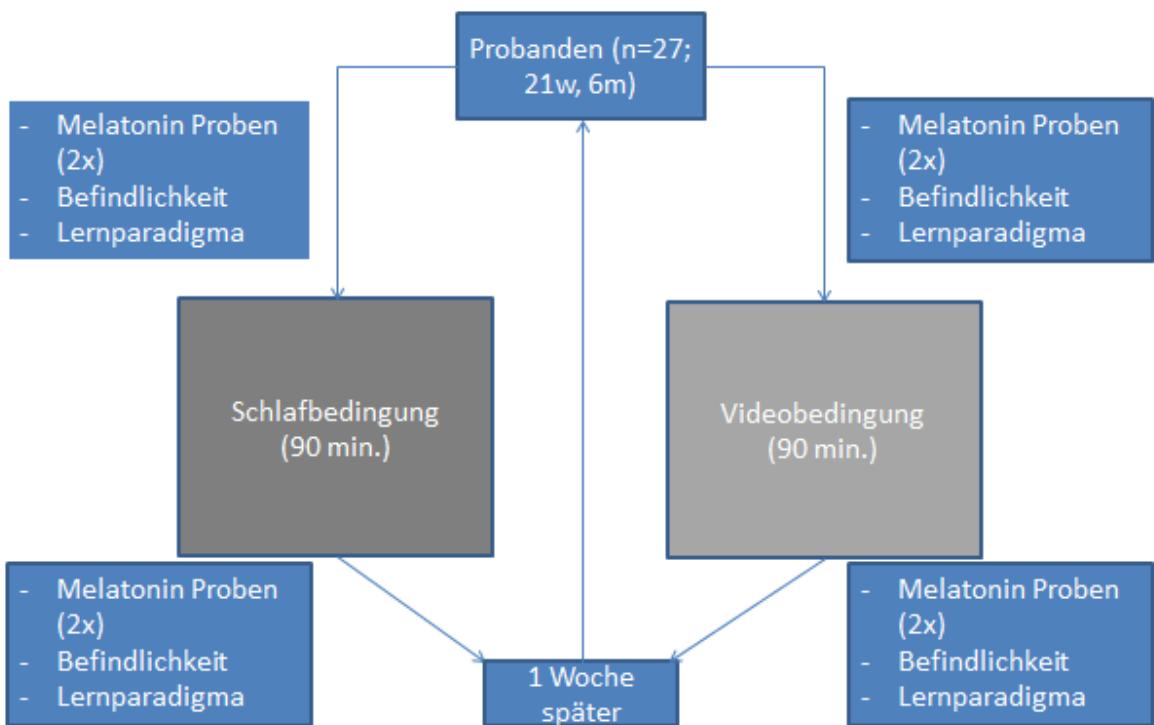


Abbildung 5: Flussdiagramm des Studienprotokolls

3.7 Studiendesign

Für die Studie wurde ein 2x2-faktorielles Design gewählt. Es wurde untersucht, ob eine Wirkung der beiden unabhängigen Variablen, Bedingung (UV_1) und Messzeitpunkt (UV_2), auf die abhängigen Variablen, Erregung (AV_1), Valenz (AV_2), Speichel-Melatonin-Konzentration (AV_3), und Lernperformanz (AV_4), zu beobachten ist. Beide unabhängigen Variablen waren Innersubjektfaktoren mit jeweils zwei Faktorstufen. Die UV_1 bestand aus den Faktorstufen Schlaf und Video, während UV_2 die Faktorstufen vorher (vor der Manipulation) und nachher (nach der Manipulation) enthielt. Die Reihenfolge der Bedingungen war ausbalanciert, was so viel heißt, dass eine Hälfte der Probanden mit der Schlafbedingung, die andere mit der Videobedingung begann. Im Abstand von einer Woche durchliefen alle Probanden beide Bedingungen. Dies hatte zum Zweck, Trainingseffekte im Lernparadigma zu vermeiden. Ebenfalls ausbalanciert (paarweise) war die Reihenfolge der Parallelversionen des Lernparadigmas.

3.8 Statistische Hypothesen

Auf Grundlage der in Kapitel 2.2 formulierten inhaltlichen Hypothesen sollen drei statistische Hypothesen ausgearbeitet werden.

Hypothese zum Schlaf

Die Nullhypothese besagt, dass nach der Manipulation kein Unterschied in der Lernperformanz der Probanden aus der Schlafbedingung und der Videobedingung beobachtet werden kann.

$$H_0: \text{Schlaf} [\mu_{(\text{nachher})} - \mu_{(\text{vorher})}] = \text{Video} [\mu_{(\text{nachher})} - \mu_{(\text{vorher})}]$$

Die Alternativhypothese besagt, dass nach der Manipulation die Lernperformanz der Probanden aus der Schlafbedingung signifikant höher ist als nach der Videobedingung.

$$H_1: \text{Schlaf} [\mu_{(\text{nachher})} - \mu_{(\text{vorher})}] > \text{Video} [\mu_{(\text{nachher})} - \mu_{(\text{vorher})}]$$

Hypothese zu Melatonin

Die Nullhypothese besagt, dass nach der Manipulation kein signifikanter Unterschied in den Speichel-Melatonin-Konzentrationen der Probanden aus der Schlafbedingung und der Videobedingung beobachtet werden kann.

$$H_0: \text{Schlaf} [\mu_{(\text{nachher})} - \mu_{(\text{vorher})}] = \text{Video} [\mu_{(\text{nachher})} - \mu_{(\text{vorher})}]$$

Die Alternativhypothese besagt, dass nach der Manipulation die Speichel-Melatonin-Konzentrationen der Probanden aus der Schlafbedingung größer sind als nach der Videobedingung.

$$H_1: \text{Schlaf} [\mu_{(\text{nachher})} - \mu_{(\text{vorher})}] > \text{Wach} [\mu_{(\text{nachher})} - \mu_{(\text{vorher})}]$$

Hypothese zu Melatonin und der Lernperformanz

Die Nullhypothese besagt, dass es keine Korrelation zwischen der Veränderung der Melatonin-Konzentration und der Veränderung der Lernperformanz gibt.

$$H_0: \rho = 0$$

Die Alternativhypothese besagt, dass eine positive Korrelation zwischen der Veränderung der Melatonin-Konzentration und der Veränderung der Lernperformanz besteht.

$$H_1: \rho > 0$$

3.9 Statistische Datenanalysen

Die statistische Auswertung der Daten erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS für Microsoft Windows.

Für die Darstellung von deskriptiven Daten werden Maximum, Minimum, Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Um zu testen, ob die beiden unabhängigen Variablen, UV₁ und UV₂, eine Wirkung auf die abhängigen Variablen AV₁, AV₂ und AV₃ ausüben, wird eine Varianzanalyse mit den Innersubjektfaktoren Bedingung (Schlaf vs. Video) und Messzeitpunkt

(Vorher vs. Nachher) durchgeführt. Im Falle von signifikanten Effekten werden Post-hoc t-Kontraste nach Bonferroni berechnet.

Die Differenz aus den Mittelwerten der Melatonin-Konzentration im Speichel vor und nach der Manipulation soll Aufschluss geben, ob ein Anstieg der Melatonin-Konzentration in einer der beiden Bedingungen zu beobachten ist. Ein Anstieg um 0,5 pg/ml soll als Reaktion auf die Bedingungen gewertet werden. Dieser Wert wurde durch eine explorative Datenanalyse ermittelt. Zudem wird die Häufigkeit einer Reaktion in den beiden Bedingungen durch einen McNemar-Test verglichen.

Mit Pearson-Korrelationskoeffizienten soll aufgedeckt werden, ob lineare Zusammenhänge zwischen Schlaf, Erregung, Lernperformanz und Melatonin bestehen.

Um auszuschließen, dass Schlaf oder Erregung mit der Wirkung von Melatonin auf die Lernperformanz konfundiert sind, werden Regressionsanalysen berechnet. Dazu wird ein Bootstrap-Test mit 5000 Stichproben durchgeführt, um aussagekräftige Schätzungen zur Signifikanz der Regressionskoeffizienten zu erhalten.

4. Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Wiesner, Davoli, Schürger, Prehn-Kristensen, & Baving, 2018. *Frontiers in Human Neuroscience*.

4.1 Manipulationscheck

Um zu überprüfen, ob die Manipulation in der Schlafbedingung gewirkt hat, wurde die Länge der einzelnen Schlafstadien aufgezeichnet. Die Probanden schliefen im Mittel 68.0 Min. in der Schlafbedingung. Allerdings gab es große Unterschiede in der Länge der Gesamtschlafzeit (Range: 7.5 -91.0 min, SD = 21.6 min), in der Länge des REM-Schlafs (Range: 0-16 min., SD= 5.2 min.), des Leichtschlafs (S1+S2; Range: 7.5 -75.5 min., SD= 15.9 min.) und des SWS (S3+S4; Range: 0-50.5 min., SD= 13.3 min.).

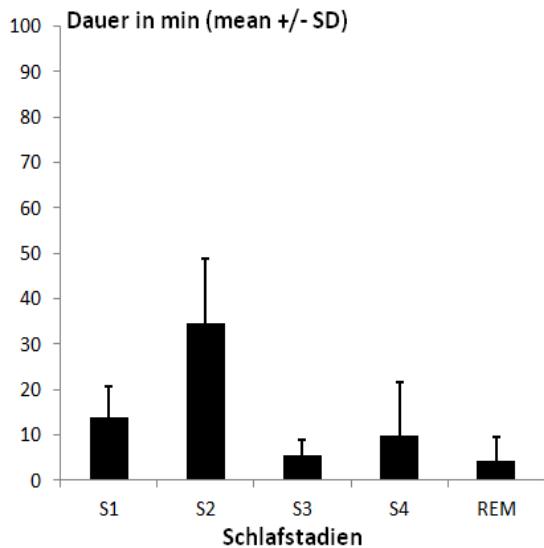


Abbildung 6: Mittlere Länge der einzelnen Schlafstadien

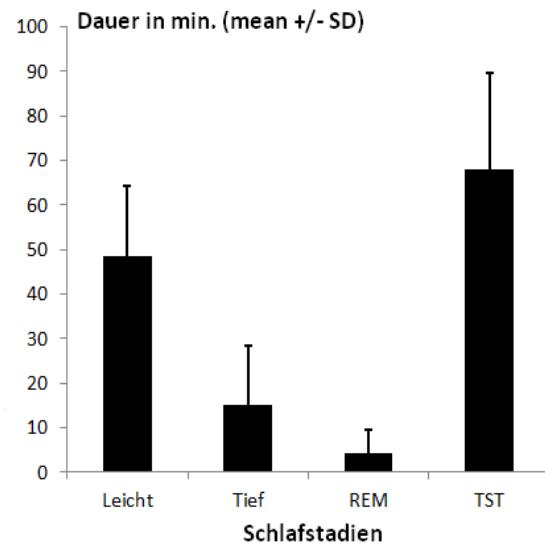


Abbildung 7: Mittlere Länge der Schlafstadien (Leicht-, Tief-, REM-Schlaf) und der totalen Schlafzeit (TST)

4.2 Erregung und Valenz

Um herauszufinden, ob die UV_1 *Bedingung* (Schlaf vs. Video) und die UV_2 *Zeit* (Vorher vs. Nachher) einen Effekt auf die *Erregung* (AV_1) oder die *Valenz* (AV_2) der Probanden hatte, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Die ANOVA zu den Erregungswerten der Probanden offenbarte keinen Haupteffekt der *Bedingung* ($F_{1, 26} = 0.09; p = .771$) und keinen Interaktionseffekt zwischen *Bedingung* und *Zeit* ($F_{1, 26} = 0.12; p = .729$). Es konnte aber ein Haupteffekt der *Zeit* ($F_{1, 26} = 10.70; p = .003$) beobachtet werden. Post-hoc t-Kontraste bestätigten, dass die Probanden nach der Manipulation sowohl in der Schlafbedingung ($p = .036$) als auch in der Videobedingung ($p = .009$) eine verringerte Erregung aufwiesen. Die ANOVA zu den Valenzwerten der Probanden offenbarte hingegen weder einen Haupteffekt der *Zeit* ($F_{1, 26} = 1.34; p = .257$), noch einen Haupteffekt der *Bedingung* ($F_{1, 26} = 0.89; p = .355$) oder einen Interaktionseffekt zwischen *Bedingung* und *Zeit* ($F_{1, 26} = 0.14; p = .713$).

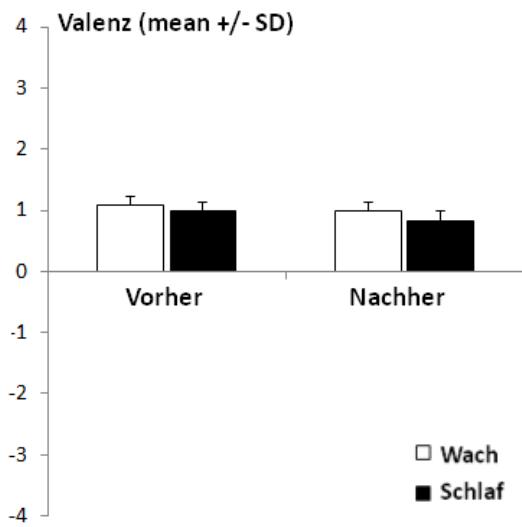


Abbildung 9: Mittlere Valenzwerte der Probanden vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video)

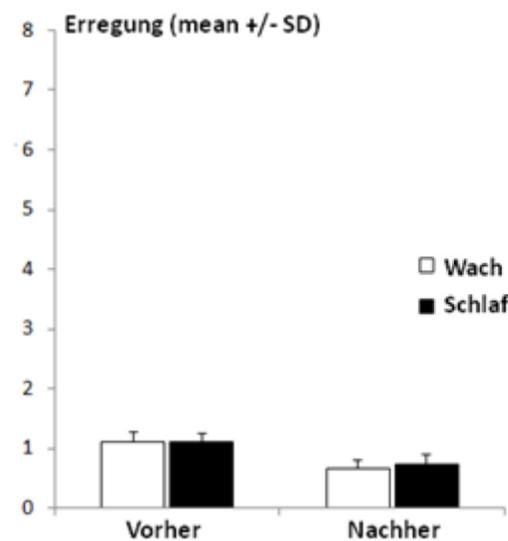


Abbildung 8: Mittlere Erregungswerte der Probanden vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video)

4.3 Schlaf und Lernperformance

Verbessert Schlaf nachfolgendes Belohnungslernen? Die Ergebnisse lassen annehmen, dass Schlaf nachfolgendes Belohnungslernen nicht verbessert. Eine ANOVA mit der UV₁ und der UV₂ zu der *Lernperformance* (AV₃) der Probanden offenbarte keinen Haupteffekt der *Bedingung* ($F_{1; 26} = 0.002; p = .961$) und keinen Interaktionseffekt zwischen *Bedingung* und *Zeit* ($F_{1; 26} = 1.70; p = .204$). Allerdings konnte ein Haupteffekt der *Zeit* ($F_{1; 26} = 37.80; p < .001$) beobachtet werden. Post-hoc t-Kontraste bestätigten, dass die Lernperformance der Probanden sowohl nach der Schlafbedingung ($p = .003$) als auch nach der Videobedingung ($p < .001$) anstieg. Aufgrund der Heterogenität der beobachteten Schlafphasen und der Schlaflänge wurden die totale Schlafzeit ($p = .485$), die Länge des Leichtschlafs ($p = .511$), des SWS ($p = .766$) und aller anderen Schlafphasen ($p > .100$) mit der Lernperformance nach dem Schlafen korreliert. Es konnte aber keine Korrelation festgestellt werden. Es lässt sich also annehmen, dass Schlaf nachfolgendes

Belohnungslernen nicht verbessert. Der Haupteffekt der *Zeit*, der in der ANOVA beobachtet wurde, lässt vermuten, dass die Probanden aufgrund eines Trainingseffektes nach der Manipulation in beiden Bedingungen besser geworden sind.

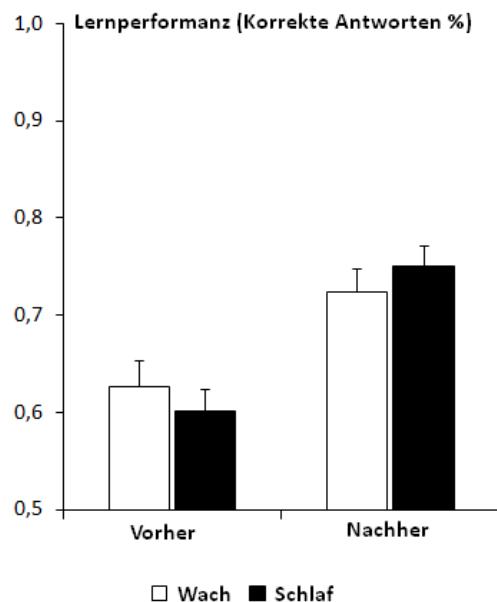


Abbildung 10: Mittlere Lernperformance der Probanden vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video)

4.4 Melatonin-Konzentration

Kann ein Anstieg der Melatonin-Konzentration bereits am Nachmittag ausgelöst werden? In der Tat konnte in der Schlafbedingung ein Anstieg der Melatonin-Konzentration nach der Manipulation beobachtet werden. Eine ANOVA mit der UV_1 und der UV_2 zur Melatonin-Konzentration (AV_4) der Probanden offenbarte einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen *Bedingung* und *Zeit* ($F_{1; 78} = 7.44; p < .001$), aber keinen Haupteffekt der *Bedingung* ($F_{1; 26} = 4.04; p = .055$) oder der *Zeit* ($F_{1; 78} = 0.99; p = .402$). Post-hoc t-Kontraste bestätigten, dass die Melatonin-Konzentration nach der Manipulation in der Schlafbedingung höher war als nach der Manipulation in der Videobedingung ($p = .002$ um 16:15 Uhr $p = .030$ um 16:45 Uhr). Vor der

Manipulation bestand hingegen kein Unterschied in den Melatonin-Konzentrationen zwischen den Bedingungen ($p= .606$ um 14:15 Uhr; $p= .799$ um 14:45 Uhr).

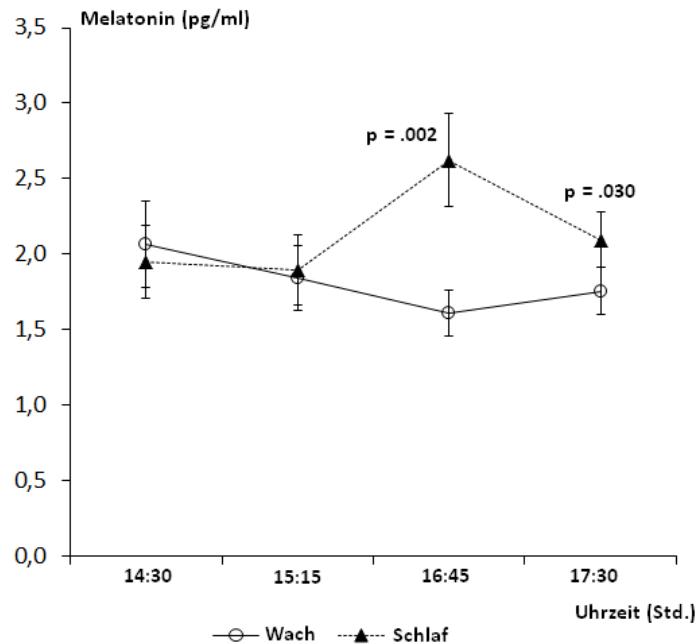


Abbildung 11: Mittlere Melatonin-Werte der Probanden vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video) - Die Melatonin-Konzentration im Speichel der Probanden wurde jeweils zweimal vor und nach der Manipulation bestimmt (In Anlehnung an Wiesner et al., 2018).

4.5 Melatonin und Lernperformance

Verbesserte der Anstieg der Melatonin-Konzentration die Lernperformance der Probanden nach der Manipulation? Auch hier lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass der Anstieg der Melatonin-Konzentration zu einer verbesserten Lernperformance der Probanden geführt hat. So korrelierte ein Anstieg der Melatonin-Konzentration im Speichel der Probanden aus der Schlafbedingung positiv mit der Lernperformance nach der Manipulation ($r= .421, n= 27, p= .029$). Vor der Manipulation ließ sich dieser Effekt allerdings nicht beobachten ($r= .038, n= 27, p= .852$). In der Videobedingung konnte weder vor ($r= -.032, n= 27, p= .874$) noch nach

($r = .123$, $n = 27$, $p = .542$) der Manipulation eine Korrelation zwischen Lernperformanz und Melatonin-Konzentration verzeichnet werden. Um die signifikante Korrelation in der Schlafbedingung auf Kausalität zu prüfen, wurde anschließend eine multiple Regressionsanalyse mit den Prädiktoren Totale Schlafzeit (TST), Erregung und der Melatonin-Konzentration gerechnet. In der Tat hatte nur die Melatonin-Konzentration ein signifikantes Regressionsgewicht ($p = .043$). Die Erregung ($p = .870$) und die TST ($p = .880$) hatten demnach keinen Einfluss auf den Anstieg der Lernperformanz. Dies legt nahe, dass nur die Melatonin-Konzentration zu einem Anstieg der Lernperformanz beigetragen hat. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein weiterer unbekannter Faktor sowohl für den Anstieg der Melatonin-Konzentration als auch für den Anstieg der Lernperformanz mitverantwortlich ist.

Zusätzlich wurden die Probanden aus beiden Bedingungen bezüglich ihrer Melatonin-Konzentrationsveränderung in *Responder* und *Non-Responder* eingeteilt. Dazu wurde mithilfe einer explorativen Datenanalyse ein Anstieg der Melatonin-Konzentration von mindestens 0,5 pg/ml als Reaktion auf die Manipulation gewertet. Mit einem zweiseitigen McNemar-Test wurde anschließend die Häufigkeit der *Responder* in beiden Bedingungen miteinander verglichen. Die Trefferwahrscheinlichkeit in der Schlafbedingung war mit 41 % signifikant höher ($p = .008$) als in der Videobedingung (11,1 %). Das heißt, dass 11 Probanden in der Schlafbedingung im Vergleich zu 3 Probanden aus der Videobedingung als *Responder* klassifiziert werden konnten. Die Daten der *Responder* und der *Non-Responder* wurden anschließend getrennt mit einer ANOVA zur Lernperformanz ausgewertet. Dazu wurde untersucht, ob die UV_1 *Bedingung* (Schlaf vs. Video) oder die UV_2 *Zeit* (Vorher vs. Nachher) eine Wirkung auf die AV_3 *Lernperformanz* ausüben. In der ANOVA zu den Daten der *Responder* konnte erneut ein Haupteffekt der *Zeit* ($F_{1,10} = 21.17$; $p = .001$) beobachtet werden, aber kein Haupteffekt der *Bedingung* ($F_{1,10} = 1.07$; $p = .325$). Dieser Trainingseffekt war bereits in der ANOVA zur Lernperformanz aller Probanden erkennbar (siehe Kap. 4.3). Anders aber als in der ANOVA, die die Daten aller Probanden berücksichtigte, konnte nun auch ein Interaktionseffekt zwischen *Bedingung* und *Zeit* ($F_{1,10} = 9.86$; $p = .011$) nachgewiesen werden. Post-hoc t-Kontraste bestätigten, dass die *Responder* nach der Schlafbedingung besser lernen konnten als die *Responder* nach der Videobedingung ($p = .024$). Vor der Manipulation war dieser Effekt nicht zu beobachten ($p = .417$). Eine ANOVA mit denselben UV und AV wurde auch für die *Non-*

Responder durchgeführt. Hier war aber weder ein Haupteffekt der *Zeit* ($F_{1,15} = 16.54; p = .001$), der *Bedingung* ($F_{1,15} = 1.04; p = .324$) noch ein Interaktionseffekt zwischen *Bedingung* und *Zeit* ($F_{1,15} = 0.44; p = .836$) erkennbar.

Um eine Veränderung der Melatonin-Werte durch das Geschlecht, die Einnahme von Kontrazeptiva oder gelegentliches Rauchen auszuschließen, wurden Einzelvergleiche (T-Test) durchgeführt. Weder das Geschlecht ($p > .248$) noch die Einnahme von Kontrazeptiva ($p > .196$) oder gelegentliches Rauchen ($p > .369$) hatten dabei einen signifikanten Einfluss auf die Melatonin-Werte der Probanden vor oder nach der Manipulation in beiden Bedingungen.

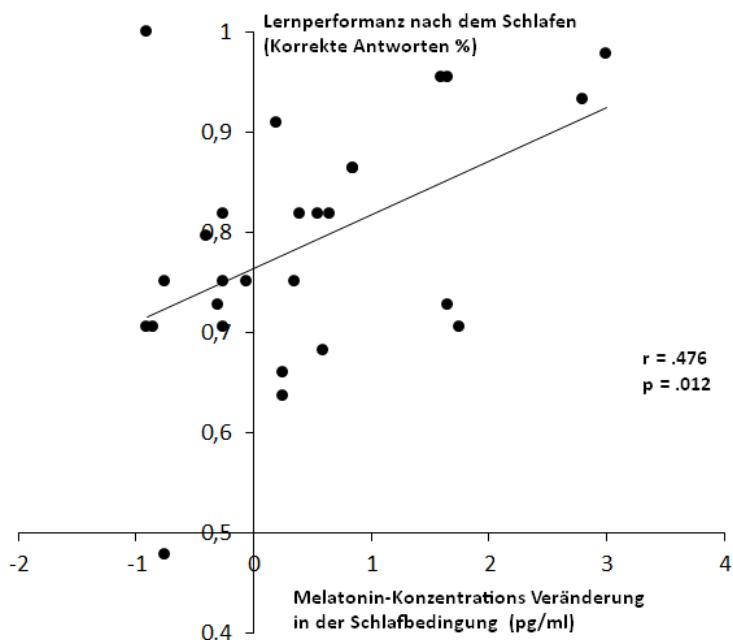


Abbildung 12: Positive Korrelation zwischen dem Anstieg der Melatonin-Konzentration und der Lernperformance nach der Manipulation in der Schlafbedingung (In Anlehnung an Wiesner et al., 2018).

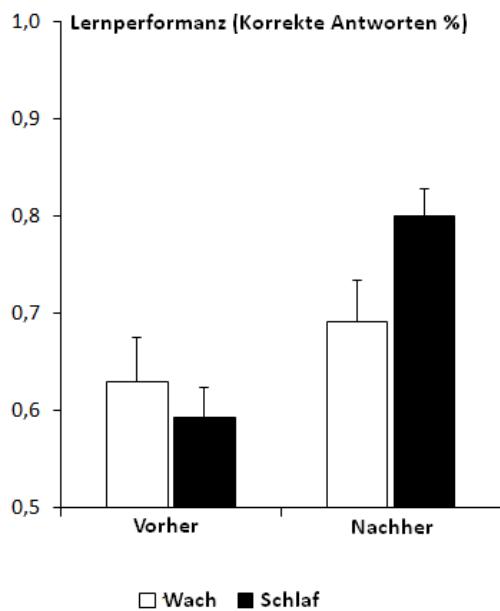


Abbildung 13: Mittlere Lernperformance der Responder (Anstieg der Melatonin-Konzentration im Speichel von mindestens 0,5 pg/ml) vor und nach der Manipulation (Schlaf vs. Video)

5. Diskussion

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, herauszufinden, ob Schlaf nachfolgendes Belohnungslernen verbessert, und ob ein Anstieg der Melatonin-Konzentration im Speichel der Probanden bereits am Tag ausgelöst werden kann. Zudem ging die Studie der Frage nach, inwieweit sich eine Verbesserung im probabilistischen Lernparadigma auf eine bestimmte Schlafphase oder auf einen Anstieg von Melatonin zurückführen lässt.

Im Rahmen der Studie konnte belegt werden, dass ein Mittagsschlaf bei einigen Probanden aus der Schlafbedingung zu einem Anstieg der Melatonin-Konzentration im Speichel führt. Dieser Anstieg korrelierte zudem mit der Leistung der Probanden in einem probabilistischen Lernparadigma. Derselbe Effekt ließ sich dagegen in einer Videobedingung nicht beobachten. Zudem konnte gezeigt werden, dass Schlaf nachfolgendes Belohnungslernen nicht verbessert.

Damit liefert die Studie einen ersten Beleg dafür, dass ein Anstieg der Melatonin-Konzentration bereits am Tag, also weit vor dem DLMO, ausgelöst werden kann. Erste Vermutungen, dass dies

bei einigen Probanden der Fall sein könnte, stammen bereits aus den 1990er Jahren (Duffy et al., 1999; Laakso et al., 1990). Damals war es noch üblich, den circadianen Verlauf der Melatonin-Konzentration über einen Zeitraum von 24 Stunden zu messen. Bei genauerer Betrachtung dieser Studien fiel auf, dass ein leichter, zeitlich begrenzter Anstieg der Melatonin-Konzentration bereits um ungefähr 16 Uhr bei einem Teil der Probanden auslösbar war. Die genauen Umstände des Anstiegs sind bisher allerdings noch nicht untersucht worden. Das geringe Interesse der Forschung an diesem Phänomen mag der geringen Ausprägung, der zeitlichen Begrenzung und der Tatsache geschuldet sein, dass ein Anstieg nicht bei allen Probanden ausgelöst werden kann. So ließ sich in der vorliegenden Studie nur bei 41 % der Probanden in der Schlafbedingung ein Anstieg der Melatonin-Konzentration auslösen. Zukünftige Studien sind daher notwendig, um herauszufinden, wie der Anstieg zu erklären ist und bei wem ein Anstieg aller Voraussicht nach zu beobachten sein wird.

Anknüpfend daran ließ sich beobachten, dass der Anstieg der Melatonin-Konzentration mit der Lernleistung der Probanden positiv korrelierte. Die Korrelation ließ sich allerdings nur für die Probanden aus der Schlafbedingung nachweisen, und dann auch nur nach der Manipulation, also in der zweiten Runde des probabilistischen Lernparadigmas. Dass andere Faktoren wie die Menge des Schlafs, ein bestimmtes Schlafstadium oder eine gesteigerte Erregung der Probanden zum Anstieg der Lernleistung geführt haben sollen, ist ebenfalls auszuschließen, da keiner der genannten Faktoren mit dem Anstieg der Lernleistung korrelierte. Andere Variablen, wie Rauchen, Einnahme von Kontrazeptiva oder Geschlecht, hätten zwar das Ergebnis der Studie beeinflussen können, allerdings konnte kein signifikanter Effekt dieser Variablen auf die Melatonin-Konzentration im Speichel beobachtet werden. Der Anstieg der Lernleistung scheint also tatsächlich auf den Anstieg der Melatonin-Konzentration zurückzuführen zu sein.

Damit ähneln die Studienergebnisse denen von Rimmele et al. (2009), die ebenfalls einen positiven Effekt von Melatonin auf das Encodieren von deklarativen Informationen beschreiben. Zwar beruht das Encodieren deklarativer Informationen auf anderen Hirnarealen als das Belohnungslernen, nichtsdestotrotz lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass Melatonin den Vorgang des Encodierens auch in Belohnungslernparadigmen unterstützt. Wie Melatonin aber das Encodieren verbessert, lässt sich sowohl für deklaratives Lernen als auch für

Belohnungslernen nur mutmaßen. Dies liegt auch daran, dass die Studienergebnisse zum deklarativen Lernen widersprüchlich sind und es bisher kaum Studien gibt, welche die Wirkung von Melatonin auf Belohnungslernen untersucht haben.

Auf der einen Seite hemmt Melatonin die LTP im Hippocampus über MT2-Rezeptoren und stört damit die Bildung von Erinnerungen mit deklativem Inhalt (Wang, Suthana, Chaudhury, Weaver, & Colwell, 2005). Auf der anderen Seite konnte Rimmeli eine positive Wirkung von Melatonin auf das Encodieren von deklarativen Informationen unter Stress nachweisen (Rimmeli et al., 2009). Über welchen Mechanismus Melatonin aber das Encodieren von deklarativen Informationen unter Stress verbessert, ist unklar. Eine Vermutung lautet, dass Stress, durch einen Anstieg von Stresshormonen, die Wirkung von Melatonin umkehrt und somit das Encodieren verbessert (Rimmeli et al., 2009). Ob dadurch vielleicht auch die Verbesserung der Probanden im Belohnungslernen erklärt werden kann, ist eher fraglich, da sich die Erregung der Probanden über die Bedingungen und über die Zeit kaum verändert hat. Vielmehr scheint beim Belohnungslernen ein zentraler Mechanismus von Melatonin im Vordergrund zu stehen, durch den sich die Probanden verbessern konnten. Diese Vermutung lässt sich aus Studien der 1970er und 1980er Jahre ableiten, die belegen, dass sich durch Melatonin unter anderem die Synthese von Dopamin im ZNS erhöht (Antón-Tay, Díaz, & Fernández-Guardiola, 1971; Datta, P. C., 1977, 1979; Datta & King, 1980). Rimmeli verweist zwar auf einen zentralen Mechanismus von Melatonin, der das Signal-Rauschen-Verhältnis beim Encodieren von deklarativen Informationen unter Stressbedingungen verbessert. Allerdings nehmen die Forscher an, dass die Verbesserung im Encodieren vor allem durch den Anstieg der Stresshormone herbeigeführt wird (Rimmeli et al., 2009). Dabei lassen sie aber außer Acht, dass Melatonin ebenfalls zu einem Anstieg der Dopamin-Konzentration führt, durch den die Verbesserung der Lernleistung ebenfalls erklärt werden könnte. Dies wird deutlich, wenn man berücksichtigt, dass sich die Probanden in der Studie von Rimmeli in einem Lernparadigma zum räumlichen Gedächtnis verbessern konnten. Das Encodieren neuer Informationen, die Teil der Umgebung sind, hängt stark von der Funktion des Hippocampus ab. Li et al. verweisen auf die wichtige Rolle des Hippocampus im Detektieren neuer räumlicher Informationen und auf die Bedeutung des Neurotransmitters Dopamin für die LTP, die dem Speichern dieser Informationen zugrunde liegt (Li, Cullen, Anwyl, & Rowan, 2003). Dass sich die Lernleistung der Probanden in

der Studie von Rimmele (2009) verbessern konnte, könnte also durchaus auf die Erhöhung der Dopamin-Konzentration zurückzuführen sein, die durch Melatonin ausgelöst wurde.

Interessant ist dabei, dass erfolgreiches Belohnungslernen ebenfalls von Dopamin abhängt (K C Berridge & Robinson, 1998). Eine Steigerung der Dopamin-Konzentration im ZNS könnte also ursächlich sein für die Verbesserung der Probanden sowohl im deklarativen Lernparadigma von Rimmele als auch im Belohnungslernparadigma in der vorliegenden Studie. Die Annahme, dass dem positiven Effekt von Melatonin auf das Encodieren ein dopaminerger Mechanismus zugrunde liegt, wird durch zahlreiche Studien unterstützt, die dem Hormon eine Interaktion mit dem Dopamin-System bescheinigen. So konnten Binfaré et al. in einer Tierstudie zeigen, dass die antidepressive Wirkung von Melatonin zumindest teilweise auf eine Interaktion zwischen Melatonin, D1- und D2-Rezeptoren zurückzuführen ist (Binfaré, Mantovani, Budni, Santos, & Rodrigues, 2010). Ein wichtiges pathophysiologisches Merkmal depressiven Verhaltens ist die Unfähigkeit, Belohnungen zu verarbeiten und auf belohnungsinduzierende Stimuli angemessen zu reagieren (Der-Avakian & Markou, 2012). Ein Erklärungsansatz für die antidepressive Wirkung von Melatonin könnte also sein, dass durch die Interaktion mit Dopamin-Rezeptoren die Belohnungsverarbeitung, und damit auch das Belohnungslernen, verbessert wird. Darüber hinaus scheint Melatonin dopaminerige Neurone vor Schädigung durch oxidativen Stress zu bewahren und die Stimmung und Symptomatik von Parkinson-Patienten zu verbessern (Antón-Tay et al., 1971; Mack et al., 2016).

Die hier zitierten Studien belegen zwar eine Interaktion von Melatonin mit dem Dopamin-System, allerdings beweisen sie nicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Melatonin-Konzentration und der Verbesserung von Belohnungslernen besteht. In der vorliegenden Studie konnte dementsprechend auch nur eine Korrelation zwischen dem Anstieg der Melatonin-Konzentration und der Lernleistung der Probanden belegt werden.

Ein starkes Indiz aber für eine direkte Wirkung von Melatonin auf das Belohnungssystem, und damit auf das Belohnungslernen, findet sich in der Verteilung der Melatonin-Rezeptoren im Belohnungssystem. Tatsächlich sind Melatonin-Rezeptoren keine Seltenheit im Belohnungssystem (Uz et al., 2005). Dort scheinen sie als MT1-Rezeptoren auf Neuronen des Striatums mit Dopamin-Rezeptoren zu interagieren und die Wirkung dieser Rezeptoren diurnal

zu beeinflussen (Uz et al., 2005). So konnten Clough et al. anhand von Tierversuchen veranschaulichen, dass die Melatonin-Rezeptoren im Belohnungssystem, je nach Tageszeit eine unterschiedliche Wirkung vermitteln (Clough, Hutchinson, Hudson, & Dubocovich, 2014). Während die Rezeptoren am Tag die belohnungsinduzierende Wirkung von Stimulanzien verstärken, lässt sich derselbe Effekt in der Nacht nicht beobachten. Die Forscher vermuteten, dass die Rezeptoren aufgrund der niedrigen Melatonin-Konzentration am Tag eine hohe Sensitivität aufweisen und daher bereits auf kleinste Mengen des Hormons reagieren. Umgekehrt scheinen die Rezeptoren in der Nacht weniger empfindlich zu sein, da eine hohe Konzentration von Melatonin zu einer Desensitisierung der Rezeptoren beiträgt (Clough et al., 2014).

Die Daten für die vorliegende Studie wurden am Tag erhoben. Daher kann angenommen werden, dass der bei einigen Probanden zu beobachtende Anstieg der Melatonin-Konzentration eine starke Aktivierung der Melatonin-Rezeptoren im Belohnungssystem nach sich gezogen hat und sich dadurch das Belohnungslernen verbessern konnte. Umgekehrt lässt sich daraus aber auch schließen, dass ein Anstieg der Melatonin-Konzentration zur Nacht keine Verbesserung der Probanden im probabilistischen Lernparadigma nach sich ziehen würde. Damit unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie und der von Clough zwar die Hypothese, dass Melatonin das Belohnungslernen verbessern kann, allerdings rücken sie auch den circadianen Charakter dieser Wirkung in den Fokus. Zukünftige Studien sollten daher die Wirkung von Melatonin auf das Belohnungslernen zu unterschiedlichen Tageszeiten untersuchen.

Abgesehen von der Interaktion von Melatonin mit dem Dopaminsystem, könnte auch der nur geringfügig ausgeprägte Anstieg der Melatonin-Konzentration ursächlich für die beobachtete Korrelation in der Lernleistung der Probanden verantwortlich sein. Studien, welche die Wirkung von Melatonin auf das Konsolidieren und Encodieren in deklarativen Lernparadigmen untersucht haben, verwendeten hauptsächlich hohe nicht-physiologische Dosen an exogen zugeführtem Melatonin (Gorfine et al., 2006, 2007; Rimmele et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurden Probanden bereits ab einem Anstieg der Melatonin-Konzentration von 0,5 pg/ml als *Responder* klassifiziert. Im Vergleich dazu verwendeten Rimmele (2009) oder Gorfine (2006/2007) Melatonin-Dosen von bis zu 3 mg. Außerdem ist seit Langem bekannt, dass

Melatonin schlafinduzierend wirkt (Liu et al., 2016). Vielleicht konnte die schlafinduzierende Wirkung von Melatonin durch den nur geringen Anstieg der Konzentration in unserer Studie vermieden werden, wodurch die Wirkung von Melatonin auf das Belohnungssystem stärker in den Vordergrund gerückt ist. Interessant ist aber, dass für Melatonin neben der schlafähnlichen Wirkung trotzdem eine Verbesserung im Konsolidieren von deklarativen Informationen anzunehmen ist (Gorfine et al., 2006, 2007). Die Ergebnisse von Rimmele, die dem Hormon zusätzlich eine positive Wirkung auf das Encodieren von deklarativen Informationen bescheinigen, untermauern, dass Melatonin trotz seiner schlafinduzierenden Wirkung ein weiterer Mechanismus zugrunde liegen könnte. Dieser Mechanismus scheint verschiedene Arten von Lernprozessen zu unterstützen. Hier sei noch einmal auf die Interaktion von Melatonin mit dem Dopamin-System verwiesen, die der positiven Wirkung des Hormons auf unterschiedliche Lernprozesse zugrunde liegen könnte. Ob die zu beobachtende Verbesserung der Lernleistung in der vorliegenden Studie durch einen dopaminergen Mechanismus erklärt werden kann, sollte durch zukünftige Studien näher untersucht werden.

Ein weiterer Schwerpunkt der Studie war es, herauszufinden, wie sich Schlaf auf nachfolgendes Belohnungslernen auswirkt. Ausgehend von der *synaptic homeostasis hypothesis*, die besagt, dass durch globales *synaptic downscaling* die Fähigkeit zum Lernen regeneriert wird, sollte in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob ein regenerativer Effekt auch für das Belohnungslernen zu beobachten ist. Zwar verbesserten sich die Probanden aus der Schlafbedingung nach der Manipulation im probabilistischen Lernparadigma, allerdings konnte ein ähnlicher Effekt auch in der Videobedingung beobachtet werden. Die Probanden in der Schlafbedingung erzielten aber marginal bessere Leistungen als die Probanden aus der Videobedingung. Dieser Unterschied in der Lernleistung war aber statistisch nicht signifikant.

Eine Erklärung, warum Schlaf nachfolgendes Belohnungslernen nicht signifikant verbessern konnte, liefern die bereits in der Einleitung zitierten Studien, die sich mit der Wirkung von Schlaf auf die Lernfähigkeit von Probanden auseinandergesetzt haben. Die Ergebnisse dieser Studien lassen zwar vermuten, dass die *synaptic homeostasis hypothesis* Gültigkeit für deklaratives Lernen besitzt, allerdings nicht für motorisches Sequenzlernen (Antonenko et al., 2013; Mander et al., 2011). Interessant dabei ist, dass motorisches Sequenzlernen Gemeinsamkeiten mit

Belohnungslernen aufweist. So kommt dem Striatum sowohl beim motorischen Sequenzlernen als auch beim Belohnungslernen eine wichtige Rolle zu (Doyon et al., 2009). Außerdem basieren beide Formen des Lernens auf der Funktion des dopaminergen Systems (Hardwick, Rottschy, Miall, & Eickhoff, 2013; Schultz, 2015). Anknüpfend an die Beobachtung von Antonenko et al. (2013) und Mander et al. (2009), dass motorisches Sequenzlernen nicht von vorausgehendem Schlaf profitiert, könnte man also schließen, dass selbiges auch für Belohnungslernen gilt. Trotz der Gemeinsamkeiten ist es allerdings schwierig, die Ergebnisse zum motorischen Sequenzlernen auf Belohnungslernen zu übertragen. Das liegt auch daran, dass beide Formen des Lernens nicht nur eine Hirnregion aktivieren, sondern über einen bestimmten Zeitraum eine Vielzahl unterschiedlicher Strukturen im ZNS für sich in Anspruch nehmen (Doyon et al., 2009; Perogamvros & Schwartz, 2012). In Anbetracht der Ergebnisse unserer Studie und der Beobachtung, dass motorisches Sequenzlernen nicht von vorausgehendem Schlaf profitiert, lässt sich annehmen, dass die *synaptic homeostasis hypothesis* nur für deklaratives Lernen gilt.

Ein weiterer Aspekt, der an dieser Stelle diskutiert werden sollte, ist die Bedeutung des Hippocampus für das Belohnungslernen und die Wirkung von SWS auf die Regeneration der Hippocampus-abhängigen Lernfähigkeit. Abgesehen von seiner Bedeutung für deklaratives Lernen, spielt der Hippocampus eine wichtige Rolle in der Entstehung von *reward anticipation*. Informationen, die eine Belohnung ankündigen und dieser vorausgehen, werden dabei vom Hippocampus als episodische Erinnerung abgespeichert. Das Antizipieren von Belohnungen steht damit im direkten Zusammenhang mit der Funktionsfähigkeit des Hippocampus (Lisman & Grace, 2005; Shohamy & Adcock, 2010). *Reward anticipation* ist ein Prozess, der aufmerksamkeitsinduzierendes Verhalten auslöst, um eine bestimmte Belohnung zu erhalten. In der vorliegenden Studie mussten die Probanden über einen Lernprozess herausfinden, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich hinter einer bestimmten Insel eine Belohnung verbarg. Wie gut die Probanden also Belohnungen vorhersagen oder antizipieren konnten, war ausschlaggebend für ihre Leistung im Belohnungslernparadigma.

SWS ist ausschlaggebend für das *synaptic downscaling* und damit für die Erneuerung Hippocampus-abhängiger Lernfähigkeit (Tononi & Cirelli, 2014). Warum wir aber dennoch keine Korrelation zwischen der Länge des SWS und der Lernleistung der Probanden nachweisen

konnten, ist unklar. Vermutlich beansprucht der Vorgang des Belohnungslernens zu viele Hirnregionen, um die Leistung der Probanden in unserer Studie auf die Funktion eines Hirnareals zu reduzieren (Schultz, 2015). Die Tatsache, dass motorisches Sequenzlernen, dessen Funktion auf ähnlichen Hirnarealen basiert wie Belohnungslernen, nicht von vorausgehendem Schlaf profitiert, stützt aber die Annahme, dass dem Hippocampus nur eine untergeordnete Rolle für das Belohnungslernen zukommt (Antonenko et al., 2013; Mander et al., 2011). Um diese Annahme zu bestätigen, sollten zukünftige Studien den Zusammenhang zwischen der Funktionsfähigkeit des Hippocampus, dem *synaptic downscaling* und dem Belohnungslernen näher beleuchten.

Dass Schlaf nachfolgendes Belohnungslernen in unserer Studie nicht verbessern konnte, könnte noch eine andere Ursache haben. Dazu sollte man Studien, welche die Wirkung von Schlafdeprivation auf das Belohnungssystem untersucht haben, genauer betrachten.

Schlafdeprivation scheint zwar deklaratives Lernen, also Hippocampus-abhängiges Lernen, zu stören, nicht aber Belohnungslernen (Binks, Waters, & Hurry, 1999; Van Der Werf et al., 2009; Yoo et al., 2007). Vielmehr scheint ein Mangel an Schlaf das Belohnungssystem in einen Zustand erhöhter Reaktivität zu versetzen und die Funktion von Hirnarealen, die für Impulskontrolle und Aufmerksamkeit zuständig sind, einzuschränken. In diesem Zustand reagieren Probanden für gewöhnlich stärker auf Belohnungen, was zu impulsiven und risikoreichen Verhalten führen kann (Gujar, Yoo, Hu, & Walker, 2011; Mullin et al., 2013). Schlaf scheint die Reaktivität und Funktion des Belohnungssystems wiederherzustellen und zu normalisieren. Ob diese Normalisierung aber durch die Prinzipien der *synaptic homeostasis hypothesis* zu erklären ist und mit einer Verbesserung in Belohnungslernparadigmen einhergeht, ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen. Studien aus den 1990er Jahren lassen aber eher vermuten, dass die durch Schlafdeprivation ausgelösten Veränderungen im Belohnungssystem nicht zu einer Verschlechterung von Belohnungslernen führen (Binks et al., 1999; Horne & Pettitt, 1985; Steyvers & Gaillard, 1993). Wenn Schlafdeprivation Belohnungslernen also nicht beeinträchtigt, so wird vorausgehender Schlaf Belohnungslernen vermutlich auch nicht verbessern können.

Natürlich waren die Probanden in unserer Studie nicht schlafdepriviert. Um das zu gewährleisten, wurde die Einhaltung eines regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus kontrolliert. Nichtsdestotrotz

zeigen die zitierten Studien, dass Schlaf zwar die Reaktivität des Belohnungssystems normalisiert, aber Belohnungslernen nicht verbessert. Ob der Normalisierung der erhöhten Reaktivität ein globales *synaptic downscaling* zugrunde liegt, kann nicht ausgeschlossen werden. Die von Tononi (2014) postulierte Hypothese, dass das *synaptic downscaling* mit einer Wiederherstellung der Lernfähigkeit einhergeht, scheint jedenfalls für das Belohnungslernen nicht zuzutreffen. Diese Aussage steht im Einklang mit der Beobachtung aus der vorliegenden Studie, dass weder die Länge des Schlafs noch ein bestimmtes Schlafstadium zu einer Verbesserung der Probanden im Belohnungslernparadigma beitrug.

Daneben sollten auch die Limitationen der vorliegenden Studie beachtet werden. So sind Schlaf und Dunkelheit konfundiert. Während die Probanden in der Schlafbedingung bei absoluter Dunkelheit schliefen, schauten sie in der Videobedingung bei Tageslicht in einem beleuchteten Büorraum eine Dokumentation auf einem LCD-Bildschirm an. Dabei ist zu beachten, dass vor allem blaues Licht zu einer Hemmung der Melatonin-Sekretion führt. Dunkelheit hingegen führt zu einer Disinhibition der Melatonin-Sekretion (Cajochen et al., 2011). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass blaues Licht, ausgehend von der Beleuchtung des Büorraums, vom Sonnenlicht oder vom LCD-Bildschirm zu einer verminderten Melatonin-Sekretion bei den Probanden geführt hat. Es scheint aber unwahrscheinlich, dass der Anstieg der Melatonin-Konzentration in der Schlafbedingung auf Schlaf zurückzuführen ist, da die Länge des Schlafs nicht mit dem Anstieg der Melatonin-Konzentration korreliert war. Zukünftige Studien sollten untersuchen, wie sich die Melatonin-Konzentration während des Tages, in einer Wachbedingung bei Dunkelheit und in einer Wachbedingung unter Licht, verändert.

6. Zusammenfassung

Schlaf spielt eine wichtige Rolle für das Konsolidieren von Informationen unterschiedlicher Gedächtnisleistungen. Eine neue Hypothese legt zudem nahe, dass Schlaf auch die Fähigkeit zum Gedächtnisencodieren erneuern kann. Dies ist aber bislang nur für deklarative Informationen belegt. Unklar ist, ob auch die Encodierung von Belohnungsassoziierten Lerninhalten von vorausgehendem Schlaf profitiert. Anhand eines probabilistischen Lernparadigmas wurde diese Annahme getestet und in Bezug auf Belohnungslernen widerlegt. Zudem ermöglichte die Studie die Untersuchung einer zweiten Fragestellung. Seit längerer Zeit ist bekannt, dass bei chronischer Applikation von exogen, nicht physiologischen Konzentrationen von Melatonin ein prokognitiver Effekt auf den Menschen beobachtet werden kann. Unklar ist jedoch, ob ein prokognitiver Effekt auch durch endogene, physiologische Konzentrationen von Melatonin ausgelöst werden kann. Die physiologische Melatonin-Konzentration steigt für gewöhnlich zum Abend hin stark an. Einige Studien aus den 1990ern lassen aber vermuten, dass ein kleiner Anstieg der Melatonin-Konzentration bei einigen Probanden bereits am Nachmittag ausgelöst werden kann. In der Tat konnte in der vorliegenden Studie bei 41 % der Probanden, die für 90 Minuten in absoluter Dunkelheit schlafen sollten, ein leichter Anstieg der Melatonin-Konzentration beobachtet werden. Anhand eines probabilistischen Lernparadigmas (Belohnungslernen) konnte zudem gezeigt werden, dass der Anstieg der Melatonin-Konzentration am Nachmittag bereits ausreicht, um das Encodieren der Probanden signifikant zu verbessern. Unklar bleibt jedoch, wie Melatonin Belohnungslernen verbessert und warum nur bei einem Teil der Probanden ein Anstieg der Melatonin-Konzentration im Speichel zu verzeichnen war. Weitere Studien sind nötig, um diese beiden Fragen näher zu untersuchen.

7. Literaturverzeichnis

- Alzoubi, K. H., Mayyas, F. A., Khabour, O. F., Bani Salama, F. M., Alhashimi, F. H., & Mhaidat, N. M. (2016). Chronic Melatonin Treatment Prevents Memory Impairment Induced by Chronic Sleep Deprivation. *Molecular Neurobiology*, 53(5), 3439–3447.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9286-z>
- Antón-Tay, F., Díaz, J. L., & Fernández-Guardiola, A. (1971). On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sciences*, 10(15), 841–850.
[https://doi.org/10.1016/0024-3205\(71\)90155-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(71)90155-X)
- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., & Mölle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: Enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience*, 37(7), 1142–1151. <https://doi.org/10.1111/ejn.12118>
- Benloucif, S., Burgess, H. J., Klerman, E. B., Lewy, A. J., Middleton, B., Murphy, P. J., ... Revell, V. L. (2008). Measuring melatonin in humans. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(1), 66–69. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18350967>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research. Brain Research Reviews*, 28(3), 309–369. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858756>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonics, learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 308–67.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8)
- Binfaré, R. W., Mantovani, M., Budni, J., Santos, A. R. S., & Rodrigues, A. L. S. (2010). Involvement of dopamine receptors in the antidepressant-like effect of melatonin in the tail suspension test. *European Journal of Pharmacology*, 638(1–3), 78–83.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.04.011>
- Binks, P. G., Waters, W. F., & Hurry, M. (1999). Short-term total sleep deprivation does not

- selectively impair higher cortical functioning. *Sleep*, 22(3), 328–334. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341383>
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25(1), 49–59. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7962581>
- Buxton, O. M., L’Hermite-Balériaux, M., Turek, F. W., & van Cauter, E. (2000). Daytime naps in darkness phase shift the human circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(2), R373–R382. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.2.R373>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>
- Cajochen, C., Frey, S., Anders, D., Späti, J., Bues, M., Pross, A., ... Stefani, O. (2011). Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *Journal of Applied Physiology*, 110(5), 1432–1438. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00165.2011>
- Clough, S. J., Hutchinson, A. J., Hudson, R. L., & Dubocovich, M. L. (2014). Genetic deletion of the MT1 or MT2 melatonin receptors abrogates methamphetamine-induced reward in C3H/HeN mice. *Physiology & Behavior*, 132, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.049>
- Datta, P. C., and M. G. K. (1977). Effects of Melanocyte-stimulating hormone (MSH) and Melatonin on passive avoidance and on an emotional response. *Pharmac. B*, 6, 449–452.
- Datta, P. C., and M. G. K. (1979). Effects of MIF-I and Melatonin on novelty-induced defecation, plasma I I-OHCS and central catecholamines. *Pharmac. Biochem. Behav.*, 11, 172–182.
- Datta, P. C., & King, M. G. (1980). Melatonin: Effects on brain and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 4(4), 451–458. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(80\)90034-2](https://doi.org/10.1016/0149-7634(80)90034-2)

Der-Avakan, A., & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.005>

Derogatis, L. R. (1992). SCL-90-R: Administration, Scoring & Procedures Manual-II, for the R (Revised) Version and Other Instruments of the Psychopathology Rating Scale Series. 2nd Edition, Clinical Psychometric Research, Inc., Towson.

Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 61–75.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>

Duffy, J. F., Dijk, D. J., Hall, E. F., & Czeisler, C. A. (1999). Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *Journal of Investigative Medicine : The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 47(3), 141–150. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10198570>

Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2015). Melatonin: a universal time messenger. *Neuro Endocrinology Letters*, 36(3), 187–192. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313381>

Feld, G. B., & Diekelmann, S. (2015). Sleep smart — optimizing sleep for declarative learning and memory, 6(May), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00622>

Fischer, S., & Born, J. (2009). Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 35(6), 1586–1593.
<https://doi.org/10.1037/a0017256>

Gorfine, T., Assaf, Y., Goshen-Gottstein, Y., Yeshurun, Y., & Zisapel, N. (2006). Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain. *NeuroImage*, 31(1), 410–418.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.024>

Gorfine, T., Yeshurun, Y., & Zisapel, N. (2007). Nap and melatonin-induced changes in hippocampal activation and their role in verbal memory consolidation. *Journal of Pineal*

Research, 43(4), 336–342. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00482.x>

Gorfine, T., & Zisapel, N. (2007). Melatonin and the human hippocampus, a time dependant interplay. *Journal of Pineal Research*, 43(1), 80–86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00446.x>

Gujar, N., Yoo, S.-S., Hu, P., & Walker, M. P. (2011). Sleep Deprivation Amplifies Reactivity of Brain Reward Networks, Biasing the Appraisal of Positive Emotional Experiences. *Journal of Neuroscience*, 31(12), 4466–4474. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3220-10.2011>

Hardeland, R. (2013). Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *Journal of Pineal Research*, 55(4), n/a-n/a.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12090>

Hardeland, R., Cardinali, D. P., Brown, G. M., & Pandi-Perumal, S. R. (2015). Melatonin and brain inflammaging. *Progress in Neurobiology*, 127–128, 46–63.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.02.001>

Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage*, 67, 283–297.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.020>

Horne, J. A., & Pettitt, A. N. (1985). High incentive effects on vigilance performance during 72 hours of total sleep deprivation. *Acta Psychologica*, 58(2), 123–139. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3984776>

Kwon, K. J., Lee, E. J., Kim, M. K., Jeon, S. J., Choi, Y. Y., Shin, C. Y., & Han, S.-H. (2015). The potential role of melatonin on sleep deprivation-induced cognitive impairments: Implication of FMRP on cognitive function. *Neuroscience*, 301, 403–414.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.079>

Laakso, M. L., Porkka-Heiskanen, T., Alila, A., Stenberg, D., & Johansson, G. (1990). Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels. *Journal of Pineal Research*, 9(1), 39–50. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231272>

Li, S., Cullen, W. K., Anwyl, R., & Rowan, M. J. (2003). Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nature Neuroscience*, 6(5), 526–531. <https://doi.org/10.1038/nn1049>

Lisman, J. E., & Grace, A. A. (2005). The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the Entry of Information into Long-Term Memory. *Neuron*, 46(5), 703–713.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002>

Liu, J., Clough, S. J., Hutchinson, A. J., Adamah-Biassi, E. B., Popovska-Gorevski, M., & Dubocovich, M. L. (2016). MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 56, 361–383.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>

Mack, J. M., Schamne, M. G., Sampaio, T. B., Pértille, R. A. N., Fernandes, P. A. C. M., Markus, R. P., & Prediger, R. D. (2016). Melatonergic System in Parkinson's Disease: From Neuroprotection to the Management of Motor and Nonmotor Symptoms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–31. <https://doi.org/10.1155/2016/3472032>

Mander, B. A., Santhanam, S., Saletin, J. M., & Walker, M. P. (2011). Wake deterioration and sleep restoration of human learning. *Current Biology*, 21(5), R183–R184.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.01.019>

Maquet, P. (2001). The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science*, 294(5544), 1048–1052.
<https://doi.org/10.1126/science.1062856>

McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102(3), 419–457. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7624455>

Miller, E., Morel, A., Saso, L., & Saluk, J. (2015). Melatonin redox activity. Its potential clinical applications in neurodegenerative disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15(2),

163–169. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985818>

Mullin, B. C., Phillips, M. L., Siegle, G. J., Buysse, D. J., Forbes, E. E., & Franzen, P. L. (2013). Sleep deprivation amplifies striatal activation to monetary reward. *Psychological Medicine*, 43(10), 2215–2225. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002875>

Pandi-Perumal, S. R., Smits, M., Spence, W., Srinivasan, V., Cardinali, D. P., Lowe, A. D., & Kayumov, L. (2007). Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1), 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.020>

Peck, J. S., LeGoff, D. B., Ahmed, I., & Goebert, D. (2004). Cognitive Effects of Exogenous Melatonin Administration in Elderly Persons: A Pilot Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(4), 432–436. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.12.4.432>

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., ... Maquet, P. (2004). Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron*, 44(3), 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.007>

Perogamvros, L., & Schwartz, S. (2012). The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1934–1951.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.05.010>

Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045. <https://doi.org/10.1038/nature05051>

Polimeni, G., Esposito, E., Bevelacqua, V., Guarneri, C., & Cuzzocrea, S. (2014). Role of melatonin supplementation in neurodegenerative disorders. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 19, 429–446. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389194>

Rademacher, L., Schulte-Rüther, M., Hanewald, B., & Lammertz, S. (2015). Reward: From Basic Reinforcers to Anticipation of Social Cues. In *Current topics in behavioral neurosciences*

(Vol. 30, pp. 207–221). https://doi.org/10.1007/7854_2015_429

Rasch, B., & Born, J. (2007). Maintaining memories by reactivation. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(6), 698–703. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.11.007>

Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>

Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor Cues During Slow-Wave Sleep Prompt Declarative Memory Consolidation. *Science*, 315(5817), 1426–1429. <https://doi.org/10.1126/science.1138581>

Rechtschaffen and Kales. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.

Rimmele, U., Spillmann, M., Bärtschi, C., Wolf, O. T., Weber, C. S., Ehlert, U., & Wirtz, P. H. (2009). Melatonin improves memory acquisition under stress independent of stress hormone release. *Psychopharmacology*, 202(4), 663–672. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1344-z>

Schultz, W. (2010). Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behavioral and Brain Functions*, 6(1), 24. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-24>

Schultz, W. (2015). Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiological Reviews*, 95(3), 853–951. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2014>

Shohamy, D., & Adcock, R. A. (2010). Dopamine and adaptive memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(10), 464–472. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.08.002>

Squire, L. R. (1992). Declarative and Nondeclarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232–243. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.232>

Steyvers, F. J. J. M., & Gaillard, A. W. K. (1993). The effects of sleep deprivation and incentives on human performance. *Psychological Research*, 55(1), 64–70. <https://doi.org/10.1007/BF00419894>

Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272–1278.
<https://doi.org/10.1038/nature04286>

Takashima, A., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwarts, M. J., ... Fernandez, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(3), 756–761. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507774103>

Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81(1), 12–34.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>

Uz, T., Arslan, A. D., Kurtuncu, M., Imbesi, M., Akhisaroglu, M., Dwivedi, Y., ... Manev, H. (2005). The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Molecular Brain Research*, 136(1–2), 45–53.
<https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.01.002>

Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., & Van Someren, E. J. W. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience*, 12(2), 122–123. <https://doi.org/10.1038/nn.2253>

Wagner, U., Gais, S., & Born, J. (2001). Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep. *Learning & Memory*, 8(2), 112–119. <https://doi.org/10.1101/lm.36801>

Wang, L. M., Suthana, N. A., Chaudhury, D., Weaver, D. R., & Colwell, C. S. (2005). Melatonin inhibits hippocampal long-term potentiation. *European Journal of Neuroscience*, 22(9), 2231–2237. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04408.x>

Wiesner, C. D., Davoli, V., Schürger, D., Prehn-Kristensen, A., & Baving, L. (2018). Melatonin secretion during a short nap fosters subsequent feedback learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(January), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00648>

Wiesner, C. D., Molzow, I., Prehn-Kristensen, A., & Baving, L. (2017). Sleep-Dependent Consolidation of Rewarded Behavior Is Diminished in Children with Attention Deficit

Hyperactivity Disorder and a Comorbid Disorder of Social Behavior. *Frontiers in Psychology*, 8, 167. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00167>

Wilhelm, I., Diekelmann, S., Molzow, I., Ayoub, A., Molle, M., & Born, J. (2011). Sleep Selectively Enhances Memory Expected to Be of Future Relevance. *Journal of Neuroscience*, 31(5), 1563–1569. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3575-10.2011>

Yoo, S.-S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience*, 10(3), 385–392. <https://doi.org/10.1038/nn1851>

8. Anhang

- A Zustimmung der Ethik-Kommission
- B Speichelproben-Protokoll
- C Telefoncheckliste
- D Messung von Erregung und Valenz (SAM)

A Zustimmung der Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



A.D. 1665

Universitäts-Kinderklinik - Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Postadresse:

Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9

D-24105 Kiel

Telefon: 0431 / 500-14191

Telefax: 0431 / 500-14195

ethikcomm@mail.uni-kiel.de

Dr. Christian Wiesner
Zentrum für Integrative Psychiatrie gGmbH
Niemannsweg 147
24105 Kiel

Datum: 2.5.2012

Zweitschrift vom 21. März 2017

AZ: D 417/12 (alle stets angeben)
Studienplan: Einfluss von Kurzschlaf ('Nickerchen') auf die Verarbeitung emotionaler Reize
Antrag: Probandeninformation und Einwilligungserklärung, Werbematerial
In Bezug auf:
AZ: A 175/08
Studienplan: Der Einfluss unterschiedlicher Schlafphasen auf die Konsolidierung von Lerninhalten, die durch Belohnung oder Bestrafung erworben wurden
und
AZ: D 449/11
Studienplan: REM-Schlaf und emotionales Gedächtnis
Datum des Antrages: 30.3.2012 (Eingang 5.4.2012)

Sehr geehrter Herr Kollege Wiesner,

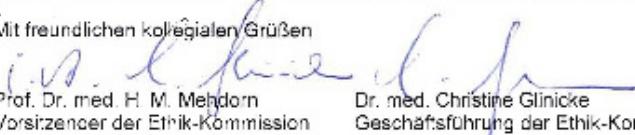
vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise sollten jedoch beachtet werden:

1. Die Ethik-Kommission empfiehlt, den geplanten Aushang zur Rekrutierung von Probanden mit dem Briefkopf Ihrer Klinik zu versehen. Die vollständigen Namen der Ansprechpartner und deren Qualifikation sollten ergänzt werden.
2. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen und Erweiterungen des Antrages der Ethik-Kommission anzugeben sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
3. Nach Abschluss der Studie orbitet die Kommission einem kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsleitung der Ethik-Kommission

B Speichelproben-Protokoll

Code:

Datum:

Speichelproben-Protokoll

Nr.		Uhrzeit	Bemerkungen
1	Vor der ersten Runde des Lernparadigmas		
2	Nach der ersten Runde des Lernparadigmas		
3	Vor der zweiten Runde des Lernparadigmas		
4	Nach der zweiten Runde des Lernparadigmas		

Was

Check

Proben frei von Blut?

Röhrchen mit Studien-Code, Vp-Code, Datum und Probennummer beschriften!
z.B. NaPi.001.190312.2

Röhrchen einer Vp einer Sitzung in einen Zip-Lock-Beutel sammeln!
Zip-Lock-Beutel mit Studien-Code, Vp-Code, und Datum beschriften!
z.B. NaPi.001.190312

Hinweise zur Probensammlung

1. Die Konzentration der meisten Analyten im Speichel ist hoch dynamisch. Deshalb ist eine zeitgerechte Speichelprobensammlung erforderlich.
2. Speichel nüchtern oder frühestens 30 Minuten nach dem Essen oder Trinken sammeln.
3. Es wird empfohlen, vor der Speichelprobensammlung den Mund mit Leitungswasser zu spülen (insbesondere nach dem Essen).
4. Keinen Kaugummi essen, gegebenenfalls zur Stimulation des Speichelflusses Parafilm kauen.
5. Schwach rötlich gefärbte Proben verwerfen, da Blutbeimengungen zu falschen Ergebnissen führen.

Vorgehen

1. SaliCaps mit Etiketten beschriften.
2. Speichel durch den Strohhalm in das SaliCap geben.
3. Es genügt, das Röhrchen halbvoll mit Speichel zu füllen.

C Telefoncheckliste

Code: _____ Zeit: _____

TELEFONCHECKLISTE

- Eigenen Namen nennen
- Ich rufe an wegen der Schlafstudie
- Du hast dich per E-mail wegen der Schlafstudie bei uns gemeldet
- Bist du immer noch interessiert?
- Da es ja einige Voraussetzungen gibt, die du erfüllen solltest, um an der Studie teilnehmen zu können, würde ich diese gern noch einmal abfragen.

Name	
Hast du bereits an anderen Schlafstudien teilgenommen?	
Wenn ja: Kennst du das Piratenspiel?	
Wie alt bist du?	

Bist du...	
Zahn-/Medizinstudent/in?	
Rechtshänder/in?	
Raucher/in?	Wenn ja, wie viele Zigaretten/ Tag?
BMI berechnen	$\frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2} = \text{_____} =$
Hattest du schon...	Wenn ja, in welcher Form?
neurologische Erkrankung?	
psychische Erkrankung?	
Schlafprobleme?	Schnarchen?
Hast du einen Herzschrittmacher?	
Hast du Allergien (Pflasterallergie)?	
Hast du eine Rot-Grün-Schwäche?	
Nimmst du Medikamente/ Drogen ein?	
Um wie viel Uhr gehst du gewöhnlich schlafen?	
Um wie viel Uhr stehst du gewöhnlich auf?	

- Terminvereinbarung, bzw. Verweis auf weiteres Telefonat, wenn Termine feststehen
- Für alle Termine ist es wichtig, dass du am Vorabend der Untersuchung ca. um 23.30 Uhr schlafst und am Tag der Untersuchung spätestens um 7.00 Uhr aufstehst.
- In den drei Tagen vor den Untersuchungsterminen solltest du regelmäßige Schlafzeiten einhalten: Bitte schlafe spätestens um 23.30 und stehe spätestens um 9.00Uhr auf.
- Nach den Terminen müssen die Haare gewaschen werden um die EEG-Paste zu entfernen. Es gibt eine Möglichkeit vor Ort. Bitte kein Haargel/-spray, etc. am Untersuchungstag; 3-Tag-Bart evtl. abrasieren? Makeup-Entferner mitbringen?
- Bringe bitte ein eigenen Kopfkissenbezug/ Kopfkissen mit, damit Du Dich beim Schlafen wohlfühlst
- du erhältst deine Aufwandsentschädigung am Ende des letzten Termins
- Hast du erst mal noch Fragen?
- Wir melden uns wieder bei dir/ sehen uns dann am ... [Datum] um ... [Uhrzeit] im ZIP Zentrum für Integrative Psychiatrie, Niemannsweg 147, 24105 Kiel; eine Wegbeschreibung und die besprochenen Informationen schicken wir dir zu.

D Messung von Erregung und Valenz (SAM)

Code:

Zeit:

Wie fühlen Sie sich gerade?

Wie fühlen Sie sich gerade?

Unten sehen Sie drei Reihen mit Figuren, mit deren Hilfe Sie angeben können, wie Sie sich gerade fühlen. Die Reihen zeigen drei verschiedene Aspekte von Gefühlen. Bitte kreuzen Sie in jeder Reihe die Figur an, die am besten darstellt, wie sich gerade fühlen. Sie können auch Zwischenstufen (Kästen) zwischen zwei Figuren ankreuzen.

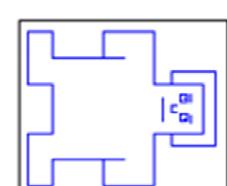
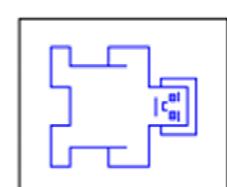
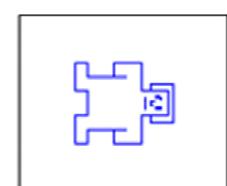
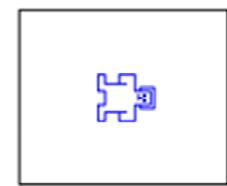
angenehm
erfreut
zufrieden
optimistisch

unangenehm
unglücklich
genervt
unzufrieden
traurig
verzweifelt

ruhig
entspannt
schwerfällig
träg
schläfrig
unerregt

aufgeregt
erregt
angeregt
rasend
nervös
hellwach

fremdbestimmt
beeinflusst
umsorg
eingeschüchtert
geführt
unterlegen



selbstbestimmt
einflussreich
alles unter
Kontrolle
bedeutsam
dominant
autonom

Wie fühlen Sie sich gerade?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile an, was im Moment am ehesten auf Sie zutrifft.

	gut							schlecht
müde	<input type="checkbox"/>	wach						
angespannt	<input type="checkbox"/>	entspannt						
konzentriert	<input type="checkbox"/>	abgelenkt						
belastet	<input type="checkbox"/>	unbelastet						
leistungsfähig	<input type="checkbox"/>	ausgepowert						
traurig	<input type="checkbox"/>	fröhlich						
gechillt	<input type="checkbox"/>	gestresst						
aggressiv	<input type="checkbox"/>	friedlich						
glücklich	<input type="checkbox"/>	unglücklich						
zurückgezogen	<input type="checkbox"/>	kontaktfreudig						
unzufrieden	<input type="checkbox"/>	zufrieden						
nervös	<input type="checkbox"/>	ruhig						
motiviert	<input type="checkbox"/>	lustlos						
gelassen	<input type="checkbox"/>	besorgt						
schlapp	<input type="checkbox"/>	frisch						
kraftvoll	<input type="checkbox"/>	erschöpft						
mutig	<input type="checkbox"/>	ängstlich						
träge	<input type="checkbox"/>	aktiv						
optimistisch	<input type="checkbox"/>	pessimistisch						
ausgeschlafen	<input type="checkbox"/>	schläfrig						
schwach	<input type="checkbox"/>	stark						

hungrig	<input type="checkbox"/>	satt						
sicher	<input type="checkbox"/>	unsicher						
offen	<input type="checkbox"/>	verschlossen						
benommen	<input type="checkbox"/>	klar						