

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

TRANSSKRANIELLE GLEICHSTROMSTIMULATION
WÄHREND DES SCHLAFS VERBESSERT DIE
KONSOLIDIERUNG DEKLARATIVER GEDÄCHTNIS-
LEISTUNGEN BEI KINDERN MIT EINER AUFMERKSAMKEITS-
DEFIZIT-HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG.

Inauguraldissertation zur Erlangung der
Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vorge-
legt von **KATHARINA BRIGITTE MARIA KORR** aus Aachen

Kiel 2016

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Dr. Lioba Baving

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Göder

Tag der mündlichen Prüfung: 06.09.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.06.2016

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung	1
1.1.1 Klinisches Bild	1
1.1.2 Ätiopathologie	2
1.1.3 Strukturelle und funktionelle cerebrale Auffälligkeiten bei der ADHS	2
1.2 Grundlagen des Gedächtnisses	3
1.3 Schlaf	4
1.3.1 Ontogenese, Schlafarchitektur, Graphoelemente und Funktion	4
1.3.2 Schlaf und ADHS	5
1.4 Gedächtnis und Schlaf	6
1.4.1 Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte im Schlaf	6
1.4.2 Schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei Erwachsenen	7
1.4.3 Schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei gesunden Kindern	8
1.4.4 Schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei Kindern mit einer ADHS	8
1.4.5 Exkurs: transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	8
2. Fragestellung und Hypothese	10
3. Methoden	11
3.1 Versuchspersonen	11
3.1.1 Patientenrekrutierung	11
3.1.2 Ausschlusskriterien	11
3.1.3 Beschreibung der Stichprobe	12
3.2 Material	13
3.2.1 Anamneseerhebung und Fragebögen	13
3.2.2 Deklaratives Gedächtnisparadigma, „Memory“	15
3.3 Apparatur, Ableitungsmethodik und Signalverarbeitung	16
3.3.1 Polysomnographie	16

3.3.2 Induktion langsamer Oszillationen durch tDCS	17
3.3.3 Kontrolle von Erwartungseffekten und Störvariablen	18
3.4 Ablauf und Durchführung der Untersuchung	19
3.5 Design	21
3.5.1 Unabhängige Variablen	21
3.5.2 Abhängige Variable	21
3.5.3 Statistische Hypothesen	22
3.5.4 Beschreibung der verwendeten Statistik	22
4. Ergebnisse	23
4.1 Ergebnisse der Gedächtnisleistungen	23
4.2 Ergebnisse der Polysomnographie	24
4.3 Überprüfung der Kontrollvariablen	24
5. Diskussion	26
6. Zusammenfassung	30
7. Literatur	31
8. Abbildungsverzeichnis	39
9. Tabellenverzeichnis	39
10. Danksagung	40
11. Lebenslauf von Katharina Brigitte Maria Korr	41
12. Anhang	42
Ethikvotum	43
Schlaffragebogen für Eltern	45
Nächtebuch	48
Telefoncheckliste	57
Zahlen nachsprechen	58

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
CBCL	Child Behavior Checklist
CFT 20-R	Culture Fair Test (Grundintelligenztest Skala 2- Revision)
DCS	Diagnostikum für Cerebralschädigung
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EOG	Elektrookulographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
K-SADS	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LZG	Langzeitgedächtnis
MRT	Magnetresonanztomographie
NCX	Neocortex
NREM	Non-Rapid Eye Movement
PFC	Präfrontaler Cortex
PLMD	Periodic-Limp-Movement-Disorder
PSG	Polysomnographie
RLS	Restless-Legs-Syndrom
REM	Rapid Eye Movement
S1-S4	Schlafstadien 1-4 des NREM Schlafs
SAM	Self-Assessment Manikin
SE	Schlafeffizienz
SEM	Standardfehler
SO	Slow Oscillations
SWR	Sharp Wave Ripples
SWA	Slow Wave Activity
SWS	Slow Wave Sleep
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation

Abkürzungsverzeichnis

TiB	Time in Bed
TST	Total Sleep Time
VL	Versuchsleiter
ZIP	Zentrum für Integrative Psychiatrie

1. Einleitung

Die Fähigkeit, uns zu erinnern, ist eine überlebenswichtige Funktion. Voraussetzungen für erfolgreiches Erinnern sind jedoch das Lernen und die Gedächtniskonsolidierung: Lernen beschreibt die Fähigkeit, neues Wissen aufzunehmen, während die Konsolidierung den Prozess der erfolgreichen Integration der erlernten Information in bereits existierende Gedächtnissysteme umfasst. Für eine adäquate Gedächtnisbildung ist Schlaf essentiell. Im Schlaf wird Gelerntes gefestigt und modifiziert, sodass es anschliessend in optimierter Form zum Abruf verfügbar ist. Kinder weisen im Vergleich zum Erwachsenen eine stärkere Ausprägung solcher Schlafparameter auf, die mit der Gedächtniskonsolidierung assoziiert sind, überdies zeigen sie eine höhere Gedächtnisleistung. Schlaf scheint an diese Leistungsfähigkeit gebunden zu sein und die erhöhte Gedächtniskapazität bei Kindern miterklären zu können. Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) fallen unter anderem sowohl durch eine Beeinträchtigung des Schlafs als auch durch eine Störung der Gedächtnisbildung auf. Erste Arbeiten beschreiben eine Veränderung der gedächtnisunterstützenden Funktion des Schlafs bei der ADHS. Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Verbesserung der schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung bei Kindern mit einer ADHS mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) während des Schlafs.

1.1 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung

1.1.1 Klinisches Bild

Mit einer Prävalenz von 5-7 % ist die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eine der häufigsten psychischen Erkrankungen in der Kindheit und Jugend mit einer deutlichen Tendenz zum männlichen Geschlecht (Jungen: Mädchen: 3-7:1, Polanczyk et al., 2007). Nach dem DSM-IV TR (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen in der 4. textrevidierten Auflage) müssen die Leitsymptome Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität bereits vor dem 7. Lebensjahr für mindestens sechs Monate in zwei Lebensbereichen beständig in einem dem Entwicklungsstand nicht angemessenem Ausmaß vorliegen. Klinisch werden aufgrund des heterogenen Bildes folgende Subtypen differenziert:

- der gemischte Subtypus (DSM IV: 314.01), es treten alle Leitsymptome auf
- der vorherrschend hyperaktiv-impulsive Subtypus (DSM IV: 314.02)
- der vorherrschend unaufmerksame Subtypus (DSM IV: 314.03).

Zur ADHS komorbid auftretende Störungen sind eher die Regel als die Ausnahme. Hierzu gehören nicht nur Angst- und Zwangserkrankungen, Depressionen oder andere disruptive Verhaltensstörungen (Biederman, Newcorn & Sprich, 1991), sondern auch Störungen des Schlafs (Laufer & Denhoff, 1957). Dabei ist Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Schlafstörung für die Diagnostik relevant, da Schlafmangel bereits die Symptome der ADHS imitieren kann (Kasper, Alderson & Hudec, 2012).

1.1.2 Ätiopathologie

Mit einer durchschnittlichen Heritabilität von 76% gehört die ADHS zu den am stärksten genetisch determinierten psychiatrischen Erkrankungen (Faraone et al., 2005). Insbesondere die Gene zur Expression der Dopaminrezeptoren DRD2, DRD4 und DRD5, des Dopamintransporters DAT1 und der Dopamin-Beta-Hydroxylase gelten als ursächlich beteiligt (Faraone et al., 2005; Bellgrove & Mattingley 2008; Wu et al., 2012). Es scheinen jedoch weniger einzelne Kandidatengene als vielmehr ein komplexes Wechselspiel zwischen den identifizierten Polymorphismen kausal an der ADHS beteiligt zu sein (Neale et al., 2010). Zu weiteren Risikofaktoren gehören pränataler Alkohol- oder Substanzabusus, Frühgeburtlichkeit sowie perinatale Hirnschädigungen z.B. infolge einer Hypoxie. Ungünstige Umwelteinflüsse oder psychosoziale Faktoren wie Vernachlässigung, unvollständige Familien oder psychisch erkrankte Eltern können des Schweregrad der ADHS verstärken.

1.1.3 Strukturelle und funktionelle cerebrale Auffälligkeiten bei der ADHS

Neuroanatomische Auffälligkeiten bei der ADHS zeigen sich insbesondere in einer Volumenreduktion im Frontalcortex, in den Basalganglien, im anterioren cingulären Cortex (ACC) und im Cerebellum (Castellanos et al., 2002; Shaw et al., 2006; Shaw et al., 2014). Strukturelle Abweichungen in limbischen Regionen wie der Amygdala und dem Hippocampus werden ebenfalls, jedoch weniger übereinstimmend berichtet (Plessen et al., 2006; Perlov et al., 2008; Frodl et al., 2010). Volumenminderungen in einigen Hirnregionen scheinen dabei reifungsabhängig zu sein: Querschnittstudien stellen bei zunehmender Reifung eine Normalisierung des Basalganglienvolumens fest (Castellanos et al., 2002; Nakao et al., 2011), und eine Längsschnittstudie weist auf eine etwa zwei- bis fünfjährige Reifungsverzögerung insbesondere des Frontalcortex hin (Shaw et al., 2007). Subcorticale strukturelle Auffälligkeiten in Form eines bilateral hyperplastischen Hippocampus bei der ADHS werden als Kompensation für funktionelle Defizite in der Kommunikation mit Assoziationsarealen interpretiert (Plessen et al., 2006). Innerhalb der frontalen, striatalen, cingulären und parietalen Hirnregionen lassen sich bei ADHS reduzierte funktionelle Konnektivitäten sowohl während kognitiver Leistung (Cognitive Mode Network) als auch in Ruhe (Default Mode Network) finden (Liston et al., 2011; Cortese et al., 2012; Posner et al., 2014). Insbesondere kognitive Leistungen, welche der Funktionalität des präfrontalen Cortex (PFC) zugeschrieben werden, sind bei der ADHS defizitär. Dem PFC obliegen exekutive Aufgaben, wie Planung, Steuerung und Kontrolle von Verhalten und Bedürfnisanpassung (Ernst et al., 2002); dabei gewährleistet der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) die Koordinierung von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistungen (Fletcher & Henson, 2001). Patienten mit einer ADHS zeigen in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eine verminderte Aktivierung des DLPFC bei gleichzeitiger defizitärer Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Hart, Radua, Nakao, Mataix und Rubia, 2013).

1.2 Grundlagen des Gedächtnisses

Der Vorgang der Gedächtnisbildung ist ein chronologisch ablaufendes Geschehen: die Enkodierung beschreibt die Aufnahme der Information und die Verschlüsselung eines Stimulus. Die so angelegte Gedächtnisspur ist zunächst anfällig gegenüber Vergessen und Interferenz, sie wird im Kurzzeitgedächtnis (KZG) als temporärem Zwischenspeicher aufgenommen. Die Encodierung erfolgt im Wachzustand. In der Folge kommt es zur Integration der Information und zum Abgleich mit bereits bestehenden Datennetzwerken. Die sukzessive Stabilisierung der Information entspricht der Übertragung vom KZG in das Langzeitgedächtnis (LZG). Diese Prozessierung wird als Konsolidierung bezeichnet und findet vor allem im Schlaf ein optimales Milieu (s. 1.3). Der Abruf erfolgt wiederum in wachem Bewusstseinszustand (Atkinson & Shiffrin, 1968; Fischer & Born, 2009; Frankland & Bontempi, 2005). Auch das Vergessen ist Teil der normalen Gedächtnisprozesse, es werden u.a. Schutzfunktion, Zerfall der Gedächtnisspur durch fehlenden Reiz und selektive Konsolidierung diskutiert (Fischer & Born, 2009). Das LZG kann weiterhin in prozedurales und deklaratives Gedächtnis differenziert werden. Inhaltlich umfasst das deklarative System des LZG episodischen und semantischen Anteil (Tulving, 1972). Jedem Gedächtnissystem können unterschiedliche anatomische Bereiche zugeordnet werden; einen Überblick darüber gibt die Abb. 1. Dem episodischen Gedächtnis obliegen persönliche, biographische Erfahrungen, das semantische Gedächtnis verwaltet Fakten- und Weltwissen. Im Falle des deklarativen Gedächtnisses werden der mediale Temporallappen mit dem Hippocampus als anatomisches Korrelat des KZG beschrieben, als neuronales Substrat des LZG gelten hingegen neocorticale Repräsentationsareale.

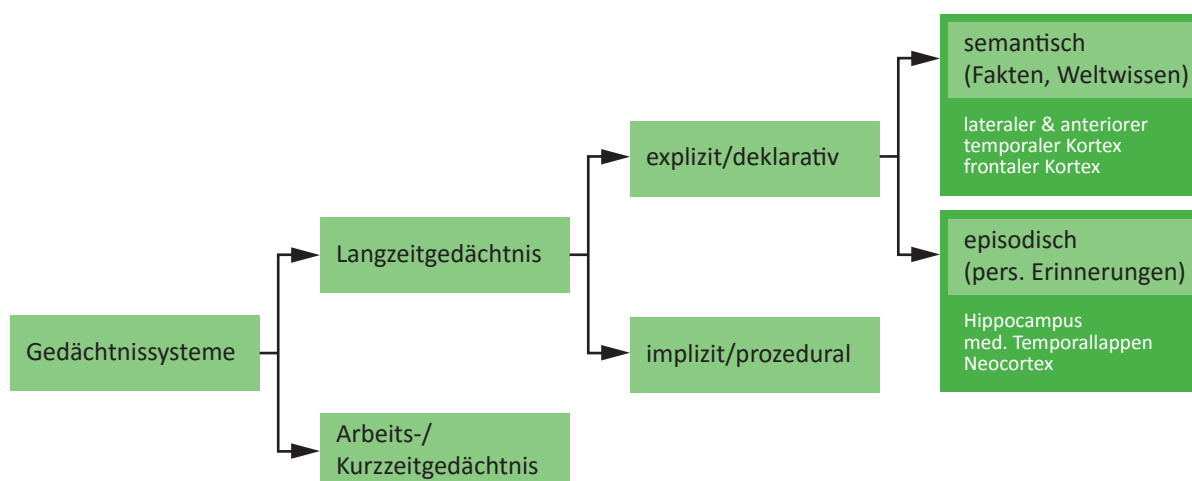


Abb. 1: Übersicht über Gedächtnissysteme; Aufbau, Gliederung und Dimensionen der für die vorliegende Arbeit relevanten Anteile des Gedächtnisses sowie vereinfachte Darstellung der bislang bekannten anatomischen Korrelate des deklarativen Gedächtnisses. Modifiziert nach Piefke & Fink, 2013.

1.3 Schlaf

1.3.1 Ontogenese, Schlafarchitektur, Graphoelemente und Funktion

Schlaf ist gekennzeichnet durch verminderte Reaktion auf Außenreize, körperliche Inaktivität und ein eingeschränktes Bewusstsein. Zwar sind seine Funktionen bis heute nicht vollständig geklärt, jedoch ist klar, dass der Schlaf maßgeblich die Regenerationsprozesse, Wachstumsprozesse, Heilungsprozesse sowie die Plastizität unterstützt (Tononi & Cirelli, 2006; Xie et al., 2013). Makroarchitektonisch wird der Schlaf in die zwei Schlafphasen REM (Rapid Eye Movement) Schlaf und non-REM (NREM) Schlaf eingeteilt (Rechtschaffen & Kales, 1968). Die Schlafphasen NREM und REM werden zyklisch 4-6 Mal pro Nacht durchlaufen. Beim Erwachsenen dauert ein solcher Schlafzyklus durchschnittlich 90-100 Minuten; er beginnt mit einer NREM Schlafphase und endet mit einer REM-Schlafphase. Nach Rechtschaffen und Kales, 1968 ist der NREM in die vier Stadien 1-4 (S1-4) gegliedert. Dabei werden S1 und S2 als Leichtschlaf und S3 und S4 als Tiefschlaf oder slow wave sleep (SWS) zusammengefasst. Die Schlafstadien 1-4 werden nicht nur durch schlaftypische EEG-Ereignisse (z.B. Schlafspindeln, K-Komplexe) sondern auch durch ihren oszillatorischen Aufbau unterscheiden: S1 des NREM ist der Übergang von Wach- in den schläfrigen Zustand, im EEG zeigt sich ein Anteil von über 50% α -Aktivität (8-16 Hz). Im EMG ist der Muskeltonus entspannt, im EOG sind langsame Augenbewegungen zu sehen. Charakteristisch für S2 ist das Auftreten von K-Komplexen (biphasische, hochamplitudige Aktivität von ca. 0,5 sec Dauer), welche mit Schlafspindeln (10-15 Hz, 0,5-3 sec.) assoziiert sind. Der δ -Frequenzanteil (0,1-4 Hz) liegt hier bei unter 20%. S3 ist durch einen δ -Frequenzanteil von 20-50% charakterisiert, der Muskeltonus ist gegenüber S2 reduziert, Elektrooculogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) sind kleinamplitudig. In S4 treten über 50% δ -Wellen auf. Die Tiefschlafstadien S3 und S4 sind ferner durch das Auftreten sogenannter slow oscillations (SO) begleitet. Diese sehr langsame (<1Hz), hochamplitudige Aktivität wird überwiegend über präfrontalen Hirnregionen generiert und wandert von dort aus nach posterior (Massimini, Huber, Ferrarelli, Hill & Tononi, 2004). Im SWS treten zudem sharp wave ripples (SWR) auf. Hippocampale sharp waves zeigen sich als Wellen hoher Amplitude, gegebenenfalls gefolgt von raschen Oszillationen (ripples) im Bereich bis zu 400 Hz. Im REM-Schlaf sind Augenbewegungen, Atemfrequenz, Herzaktivität, Muskel- und Hirndurchblutung gesteigert, das EEG ist dem Wachzustand ähnlich. Mit Ausnahme der Augen besteht jedoch eine Atonie der Skelettmuskulatur.

Neugeborene schlafen durchschnittlich 16 Stunden täglich und weisen ein polyphasisches Schlafmuster auf. Im Alter von 6-8 Wochen treten erste unreife, asynchrone Schlafspindeln auf, welche noch bis zum Ende der ersten Lebensdekade entwicklungstypischen Veränderungen unterliegen. K-Komplexe sind bei 6 Monate alten Babys meist vorhanden. Mit 9-12 Monaten schlafen Kinder etwa 11-14 Stunden, der NREM Anteil liegt bei etwa 65-70%. Der Schlafbedarf reduziert sich bis zum 3. Lebensjahr auf etwa 11 Stunden, oft liegt dann ein biphasisches Schlafmuster vor. Der NREM Schlaf tritt, wie bei Erwachsenen, vorwiegend

im ersten Nachtdrittel auf. Ab etwa dem 6. Lebensjahr liegt der NREM Anteil bei 75-80%. Im Alter von 5-10 Jahren dauert ein Schlafzyklus schließlich etwa 60 Minuten und passt sich etwa ab dem 10. Lebensjahr der Zyklusdauer eines Erwachsenen mit etwa 90-100 Minuten an. Im Alter von 10 Jahren schlafen die meisten Kinder 10 Stunden pro Nacht, der Schlafrhythmus ist monophasisch. Kurth et al., 2010 berichteten, dass die langsamwellige EEG-Aktivität im Bereich 1-4,5 Hz während des SWS im Laufe der Maturierung deutlich abnimmt.

1.3.2 Schlaf und ADHS

Patienten mit einer ADHS weisen sowohl auf subjektiver als auch objektiver Ebene vermehrt Schlafprobleme auf (Becker, Langberg & Evans, 2014; Corkum, Tannock & Moldowsky, 1998). Cortese, Faraone, Konofal und Lecendreux, 2009 berichteten in ihrer Meta-Analyse von bedeutsamen Störungen des Schlafverhaltens bei Kindern mit einer ADHS: Betroffene zeigen mehr Widerstand, ins Bett zu gehen, liegen länger wach, wachen nachts häufiger auf, zeigen häufigere Schlafstadienwechsel und eine geringere Schlafeffizienz als gesunde Kinder. Oftmals weisen Kinder mit einer ADHS schlafbezogene Atem- und Bewegungsstörungen sowie ein erhöhter Schlafapnoe-Index oder eine erhöhte Prävalenz des Restless-Legs-Syndroms (RLS) sowie der Periodic-Limb-Movement Disorder (PLMD; Picchiatti & Walters, 1999) auf. Ringli et al., 2013 verglichen im hochauflösendem EEG die oszillatorische EEG-Aktivität im Bereich 0.5-4 Hz (slow wave activity; SWA) von gesunden Kindern und von Kindern mit einer ADHS: bei erkrankten Kindern zeigten sich zentral signifikant erhöhte Maxima, während bei gleichaltrigen gesunden Kindern die SWA in weiter frontal gelegenen Bereichen höher war (s. Abb. 2). Diese Daten deuten darauf hin, dass die bei ADHS beschriebene reduzierte Aktivität im PFC (Zald & Pardo, 2000) sich auch über Nacht fortsetzt.

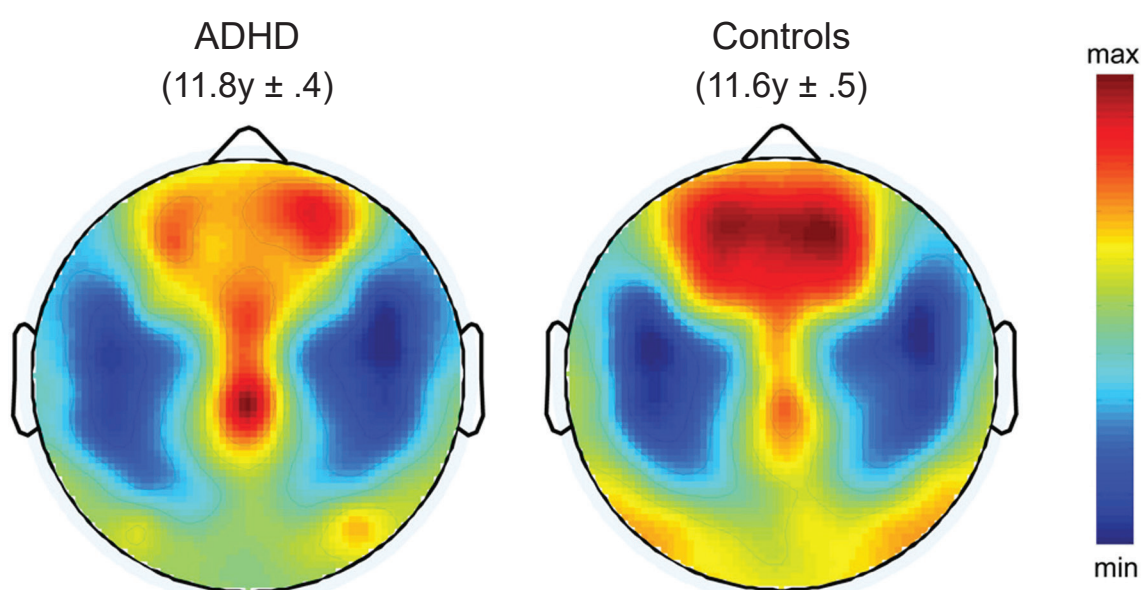


Abb. 2: Topographie der SWA bei Kindern mit und ohne eine ADHS: erstere zeigten zentrale Aktivitätsmaxima (rot), während gesunde Kontrollen frontal die stärkste SWA aufwiesen (Ringli et al., 2013).

1.4 Gedächtnis und Schlaf

1.4.1 Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte im Schlaf

Viele Studien zeigen, dass Schlaf nach Lernen die Gedächtniskonsolidierung unterstützt (z.B. Jenkins & Dallenbach, 1924; Drosopoulos, Schulze, Fischer & Born, 2007; Diekelmann, Wilhelm & Born, 2009; Diekelmann & Born, 2010). Dabei scheint der Schlaf neben der konservierenden eine aktive Rolle im Prozess der Gedächtnisfestigung einzunehmen (Diekelmann & Born, 2010). Während prozedurale Gedächtnisleistungen vor allem vom REM-Schlaf profitieren, erfahren deklarative, hippocampusabhängige Inhalte im SWS eine Reaktivierung. Gais et al., 2007 zeigten mithilfe der fMRT, dass Schlaf nach dem Lernen einer Wortliste beim Abruf zur einer verstärkten Hippocampusaktivierung führte. Die Reaktivierung zuvor gelernter Gedächtnisinhalte im SWS scheint mit einer Verbesserung der Behaltensleistung einherzugehen (Rasch et al., 2007) sie begünstigt die Integration der encodierten Information in bereits bestehende Gedächtnissysteme (Rasch & Born, 2013). Es werden synaptische Verbindungen beteiligter Nervenzellverbände reaktiviert und konsekutiv Neuroplastizität induziert (Born, Rasch & Gais, 2006). Neurophysiologisches Korrelat dieser aktiven Systemkonsolidierung ist das Zusammenspiel der SO, hippocampaler SWR und thalamischer Spindeln: SO zeigen oszillatorisch wechselnde upstates und downstates. Die upstates sind durch die Depolarisation gekennzeichnet, während derer Teile von Neocortex, Thalamus und Hippocampus synchron erregt werden (Sirota & Buzsaki, 2005). SO koordinieren die Aktivität und die Interaktion von thalamischen Spindeln und hippocampalen SWR (Mölle & Born, 2011; Rasch & Born, 2013; siehe auch Abb. 3). Die Aktivität der SWR zeigt die hippocampale Reaktivierung an, sie ist oft mit der Aktivität der thalamischen Spindeln synchronisiert (Ji & Wilson, 2007). Zusammen mit SO und SWR sind Spindeln an der schlafgebundenen Gedächtniskonsolidierung beteiligt, indem sie die funktionelle Konnektivität der Hirnareale verändern (Andrade et al., 2012). Drosopoulos et al., 2007 stellten fest, dass die deklarative Gedächtnisleistung für gelernte Wortpaare nach Schlaf für schwächer (60% Lernleistung als Mindestkriterium) enkodierte deklarative Informationen deutlicher ausgeprägt war als für stark enkodierte (90% Lernleistung). Weiterhin postulierten sie eine verstärkte Spindelaktivität bei denjenigen Probanden, die aufgrund diffiziler Aufgabenstellung lediglich 60% Lernleistung zur Enkodierung erbrachten im Vergleich zu denjenigen, die bei leichter Aufgabenstellung 90% Lernleistung erzielten.

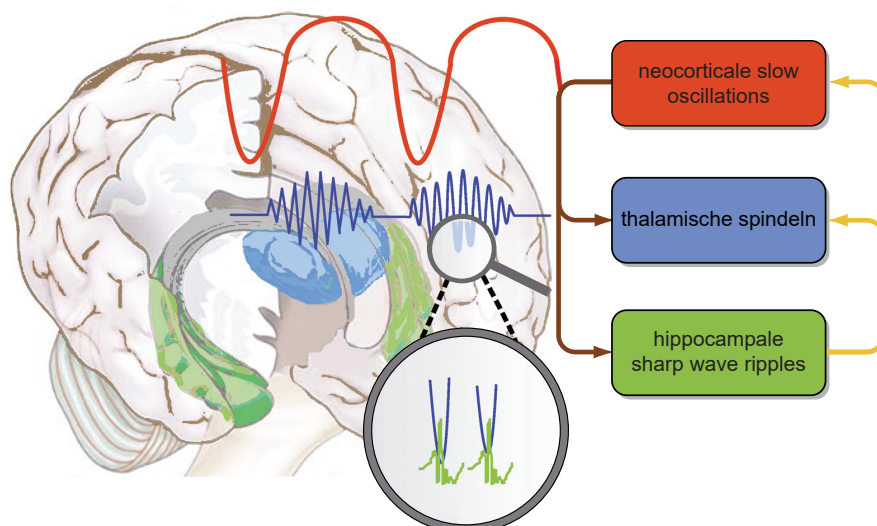


Abb. 3: Modell der schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung; Übersicht der Interaktion von neocorticalen SO, hippocampalen SWR und thalamischen Spindeln: slow oscillations (rot) bieten als übergeordnete Kontrolle den Rahmen für die Kommunikation von Hippocampus und Thalamus. Sie realisieren die Reaktivierung der Daten durch sharp wave ripples (grün) und die synaptische Plastizität durch Spindeln (blau) die Übertragung der Informationen in den NCX. Modifiziert nach Born und Wilhelm, 2012.

1.4.2 Schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei Erwachsenen

Marshall, Helgadóttir und Born, 2006 zeigten in einer wegweisenden Studie, dass durch Induktion von SO mittels transkranieller Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) (s. 1.4.5) die schlafassoziierte Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten experimentell gesteigert werden kann. Hierzu wurden Medizinstudenten angeleitet, am Abend Wortlisten zu lernen. Im nachfolgenden Schlaf wurde die tDCS mit einer oszillatorischen Frequenz von 0,75 Hz bilateral über dem PFC appliziert. Der Abruf der Wortpaare am kommenden Morgen zeigte signifikant bessere Erinnerungsleistungen als im Vergleich zu einer Nacht, in welcher nur die Elektroden angebracht wurden, jedoch keine Stimulation erfolgte. Antonenko et al., 2013 prüften die Wirkung von tDCS vor dem Lernen von Wortpaaren, Wortlisten und Bildern. In der einen Bedingung wurden die Probanden während eines Mittagsschlafs mittels tDCS stimuliert, in der anderen Bedingung erfolgte keine Stimulation. Die Forschergruppe konnte so die Lernleistung augmentieren: nach der Kombination aus Mittagsschlaf und tDCS zeigte sich eine signifikant bessere Erinnerungsleistung. In einer weiteren Studie stimuliert die Forschergruppe Marshall, Kirov, Brade, Mölle und Born, 2011 nach einem ähnlichen Protokoll gesunde Erwachsene während des NREM und des REM Schlafs mit einer Frequenz von 5 Hz, also außerhalb des für die endogenen SO typischen Bereiches. Im NREM wurden SO und Spindeln supprimiert, es zeigte sich eine signifikante Reduktion der deklarativen Gedächtnisleistung. Im REM Schlaf physiologisch auftretende Thetawellen (5 Hz, assoziiert mit Lernen im Wachzustand), wurden verstärkt. Diese Daten weisen darauf hin, dass die SO ursächlich an der schlafgebundenen Gedächtniskonsolidierung beteiligt sind.

1.4.3 Schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei gesunden Kindern

SWS begünstigt auch bei gesunden Kindern die deklarative Gedächtniskonsolidierung (Fischer et al., 2006). Gesunde Kinder zeigen mehr SWS, mehr SO mit bis zu doppelt so hoher Amplitude, höhere Spindeldichte, mehr REM Schlaf bei insgesamt längeren Schlafphasen (Wilhelm, Prehn- Kristensen & Born, 2012). Aufgrund des verhältnismäßig höheren SWS Anteils schlägt die Forschergruppe vor, dass Kinder bezüglich der deklarativen Gedächtniskonsolidierung insgesamt mehr von Schlaf profitieren als Erwachsene. Backhaus et al., 2006 prüften den Zusammenhang von Schlaf und deklarativer Gedächtnisleitung anhand von Wortpaaren bei Kindern und Personen mittleren Alters: Kinder zeigten mehr SWS sowie ein besseres Gedächtnis für die Aufgabe. Bei gleichem Anteil an SWS glichen sich die Gedächtnisleistungen der Gruppen an. Prehn-Kristensen et al., 2013 verglichen die Erinnerung neutraler und emotional besetzter Bilder vor und nach Schlaf bei gesunden Kindern und Erwachsenen. Gesunde Kinder im Vergleich zu gesunden Erwachsenen zeigten nach Schlaf eine bessere Erinnerung für emotionale als neutrale Bilder. Dieser Gedächtnisvorteil wurde auf die bei Kindern stärker ausgeprägte SO-Aktivität zurückgeführt.

1.4.4 Schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei Kindern mit einer ADHS

Die Arbeitsgruppe Prehn-Kristensen, Wiesner und Baving beschäftigten sich mit der Annahme, dass bei einer ADHS die Hypofrontalität kausal an einer Störung der schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung beteiligt sein könnten. Sie verglichen die schlafgebundene deklarative Gedächtnisleistung von erkrankten mit gesunden Kindern. Die Probanden lernten Bilder in der einen Bedingung vor dem Schlaf, in einer anderen Bedingung blieben sie nach dem Lernen wach. Die Ergebnisse der Studie zeigten Defizite der deklarativen, jedoch nicht der prozeduralen Gedächtnisleistung bei Kindern mit einer ADHS (Prehn-Kristensen et al., 2011a, 2011b, 2013). Als mögliche Ursache wurde eine reduzierte Funktionalität präfrontaler SO vermutet: bei gleicher SO-Power zeigten Erkrankte eine geringere Gedächtnisleistung. In Zusammenschau mit den in 1.3.2 dargestellten Befunden von Shaw et al., 2007, Kurth et al., 2010 und Ringli et al., 2013 besteht daher Grund zur Vermutung, dass die bei einer ADHS bestehende Hypofrontalität in der Folge durch dysfunktionale SO im Zusammenhang mit Defiziten der schlafabhängigen deklarativen Gedächtniskonsolidierung steht.

1.4.5 Exkurs: transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die tDCS ist ein noninvasives Verfahren zur Modulation neuronaler Erregbarkeit. Durch extracorticale Anlage niederschwelligen Gleichstroms werden abhängig von der Polarität der Elektrode Veränderungen des Aktivitätsniveaus bewirkt: unter der Kathode wird die Erregbarkeit reduziert, unter der Anode gesteigert (Nitsche & Paulus, 2000). Die physiologischen Grundlagen sind noch nicht ausführlich geklärt, eine Annahme ist jedoch die Disinhibition über Reduktion GABAerger Aktivität an der Anode, während die kathodale Stimulation über

Hemmung glutamaterger Funktion durch Hyperpolarisation eine dämpfende Wirkung vermittelt. Lang et al., 2005 stellten in der Positronenemissionstomographie metabolische Veränderungen i.S regionaler Durchblutungssteigerung cortical und subcortical nach anodaler tDCS fest. Gravierende Nebenwirkungen sind nicht bekannt, am häufigsten treten Pruritus (70%), Cephalgien (12%), Müdigkeit, Übelkeit (3%) und lokale Parästhesien auf (Gandiga, Hummel & Cohen, 2006). Ödeme, Krampfneigung und Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke wurden nicht beobachtet (Nitsche et al., 2004). In mehreren Stichproben wurden über die Stimulation hinaus keine Veränderungen der Neuronen spezifische Enolasekonzentration berichtet, sodass die Effekte als reversibel und die Methode als sicher gelten (Poreisz, Boros, Antal & Paulus, 2007).

Im klinischen Alltag hat sich die tDCS noch nicht fest etabliert, in der Forschung besteht jedoch ein starkes Interesse aufgrund der einfachen Handhabung und der geringen Kosten: propagiert werden Augmentation neuronaler Regeneration nach apoplektischem Insult, Linderung von Schmerzen (Hagenacker et al., 2014), Verminderung der Symptomschwere bei schwerer Depression (Brunoni et al., 2011), Verbesserung kognitiver Symptome bei M. Parkinson (Boggio et al., 2006), um nur einige zu nennen. Klinisch relevant sind Stimulationsort, Polarität, Intensität und Dauer der Intervention. Auch im Bereich der ADHS findet die tDCS bereits Anwendung: Munz et al., 2015 konnten nach tDCS im Schlaf bei Kindern mit einer ADHS eine Verbesserung der Inhibitionskontrolle, also einer exekutiven Funktion, sowie erhöhte SO-Power berichten. Ähnlich prüften Breitling et al., 2016 die Wirkung anodaler sowie kathodaler tDCS im Vergleich zu einer Kontrollsituation ohne tDCS bei Erwachsenen mit und ohne eine ADHS. Die Forschergruppe berichtete von einer Verbesserung der Inhibitionskontrolle der ADHS-Patienten bei anodaler Stimulation.

2. Fragestellung und Hypothese

Die im SWS auftretenden langsamen Oszillationen von unter 1 Hz scheinen maßgeblich an der deklarativen Gedächtniskonsolidierung beteiligt zu sein. Kinder mit einer ADHS zeigen Defizite der schlafassoziierten Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte. Eine Veränderung der makroskopischen Schlafarchitektur konnte bei Kindern mit einer ADHS bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden, jedoch besteht Grund zur Annahme, dass bei der ADHS die Funktionalität der langsamen oszillatorischen Aktivität im Schlaf gestört ist und somit kausal an der gestörten schlafassoziierten Gedächtnisleistung beteiligt sein könnte. Die vorliegende Studie überprüft nun den Einfluss langsamer Oszillationen auf die schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei Kindern und Jugendlichen mit einer ADHS, indem mittels tDCS eine Verstärkung der SO im SWS erfolgt. Es wird hierdurch eine Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung erwartet. Mit dieser Dissertation soll also folgende Hypothese geprüft werden:

Durch die Induktion langsamer Oszillationen mithilfe von tDCS im Schlaf ist eine Verbesserung der deklarativen Lernleistung bei jungen Patienten mit einer ADHS zu erwarten.

3. Methoden

3.1 Versuchspersonen

3.1.1 Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden durch Aushänge in der Ambulanz der Klinik für Kinder und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZIP) Campus Kiel angeworben. Mittels Flyern in Kinderarztpraxen und Zeitungsanzeigen wurde auf die Studie aufmerksam gemacht. Sieben der Patienten wurden aus vorausgehenden Studien angeworben. Insgesamt stellten sich 19 Patienten vor.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Alle Patienten wurden mithilfe der deutschen Version des Schedule for affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime-Version (K-SADS, s. 3.2.1) auf das Vorliegen psychischer Erkrankungen untersucht. Andere psychische Erkrankungen als eine ADHS bzw. andere Komorbiditäten als eine Störung des Sozialverhaltens führten zum Ausschluss von der Studie. Unterstützend wurde die Symptomausprägung über die Child Behaviour Checklist (CBCL, s. 3.2.1) durch die Eltern eingeschätzt. Es nahmen keine Patienten an der Studie teil, die auffälliges Schlafverhalten wie Schlaf-Apnoe, RLS, Parasomnien, starke Tagesmüdigkeit oder eine von der Norm stark abweichende Schlafdauer zeigten. Mittels des Culture Fair Intelligence Test 20 Revision (CFT 20-R, s. 3.2.1) wurde die Intelligenz der Patienten bestimmt, ferner wurde mithilfe dem Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS, s. 3.2.1) Patienten ausgeschlossen, die deutliche Gedächtnisdefizite aufwiesen. Aufgrund der starken Geschlechtspräferenz der ADHS wurden nur männliche Patienten eingeschlossen. Die Medikation mit Methylphenidat oder Generikum wurde in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zumindest 48 h, entsprechend etwa 12 Halbwertszeiten, pausiert. Nach Überprüfung der Kriterien wurden vier Patienten ausgeschlossen: ein Patient erreichte nicht die erforderliche Gedächtnisfähigkeit im DCS, ein Patient zeigte eine ADHS in nur subklinischem Ausmaß, ein Patient wurde aufgrund von Komorbiditäten ausgeschlossen, ein vierter Patient verfehlte die geforderte Mindestintelligenz im CFT 20-R.

Insgesamt wurden 15 Patienten in die Studie aufgenommen, jedoch mussten während der Datenerhebung drei weitere Patienten ausgeschlossen werden: ein Patient zeigte unzureichende Motivation, ein Patient erbat selbständig den Abbruch der Teilnahme aus motivationalen Gründen und bei einem weiteren Patienten führten technisch bedingte Schwierigkeiten zum Ausschluss. Bei drei Patienten traten folgende Besonderheiten auf: Ein Patient nahm entgegen der Vorgaben innerhalb der letzten 48 h vor Versuchsbeginn seine Medikation ein, bei einem weiteren Patienten war aufgrund eines Gerätefehlers die Stimulation in einer der Nächste nicht erfolgt und bei einem Weiteren zeigte sich in der letzten Testnacht eine mangelhafte

Aufzeichnung der Polysomnographie (PSG, s. 3.3.1). Zur Kompensation dieser technischen Probleme wurden die letzten drei Patienten für eine weitere Testnacht einbestellt, in welcher die fehlerhafte Messung erfolgreich nachgeholt wurde.

3.1.3 Beschreibung der Stichprobe

Die untersuchte finale Stichprobe setzte sich aus 12 männlichen Patienten mit einer ADHS im Alter von 10-14 Jahren zusammen. Der Intelligenzquotient (IQ) lag nach dem CFT 20-R im Durchschnitt bei 105 Punkten. Im DCS zeigten sie keine Auffälligkeiten (Prozentrang > 16). Ein nach den Kriterien des DSM-IV diagnostiziertes ADHS lag bei allen Patienten vor, bei vieren vom unaufmerksamen Subtyp, bei acht vom kombinierten Subtyp. Drei der Patienten zeigten zusätzlich eine Störung des Sozialverhaltens. Der CBCL zeigte insbesondere in der Kategorie „Aufmerksamkeitsprobleme“ mit einem Durchschnitt von T = 68.6 Auffälligkeiten (s. Tab. 1). In der Adaptationsnacht wurde ein PSG angefertigt, hier zeigte sich bei keinem der Patienten schlafbezogene Atem- oder Bewegungsstörungen. Den Schlafragebögen zufolge und seitens der Berichte der Eltern offenbarten sich keine relevanten Schlafstörungen. Alle Kinder hatten normalen/brillenkorrigierten Visus. Die Studie wurde vom Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Universität zu Kiel genehmigt (s. Anhang).

Tab. 1: Übersicht Patientenkollektiv; das Kollektiv der 12 Patienten im Alter von 10-14 Jahren zeigte unauffällige Gedächtniskapazität, durchschnittlichen IQ und keine signifikanten Auffälligkeiten im CBCL.

	Range	Mittelwert
Alter	10- 14	12.1
IQ	99-110	105
DCS	22-94	65.4
CBCL gesamt	50-76	65.2
Sozialer Rückzug	50-78	57.8
Körperl. Beschwerden	50-68	57.7
Ängstliche/depressiv	50-77	60.6
Soziale Probleme	50-79	59.5
Schizoid/zwanghaft	50-68	52.3
Aufmerksamkeitsprobleme	55-79	68.6
Dissoziales Verhalten	50-70	61.1
Aggressives Verhalten	50-77	64.8

3.2 Material

3.2.1 Anamneseerhebung und Fragebögen

Die Testungen erfolgten an einem Wochentag mit regelhafter Einnahme der Medikation.

Telefon-Checkliste

Um die wichtigsten Ausschlusskriterien eruieren zu können, wurde in einem Telefoninterview mit einem intern angefertigten Fragenkatalog das Vorhandensein von Ausschlusskriterien erfragt (s. Anhang). Die Fragen eruierten Schulart, Leistungsprobleme und deren Ausprägung, motorische, soziale, emotionale Probleme, Kontakte zu Kinder-/ Jugendpsychiater, Schulpsychologe, Suizidalität, Persönlichkeitsstörung, akute/ chronische Erkrankungen, Medikamenten/ Drogengebrauch, Schlafgewohnheiten/ -probleme, Einschränkungen. Bei vorläufiger Eignung stellten die Patienten sich zur Diagnostik (s.u.) vor.

Culture Fair Intelligence Test 20 Revision (CFT 20-R)

Der CFT 20-R dient sprachfrei der Beurteilung der allgemeinen intellektuellen Fähigkeit (Cattell, 1963). In der hier verwendeten deutschen Version (Weiß & Osterland 2013) wurde der Teil 1 ohne Testverlängerung durchgeführt.

Diagnostikum für Cerebralschädigung (DCS)

Das DCS ist Lern- und Gedächtnistest für figurales Material zur Erfassung mnestischer Störungen (Weidlich, Derouiche & Hartje, 2011). Der Cut-off Wert wurde auf die 16. Perzentile festgelegt, unterhalb derer laut Manual mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer zerebralen Dysfunktion zu rechnen ist.

Child Behavior Checklist (CBCL/4-18)

Die CBCL/4-18 (Achenbach & Rescorla, 2003) ermöglicht für das Alter von 4-18 Jahren anhand eines Fragebogens die Fremdeinschätzung sozialer und emotionaler Kompetenzen/ Auffälligkeiten in den letzten sechs Monaten. Die Einschätzung erfolgte durch einen Elternteil. Die CBCL diene der Stichprobenbeschreibung sowie klinisch der Abschätzung sozialer Auffälligkeiten bzgl. der Komorbiditäten der ADHS.

Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version) 6-18, Deutsche Adaptation nach Delmo et al., 2000 (DSM IV) –K-SADS

Dieses Beurteilungsverfahren für affektive Störungen und Schizophrenie bei Kindern von 6-18 Jahren dient der Abklärung psychischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Kaufman, Birmaher, Brent, Ro et al., 1997). Bei diesem semistrukturiertem diagnostischen Interview werden Eltern und Kinder separat befragt.

Edinburgh-Händigkeit-Inventar (Oldfield, 1971)

Um die Händigkeit beurteilen zu können wurde der Patient bezüglich von Alltagssituationen befragt, welche Hand er bevorzugt nutzte und ob er umtrainiert wurde.

Self-Assessment-Manikin (SAM) (Bradley & Lang, 1994)

Das SAM erfasst sprachfrei die Gefühlsdimensionen Valenz, Anspannung und Dominanz; Anhand einer visuellen Analogskala wurden die aktuellen Emotionen von „gar nicht“ bis „völlig“ (glücklich - unglücklich, entspannt - erregt, fremdbestimmt - selbstbestimmt) erfragt und durch Piktogramme (s. Abb. 4) visualisiert. Der Patient kreuzte ein entsprechendes Bild an, dem ein korrelierender Wert zugeordnet ist, sodass die Angaben eine Einschätzung der aktuellen affektiven Verfassung erlauben. Das SAM wurde im Rahmen des Nächtebuchs (s.u.) präsentiert.

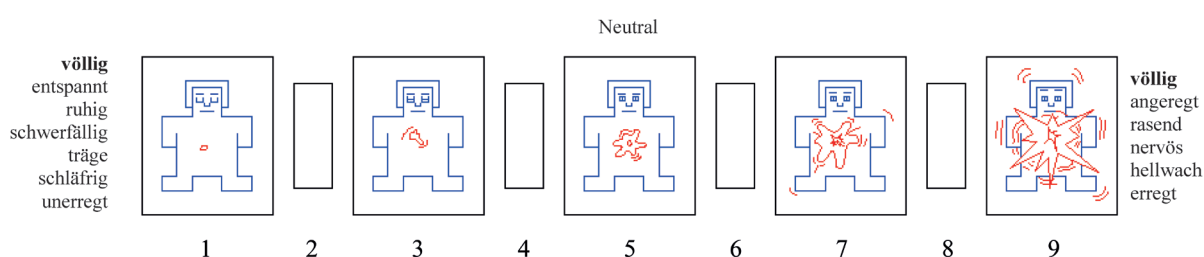


Abb. 4: Piktogramme des SAM; zur Visualisierung und subjektiven Beurteilung der Affektlage der Anspannung.

Zahlen nachsprechen

Zur Erfassung der aktuellen Leistungsfähigkeit des KZG wurde zu allen Messzeitpunkten das akustische KZG mit Hilfe des Untertest „Zahlen nachsprechen“ aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenstest für Kinder HAWIK-IV (Petermann & Petermann, 2007) überprüft. Bei diesem Test müssen vom Versuchsleiter vorgelesenen Zahlenreihen durch den Probanden vorwärts wie rückwärts wiedergegeben werden. Für diese Studie wurden Parallelversionen des Tests „Zahlen nachsprechen“ angefertigt (s. Anhang).

Nächtebuch

Der intern konstruierte Fragebogen dient der Erfassung der subjektiven Empfindung von Müdigkeit, Erholbarkeit des Schlafs, Schlafdauer und Schlafauffälligkeiten. Des Weiteren ordnete der Patient den Grad seiner Müdigkeit, am Morgen auch der Erholbarkeit seines Schlafs, anhand einer visuellen Skala ein. Ferner diente das Nächtebuch der Kontrolle bezüglich der Einnahme stimulierender Substanzen (Methylphenidat, Koffein, deren Zeitpunkt und Menge) (s. Anhang).

Schlaffragebogen für die Eltern

Der intern konstruierte Schlaffragebogen für die Eltern orientiert sich an einer Vorlage des Schlaflabors des ZIP Kiel zur Erfassung des Gesundheitszustands und Abklärung von möglichen Schlafauffälligkeiten. Abgefragt wurden u.a. Gewicht, Größe, allg. Gesundheitszustand,

Grunderkrankungen, Schlafverhalten wie z.B. Gesamtschlafzeiten, Häufigkeit nächtlichen Erwachens, Auftreten von Enuresis, Unruhe des Schlafs. Des Weiteren wurden Auffälligkeiten der Atmung im Schlaf abgefragt. Durch die Angaben konnte das Schlafprofil des Patienten orientierend beurteilt werden (s. Anhang).

Weitere Testverfahren, welche im experimentellen Setting angewendet, jedoch nicht in dieser Arbeit ausgewertet wurden

Zum einen kam die Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (KiTAP) zu Einsatz. Diese dient mit insgesamt acht Untertests der kindgerechten Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen (Zimmermann et al. 2004). Es wurden die drei Untertests „Alertness“, „Ablenkbarkeit“ sowie „Go/Nogo“ verwendet. Die Ergebnisse werden in der vorliegenden Dissertation jedoch nicht weiter bearbeitet, da Bestandteil der Dissertation von Frau Friederike Thielking ist (Munz et al., 2015). Ebenso untersuchte Frau Thielking den Einfluss von Schlaf auf die Konsolidierung motorischer Gedächtnisinhalte bei Kindern mit einer ADHS. Das hierfür verwendete Paradigma ist eine non-verbale, implizite motorischen Lernleistung in Form einer Serial-Reaction-Time-Task (s. Dissertation F. Thielking: Munz et al., 2015). Die Ergebnisse dieses Tests werden ebenfalls nicht in dieser Arbeit berücksichtigt.

3.2.2 Deklaratives Gedächtnisparadigma, „Memory“

Im Rahmen dieser Arbeit wurde als Experimentalaufgabe eine Version einer 2D-Objektlokalisationsaufgabe (erstellt mit E-Prime 2.1, Psychology Software Tools, USA) eingesetzt, welche bereits zuvor von z.B. Rasch et al., 2007 in einer Studie zur schlafassoziierten Konsolidierung deklarativer Gedächtnisleistungen verwendet wurde. Die Experimentalaufgabe „Memory“ orientiert sich an einem bekannten Gedächtnistrainingsspiel. Es wurden 15 Kartenpaare in fünf Reihen, sechs Säulen präsentiert, als Motive dienten Alltagsgegenstände (s. Abb. 5). Ein Kartenpaar hat jeweils identische Motive. Zum Lernen lagen die 15 Paare initial verdeckt. Die 30 Karten wurden hintereinander in zwei Durchläufen aufgedeckt, hierbei wurde jede Karte für zwei Sekunden präsentiert, der Patient wurde angewiesen, sich die Positionen einzuprägen. Das Intervall zwischen zwei Stimuli betrug ebenfalls zwei Sekunden. Das Kartenset wurde zweimalig in derselben Reihenfolge präsentiert. Die Abfrage erfolgte durch Aufdecken einer Karte, der Patient klickte die zweite mit der Maus an. Wurde die korrekte Position angegeben, wurde dies mit einem grünen Haken hervorgehoben; wurde jedoch eine falsche Karte bestimmt, erschien ein rotes Kreuz, die richtige Karte wurde als Feedback automatisch aufgedeckt. Zur Unterstützung des Enkodierungsprozesses erfolgten so viele Durchgänge wie nötig, als dass der Patient mindestens neun Paare (entsprechend 60%) korrekt angab. Im Abruf wurden die am Abend dargebotenen Karten einmalig abgefragt; verglichen wurden Anzahl richtiger Paare, dargestellt als prozentualer Anteil der Gesamtkartenpaare, sowie die Nähe falsch gewählter zur richtigen Karte. Es standen insgesamt drei formal identische Parallelversionen (Set 1-3) zur Verfügung.

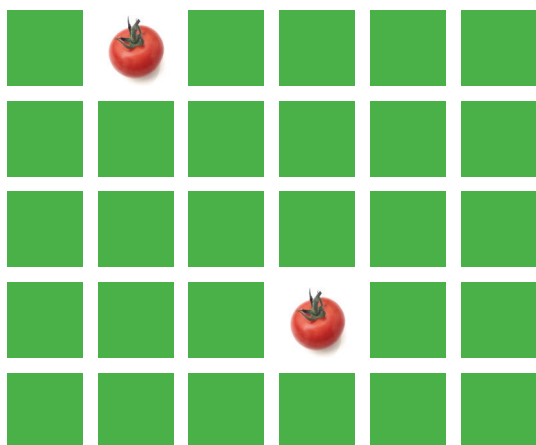


Abb. 5: Experimentalaufgabe „Memory“ mit 15 Kartenpaaren; der Patient klickte mit dem Mauscursor die Lokalisation an, auf der er sich das Korrelat der vom Programm aufgedeckten Karte gemerkt hatte. In der Encodierung am Abend wurden zumindest 60% richtig lokalisierte Kartenpaare als Baseline verlangt, bis zum Erlangen dieser Grenze wurde die Abfrage wiederholt. Im Abruf erfolgte nur ein Durchlauf.

3.3 Apparatur, Ableitungsmethodik und Signalverarbeitung

3.3.1 Polysomnographie

In der Polysomnographie (PSG) werden Hirnstrombild (Elektroenzephalographie, EEG), Herzrhythmus (Elektrokardiographie, EKG), Atemexkursion über Brustgurte, Muskelspannung (Elektromyographie, EMG), Beinbewegung (nur in der Adaptationsnacht, über EMG) und Augenbewegung (Elektrookulographie, EOG) standardmäßig erfasst. Die Signale von EKG, EEG, EOG und EMG wurden mit dem 16-Kanal SOMNOscreen™ der Firma SOMNOmedics (Randersacker) aufgezeichnet. Nach dem Standard von Rechtschaffen und Kales, 1968 wurde in stationärem Rahmen das EEG nach dem 10-20 System durchgeführt. Das 10-20 System dient der individuellen Vermessung und Anpassung der Elektrodenposition (s. Abb. 6). Die Datenspeicherung erfolgte auf einer Highspeed Kompakt-Flashkarte mit 2 GB Speicherkapazität für 100 Stunden PSG Aufzeichnung. Zur Datenreduktion wurde das EEG mit einer 256-Hz Abtastrate und einem Bandbreitenfilter (0,2-75 Hz) aufgenommen; hierbei wurden die Signale der Positionen Fz, C3, C4, Cz, Pz, P3, P4, Oz referenziert gegen die (kontralateralen) Ohrläppchen (A1 und A2) aufgezeichnet. Das EOG (Abtastrate 256 Hz, Bandbreitenfilter 0,2-75 Hz) wurde vom rechten inferioren, links vom superioren Canthus abgeleitet. Das EMG wurde mit einer Abtastrate von 256 Hz vom Kinn und den Unterschenkeln mit einem Bandbreitenfilter von 0,2-256 Hz abgeleitet.

In der Adaptationsnacht wurden zur Messung der nasalen Luftströmung ein Thermistor und ein piezoelektrisches Band zur Messung der thorakalen Atemexkursion eingesetzt. Als standardisierte Parameter wurden die Time in Bed (TiB, Zeit in Minuten zwischen dem Löschen des Lichtes und dem Aufstehen), die Gesamtschlafzeit (TST, Summe NREM und REM Schlaf in Minuten), die Einschlaf latenz (Zeit in Minuten zwischen Ausschalten des Lichtes bis zur ersten Epoche S2), die REM-Latenz (Zeit in Minuten zwischen Ausschalten des Lichtes bis

zur ersten REM Schlaf-Phase), die Schlafeffizienz (Verhältnis von TST und TIB) sowie die Anzahl der Wachphasen erfasst. Die Stadien 1-4 wurden in Anlehnung an die Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales, 1968, an C3-A2 und C4-A1 ausgewertet. Auch der Schlafstadienindex (Anzahl der Stadienwechsel pro Stunde Schlaf), die absolute Stadiendauer sowie relativer Anteil am Gesamtschlaf wurden erfasst.

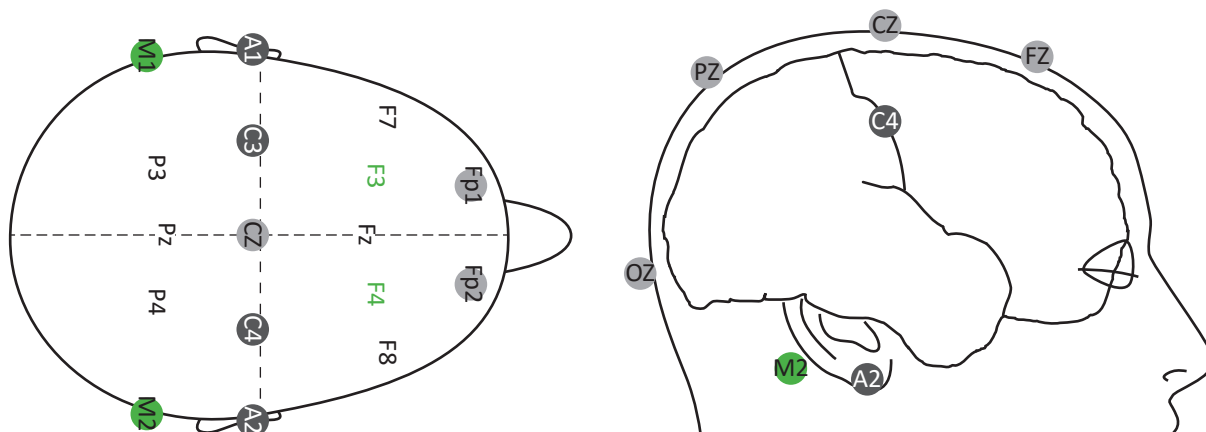


Abb. 6: Gewählte EEG-Ableitungen, modifiziert nach Berger 1924. Stimulations /Referenzelektroden F3/M1, F4/M2 grün.

3.3.2 Induktion langsamer Oszillationen durch tDCS

Die anodale Stimulation per tDCS erfolgte modifiziert nach dem Protokoll von Marshall et al., 2006 mithilfe von beidseitig frontolateral (links F3, rechts F4) und am Mastoid (links M1 und rechts M2) fixierten Elektroden (13 mm äußerer Durchmesser, 8 mm innerer Durchmesser, 0,503 cm² Kontaktfläche). Die Referenzelektroden wurden am Mastoid (M1/M2) befestigt, die Ableitung erfolgte von F3 gegen M1 und F4 gegen M2. Bei einer Frequenz von 0,75 Hz wurde an- und abschwelend zwischen den Stromstärken 0 bis 250 μ A (maximale Stromdichte pro Elektrode (250 μ A/0,503 cm²) stimuliert. Für eine bilaterale Stimulation wurden zwei synchronisierte batteriebetriebene Gleichstromstimulatoren (neuroConn, Ilmenau) verwendet. Die maximalen Widerstände wurden mithilfe des Stimulators überprüft und lagen < 5 Ω .

Ab 4 Minuten nach Beginn von S2 erfolgte die sinusförmige Stimulation für 5x5 Minuten über F3 und F4 im Bereich der PFC, unterbrochen durch jeweils einminütige Pausen (s. Abb. 7). Die Stimulation erfolgte mit einer Verzögerung von etwa 4 Minuten ab S2, sodass der Patient nicht kurz vor oder mit der Stimulation in S1 zurückfiel oder erwachte. Die Elektroden wurden sowohl in der Sham- (Situation mit applizierten Elektroden aber ohne Stimulation) als auch in der Stimulationssituation appliziert.

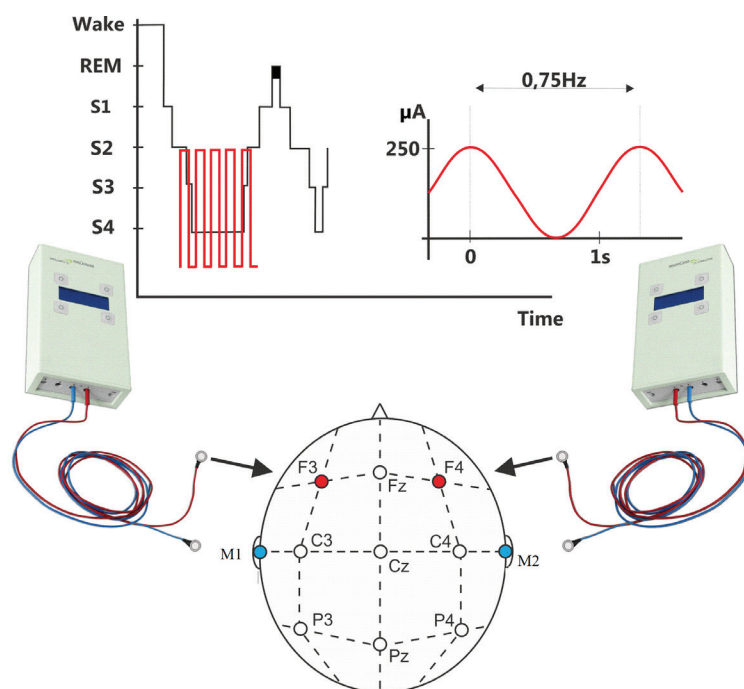


Abb. 7: Darstellung des tDCS-Protokolls; die Stimulation erfolgte ab 4 Minuten nach Beginn von S2 sinusförmig von 0 bis zu 250 μA für 5x5 Minuten mit jeweils einer Minute Pause. Die anodalen Elektroden wurden bilateral über F3 und F4 platziert (s. Pfeile), die kathodalen Referenzelektroden ipsilateral über M1 und M2. Aus Prehn-Kristensen et al., 2014

3.3.3 Kontrolle von Erwartungseffekten und Störvariablen

Versuchsleitereffekte

Ein Versuchsleiter (VL) pro Patient gewährleistete die konstante Durchführung, ein zweiter VL assistierte bei der Durchführung. Die Instruktionen waren vorformuliert, sie wurden jedem Patienten in invariabler Form vorgelesen, die Durchführung der Tests erfolgte in objektiviertem, konstant gehaltenem Stil.

Verblindung

Die Studie wurde doppelverblindet durchgeführt. VL1 führte abends und morgens die Tests mit dem Patienten durch, während VL2 bei der Verkabelung und den Vorbereitungen behilflich war. Nach der Biokalibrierung löste VL2 den VL1 für den Abend ab. So wurde gewährleistet, dass VL1 nicht auf den Mitarbeiter traf, welcher für die Stimulation zuständig war. Beim Abruf war VL2 nicht anwesend, um die bewusste oder unbewusste Beeinflussung der Leistung der Patienten zu verhindern.

Affektive Faktoren, KZG

Da die emotionale Befindlichkeit Gedächtnisleistungen beeinflussen kann, wurde die aktuelle Stimmung der Patienten mittels „SAM“ zu allen Messzeitpunkten erfasst. Zudem wurde mithilfe des Zahlen nachsprechens die aktuelle Kapazität des KZG ebenfalls zu allen Messzeitpunkten erfasst.

3.4 Ablauf und Durchführung der Untersuchung

Insgesamt durchliefen die Patienten vier Termine. Anhand der Telefoncheckliste wurde zunächst die vorläufige Eignung geprüft. Daraufhin wurde den Eltern ein Informationsbogen über die Studie zugeschickt und ein Termin für die Diagnostiksitzung vereinbart, in der die erweiterten Ausschlusskriterien mittels Testung exploriert wurden. Es folgte die Erklärung über die Abläufe der Studie, die Aufklärung und die schriftliche Einwilligung. Bei den Patienten, die noch keine Erfahrung mit einem Schlaflabor und der Diagnostik hatten, wurde eine Adaptationsnacht durchgeführt, in der die ungewohnte Umgebung und die Eingewöhnung der Teilnehmer im Vordergrund standen, um einem „First night effect“ mit erhöhter Zahl an Wachphasen (Agnew, Webb & Williams, 1966) entgegen zu wirken. Neben EEG, EKG, EOG und Kinn-EMG wurden in der Adaptationsnacht auch ein Thermistor und ein piezoelektrisches Band zum Ausschluss eines Schlafapnoesyndroms sowie ein Brust- und Bein-EMG zum Ausschluss eines RLS eingesetzt. Die Durchführung dieser Eingewöhnungsnacht entspricht im Prinzip der Durchführung der Untersuchungs Nächte, lediglich mit den Ausnahmen, dass in der Eingewöhnungsnacht schlafbezogene Atem- und Bewegungstörungen erfasst, jedoch keine Elektroden zur Stimulation angebracht wurden. Nach dem Lernen durften sich die Patienten keinen relevanten äußeren Einflüssen wie Lesen, Fernsehen und ähnlichem aussetzen, um eine Interferenz mit dem Gelernten zu verhindern. Vor Durchführung des Lernens wurde die Aufmerksamkeit der Patienten überprüft (s. 3.2.2.1). Während VL1 die Instruktionen vorgab, notierte VL2 die Ergebnisse, stellte den PC ein und begutachtete den Ablauf und die Instruktionen. Die Paradigmen wurden wie folgt durchgeführt:

Paradigma „Lernen“ abends:

1. Aufmerksamkeitstests I
2. Lernen deklarative Gedächtnisaufgabe „Memory“
3. Lernen motorische Gedächtnisaufgabe
4. Überprüfung akustisches KZG, Aufmerksamkeitstests II

Paradigma „Abruf“ morgens:

1. Aufmerksamkeitstests I
2. Abruf deklarative Gedächtnisaufgabe „Memory“
3. Abruf motorische Gedächtnisaufgabe
4. Überprüfung akustisches KZG, Aufmerksamkeitstests II

Eine Interferenz der Aufmerksamkeitstests I und II (KiTAP Untertests) mit der deklarativen Gedächtnisaufgabe „Memory“ wurde nicht erwartet, da bei den hier verwendeten Aufmerksamkeitstests keine interferierenden deklarativen Gedächtnisinformationen geprüft werden. Auch eine Störung der deklarativen Gedächtnisleistungen durch die nachfolgenden Aufgaben

(motorische und akustische Gedächtnisaufgabe sowie erneut ein Aufmerksamkeitstest) wurden nicht befürchtet, da auch diese nicht mit der Leistung in der visuspatialen Gedächtnisaufgabe konkurrieren. Die Durchführung der „Memory“-Aufgabe beim Lernen dauerte 20 Minuten, die Testungen insgesamt jeweils 45- 60 Minuten. Im Abruf dauert die „Memory“-Aufgabe 5 Minuten, die gesamte Testung jeweils 15 Minuten.

Der nachfolgend dargestellte Versuchsablauf soll den Ablauf der einzelnen experimentellen Bedingungen verdeutlichen:

Adaptationsnacht	<p>19:00 Uhr Eintreffen der Teilnehmer, Führung durch relevante Räume, Einrichten im Schlafzimmer, Schlafanzug anziehen, Zähneputzen, Toilettengang.</p> <p>19:30 Uhr Anlegen des PSG, Ausfüllen des Nächtebuches.</p> <p>21:00 Uhr Patient ging zu Bett, Biokalibrierung.</p> <p>22:00 Uhr Licht aus. Im Schlaf werden Atemexkursion, nasaler Luftfluss, Brust- und Beinbewegungen und PSG zur Bestimmung möglicher Schlafstörungen erfasst.</p> <p>07:00 Uhr Licht an und Wecken, Entfernen der Elektroden, Morgentoilette, Frühstück, Ausfüllen des Nächtebuches.</p> <p>08:00 Uhr Ende.</p>
Untersuchungsnächte 1 und 2	<p>18:30 Uhr Eintreffen der Teilnehmer, Einrichten im Schlafzimmer Abendessen, Schlafanzug anziehen, Zähneputzen, Toilettengang.</p> <p>19:00 Uhr Anlegen der Elektroden und des PSG.</p> <p>19:30 Uhr Ausfüllen des Nächtebuches.</p> <p>20:00 Uhr Durchführen des Paradigmas “Lernen”</p> <p>21:00 Uhr Patient ging zu Bett, Biokalibrierung</p> <p>21:10 Uhr: Licht aus; Bestimmung von S2; Start der Shambehandlung/ Stimulation ab 4 Minuten nach Beginn von S2 für 5 x 5 Minuten mit jeweils 1 Minute Pause zwischen den Intervallen; danach ungestörter Nachschlaf.</p> <p>07:00 Uhr Licht an und Wecken, Entfernen der Elektroden, Morgentoilette, Frühstück, Ausfüllen des Nächtebuches.</p> <p>08:00 Uhr Durchführung des Paradigmas “Abruf”.</p> <p>08:15 Uhr Ende.</p>

In der Adaptationsnacht war es den Patienten erlaubt, nach dem Anbringen der Elektroden zu lesen oder fernzusehen. Nach der Adaptationsnacht erfolgten in den Untersuchungsnächten 1

und 2 die Stimations- bzw. Shambedingung. 50% der Patienten begann mit Set 1, die andere Hälfte mit Set 2, ebenso waren Sham- und die Stimationsbedingung ausbalanciert, indem 50 % der Patienten in der 1. Untersuchungsnacht, 50% in der 2. Untersuchungsnacht stimuliert wurden. Der Termin für die 1. Untersuchungsnacht erfolgte frühestens 3 Tage nach der Eingewöhnung, der Termin für die 2. Untersuchungsnacht mindestens 7 Tage nach der 1. Untersuchungsnacht. Zwischen Lernen und Abruf lagen 10 Stunden. Abbildung 8 zeigt schematisch den Ablauf der Stimations- und Shambedingung.



Abb. 8: Darstellung des Versuchsdesigns; der zeitliche Ablauf der Stimationsbedingung (oben) war identisch mit dem Ablauf der Shambedingung (unten). In beiden Bedingungen wurde abends gelernt, es wurden die Elektroden für die Stimulation angebracht, in der Nacht wurde entweder stimuliert oder nicht. Am nächsten Morgen (10 Stunden nach dem Lernen) fand der Abruf statt.

3.5 Design

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein doppelblind-placebo-kontrolliertes, vollfaktorielles, varianzanalytische Innersubjektdesign. Die unabhängigen Variablen beschreiben die zweistufigen Faktoren:

3.5.1 Unabhängige Variablen

- a) Stimulation (Stimulation vs. Sham)
- b) Session (Lernen vs. Abruf).

3.5.2 Abhängige Variable

Abhängige Variable dieser Studie ist die Gedächtnisleistung, dargestellt als prozentualer Anteil der korrekt erinnerten Kartenpaarlokalisationen gemessen an der Gesamtkartenpaarzahl.

Die „Konsolidierungsleistung“ wird bestimmt als die Differenz zwischen der Gedächtnisleistung beim Lernen und beim Abruf. Die Gedächtnisleistung beim Lernen wurde also als Baseline eingeführt, um von dort aus Veränderungswerte bestimmen zu können.

3.5.3 Statistische Hypothesen

Es wird erwartet, dass die Konsolidierungsleistung in der Stimulationsbedingung höher ist als in der Shambedingung. Die zugehörige statistische Hypothese lautet:

H0: $\mu(\text{Kons.Stim}) \leq \mu(\text{Kons.Sham})$

H1: $\mu(\text{Kons.Stim}) > \mu(\text{Kons.Sham})$

3.5.4 Beschreibung der verwendeten Statistik

Die Überprüfung der Hypothese erfolgt mittels einer 2-faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit den Innersubjektfaktoren Stimulation (Stim vs. Sham) und Session (Lernen vs. Abruf). Es wird eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren erwartet. Eine Auflösung der Interaktion zur Überprüfung der Hypothese erfolgt über t-Tests für abhängige Stichproben. Das Signifikanzniveau wird dabei auf $\alpha = 0.05$ festgesetzt.

Um zu überprüfen, welchen Einfluss die Tageszeit oder die Stimulationsbedingung auf die Müdigkeit, die aktuelle emotionale Befindlichkeit sowie die aktuelle Leistungsfähigkeit des KZG besitzen, werden für die Skalen „Müdigkeit“, „Valenz“, „Arousal“, „Dominanz“, sowie „Zahlen nachsprechen“ jeweils 2x2 ANOVAs mit den Faktoren Stimulation und Session berechnet. Im Falle signifikanter Interaktionen sollen diese mithilfe von t-Tests für abhängige Stichproben aufgelöst werden.

Zur Bestimmung, ob durch die Stimulation eine Veränderung der Makroschlafarchitektur bewirkt wurde, werden die Schlafparameter „TiB“, „TST“, „Schlafeffizienz“, Dauer der Schlafstadien S1-S4 in Minuten, sowie die Dauer des gesamten NREM Schlafs und des gesamten REM Schlafs in Minuten zwischen der Stimulationsnacht und der Shamnacht mit Hilfe t-Tests für abhängige Stichproben auf Unterschied getestet.

Durch die Stimulation kam es zu Sättigungen im EEG-Signal, wodurch die EEG-Auswertung zu diesen Zeitpunkten artefaktbehaftet und damit nicht verwertbar waren. Das bedeutet, dass die entsprechenden Epochen (5x5 Minuten) aus der Stimulationsnacht von der Auswertung der Schlafstadien ausgeschlossen werden mussten. Um jedoch die Auswertung der Schlafstadien zwischen der Stimulations- und Shamnacht vergleichbar zu halten, wurden – wie auch in der Stimulationsnacht – 5x5 Minuten EEG-Signal aus der Shamnacht herausgeschnitten. Dabei beginnt das erste 5-Minuten Intervall dann, wenn der Patient zum ersten Mal für 4 Minuten durchgehend im S2 war; das zweite Intervall beginnt entsprechend des Stimulationsprotokolls nach einer 1-Minuten Pause usw.

Zur deskriptiven Statistik wurden als Kennwerte Mittelwert (M) und Standardfehler (SEM) herangezogen. Die Datenauswertung erfolgte mittels IBM SPSS for Windows, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und Excel 2013 Windows (Washington, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Gedächtnisleistungen

Die varianzanalytische Auswertung der Gedächtnisleistungen ergab einen Haupteffekt für den Faktor Session [$F(1,11) = 6.2, p = .03$]. Dieser zeigte auf, dass die Gedächtnisleistungen in der Lernbedingung grundsätzlich höher lagen als in der Abrufbedingung. Der Haupteffekt Stimulation wurde nicht signifikant ($F(1,11) = 1.0, p = 0.328$); jedoch erreichte, wie angenommen, die Interaktion zwischen Stimulation und Session Signifikanz [$F(1,11) = 10.9, p = .007$].

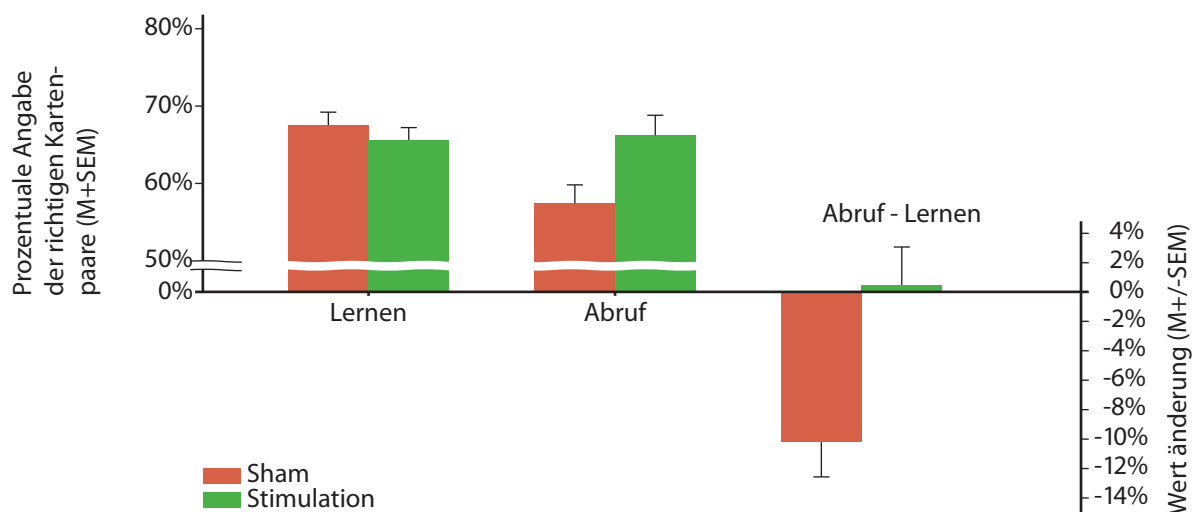


Abb. 9: Auswertung der Verhaltensdaten; Gedächtnisleistungen in der Sham- (orange) und Stimulationsbedingung (grün) mit Lernen und Abruf. Bei vergleichbarer Lernleistung zeigten die Patienten eine schlechtere Abruffleistung nur in der Sham-, nicht jedoch in der Stimulationsbedingung; die Konsolidierungsleistungen (rechte Seite) unterschieden sich zwischen der Sham- und Stimulationsbedingung ($p = .007$).

Die Auflösung dieser Interaktion zeigte auf, dass sich die Gedächtnisleistungen in der Lernbedingung nicht zwischen der Stimulations- und Shambedingung unterschieden [Sham: $M = 67.4\%$, $SEM = 1.67\%$; Stimulation: $M = 65.6\%$, $SEM = 1.54\%$; Sham vs. Stim: $t(11) = 0.69, p = .502$]. Hingegen unterschieden sich die Abruffleistungen zwischen der Sham- und Stimulationsbedingung tendenziell signifikant [Sham: $M = 57.3\%$, $SEM = 2.88\%$; Stimulation: $M = 66.1\%$, $SEM = 2.88\%$; Sham vs. Stim: $t(11) = 1.96, p = .076$]. Weiter zeigte sich, dass die Gedächtnisleistungen in der Shambedingung über das Retentionsintervall schlechter wurden [Lernen: $M = 67.4\%$, $SEM = 1.67\%$; Abruf: $M = 57.3\%$, $SEM = 2.88$; Lernen vs. Abruf: $t(11) = 4.3, p = .001$]. In der Stimulationsbedingung verblieben die Gedächtnisleistungen jedoch auf dem Lernniveau [Lernen: $M = 65.6\%$, $SEM = 1.54\%$; Abruf: $M = 66.1\%$, $SEM = 2.88$; Lernen vs. Abruf: $t(11) = 0.2, p = .829$]. Wie erwartet, unterscheiden sich die Konsolidierungsleistungen zwischen der Sham- und der Stimulationsbedingung signifikant voneinander ($p = .007$; s. Tab. 2 und Abb. 10). Somit kann die Hypothese als bestätigt angesehen werden.

Tab. 2: Ergebnisse der Gedächtnisaufgabe; die Enkodierungsleistungen unterschieden sich nicht zwischen der Sham,- und Stimulationsbedingung. Der Vergleich der Abrufleistungen von Stimulation und Sham weist auf eine marginal signifikante Differenz hin. Die Gegenüberstellung der Differenzen von Abruf – Lernen der jeweiligen Bedingung offenbarte signifikant weniger vergessene Kartenlokalisationen nach der tDCS; M, Mittelwert; SEM, Standardfehler; Stim, Stimulation.

	Sham M (SEM)	Stim M (SEM)	Stim vs. Sham p
Lernen (Baselines)	67.4 (1.67)	65.6 (1.54)	.502
Abruf	57.3 (2.88)	66.1 (2.88)	.076
Abruf - Lernen	-10.2 (2.41)	0.5 (2.66)	.007

4.2 Ergebnisse der Polysomnographie

Die Auswertung der Parameter TiB, TST und SE zeigten keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen der Stimulations- und Shamnacht. Auch die Dauer der Schlafstadien 1-4 sowie des REM und NREM Schlafs wurde nicht durch die tDCS-Intervention beeinflusst (s. Tab. 3). Für diesen Vergleich der Schlafstadiendauer wurden die artefaktkorrigierten Werte aus der Stimulationsnacht mit vergleichbar gekürzten Werten aus der Shamnacht verwendet.

4.3 Überprüfung der Kontrollvariablen

Die varianzanalytische Auswertung der Kontrollvariablen zur emotionalen Befindlichkeit (Skalen des SAM: „Valenz“, „Arousal“, „Dominanz“; s. Tab 4) wiesen keine signifikanten Haupteffekte ($p > .07$) und insbesondere keine signifikanten Interaktionen ($p < .5$) für die Faktoren Stimulation und Session auf. Ebenso zeigten die Patienten zu allen Messzeitpunkten vergleichbare KZG-Leistungsfähigkeiten (Haupteffekte und Interaktionen „Zahlen nachsprechen“: $p > .227$) Die Auswertung der Müdigkeitseinschätzung ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Session [$F(1,13) = 9.5$, $p = .009$], der aufzeigte, dass die Patienten in der Lernbedingung müder waren als in der Abrufbedingung. Jedoch erwies sich die Interaktion Stimulation * Session als nicht signifikant [$F(1,13) = 0.1$, $p = .817$].

Tab. 3: Ergebnisse der PSG-Parameter der Stimulations- und Shamnacht; um die Daten vergleichen zu können, wurden die Werte der Shamnacht zeitlich korrigiert (kursive Werte). Da es durch die Intervention in der Stimulationsnacht zu Sättigungsartefakten von 5x5 Minuten ab S2 mit jeweils 1 Minute Pause kam, wurde der entsprechende Zeitraum aus der Shamnacht ausgeschnitten. Für die korrigierten Werte wurden t-Tests zur Beurteilung der empirisch ermittelten Mittelwerte durchgeführt; M, Mittelwert; SEM, Standardfehler.

	Sham M (SEM)	Stim M (SEM)	Sham vs. Stim p
Time in Bed	549.5 (4.3)	555.6 (4.3)	.36
Total sleep time (min.)	491 (9.0)	497 (19.5)	.764
Schlafeffizienz (%)	89.4 (1.7)	89.4 (3.4)	.996
S1 (min.)	<i>31.1 (3.2)</i> 32.9 (3.6)	30.6 (2.5)	.841
S2 (min.)	<i>213 (11.7)</i> 221 (12.3)	226 (15.7)	.236
S3 (min.)	<i>52.8 (4.1)</i> 57.2 (4.0)	52.1 (4.9)	.849
S4 (min.)	<i>67.2 (7.9)</i> 77.9 (9.1)	64.9 (6.9)	.580
NREM Schlaf (S2-4, min.)	<i>344 (14.5)</i> 356 (7.8)	333 (7.8)	.626
REM Schlaf (min.)	<i>102 (5.9)</i> 102 (5.9)	103 (8.7)	.971

Tab. 4: Ergebnisse der Kontrollvariablen; SAM, Müdigkeitseinschätzung sowie der Leistungen des KZG morgens und abends unter Shambedingung und Stimulationsbedingung; M, Mittelwert; SEM, Standardfehler.

	Sham		Stimulation	
	Abruf M (SEM)	Lernen M (SEM)	Lernen M (SEM)	Abruf M (SEM)
Valenz (-4-+4)	1.83 (0.46)	1.92 (0.4)	2.08 (1.17)	1.83 (0.39)
Arousal (0-8)	3.92 (0.5)	3.08 (0.5)	3.5 (0.23)	2.75 (0.52)
Dominanz (-4-+4)	2.7 (0.4)	2.8 (0.4)	2.3(0.41)	2.7 (0.38)
Müde/Wach (0-100)	38.92 (4.0)	65.58 (7.42)	40.08 (5.26)	65.58 (7.42)
Zahlen nachsprechen	10.2 (0.4)	10.8 (0.6)	10.1.(0.5)	9.6 (0.7)

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von slow oscillations (SO, <1 Hz) im slow wave sleep (SWS) auf die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) überprüft. Hierzu wurde im frühen SWS mittels langsamwelliger transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) oszillatorische EEG-Aktivität im Bereich 0.75 Hz induziert. Es wurde erwartet, dass es bei Kindern mit einer ADHS durch die Stimulation im Vergleich zu einer Kontrollbedingung zu einer Steigerung der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung kommt.

Das hier verwendete Stimulationsprotokoll glich dabei einem bereits früher erfolgreich eingesetzten Stimulationsprotokoll nach Marshall et al, 2006. Wie erwartet zeigten Kinder mit einer ADHS nach einer Stimulationsnacht eine deutlich bessere Konsolidierungsleistung als nach einer Nacht ohne Stimulation (Shamnacht) zum Vergleich. In der vorliegenden Studie zeigte sich bei vergleichbaren Encodierungsleistungen zwar nur eine tendenziell verbesserte Abrufleistung nach der tDCS-Intervention im Vergleich zur Shambedingung. Maßgebend war jedoch die signifikante Interaktion von Stimulation (Stim vs. Sham) und Session (Lernen vs. Abruf). Die Entschlüsselung dieser Interaktion zeigte, wie erwartet, dass die Konsolidierungsleistung nach der Intervention der Leistung nach der Shambedingung überlegen war. Eine Überprüfung der Schlafarchitektur zeigte zwischen Stimulations- und Shambedingung keinerlei signifikanten Unterschiede; durch die tDCS wurde also nicht in die Makroschlafarchitektur eingegriffen. Diese Ergebnisse, wie auch die Vorbefunde zur schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung bei Kindern mit einer ADHS (Pregn-Kristensen et al., 2011a, 2011b, 2013), deuten auf Veränderungen der Mikroschlafarchitektur bei der ADHS hin, welche sich jedoch eher in einer reduzierten Funktionalität als in einer morphologischen Änderung widerspiegeln (z.B. Příhodová, Paclt, Kemlink & Nevšimalová, 2012). Eine Weiterführung der vorliegenden Studie schloss gesunde Kontrollen mit ein: hier zeigte sich, dass mit Hilfe der tDCS die Konsolidierungsleistungen der Patienten auf das Niveau gesunder Kinder angehoben werden konnte (Pregn-Kristensen, et al., 2014). Möglicherweise hat eine Abweichung der Mikroschlafarchitektur jedoch nicht nur einen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung sondern zudem auch auf regenerative Funktionen des Schlafs: So konnten Munz et al., 2015 nach tDCS an Hand desselben Patientenkollektivs beschreiben, dass die tDCS zu einer Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen führt. Mit dem Ergebnis, dass die Verstärkung von SO-Aktivität im SWS zu einer Verbesserung der Abrufleistungen geführt hat, steht diese Arbeit in einer Linie mit einer Vielzahl von Studien, die einen positiven Einfluss des SWS/der SO auf die deklarative, hippocampusabhängige Gedächtniskonsolidierung nachgewiesen haben (Born, Wilhelm, 2012; Rasch & Born, 2013; Wilhelm et al, 2012). Bereits Jenkins und Dallenbach, 1924 erkannten die Relevanz des Schlafs für die Gedächtniskonsolidierung, indem sie Erwachsene Wortlisten lernen ließen und diese nach Schlaf und nach Wachphasen abfragten. Nach Schlaf zeigten die Probanden eine signifikant bessere

Behaltensleistung als nach einer Wachphase. Der SWS ist gekennzeichnet durch einen hohen Anteil an langsamwelliger synchronisierter EEG-Aktivität; charakteristisch im SWS sind die SO, welche über präfrontalen Regionen generiert werden und von dort aus nach posterior wandern (Massimi et al., 2004). Insbesondere die SO scheinen den Dialog zwischen dem Kurzzeitgedächtnis (KZG) im Hippocampus und dem Langzeitgedächtnis (LZG) im Neocortex (NCX) zu organisieren (Rasch et al., 2007). Während im downstate der SO keine oder nur wenige hippocampale sharp-wave-ripples (SWR) und Schlafspindeln auftreten, so treten diese EEG-Ereignisse gebündelt während eines SO-upstate auf. Hippocampale SWR sowie Schlafspindeln stellen dabei das neuronale Korrelat der Überführung von Gedächtnisinformatoren aus dem KZG in das LZG dar und repräsentieren somit den Prozess der Konsolidierung (Rasch & Born, 2013). Elektrophysiologische Studien zeigen, dass bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen deutlich verstärkte langsamwellige EEG-Aktivität (0.5-4 Hz; SWA) auftritt (Kurth et al., 2010). Tatsächlich nimmt die Aktivität der SWA im Laufe der Hirnreifung ab, wodurch die SWA als Marker des zerebralen Reifungsstadiums herangezogen werden kann (Buchmann et al., 2011). Auch bei Kindern bestätigt es sich, dass der Schlaf die Gedächtniskonsolidierung unterstützt (z.B. Backhaus et al., 2008); offenbar zeigen Kinder im Vergleich zu Erwachsenen sogar Vorteile bei der schlafassoziierten Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte (Wilhelm et al., 2012).

Kinder mit einer ADHS weisen nicht nur am Tage eine reduzierte Aktivität frontaler Hirnregionen auf (Zald & Pardo, 2000): auch im SWS setzt sich ein abweichendes Muster der SWA bei dieser Patientengruppe durch: Ringli et al., 2013 beobachteten im hochauflösendem EEG, dass die SWA bei Kindern mit einer ADHS über zentralen Arealen erhöht, über frontalen Positionen jedoch erniedrigt war. Diese Ergebnisse gehen konform mit strukturellen Befunden, bei welchen bei Kindern mit einer ADHS eine Reifungsverzögerung frontaler Hirnregionen nachgewiesen wurde (Shaw et al., 2007). Gleichzeitig zeigte sich eine verstärkte Reifung motorischer Hirnareale, welche vermutlich wiederum die erhöhte SWA im Schlaf erklären kann.

Während der Einfluss eines gestörten Schlafs auf die kognitive Leistungsfähigkeit am Tage bei Kindern mit einer ADHS schon länger diskutiert wird (Gruber & Sadeh, 2004; Gruber et al., 2007), so ist der Einfluss des Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung bei Kindern mit einer ADHS kaum untersucht. Prehn-Kristensen et al., 2011b beschrieben, dass Kinder mit einer ADHS Defizite in der schlafassoziierten Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte aufweisen, wobei die Defizite am deutlichsten bei emotional gefärbten Gedächtnisinhalten aufzutreten scheinen (Prehn-Kristensen et al., 2013). Hingegen profitieren Kinder mit einer ADHS stärker vom Schlaf bei der Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisleistungen (Prehn-Kristensen et al., 2011a). Die Arbeitsgruppe um Wilhelm et al., 2012 erklärte sowohl die Nachteile bei der Konsolidierung deklarativer Inhalte als auch die Vorteile bei der Konsolidierung prozeduraler Inhalte mit reduzierter Funktionalität frontaler oszillatorischer Aktivität im SWS. Die Daten der vorliegenden Arbeit weisen nun darauf hin, dass durch eine externe

Verstärkung der SO mittels tDCS einer Normalisierung der Funktionalität der SO erreicht werden kann.

Ob nun tatsächlich über eine Erhöhung endogener Oszillationen im Schlaf ursächlich der Dialog zwischen Hippocampus und dem NCX unterstützt wurde, müssen zukünftige bildgebende Studien zeigen. In Anlehnung an die Befunde von Shaw et al., 2007, Kurt et al., 2010, Prehn-Kristensen et al., 2011b und Ringli et al., 2013 muss diskutiert werden, inwieweit überhaupt die Hypofrontalität bei der ADHS kausal auch an der gestörten deklarativen Gedächtniskonsolidierung, z.B. durch maturationsbedingt dysfunktionelle SO, beteiligt ist.

Um einen möglichen pharmakologischen Einfluss zu reduzieren, wurde die medikamentöse Therapie der Patienten 48 h, entsprechend 12 Halbwertszeiten, vor Testung ausgesetzt, sodass zu diesem Zeitpunkt auch bei retardierten Medikamenten die Rezeptoren nicht mehr in adäquat wirksamer Menge besetzt gewesen sind. Die subjektiv wahrgenommene aktuelle Müdigkeit, die aktuelle Kapazität des KZG, sowie die Stimmungslage waren nicht durch die Intervention beeinflusst. Auch konnten störende Einfluss wie z.B. ungewöhnliche Tagesaktivitäten, Einnahme von sonstigen Medikamente oder Koffein ausgeschlossen werden.

Limitationen der Studie sind bezüglich der Stichprobengröße, der Verblindung, sowie der Anwendbarkeit der tDCS im Alltag zu erwähnen. Die Stichprobengröße und die ausschließliche Rekrutierung männlicher Patienten sind durch den orientierenden Charakter der Studie bedingt. Eine Studie größeren Umfangs und unter Einschluss weiblicher Patienten wäre wünschenswert. Eine Verblindung war zwar bezüglich der Untersucher gegeben, unter Berücksichtigung der bei der tDCS möglichen Nebenwirkungen, wie z.B. Sensationen an der Kontaktstelle der Elektroden, hätten diese explizit erfragt werden müssen.

Die praktische Anwendbarkeit der tDCS in der häuslichen Umgebung ist für die beschriebene Altersgruppe zurzeit noch als gering einzuschätzen. Es ist zudem nicht ausgeschlossen, dass die Effekte der tDCS bezüglich der Verstärkung der endogenen SO nicht langfristig anhalten.

Überdies kann hinterfragt werden, ob eine beidseitige Stimulation notwendig ist, oder ob eine präferenzielle Stimulation der dominanten oder nichtdominanten Hemisphäre ähnliche Effekte zeigt. Auch die Frage, ob bei Kindern möglicherweise nicht nur eine anodale sondern auch eine kathodale Stimulation erfolgreich ist, bleibt ungeklärt (s. Breitling et al., 2016). Da bisher nur kurz- und mittelfristige Daten vorliegen muss ein Augenmerk auf mögliche langfristige Nebenwirkungen der tDCS gerichtet bleiben. Vorliegende Daten weisen auf geringe unerwartete Wirkungen hin. Die tDCS ist nicht das einzige Verfahren, mit welcher die schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung manipuliert werden kann. So können SO auch durch Schlüsselreize in Form von "targeted memory reactivation" getriggert werden (Oudiette, Antony, Creery & Paller, 2013). Dieses Prinzip wurde bereits von Rasch et al., 2007 erfolgreich angewendet, indem ein olfaktorischer Stimulus als Kontextreiz sowohl während der Encodierung als auch während der Konsolidierung eingesetzt wurde: Während des auf eine 2-D Objektlokalisations-

aufgabe folgenden Schlafs wurde mithilfe Präsentation eines olfaktorischen Stimulus im SWS und erneuter Exposition dessen während des Abrufes eine signifikante Leistungsverbesserung erzielt. Ferner berichteten Schreiner und Rasch, 2014, dass dann im Abruf mehr Vokabeln erinnert wurden, wenn sie im folgenden SWS akustisch präsentiert wurden. Die Spezifität der Intervention für die Konsolidierungsleistung ist demzufolge weiterhin zu untersuchen. Ein weiterer methodischer, jedoch ebenfalls aufwendiger Ansatz wurde von Kuki, Ohshiro, Ito, Ji, et al., 2012 beschrieben, die im Tierversuch optogenetische Interventionen einsetzten. Hierzu wurden simultan zu endogenen SO Lichtreize geboten. Infolge regelmäßiger Anwendung adaptierten die Lichtrezeptoren, sodass SO durch Auslösung von Lichtreizen getriggert werden konnten. Durch exogene akustische Stimulation in der den SO entsprechenden Frequenz konnten ebenfalls langsame Oszillationen evoziert werden (Ngo, Claussen & Mölle, 2013a); Ngo, Martinetz, Born und Mölle, 2013b boten gesunden Erwachsenen im Schlaf nach Lernen von Wortpaaren parallel zu endogenen SO akustische Reize an, die am Morgen abgefragte Leistung war signifikant besser als nach der Shambedingung. Im hochauflösenden EEG zeigte sich dabei eine erhöhte Frequenz frontaler SO. Insgesamt bleibt somit offen, ob nicht auch andere Verfahren bei der ADHS zu einer Unterstützung der schlafgebundenen kognitiven Leistungen eingesetzt werden können.

In Anlehnung an die Möglichkeit des “Neuroenhancement”, der Verbesserung kognitiver Leistung auch beim Gesunden eröffnen sich ethische Fragen: wo hört eine Therapie auf und wo beginnt das Neuroenhancement? Sollte es für alle zugänglich sein, oder doch nur für Erkrankte? Inwieweit ist die Selbstoptimierung zu unterstützen, besteht eine Schutzbedürftigkeit natürlich angelegter Fähigkeiten? Darf man den Einsatz von Enhancern reglementieren? Wer bestimmt darüber, ob der Gesunde eine Grenze überschreitet? Im Feld der Möglichkeiten, den Schlaf als Zustand der Bewusstlosigkeit zu manipulieren, muss auch berücksichtigt werden, dass der Mechanismus der Verstärkung der Gedächtniskonsolidierung und das komplexe Zusammenspiel der beteiligten unterschiedlicher Neurotransmitter in schlafabhängig unterschiedlichen Konzentrationen, den Oszillationen und individuellen Faktoren noch nicht vollständig verstanden ist. Die Auswirkungen auf die Homöostase durch Manipulation einzelner schlafregulierender Faktoren ist bislang nicht hinreichend erforscht, sodass diesbezüglich weiter exploriert werden muss, welche Effekte die Intervention auf die Homöostase des Gedächtnisses hat. So kann nach dem aktuellen Kenntnisstand zum Beispiel nicht ausgeschlossen werden, dass durch Verstärkung bestimmter Erinnerungen andere weniger gefestigt oder sogar destabilisiert werden (Bendor & Wilson, 2012).

Insgesamt ergeben sich aus der vorliegenden Arbeit für die Therapie von Kindern mit einer ADHS relevante theoretische Ansätze zur Möglichkeit, Morbidität und Mortalität zu senken, und früh in die Entwicklung der Störung und ihre Folgen einzugreifen und eine der Leistungsfähigkeit adäquate Entwicklung zu ermöglichen.

6. Zusammenfassung

Hintergrund

Schlaf fördert die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisleistung. Im slow wave sleep auftretende slow oscillations orchestrieren die Überführung von zuvor Gelerntem aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis. Bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung wird vermutet, dass die slow oscillations dysfunktional sind: sie zeigen schlechtere deklarative Gedächtnisleistung nach Schlaf als gesunde Kontrollen, bei gleicher Aktivität der slow oscillations und gleicher Dauer des slow wave sleep.

Die vorliegende Studie untersucht, ob durch exogene Stimulation endogener slow oscillations mittels transkranieller Gleichstromstimulation eine Verbesserung der schlafabhängigen deklarativen Gedächtniskonsolidierung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung möglich ist.

Methoden

In dieser Studie wurde die schlafassoziierten Konsolidierungsleistung von 12 männlichen Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung mit Hilfe einer visuo-spatialen Gedächtnisaufgabe untersucht. Diese 2D-Objektlokalisationsaufgabe bestand aus 15 Kartenpaaren, welche abends encodiert wurden (Lernkriterium 60%), der Abruf fand am nächsten Morgen statt. Erfasst wurde die Differenz zwischen der Lern- und Abrufleistung (Konsolidierung). In der Stimulationsbedingung wurde abends nach dem Lernen mittels transkranieller Gleichstromstimulation sinusförmig für 5x5 Minuten, unterbrochen durch jeweils einminütige Pausen, im Bereich des präfrontalen Cortex stimuliert. In einer Shambedingung wurden die Elektroden angebracht, es erfolgte jedoch keine Stimulation.

Ergebnisse und Fazit

Wie vermutet zeigte sich nach der transkraniellen Gleichstromstimulation gegenüber der Shambedingung eine signifikante Reduktion über Nacht vergessener Gedächtnisinhalte. Die Ergebnisse bestätigten, dass bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung durch transkranielle Gleichstromstimulation die schlafgebundene deklarative Gedächtnisleistung verbessert werden kann und ordnen sich in eine Reihe von Befunden ein, die darauf hindeuten, dass dieser Erfolg an den slow wave sleep gebunden ist.

7. Literatur

- Achenbach TM (1991): Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington, Vermont: Department of Psychiatry, University of Vermont.
- Agnew HW, Webb WB & Williams RL (1966): The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*, 2, 263-66.
- American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA. American Psychiatric Publishing.
- Andrade KC, Spormaker VI, Dresler M, Wehrle R, Holsboer F, Sämann PG & Czeisler M (2012): Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep. *J. Neurosci.*, 28, 10331–39.
- Antonenko D, Diekelmann S, Olsen C, Born J & Mölle M (2013): Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *Eur. J. Neurosci.*, 37, 1142-51.
- Atkinson RC & Shiffrin RM (1968): Human memory: A proposed system and its control processes. In Spence KW, Spence JT (Eds.). *The psychology of learning and motivation*, 2, New York, Academic Press.
- Backhaus J, Born J, Hoeckesfeld R, Fokuhl S, Hohagen F & Junghanns K (2006): Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learn. Mem.*, 14, 336-341.
- Becker SP, Langberg JM & Evans SW (2014): Sleep problems predict comorbid externalizing behaviors and depression in young adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 10, 897-907.
- Bendor D & Wilson MA (2012): Biasing the content of hippocampal replay during sleep. *Nat. neurosci.*, 15, 1439–44.
- Biederman J, Newcorn J & Sprich S (1991): Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am. J. Psych.*, 5, 564-77.
- Bellgrove MA & Mattingley JB (2008): Molecular genetics of attention. *ANYAS* 1129: 200-212.
- Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Cobre P, Nitsche M, Pascual-Leone A & Fregni F (2006): Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.*, 249, 31-8.
- Born J, Rasch B & Gais S (2006): Sleep to remember. *Neuroscientist*, 5, 410-24.
- Born J & Wilhelm I (2012): System consolidation of memory during sleep. *Psychol. Res.*, 76, 192–203.

- Bradley MM & Lang PJ (1994): Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 25, 49–59.
- Breitling C, Zaehle T, Dannhauer M, Bonath B, Tegelbeckers J, Flechtner HH & Krauel K (2016): Improving In-terference Control in ADHD Patients with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front. Cell. Neurosci.*, in press.
- Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, Giacopuzzi M, Barbieri S & Priori A (2011): Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychi.*, 35, 96–101.
- Buchmann A, Ringli M, Kurth S, Schaerer M, Geiger A, Jenni OG & Huber R. 2011. EEG sleep slow wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb. Cortex* 21, 607-615.
- Carney PR, Berry RB, Geyer JD (2012): *Clinical sleep disorders* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM et al. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288, 1740-1748.
- Cattell RB (1963): *Culture fair intelligence test*. Champaign, IL. Institute for Personality and Ability Testing.
- Corkum P, Tannock R & Moldofsky H (1998): Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 6, 637–46.
- Cortese S, Faraone SV, Konofal E & Lecendreux M (2009): Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 48, 894–908.
- Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP & Castellanos FX (2012): Toward systems neuroscience of ADHD, a meta-analysis of 55 fMRI studies. *AJ Psychiatry* 169, 1038-1055.
- Diekelmann S, Wilhelm I & Born J (2009): The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med.*, 5, 309–21.
- Diekelmann S & Born J (2010): The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11, 114-26.
- Diekelmann S (2014): Sleep for cognitive enhancement. *Front. Syst. Neurosci.*, 8, 46.
- Drosopoulos S, Schulze C, Fischer S, & Born J (2007): Sleep's function on in the spontaneous recovery and con- solidation of memories. *J. Exp. Psychol. Gen.*, 136, 169-83.
- Eggert T, Dorn H, Sauter C, Nitsche MA, Bajbouj M & Danker-Hopfe H (2013): No effects

- of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (TDCS) on sleepdependent memory consolidation in healthy elderly subjects. *Brain Stimul.*, 6, 938-45.
- Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS & London ED (2002): Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacol.*, 26, 682-91.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA & Sklar P (2005): Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 57, 1313–1323.
- Fischer S, Drosopoulos SJ, Tsen J & Born J (2006): Implicit Learning–Explicit Knowing: A Role for Sleep in Memory System Interaction. *Cogn. Neurosci.*, 3, 311-19.
- Fischer S, Wilhelm S & Born J (2007): Developmental differences in sleep’s role for implicit off-line learning: comparing children with adults. *Cogn. Neurosci.*, 2, 214-27.
- Fischer S & Born J (2009): Anticipated reward enhances offline learning during sleep. *J. Exp. Psychol. Learn* 35, 1586–93.
- Fletcher PC & Henson R (2001): Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 5, 849-81.
- Frankland PW & Bontempi B (2005): The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6, 119-30.
- Frodl T, Stauber J, Schaaff N, Koutsouleris N, Scheuerecker J, Ewers M, Omerovic M, Opgen-Rhein M, Hampel H, Reiser M et al. (2010): Amygdala reduction in patients with ADHD compared with major depression and healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand* 121, 111-118.
- Gais S, Albouy G, Boly M, Dang-Vu TT, Darsaud A, Desseilles M, Rauchs G, Schabus M, Sterpenich V, Vandewalle G, Maquet P & Peigneux P (2007): Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc. Natl. Acad.Sci.*, 104, 18778-83.
- Gandiga PC, Hummel FC & Cohen LG (2006): Transcranial DC stimulation: a tool for double-blind sham controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.*, 117, 845-50.
- German Sleep Society DGfSuSD. Abend-/Morgenprotokolle. In German Sleep Society, Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (DGSM).
- Gruber R, Grizenko N, Schwartz G, Bellingham J, Guzman R & Joobar R (2007): Performance on the Continuous Performance Test in Children with ADHD Is Associated with Sleep Efficiency. *Sleep* 30, 1003-1009.
- Gruber R & Sadeh A (2004): Sleep and neurobehavioral functioning in boys with attention-deficit/hyperactivitydisorder and no reported breathing problems. *Sleep* 27, 267-273.

- Hagenacker T, Bude V, Naegel S, Holle D, Katsarava Z, Diener HC & Obermann M (2014): Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *J. Headache Pain*, 15, 78.
- Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D & Rubia K (2013): Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder, exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA psychiatry* 70, 185-198.
- Jenkins JG & Dallenbach KM (1924): Obliviscence during sleep and waking. *American Journal of Psychology*, 35, 605-12.
- Ji D & Wilson MA (2007): Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat. Neurosci.*, 10, 100-07.
- Kasper LJ, Alderson RM & Hudec KL (2012): Moderators of working memory deficits in children with attention- deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review. *Clin. Psych. Rev.*, 32, 605-617.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Ro U, Flynn C, Moreci P, Williamson D & Ryan N (1997): Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 7, 980-88.
- Kuki T, Ohshiro T, Ito S, Ji ZJ, Fukazawa Y & Matsuzaka Y (2012): Frequency-dependent entrainment of neocortical slow oscillation to repeated optogenetic stimulation in the anesthet. rat. *Neurosci. Res.*, 1, 35–45.
- Kurth S, Ringli M, Geiger A, LeBourgeois M, Jenni OG & Huber R (2010): Mapping of cortical activity in the first two decades of life: A high-density sleep electroencephalogram study. *J. Neurosci.*, 30, 13211-19.
- Lang N, Siebner H, Ward N, Lee L, Nitsche M, Paulus W, Rothwell J, Lemon R & Frackowiak R (2005): How does transcranial DC stimulation of the primary cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur. J. Neurosci.*, 2, 495-504.
- Laufer MW & Denhoff E (1957): Hyperkinetic behavior syndrome in children. *J. Pediatr.*, 4, 463–74.
- Liston C, Malter Cohen M, Teslovich T, Levenson D & Casey BJ (2011): Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: pathway to disease or pathological end point? *Biol Psychiatry* 69, 1168-1177.
- Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M & Born J (2006): Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-13.

Marshall L, Kirov R, Brade J, Mölle M & Born J (2011): Transcranial electrical currents to probe eeg brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans. *PLoS One*, 6, e16905.

Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S & Tononi G (2004): The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J. Neurosci.*, 24, 6862-70.

Miano S, Donfrancesco R, Bruni O, Ferri R, Galiffa S, Pagani J, Montemitto E, Kheirandish L, Gozal D & Pia Villa M (2006): NREM sleep instability is reduced in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep*, 6, 797-803.

Möller M & Born J (2011): Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Prog. Brain Res.*, 193, 93-110.

Nakao T, Radua J, Rubia K & Mataix-Cols D (2011): Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *AJ Psychiatry* 168, 1154-1163.

Munz MT, Prehn-Kristensen A, Thielking F, Mölle M, Göder R & Baving L (2015): Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front. Cell. Neurosci.*, 9, 307.

Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schäfer H et al. (2010): Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 9, 884-97.

Ngo HV, Claussen JC, Born J & Mölle M (2013a): Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *J. Sleep Res.*, 1, 22-31.

Ngo HV, Martinetz T, Born J & Mölle M (2013b): Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 3, 545-53.

Nitsche MA, Niehaus L, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W & Meyer BU (2004): MRI Study of the human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin. Neurophysiol.*, 10, 2419-23.

Nitsche MA & Paulus W (2000): Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.*, 3, 633-39.

Ohayon M, Carskadon MA, Guilleminault C & Viello MV (2004): Meta-analysis of quantitative sleep parameters- from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 7, 1255-73.

Oudiette D, Antony JW, Creery JD & Paller KA (2013): The Role of Memory Reactivation during Wakefulness and Sleep in Determining Which Memories Endure. *J. Neurosci.*, 15, 667-772.

Picchietti DL & Walters AS (1999): Moderate to severe periodic limb movement disorder in

childhood and adolescence. *Sleep*, 3, 297-300.

Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush G & Peterson BS (2006): Hippocampus and Amygdala Morphology in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63, 795–807.

Perlov E, Philipsen A, Tebartz van Elst L, Ebert D, Henning J, Maier S, Bubl E & Hesslinger B. (2008): Hippocampus and amygdala morphology in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 33, 509-515.

Piefke M & Fink GR (2013): Gedächtnissysteme und Taxonomie von Gedächtnisstörungen in Bartsch T, Falkai P (Hrsg.), *Gedächtnisstörungen*, 2, Heidelberg, Springer-Verlag Berlin.

Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J et al. (2006): Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63, 795-807.

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J & Rohde LA (2007): The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *AM. J. Psychiatry*, 6, 942-48.

Poreisz C, Boros K, Antal A & Paulus W (2007): Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res. Bull.*, 72, 208–14.

Posner J, Park C & Wang Z (2014): Connecting the dots: a review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychol Rev* 24, 3-15.

Prehn-Kristensen A, Molzow I, Munz M, Wilhelm I, Müller K, Freytag D, Wiesner CD & Baving L (2011a): Sleep restores daytime deficits in procedural memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Res. Dev. Disabil.*, 32, 2480–88.

Prehn-Kristensen A, Göder R, Fischer J, Wilhelm I, Seeck-Hirschner M, Aldenhoff J & Baving L (2011b) Reduced sleep-associated consolidation of declarative memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med.*, 12, 672-79.

Prehn-Kristensen A, Munz M, Molzow I, Wilhelm I, Wiesner CD & Baving L (2013): Sleep Promotes Consolidation of Emotional Memory in Healthy Children but Not in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *PLoS ONE*, 5, e65098.

Prehn-Kristensen A, Göder R, Wilhelm I, Korr K, Dahl W, Wiesner CD & Baving L (2014): Transcranial Oscillatory Direct Current Stimulation During Sleep Improves Declarative Memory Consolidation in Children With Attention-deficit/hyperactivity Disorder to a Level Comparable to Healthy Controls. *Brain Stimul.*, 6, 793–99.

Příhodová I, Paclt I, Kemlink D & Nevšímalová S (2012): Sleep Microstructure Is Not Altered in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Physiol. Res.*, 61, 125-133.

- Rasch B, Büchel C, Gais S & Born J (2007): Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 315, 1426–29.
- Rasch B & Born J (2013): About Sleep's Role in Memory. *Physiol. Rev.*, 93, 681–766.
- Rechtschaffen A & Kales A (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, University of California, Brain Information Service/Brain Research Institute.
- Ringli M, Souissi S, Kurth S, Brandeis D, Jenni OG & Huber R (2013): Topography of sleep slow wave activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cortex*, 7, 340-47.
- Schreiner T & Rasch B (2014): Boosting Vocabulary Learning by Verbal Cueing During Sleep. *Cereb. Cortex* 11, 4169-79.
- Shaw P, De Rossi P, Watson B, Wharton A, Greenstein D, Raznahan A, Sharp W, Lerch JP & Chakravarty MM (2014): Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 53, 780-789 e711.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J & Rapoport JL (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 19649-19654.
- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX & Rapoport J. (2006): Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63, 540-549.
- Sirota A & Buzsaki G (2005): Interaction between neocortical and hippocampal networks via slow oscillations. *Thalamus Relat. Syst.*, 3, 245–59.
- Takano T, Deane R & Nedergaard M (2013): Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342, 373-77.
- Tononi G & Cirelli C (2006): Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.*, 10, 49–62.
- Tulving E (1972): Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory*. Tulving E, Donaldson W. (Eds.) New York: Academic.
- Weidlich S, Derouiche A & Hartje W (2011): *Diagnosticum für Cerebralschädigung - II DCS-II*. Göttingen, Hogrefe.
- Wilhelm I, Diekelmann S & Born J (2008): Sleep in children improves word performance on declarative but not procedural tasks. *Learn. Mem.*, 15, 373–77.
- Weiß RH & Osterland J (2013): *Grundintelligenztest Skala 1 – Revision, CFT 1-R*. Hogrefe, Göttingen.

Wilhelm I, Prehn-Kristensen A & Born J (2012): Sleep-dependent memory consolidation – what can be learnt from children? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 36, 1718–28.

Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L & Zhu LQ. 2012. Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. *Mol Neurobiol* 45, 605-620.

Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R & Nedergaard M (2013): Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, 342, 373-77.

Zald DH & Pardo JV (2000): Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology* 36, 165-181.

Zimmermann P, Gondan M, Fimm B (2004): KITAP Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder. *Handbuch. Psytest*, Freiburg.

8. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Übersicht über Gedächtnissysteme
- Abb. 2: Topographie der SWA bei Kindern mit und ohne eine ADHS
- Abb. 3: Modell der schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung
- Abb. 4: Piktogramme des SAM
- Abb. 5: Experimentalaufgabe „Memory“
- Abb. 6: Gewählte EEG-Ableitungen
- Abb. 7: Darstellung des tDCS-Protokolls
- Abb. 8: Darstellung des Versuchsdesigns
- Abb. 9: Auswertung Verhaltensdaten

9. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Übersicht Patientenkollektiv
- Tab. 2: Ergebnisse der Gedächtnisaufgabe der Stimulations- und Shamnacht
- Tab. 3: Ergebnisse der PSG-Parameter
- Tab. 4: Ergebnisse der Kontrollvariablen

10. Danksagung

Bei Frau Prof. Dr. Dr. Baving möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Dissertation zu verfassen, bedanken. Besonderer Dank gilt Herrn Dipl. Psych. Dr. Prehn-Kristensen, für die Betreuung bei der Erfassung und die Unterstützung und Hilfestellung bei der Planung der Dissertation, bei der Verarbeitung und Zusammenfassung der gesammelten Daten. Bei Dr. Manuel Munz für die Unterstützung und die Einführung in die Versuchsabläufe. Bei Frau Dipl. Biol. Petra Schneckenburger und Susanne Kell für die Einführung in die Programme und die Einführung in und zuverlässige Bereitstellung der Utensilien für das EEG, sowie für die Hilfe bei der Datenübertragung in die Analyseprogramme und stetige Unterstützung in jedweder Hinsicht. Vielen Dank an Frederieke Thielking für die Hilfe bei der Datenerhebung. Bei meinen Freunden Monique Grundig und Philipp Grußendorf bedanke ich mich herzlich für die Hilfe bei der Erstellung der Graphiken und Tabellen und die äußere Gestaltung der Dissertation.

Meine Eltern und Philipp haben mich auf dem Weg zu dieser Arbeit stets motiviert und unterstützt, mich angetrieben und zur Ruhe gebracht. Ihr seid kostbar, unbezahlbar, und ohne Euch wäre die Arbeit nicht, wie sie ist.

11. Lebenslauf von Katharina Brigitte Maria Korr

Zur Person:

Geboren am: 01.07.1984 in Aachen

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Berufliche Tätigkeit: 2013: Beginn des Arbeitsverhältnisses als Assistenzärztin an der Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Marienborn, Luxemburger Strasse 1, 50909 Zülpich

Studium:

2013: Staatsexamen an der an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

2009: Fortsetzen des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

2008: Physikum an der Georg-August-Universität Göttingen

2005: Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen

Dissertation:

2012: Datenerfassung

2013 – 2016: Verfassung der Dissertation

Referenz:

Alexander Prehn-Kristensen, Robert Göder, Ines Wilhelm, Katharina Korr, Wiebke Dahl, Christian D. Wiesner, Lioba Baving (2014): Transcranial Oscillatory Direct Current Stimulation During Sleep Improves Declarative Memory Consolidation in Children With Attention-deficit/hyperactivity Disorder to a Level Comparable to Healthy Controls. *Brain Stimulation*, Volume 7, Issue 6. November–December 2014, Pages 793–799.

12. Anhang

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

ETHIK-KOMMISSION



A.D. 1665

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Dr. Alexander Prehn-Christensen
Zentrum für Integrative Psychiatrie
ZIP gGmbH
Niemannsweg 147
24105 Kiel

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum: 6.07.2010

AZ: A 121/10 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Einfluss langsamer Oszillationen auf die Interferenz deklarativer und prozeduraler Gedächtnisinhalte der schlafgebundenen Gedächtniskonsolidierung bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**
Studienprotokoll mit Eltern-/Patienteninformation und Einverständniserklärung – überarbeitete Version mit Schreiben vom 1.7.2010
Antragsteller: **Dipl.-Psych. Dr. A. Prehn-Christensen, ZIP gGmbH, Kiel**
Datum des Erstantrages: **09.03.2010**
Datum des überarb. Antrages: **01.07.2010**

V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, dass künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.


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


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Seite 2 zum AZ: A 121/10

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die diese Studie im Umlaufverfahren beurteilt haben:

Herr Pastor K. Becker (Pastor i.R.)

Frau Prof. Dr. med. R. Fölster-Holst (Dermatologie)

Prof. Dr. med. N. Frey (Innere Medizin und Kardiologie)

Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch (Rechtsmedizin)

Prof. Dr. med. E. Henze (Strahlentherapie)

Prof. Dr. med. H.M. Mehdorn (Neurochirurgie)

Frau PD Dr. S. Nikolaus (Innere Medizin)

PD Dr. med. D. Proppe (Innere Medizin und Klinische Pharmakologie)

Prof. Dr. med. M. Schrappe (Pädiatrie)

ADHS und Schlaf: Schlafragebogen für Eltern

Datum	Code
-------	------



Schlafragebogen für Eltern

Die folgenden Fragen helfen uns, einen allgemeinen Überblick über den Gesundheitszustand und das Schlafverhalten Ihres Kindes zu bekommen. Bitte füllen Sie den vorliegenden Fragebogen aus, indem Sie die zutreffenden Antworten ankreuzen und an den entsprechenden Stellen die Angaben ergänzen.

Wenn Sie Fragen haben oder etwas nicht verstehen, wenden Sie sich an den Versuchsleiter.

1. Aktueller Gesundheitszustand Ihres Kindes

Gewicht _____ kg		Körpergröße _____ cm	
bitte ankreuzen			wenn „ja“ bitte angeben
Infekt der oberen Atemwege	nein	ja	seit wann:
Impfung (vor weniger als 7 Tagen)	nein	ja	welche:
sonstige akute Erkrankungen	nein	ja	welche: seit wann:
aktuelle Medikation	nein	ja	welches Medikament: Dosierung:

2. Liegt oder lag bei Ihrem Kind eine der folgenden Grunderkrankungen vor?

bitte ankreuzen wenn „ja“ bitte den Zeitraum angeben

Asthma bronchiale	nein	ja	
Häufiges Husten	nein	ja	
Adipositas (starkes Übergewicht)	nein	ja	
Vergrößerte Tonsillen (Mandeln)	nein	ja	
Kontakttonsillen (Gaumen- und Rachenmandeln berühren sich)	nein	ja	
Vergrößerte Adenoide (Polypen)	nein	ja	
Häufig Bauchschmerzen	nein	ja	
Choanalatresie oder Choanalstenose der Nase (Verschluss oder Verengung der hinteren Nasenöffnung)	nein	ja	
Häufiges Verschlucken	nein	ja	
Oft unklares Fieber	nein	ja	
Chronische Infektion der oberen Atemwege	nein	ja	
Große Zunge und / oder unvollständiger Mundschluss	nein	ja	
Trichterbrust oder Kielbrust (krankhafte Veränderung des Brustkorbs)	nein	ja	

-Bitte weiter auf der nächsten Seite-

ADHS und Schlaf: Schlafragebogen für Eltern

bitte ankreuzen wenn „ja“ bitte den Zeitraum angeben

Skoliose (Seitenverbiegung der Wirbelsäule)	nein	ja	
Gaumenspalte (Fehlbildung der Mundpartie)	nein	ja	
Herzfehler	nein	ja	
Andere akute oder chronische Erkrankungen (z.B. Syndrom); bitte beschreiben	nein	ja	

3. Symptome

Ihr Kind...

bitte ankreuzen

... ist morgens nur schwer aufzuwecken und wird nur langsam munter („typischer Morgenmuffel“)	nein	selten	manchmal	oft	immer
... hat morgendliche Mundtrockenheit	nein	selten	manchmal	oft	immer
... leidet unter morgendlichen Kopfschmerzen	nein	selten	manchmal	oft	immer
... hat morgens „verklebte“ Augen	nein	selten	manchmal	oft	immer
... ist tagsüber müde	nein	selten	manchmal	oft	immer
... schläft unabhängig von der Mittagsruhe tagsüber ein	nein	selten	manchmal	oft	immer
... wacht nachts auf	nein	selten	manchmal	oft	immer
... schwitzt im Schlaf stark	nein	selten	manchmal	oft	immer
... hat einen unruhigen Schlaf	nein	selten	manchmal	oft	immer
... schnarcht nachts	nein	selten	manchmal	oft	immer
... muss nachts zur Toilette und nässt noch ein (ab dem 3. LJ)	nein	selten	manchmal	oft	immer

4. Schlafverhalten Ihres Kindes

Durchschnittliche Schlafdauer nach den Mahlzeiten: nach dem Frühstück: ___Std. nach dem Mittagessen: ___Std. nach dem Abendessen: ___Std.
Bevorzugte Körperhaltung im Schlaf: <input type="checkbox"/> Rückenlage <input type="checkbox"/> Bauchlage <input type="checkbox"/> Seitenlage
Gesamtschlafzeit tagsüber:
Gesamtschlafzeit nachts:
Wie oft wacht Ihr Kind nachts auf?
Kommt Ihr Kind gut zur Ruhe, wenn es ins Bett gehen soll?
Wenn Ihr Kind im Bett liegt, wie lange dauert es, bis es eingeschlafen ist?
Sonstige Bemerkungen:

ADHS und Schlaf: Schlafragebogen für Eltern

5. Atmung im Schlaf

Ihr Kind hat im Schlaf...

		ja:			
...eine unregelmäßige Atmung	nein	selten	manchmal	oft	immer
...eine schnarchende Atmung	nein	selten	manchmal	oft	immer
...Atempausen	nein	selten	manchmal	oft	immer
...Atempausen mit Symptomen	nein	selten	manchmal	oft	immer
maximale Dauer der Atempausen:	Ca. <input type="checkbox"/> 5 s <input type="checkbox"/> 10 s <input type="checkbox"/> 15 s <input type="checkbox"/> 20 s <input type="checkbox"/> > 20 s				
...sonstige Atmungsauffälligkeiten	Nein	Welche?			
Erhält Ihr Kind eine nächtliche Beatmung?	Nein	Welche?		Druck:	

Vielen Dank!

Datum	Code
-------	------



Mein „Nächtebuch“ (1)

Mit Hilfe dieses Fragebogens wollen wir herausfinden, wie Du die Nacht geschlafen hast. Es interessiert uns auch, wie Du Dich vor und nach der Nacht gefühlt hast.

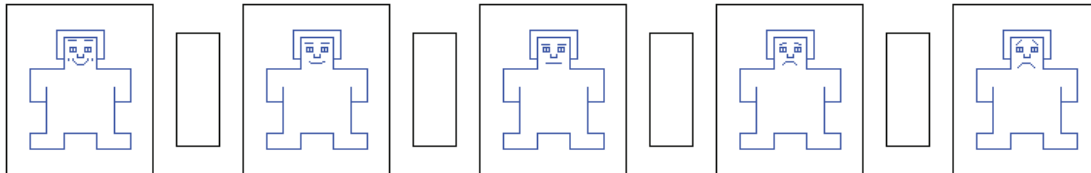
Aus diesem Grund bitten wir Dich, folgende Fragen zu beantworten.

Wenn Du etwas nicht verstehst, dann frage bitte einfach nach!

Vor dem Schlafengehen

Im Folgenden siehst Du drei Reihen mit jeweils fünf Figuren. Du kannst mit Hilfe der Figuren angeben, wie Du Dich gerade fühlst. Die Reihen zeigen drei verschiedene Arten von Gefühlen: **glücklich vs. unglücklich**, **erregt vs. ruhig** und **fremdbestimmt/unterlegen vs. selbstbestimmt/dominant**.

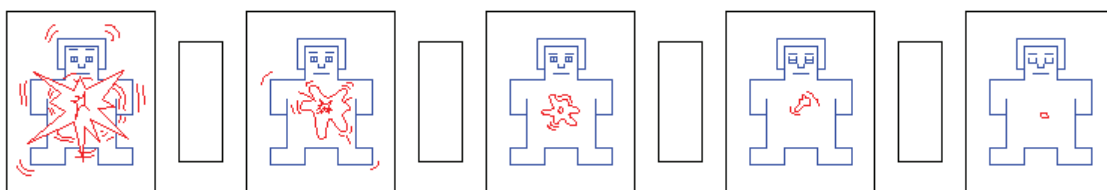
Die erste Reihe ist die **glücklich vs. unglücklich Skala**.



Auf dieser Skala kannst Du angeben, wie glücklich Du Dich im Moment fühlst. Wenn Du Dich vollkommen **völlig glücklich, erfreut, zufrieden oder optimistisch** fühlst, dann setze ein „X“ auf die Figur ganz links. Wenn Du Dich **völlig unglücklich, genervt, unzufrieden, traurig oder verzweifelt** fühlst, dann setze ein „X“ auf die Figur ganz rechts. Wenn Du Dich weder glücklich noch traurig fühlst, setze ein „X“ über die Figur in der Mitte.

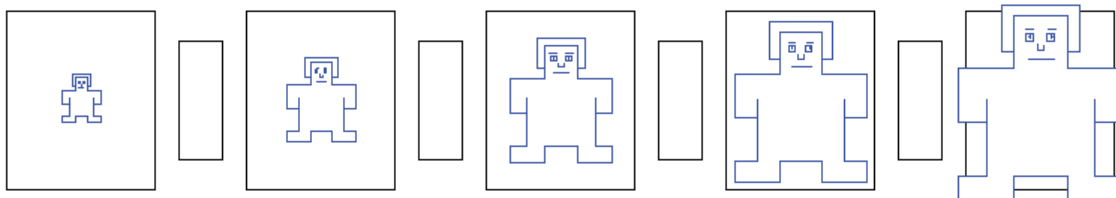
Die Figuren erlauben Dir auch dazwischen liegende Gefühlszustände darzustellen, indem Du ein „X“ auf eines der anderen Bilder setzt. Falls Deiner Beurteilung nach Dein Gefühlszustand *zwischen* zwei der Bilder fällt, dann setze ein „X“ zwischen die Figuren.

Die zweite Reihe ist die **erregt vs. ruhig Skala**.



Hier kannst Du angeben, wie **erregt** oder **ruhig** Du Dich fühlst. Wenn Du Dich **völlig angeregt, rasend, nervös, hellwach oder erregt** fühlst, dann setze ein „X“ auf die Figur ganz links. Fühlst Du Dich hingegen **völlig entspannt, ruhig, schwerfällig, träge, schläfrig oder unerregt**, dann setze ein „X“ auf die Figur ganz rechts. Fühlst Du Dich weder erregt noch ruhig, dann setze ein „X“ auf die mittlere, neutrale Figur. Du kannst auch ein „X“ zwischen die Figuren setzen.

Die letzte Reihe ist die **fremdbestimmt/unterlegen vs. selbstbestimmt/dominant Skala**.



Fühlst Du Dich **völlig fremdbestimmt, beeinflusst, umsorgt, eingeschüchtert, geführt, unterlegen**, dann setze ein „X“ auf die Figur ganz links. Wenn Du Dich hingegen **völlig einflussreich, alles unter Kontrolle habend, selbstbestimmt, bedeutsam, dominant oder autonom** fühlst, dann setze ein „X“ auf die Figur ganz rechts setzen. Auch bei dieser Skala lassen sich durch die Figuren dazwischen liegende Gefühlszustände darstellen

Hast Du alles verstanden?

Bitte kreuze in jeder Reihe die Figur an, die am besten darstellt, wie Du Dich jetzt gerade im Moment fühlst.

völlig
glücklich
erfreut
zufrieden
optimistisch

Neutral

völlig
unglücklich
genervt
unzufrieden
traurig
verzweifelt

völlig
entspannt
ruhig
schwerfällig
träge
schlaftrig
uneregt

völlig
angeregt
rasend
nervös
hellwach
erregt

völlig
fremdbestimmt
beeinflusst
umsorg
eingeschüchtert
geführt
unterlegen

völlig
einflussreich
alles unter
Kontrolle
selbstbestimmt
bedeutsam
dominant
autonom

Bitte beantworte die folgenden Fragen indem Du entweder einen **senkrechten Strich** auf die Linie setzt, oder eine **Zahl** einträgst und das zutreffende **Kästchen ankreuzt**.

Hast Du alles verstanden?

Wie fühlst Du Dich jetzt?

sehr müde |-----| sehr wach

Hast Du gestern/ heute Medikamente eingenommen?

Nein Ja

Wenn ja:

Welche? _____

Wann? _____

Warum? _____

Hast Du gestern/ heute Cola oder Kaffee getrunken?

Nein Ja

Wenn ja:

Wann? um ca. _____ Uhr

Wie viel? _____ Gläser/ Tassen

Nach dem Aufwachen

Bitte kreuze in jeder Reihe die Figur an, die am besten darstellt, wie Du Dich jetzt gerade im Moment fühlst.

völlig
glücklich
erfreut
zufrieden
optimistisch

Neutral

völlig
unglücklich
genervt
unzufrieden
traurig
verzweifelt

völlig
entspannt
ruhig
schwerfällig
träge
schlaftrig
unerregt

völlig
angeregt
rasend
nervös
hellwach
erregt

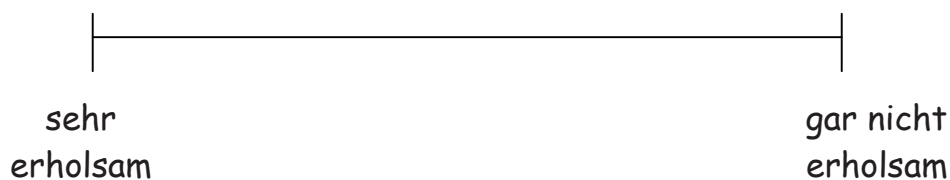
völlig
fremdbestimmt
beeinflusst
umsorg
eingeschüchtert
geführt
unterlegen

völlig
einflussreich
alles unter
Kontrolle
selbstbestimmt
bedeutsam
dominant
autonom

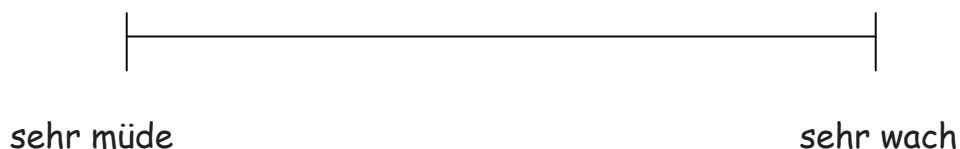
Bitte beantworte die folgenden Fragen indem Du entweder einen **senkrechten Strich** auf die Linie setzt, oder eine **Zahl** einträgst und das zutreffende **Kästchen ankreuzt**. Wenn Du z.B. beantworten sollst, ob Du heute Nacht vergleichsweise viel oder wenig geschlafen hast, dann sollst Du überprüfen, ob Du heute Nacht mehr oder weniger geschlafen hast verglichen mit den Nächten der vergangenen zwei Wochen.

Hast Du alles verstanden?

Wie erholsam war Dein Schlaf?



Wie fühlst Du Dich jetzt?



Wie lange hat es gedauert, bis Du eingeschlafen bist?

ca. _____ Minuten

Dauert es normalerweise

weniger lang	gleich lang	länger	?
--------------	-------------	--------	---

Warst Du heute Nacht wach?

Nein Ja

Wie viel Mal bist Du heute Nacht aufgewacht? _____

Wachst Du normalerweise

seltener	gleich oft	öfter
----------	------------	-------

auf?

Wie lange warst Du heute Nacht insgesamt wach? ca. _____ Minuten

War das

kürzer	gleich lang	länger
--------	-------------	--------

als normalerweise?

Was glaubst Du, wie lange Du geschlafen hast?

ca. _____ Stunden

Schläfst Du normalerweise

kürzer	gleich lang	länger
--------	-------------	--------

?

Vielleicht kannst Du Dich noch an die Zeit erinnern, zu der Du

1. gestern Abend ins Bett gegangen bist?

2. heute Morgen aufgestanden bist?

Telefon-Checkliste tDCS - Studie – Studie 7	Datum	Vp-Nr. (Bleistift)
--	-------	-----------------------

Kontakt durch: _____ Name Kind: _____

Name Eltern: _____ Tel. privat: _____ / _____

Adresse: _____ weitere Tel: _____

_____ E-Mail: _____

Geb.-Datum: _____ Alter: _____ (8 – 12 Jahre) Geschlecht: ___ Händigkeit: li. beid. re.Schulart: Gym. Real. Haupt. Grund. Gem. Reg Ges. Sond.. Kl. ___ Leistungen (Ø Zeugnis): _____ *Leistungsprobleme: ja welche? _____ neinProbleme mit der Motorik: ja welche? _____ neinSoz./emot. Probleme: ja welche? _____ nein

(Verhaltensauffälligkeiten, psychische Auffälligkeiten/Störungen, traumatische Erlebnisse)

Vorheriger Kontakt zur Beratungsstelle ja beschreibe: _____ nein

(Kinder-/ Jugendpsychiater/ Schulpsychologen)

Symptome/Diagnose: _____
(Suizidalität, Borderline)Geburtsgewicht** : _____
(Ausschluss < 1500gr)

Ist das Kind gesund?

Akute Erkrankungen ja welche? _____ neinChronische Erkrankungen? ja welche? _____ nein

(neurologisch: Kopfverletzungen, Gehirnerschütterung/bewusstlos ?, Hirntumor, Wahrnehmungsstörungen; hormonell: Schilddrüse, Diabetes; immunologisch: Allergien)

Zurzeit Medikamente/ Drogen ? nein ja Name? _____ warum? _____ seit wann? _____

Name? _____ warum? _____ seit wann? _____

Schlafprobleme: ja welche? _____ nein

(letzte 2 Wo.: Einschlaf-, Durchschlafstörungen, vorzeitiges Erwachen, unregelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus, Tagesschläfrigkeit; organische Schlafstörungen: Restless-Legs, Bettnässen, Atemaussetzer, Schnarchen/Schlaf-Apnoe)

Schlafgewohnheiten? Aufstehen _____ Uhr Einschlafen _____ Uhr regelm. Mittagsschlaf? _____ Uhr
(mind. 2x/ Woche)Benötigt Brille? *** ja neinsonstige Einschränkungen/ Behinderungen? ja welche? _____ nein

Datum für Vorgespräch: _____ Uhrzeit: _____ Ort: _____

Bemerkungen:

*Kopie od. Original d. Zeugnis mitbringen
 **U-Heft mitbringen
 *** Brille/ Kontaktlinsen mitbringen

Zahlen nachsprechen vorwärts ZN-V

	1. Versuch	Punkte	2. Versuch	Punkte	0, 1 od. 2 Pkte
1.	2-9	0 1	4-6	0 1	0 1 2 3
2.	3-8-6	0 1	6-1-2	0 1	0 1 2 3
3.	3-4-1-7	0 1	6-1-5-8	0 1	0 1 2 3
4.	8-4-2-3-9	0 1	5-2-1-8-6	0 1	0 1 2 3
5.	3-8-9-1-7-4	0 1	7-9-6-4-8-3	0 1	0 1 2 3
6.	5-1-7-4-2-3-8	0 1	9-8-5-2-v 1-6-3	0 1	0 1 2 3
7.	1-8-4-5-9-7-6-3	0 1	2-9-7-6-3-1-5-4	0 1	0 1 2 3
8.	5-3-8-7-1-2-4-6-9	0 1	4-2-6-9-1-7-8-3-5	0 1	0 1 2 3

Rohwertsumme vorwärts ZN-V: _____

(Max. = 16)

Zahlen nachsprechen rückwärts ZN-R

	1. Versuch	Punkte	2. Versuch	Punkte	0, 1 od. 2 Pkte
B	2-5	0 1	8-9	0 1	0 1 2 3
1.	5-4	0 1	4-6	0 1	0 1 2 3
2.	6-8	0 1	9-7	0 1	0 1 2 3
3.	8-1-7	0 1	5-8-3	0 1	0 1 2 3
4.	1-5-3-9	0 1	2-7-3-6	0 1	0 1 2 3
5.	7-4-6-8-1	0 1	3-1-2-8-5	0 1	0 1 2 3
6.	4-9-8-5-3-2	0 1	6-9-1-4-3-7	0 1	0 1 2 3
7.	2-8-3-5-6-7-9	0 1	7-8-1-3-5-2-4	0 1	0 1 2 3
8.	9-3-4-1-6-5-8-2	0 1	7-5-4-1-3-8-2-9	0 1	0 1 2 3

Rohwertsumme vorwärts ZN-V: _____

(Max. = 16)