

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

Der Einfluss
tiefschlafassoziierter akustischer closed-loop Stimulation auf
belohnte deklarative Gedächtnisinhalte
bei Jungen mit und ohne ADHS

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

vorgelegt von
Larissa Schulze
aus Hamburg

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Alexander Prehn-
Kristensen, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und
Psychotherapie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jorge Ponseti, Institut für Sexualmedizin und
Forensische Psychiatrie und Psychotherapie

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 01.10.2021

gez.: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Alexander Prehn- Kristensen, Klinik für Kinder-
und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	2
2.1 ADHS: Beschreibung des Krankheitsbildes	2
2.2 Schlaf	3
2.2.1 Schlafstadien	3
2.2.2 Schlafperiodik in Abhängigkeit vom Lebensalter	5
2.3 Gedächtnis	6
2.4 Einfluss des Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung	6
2.4.1 Deklarative Gedächtnisleistung	7
2.4.2 Lernen aus Belohnung	8
2.4.3 Schlaf, Belohnung und deklaratives Gedächtnis bei Kindern mit ADHS	9
2.5 Induktion langsamer Oszillationen	10
3 Fragestellung	12
4 Methoden	13
4.1 Versuchsteilnehmer	13
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
4.1.2 Beschreibung der Stichprobe	14
4.2 Materialien	16
4.2.1 Verfahren zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	16
4.2.2 Deklaratives Gedächtnisparadigma	17
4.2.3 Prozedurales Gedächtnisparadigma	19
4.2.4 Kontrollvariablen	19
4.2.5 Zusätzliche Paradigmen	21
4.3 Geräte	22
4.3.1 Polysomnographie	22
4.3.2 Closed-loop-Stimulation	23
4.4 Versuchsablauf und Versuchsdurchführung	25

4.5 Design	27
5 Ergebnisse	30
5.1 Deklaratives Gedächtnis	30
5.2 Schlafparameter	33
5.3 Kontrollvariablen	35
6 Diskussion	37
7 Zusammenfassung.....	42
Literaturverzeichnis.....	43
Anhang.....	50
A.1 Nächtebuch	50
A.2 Wortpaare	60
A.3 Danksagung	62
A.4 Veröffentlichung	63

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AEP	Akustisch evoziertes Potenzial
CBCL	Child Behavior Checklist
CFT	Culture Fair Intelligence Test
CSHQ	Children's Sleep Habits Questionnaire
DCS	Diagnostikum für Cerebralstörungen
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
KiTAP	Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid-eye-movement
SAM	Self-Assessment Manikin
SE	Schlafeffizienz
SL	Sleep latency
SO	Slow-oscillation
SWS	Slow-wave-sleep
TIB	Time in bed
TST	Total sleep time
tDCS	Transkranielle Gleichstromstimulation
WASO	Wake after sleep onset
WISC-IV	Wechsler Intelligence Scale for Children
ZIP	Zentrum für Integrative Psychiatrie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stichprobe	15
Tabelle 2: Deklaratives Gedächtnis.....	30
Tabelle 3: Lerndurchgänge	32
Tabelle 4: Schlafparameter	33
Tabelle 5: Kontrollvariablen.....	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Charakteristika der Schlafstadien.....	5
Abbildung 2: Schlafperiodik	5
Abbildung 3: Konsolidierung hippocampusabhängiger Gedächtnisinhalte	8
Abbildung 4: Wortpaare.	18
Abbildung 5: Elektroden der Polysomnographie	22
Abbildung 6: Akustische Stimulation.....	24
Abbildung 7: Deklarative Gedächtnisleistung	32
Abbildung 8: AEPs über Fz.....	35

1 Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine der häufigsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter und beeinträchtigt Betroffene in vielen Lebensbereichen. So ist auch das Lernen deklarativer Inhalte sowie die Verarbeitung von Belohnung beeinträchtigt.

Während die Aufnahme neuer Informationen zunächst Wachheit voraussetzt, spielt der Schlaf bei der Festigung des Gelernten eine wichtige Rolle. Während des Tiefschlafs werden Gedächtnisinhalte reaktiviert und in das Langzeitgedächtnis übertragen. Dafür sind insbesondere langsame Oszillationen von bis zu 1 Hz verantwortlich. In vorangegangenen Untersuchungen konnten diese sogenannten slow-oscillations durch externe Stimulation verstärkt werden, was zu einer verbesserten Gedächtnisleistung der Probanden führte. Für die Stimulation wurden dabei verschiedene Methoden verwendet.

Durch eine transkranielle Gleichstromapplikation konnte die Gedächtnisleistung von Kindern mit ADHS so weit gesteigert werden, dass sie derer gesunder Kontrollen entsprach. Mittels akustischer closed-loop Stimulation, welche auf einer phasengenauen, EEG-getriggerten Stimulation beruht, konnte die Gedächtnisleistung deklarativer Inhalte bei Erwachsenen effektiv gesteigert werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll nun die akustische closed-loop Stimulation bei Jungen mit und ohne ADHS angewendet werden, um den Einfluss auf das deklarative Gedächtnis in Abhängigkeit von Belohnung zu untersuchen.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 ADHS: Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen, DSM-V beschreibt das Krankheitsbild der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) als „eine Entwicklungsstörung, die durch ein beeinträchtigendes Maß an Unaufmerksamkeit, Desorganisation und/oder Hyperaktivität definiert ist“ (American Psychiatric Association, 2018). Das DSM-V ist die aktuelle Grundlage der Diagnostik psychischer Störungen. Laut dem DSM-V müssen die oben genannten Symptome einer ADHS vor dem 12. Lebensjahr auftreten. Die Diagnostik im Rahmen der vorliegenden Arbeit bezieht sich auf das zur Zeit der Probandenakquise aktuelle DSM-IV, welches ein Auftreten von Symptomen vor dem 7. Lebensjahr voraussetzt. Dadurch wird die Gruppe Patienten, die für die beschriebene Untersuchung in Frage kommen, weiter eingegrenzt.

Betroffen sind 5% aller Kinder, bei Erwachsenen zeigt sich eine Prävalenz von 2,5%. Dabei besteht ein Verhältnis von 2:1 von Jungen gegenüber Mädchen (American Psychiatric Association, 2018). Die Diagnostik erfolgt meist im Grundschulalter. Zwar zeigen Patienten häufig schon im Kleinkindalter eine übermäßige motorische Aktivität, aufgrund großer interindividueller Unterschiede in der Entwicklung wird jedoch von einer früheren Diagnosestellung abgesehen. Für die Diagnosestellung ist nach DSM-V eine Symptompersistenz von mindestens 6 Monaten sowie ein Auftreten in mindestens zwei Lebensbereichen erforderlich; beeinträchtigt werden das soziale, schulische oder berufliche Funktionsniveau der Patienten (American Psychiatric Association, 2018). Je nach Ausprägung in den Bereichen Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität werden drei Typen des Krankheitsbildes unterschieden. So wird zwischen einem gemischten, einem vorwiegend unaufmerksamen und einem vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Erscheinungsbild unterschieden. Des Weiteren werden die Symptome nach DSM-V je nach Schweregrad als leicht, mittel oder schwer eingestuft (American Psychiatric Association, 2018).

Die ADHS zeigt ein familiär gehäuftes Auftreten. Als Ursache für die Erkrankung gelten sowohl eine genetische Disposition als auch Umweltfaktoren. Beeinträchtigt werden Prozesse der Aufmerksamkeitskontrolle sowie der Handlungsplanung, welche in frontostriatalen, parietotemporalen, und frontocerebellaren Netzwerken stattfinden. Neurochemisch zeigt sich eine geringere dopaminerge Transmission (Cortese, 2012; Fusar-

Poli et al., 2012; Möller et al., 2013). Das Auftreten einer ADHS ist assoziiert mit verschiedenen Genen, die unter anderem Dopamin-Transporter kodieren (Gizer et al., 2009). Spencer et al. zeigten 2005 eine gesteigerte Bindung des DAT-Dopamin-Transporters bei Patienten sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter (Spencer et al., 2005). Der DAT dient der präsynaptischen Wiederaufnahme von Dopamin und entfernt somit Dopamin aus dem synaptischen Spalt (Herdegen, 2013). Dieses Dopamin-Defizit kann therapeutisch ausgeglichen werden. Methylphenidat, Pharmakotherapie der ersten Wahl (Rubia et al., 2014), erhöht die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt durch Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme (Herdegen, 2013). Volkow et. al beschreiben einen Zusammenhang zwischen dem unter Medikation mit Methylphenidat gesteigerten Dopamin-Aufkommen im ventralen Striatum und dem Therapieansprechen (Volkow et al., 2012). Etwa die Hälfte der Kinder mit ADHS des gemischten Erscheinungsbildes weist zusätzlich eine Störung mit oppositionellem Trotzverhalten auf. Sie stellt die häufigste Komorbidität dar. Ein weiteres Viertel der ADHS-Patienten vom gemischten Erscheinungsbild leidet außerdem unter einer Störung des Sozialverhaltens. Des Weiteren gibt es unter Patienten ein häufigeres Auftreten von Angststörungen und depressiven Störungen als in der Allgemeinbevölkerung (American Psychiatric Association, 2018). Therapeutisch haben sowohl die Pharmakotherapie als auch ein kognitives Training eine positive Auswirkung auf die Symptomatik (Cortese, 2012).

2.2 Schlaf

Der Schlaf ist ein für Mensch und Tier essentieller Zustand der Bewusstseinsminderung (Alhola & Polo-Kantola, 2007; Tononi & Cirelli, 2014). Er stellt einen aktiven Erholungsvorgang der Stoffwechselvorgänge des Gehirns dar, tritt phasenhaft auf und kann jederzeit durch äußere Reize beendet werden. Der Schlaf geht mit einer Umstellung vegetativer Vorgänge, wie zum Beispiel Blutdruck und Herzfrequenz, einher (Möller et al., 2013).

2.2.1 Schlafstadien

Betrachtet man die Aufzeichnung der elektrischen Hirnaktivität während des Schlafs, so lassen sich verschiedene Schlafstadien abgrenzen. Deren Einteilung geht zurück auf

Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen & Kales, 1973). Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte die Beurteilung der Schlafstadien nach diesen Kriterien, sodass sie im Folgenden genauer erläutert werden sollen. Die alternative Einteilung nach dem Manual der American Academy of Sleep Medicine (AASM, 2008) verzichtet auf eine weitere Unterteilung der Tiefschlafstadien, welche für die vorliegende Studie jedoch von Bedeutung ist.

Dem REM-Schlaf (rapid-eye-movement) wird der non-REM Schlaf gegenübergestellt, welcher wiederum in 4 Stadien, S1 – S4, unterteilt wird. Jedes dieser Stadien zeigt charakteristische Formen im Elektroenzephalogramm (EEG). So finden sich im Stadium 1, welches den Übergang vom Wachzustand zum Schlaf darstellt, EEG-Wellen niedriger Amplitude mit einer Frequenz von 2-7 Hz. Zusätzlich sind in diesem Stadium langsame Augenbewegungen zu finden. Das Stadium 2 ist charakterisiert durch das Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln (Rechtschaffen und Kales, 1973). Im Stadium 3 nach Rechtschaffen und Kales zeigt sich ein Anteil von 20-50% an langsamen Delta-Wellen (1-4Hz). Ist der Anteil an Delta-Wellen größer als 50%, so definiert dies das Stadium 4. Langsame Wellen mit einer Frequenz von <1 Hz werden als slow oscillations (SO) bezeichnet (Marshall & Born, 2007), die charakteristischen Schlafstadien als slow-wave-sleep (SWS) (AASM, 2008). Der Rhythmik des SWS liegt die Synchronisation großer Neuronenpopulationen zugrunde, als deren Schrittmacher Thalamuskern angenommen werden (Schandry, 2016).

Der REM-Schlaf, für den die auftretenden schnellen Augenbewegungen namensgebend sind, wurde 1953 als erstes von Aserinsky und Kleitman beschrieben (Aserinsky & Kleitman, 1953). Er zeigt im EEG dem Stadium 1 ähnliche Muster (Dement & Kleitman, 1957; AASM, 2008). Der REM-Schlaf zeichnet sich neben den vorangehend beschriebenen schnellen Augenbewegungen durch den Abfall der Muskelaktivität und eine hohe Weckschwelle aus (Schmidt, 2001). In Abbildung 1 sind die Charakteristika der Schlafstadien dargestellt.

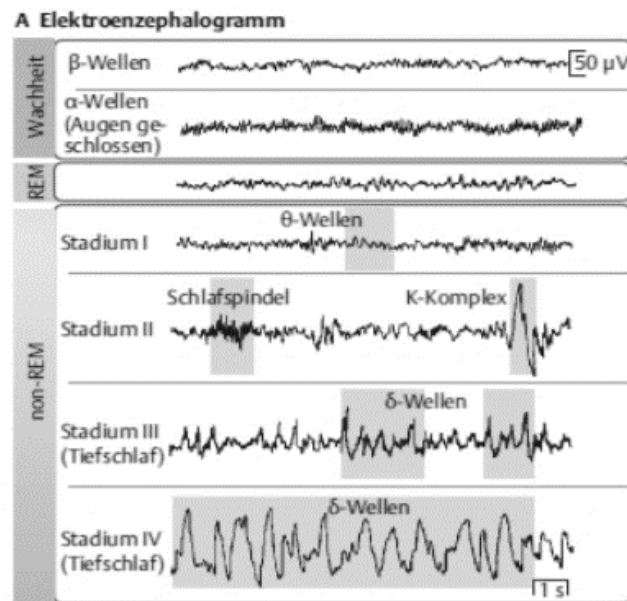


Abbildung 1: Charakteristika der Schlafstadien (Möller et al., 2013).

2.2.2 Schlafperiodik in Abhängigkeit vom Lebensalter

Im Verlauf der Nacht werden die verschiedenen Stadien mehrfach durchlaufen, wobei sich die Dauer der einzelnen Intervalle verändert. Dabei überwiegt in der ersten Nachthälfte der Anteil an Tiefschlaf (Stadien 3 und 4), der Anteil an REM-Schlaf nimmt im Laufe der Nacht zu (Schandry, 2016; siehe Abbildung 2).

Diese Periodik ändert sich mit dem Lebensalter. Im Verlauf des Lebens nimmt sowohl die Gesamtschlafdauer als auch die Anzahl der Schlafzyklen ab (Scholle et al., 2011). Ebenso verringern sich der Anteil an SO und REM-Schlaf zugunsten der Stadien 1 und 2 (Ohayon et al., 2004).

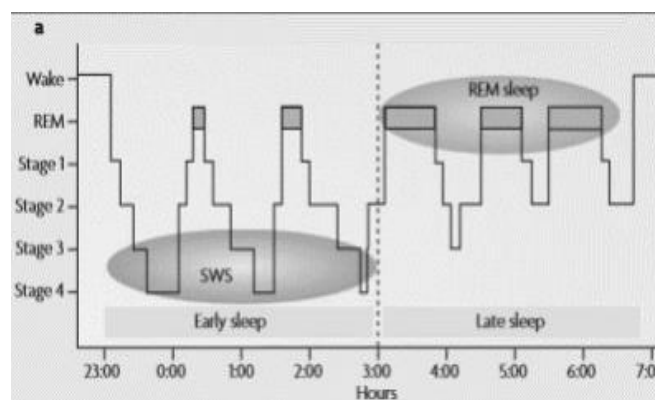


Abbildung 2: Schlafperiodik (Diekelmann & Born, 2010).

2.3 Gedächtnis

Gedächtnisprozesse bestehen aus drei aufeinanderfolgenden Phasen: In der ersten Phase, der Lernphase - auch Encoding genannt -, werden neue Informationen aufgenommen und vorerst als labile Gedächtnisspur gespeichert. Daran schließt sich die Phase der Konsolidierung an, in der die gelernten Inhalte gefestigt und in bereits bestehende Netzwerke integriert werden. So stehen sie dann für den anschließenden Abruf zur Verfügung (Squire & Kandel, 2008).

Das Gedächtnis kann zeitlich und inhaltlich weiter unterteilt werden. Dabei erfolgt die zeitliche Aufteilung in ein sensorisches Gedächtnis, ein Kurzzeitgedächtnis und ein Langzeitgedächtnis (Schandry, 2016). Bei der Encodierung wird ein Reiz zunächst im sensorischen Gedächtnis für wenige Millisekunden aufgenommen (Birbaumer & Schmidt, 2006; Schandry, 2016). Bei hinreichender Relevanz der Information erfolgt dann die Bearbeitung im Kurzzeitgedächtnis, hierfür wird also die Aufmerksamkeit des Organismus benötigt (Birbaumer & Schmidt, 2006). Im Kurzzeitgedächtnis aufgenommene Informationen können durch den Prozess der Konsolidierung in das Langzeitgedächtnis übertragen werden. Der Transfer erfolgt durch ständiges Wiederholen der Information bis zum Überschreiten der Schwelle zum Langzeitgedächtnis (Birbaumer & Schmidt, 2006). Die inhaltliche Aufteilung des Langzeitgedächtnisses unterscheidet ein deklaratives von einem non-deklarativen Gedächtnis. Das deklarative Gedächtnis wird oft dem expliziten Gedächtnis gleichgestellt und speichert bewusstes, deklaratives - also mit Worten beschreibbares - Faktenwissen. Es wird weiter unterteilt in einen episodischen Teil, in dem autobiographische Informationen gespeichert werden, und einen semantischen Teil (Birbaumer & Schmidt, 2006). Demgegenüber steht das non-deklarative Gedächtnis. Hier gespeicherte Informationen können ohne bewusste Aufmerksamkeit aufgenommen und abgerufen werden und lassen sich nicht verbalisieren. Das prozedurale Gedächtnis ebenso wie die klassische Konditionierung, Priming-Prozesse und nicht-assoziatives Lernen werden dem non-deklarativen Gedächtnis zugeordnet (Squire & Zola, 1996).

2.4 Einfluss des Schlafs auf die Gedächtniskonsolidierung

Der Schlaf spielt bei der Gedächtnisbildung eine wichtige Rolle. Während das Encoding neuer Informationen und ein Abruf des Erlernten Wachheit voraussetzen, hat der Schlaf eine

positive Auswirkung auf die Konsolidierung des Langzeitgedächtnisses (Ackermann & Rasch, 2014).

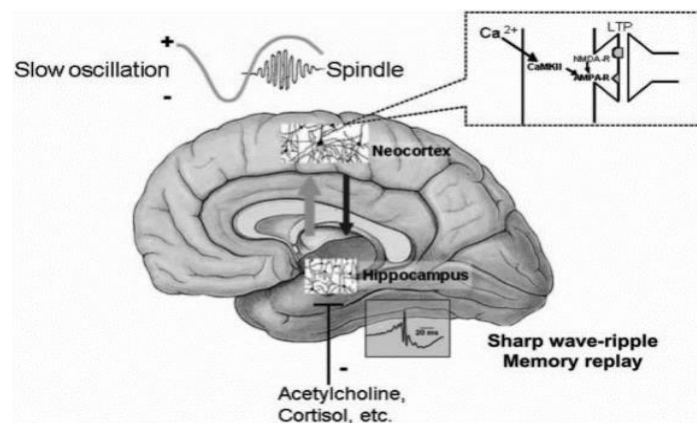
Dabei profitiert das deklarative Gedächtnis eher von den ersten Schlafstunden (early-sleep), das non-deklarative Gedächtnis dagegen eher von den späteren Nachtstunden (late-sleep). Der early-sleep weist gegenüber dem late-sleep deutlich mehr SWS auf, im late-sleep hingegen überwiegt der Anteil an REM-Schlaf (Plihal & Born, 1999). Marshall und Born postulierten 2007, dass die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte während des SWS stattfindet, die Konsolidierung prozeduraler Inhalte dagegen vom REM-Schlaf abhängt (Marshall & Born, 2007). Seither bestätigen zahlreiche Studien diese Ergebnisse (Diekelmann et al., 2009; Rasch & Born, 2013). Aktuelle Studien zeigen darüber hinaus eine Beteiligung der im Schlafstadium 2 auftretenden Schlafspindeln an der Konsolidierung prozeduraler Gedächtnisinhalte (Lustenberger et al., 2016)

2.4.1 Deklarative Gedächtnisleistung

Eine Schlafdeprivation beeinträchtigt die Konsolidierung hippocampusabhängiger deklarativer Informationen. Als Ursache hierfür wird eine durch Schlafdeprivation hervorgerufene, eingeschränkte neuronale Plastizität angenommen. Bei chronischer Schlafdeprivation konnte sogar eine Abnahme des Hippocampusvolumens durch eingeschränkte Zellproliferation beobachtet werden (Kreutzmann et al., 2015). Während des Encodings werden neue Informationen zunächst parallel in Neokortex und Hippocampus abgelegt (Born et al., 2006; Frankland & Bontempi, 2005). Die anschließende Konsolidierung der hippocampusabhängigen Informationen beruht auf einer Interaktion von Hippocampus und Neocortex. Während des SWS kommt es zu einer neuronalen Reaktivierung von Informationen im Hippocampus und dadurch zu einer Umverteilung und festen Speicherung im Neocortex (Diekelmann & Born, 2010; Marshall & Born, 2007). Passend dazu konnten Peigneux et al. 2004 zeigen, dass die während des Encodings aktiven Regionen des Hippocampus ebenfalls im SWS aktiv sind (Peigneux et al., 2004). Außerdem fanden sie einen positiven Zusammenhang zwischen Hippocampusaktivität und Gedächtnisleistung. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese der Reaktivierung hippocampusabhängiger Informationen im SWS und den Zusammenhang ebendieser mit dem Lernerfolg.

Die während des SWS auftretenden SO haben ihren Ursprung in neokortikalen Netzwerken.

Sie führen zu einer Synchronisation von neuronaler Aktivität und koordinieren die Reaktivierung hippocampusabhängiger Informationen mit thalamocorticaler Spindelaktivität. So geht ihr positiver Anteil mit schnellen thalamocorticalen Spindeln einher, während der negative Anteil die Spindelaktivität zu unterdrücken scheint (Born et al., 2006; Mölle et al., 2002). Die koordinierte Spindelaktivität führt zu einem Calciumeinstrom in dendritischen Fortsätzen von kortikalen Pyramidenzellen. Darüber aktivierte calciumabhängige Kinasen führen zu einer Expression von Immediate-Genes und Glutamat-Rezeptoren, was wiederum eine Langzeitpotenzierung der Synapsen begünstigt (Born et al., 2006; siehe Abbildung 3). So werden Informationen durch die wiederholte Aktivierung im Hippocampus in neokortikale Netzwerke übertragen. Sie können dadurch die Schwelle zum Langzeitgedächtnis überschreiten, werden mit bereits gespeicherten Informationen verknüpft und können hippocampusunabhängig abgerufen werden (Frankland & Bontempi, 2005).



*Abbildung 3: Konsolidierung hippocampusabhängiger Gedächtnisinhalte
(Born et al., 2006)*

2.4.2 Lernen aus Belohnung

Auch die Konsolidierung belohnter deklarativer Gedächtnisinhalte profitiert vom Schlaf (Perogamvros & Schwartz, 2012; Prehn-Kristensen et al., 2018). Dabei steht das Lernen von belohnten Inhalten in einem engen Zusammenhang mit der dopaminergen Transmission. So beschreiben Pessiglione et al. 2006, dass sich Probanden nach Einnahme von L-DOPA, einer Dopaminvorstufe, eher für belohnte Handlungen entscheiden als Probanden, die mit Haloperidol, einem Dopamin-Antagonisten, behandelt wurden. Für die Autoren stellt eine dopaminabhängige Modulation der striatalen Aktivität das Korrelat für das Lernen durch

Belohnung dar (Pessiglione et al., 2006). Passend dazu konnte bei gesunden Erwachsenen über eine fMRT-Bildgebung (funktionelle Magnetresonanztomographie) eine erhöhte Aktivität im Bereich des Striatums, genauer des Nucleus caudatus, während des Belohnungslernens gezeigt werden (Haruno, 2004).

2.4.3 Schlaf, Belohnung und deklaratives Gedächtnis bei Kindern mit ADHS

Ebenso wie bei Erwachsenen hat auch bei Kindern der Schlaf eine positive Auswirkung auf Gedächtnisprozesse. Wilhelm et al. 2008 und Prehn-Kristensen et al. 2009 konnten bei Kindern einen positiven Effekt des Schlafs gegenüber einer Wachperiode auf die Konsolidierung deklarativer Inhalte nachweisen (Wilhelm et al., 2008; Prehn-Kristensen et al., 2009). Außerdem konnte die Arbeitsgruppe um Prehn-Kristensen 2018 zeigen, dass eine Schlafperiode im Vergleich zu einer Wachperiode ebenfalls eine positive Auswirkung auf die Konsolidierung belohnter Inhalte hat. Dafür lernte eine Gruppe erwachsener Probanden und eine Gruppe gesunder Kinder die Lokalisation von Bildpaaren, wobei einige Bildpaare stärker belohnt wurden als andere. Der Abruf erfolgte nach einer Wach- gegenüber einer Schlafperiode. Es zeigte sich eine positive Auswirkung von Schlaf und Belohnungsaussicht auf die deklarative Gedächtnisleistung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Dieser Vorteil zeigte sich bei den teilnehmenden Kindern ausgeprägter als in der Gruppe der erwachsenen Probanden (Prehn-Kristensen et al., 2018).

Im Gegensatz zu gesunden Kontrollen, die beim belohnten Lernen vom Schlaf - insbesondere vom non-REM-Schlaf - profitieren, zeigen Patienten mit einer ADHS eine eingeschränkte schlafassoziierte Verarbeitung von Belohnung (Wiesner et al., 2017). Sie reagieren weniger sensibel auf positiv verstärkte Reize (Luman et al., 2010). So reagieren Kinder mit einer ADHS erst bei hoher erwarteter Belohnung und direktem positiven Feedback mit einer Verbesserung der Lernleistung (Hammer et al., 2015). Auch hierfür scheint die verminderte dopaminerge Transmission verantwortlich zu sein (Tripp & Wickens, 2012).

Kamkar et. al fanden 2017 bei gesunden Kindern eine Aktivierung des ventralen Striatums und ventromedialen präfrontalen Cortex durch Belohnung. Zeigte sich eine Aktivierung dieser Bereiche, so ging diese mit einer erfolgreichen Konsolidierung der belohnungsassoziierten Inhalte einher (Kamkar et al., 2017). Passend dazu beschrieben Krause et al. 2000 bei Erwachsenen mit einer ADHS eine besonders hohe Dichte an

Dopamintransportern im Bereich des Striatums. Eine Medikation mit Methylphenidat bewirkt einen Anstieg der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt dopaminerger Nervenzellen in Striatum und präfrontalem Kortex. Die dadurch gesteigerte Signaltransduktion führt bei ADHS-Patienten zu einer Symptombesserung (Volkow et al., 2012).

Beobachtet man die Schlafarchitektur bei Kindern mit einer ADHS, so zeigt sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine insgesamt geringere Aktivität langsamer Oszillationen (Furrer et al., 2019). Probanden mit ADHS weisen einen lokalen Anstieg an SO über der zentralen Hirnregion auf, gesunde Kinder hingegen zeigen ein Maximum an SO über frontalen Hirnregionen. Diese Verteilung der SO-Aktivität bei Kindern mit ADHS entspricht einer weniger ausgereiften topografischen SO-Aktivität gegenüber gesunden Kontrollen (Ringli et al., 2013). Diese nicht dem Altersdurchschnitt gesunder Probanden entsprechenden SO könnten für die Defizite in der schlafabhängigen Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte verantwortlich sein (Prehn-Kristensen et al., 2014). Während bei gesunden Kontrollen die deklarative Gedächtnisleistung mit der SO-Power korreliert, zeigt sich dieser Zusammenhang bei Kindern mit ADHS nicht (Prehn-Kristensen, Göder, et al., 2011).

2.5 Induktion langsamer Oszillationen

2014 führten Prehn-Kristensen et al. eine Untersuchung zur tiefschlafassoziierten transkraniellen Gleichstromstimulation bei Kindern mit ADHS durch. Die Stimulation in einem exogenen festen Rhythmus führte zu einem Anstieg der SO-Power und ging mit einer Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung einher. Die schlafassoziierte Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte von Probanden mit ADHS konnte durch die Stimulation auf das Level der gesunden Kontrollen angehoben werden (Prehn-Kristensen et al., 2014).

Auch durch akustische Stimulation können die SO beeinflusst werden. Ngo et al. haben 2013 gezeigt, dass eine akustische closed-loop Stimulation zu einer Intensivierung der SO führt. Dafür applizierte die Arbeitsgruppe bei erwachsenen Probanden eine EEG-getriggerte akustische Stimulation in Form eines rosa Rauschens. Die akustische Stimulation fand dabei während des non-REM-Schlafs statt und folgte in einem individuell festgelegten Intervall (individuelle Delaytime, siehe 4.3.2) auf die Detektion eines SO-Peaks. Als Folge der

Stimulation zeigte sich daraufhin eine weitere SO. Bei diesen evozierten SO handelt es sich in erster Linie um akustisch evozierte Potenziale, welche nach elektroenzephalographischen Merkmalen den endogenen SO entsprechen. Im Anschluss an diese akustisch evozierte SO erfolgte eine erneute Applikation des akustischen Reizes, woraufhin sich eine weitere evozierte SO zeigte. Diese EEG-getriggerte Stimulation wurde über einen Zeitraum von 210 Minuten durchgeführt. Die Arbeitsgruppe um Ngo konnte eine Zunahme der endogenen SO-Power nach Stimulation im Vergleich zu einer Shambedingung (= Simulationsbedingung) zeigen. Des Weiteren zeigte sich in der Studie eine positive Auswirkung der Stimulation auf die Gedächtnisleistung bei gesunden Erwachsenen (Ngo et al., 2013).

3 Fragestellung

Immer wieder bestätigen Forschungsergebnisse eine positive Auswirkung des SWS, mit seinen namensgebenden SO, auf die deklarative Gedächtnisleistung (Ackermann & Rasch, 2014; Marshall & Born, 2007). Insbesondere die Konsolidierung belohnter Inhalte wird bei gesunden Kindern durch eine Schlafperiode günstig beeinflusst. Im Gegensatz zu gesunden Kindern, bei denen die deklarative Gedächtnisleistung mit der SO-Aktivität korreliert, zeigen Kinder mit ADHS eine veränderte Architektur endogener SO sowie Defizite im Bereich des deklarativen Gedächtnisses und des Belohnungslernens. Der bei gesunden Kindern beschriebene Zusammenhang zwischen Gedächtnisleistung und SO-Aktivität zeigt sich bei Kindern mit ADHS nicht. Es wird vermutet, dass die veränderte Architektur endogener SO mit einer veränderten funktionellen Konnektivität einhergeht (Prehn-Kristensen et al., 2014). Durch die externe Applikation von SO mittels transkranieller Gleichstromstimulation konnten die Defizite der deklarativen Gedächtnisleistung bei Probanden mit ADHS ausgeglichen werden. Durch diese Art der Stimulation kommt es zur Induktion von SO in einem festen, exogen vorgegebenen Rhythmus. Die Gedächtnisleistung der Probanden mit ADHS entsprach nach Stimulation der Leistung gesunder Kontrollen (Prehn-Kristensen et al., 2014). Im Gegensatz zur exogenen Applikation von SO durch tDCS beruht die im Rahmen der vorliegenden Arbeit angewendete akustische closed-loop-Stimulation auf einer Verstärkung endogen generierter SO. In einer vorangegangenen Untersuchung mit erwachsenen Probanden konnten durch diese akustische Stimulation endogen generierte SO verstärkt werden.

Es wird erwartet, dass die akustische Stimulation endogener SO bei gesunden Kontrollen zu einer Verbesserung der belohnungsassoziierten deklarativen Gedächtnisleistung führt. In Anbetracht der veränderten funktionellen Konnektivität endogener SO bei Kindern mit ADHS ist in dieser Gruppe durch eine Verstärkung endogener SO keine Verbesserung der belohnungsassoziierten deklarativen Gedächtnisleistung zu erwarten.

4 Methoden

4.1 Versuchsteilnehmer

An der Studie nahmen 29 Jungen im Alter von 8-12 Jahren teil, davon 14 ADHS-Patienten und 15 gesunde Kontrollen. Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über die Datenbank vorheriger Studien der Forschungsabteilung des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZIP) in Kiel, über die Ambulanz der Kinder- und Jugendpsychiatrie des ZIP und durch öffentliche Aushänge.

Die Eltern und die Probanden selber gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie. Probanden wurden für ihre Partizipation mit einem 100€ Citti-Park Gutschein entlohnt. Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission vorgelegt und positiv bewertet.

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Aufgrund der erhöhten Prävalenz der ADHS bei Jungen (American Psychiatric Association, 2018) wurden für die beschriebene Untersuchung lediglich Jungen im Alter von 8-12 Jahren eingeladen. Durch Auswahl dieser Altersspanne sollte eine möglichst homogene Gruppe erfasst werden. Das Mindestalter von 8 Jahren wurde gewählt um sicherzugehen, dass die Probanden intellektuell in der Lage sind, die genutzten Paradigmen durchzuführen. Zusätzlich wurde damit die Wahrscheinlichkeit erhöht Jungen zu finden, die bereits ohne ihre Eltern in fremder Umgebung übernachten können. Das maximale Alter von 12 Jahren wurde gewählt um einen Eintritt in die Pubertät möglichst auszuschließen, da sich während der Pubertät die Schlafarchitektur entsprechend des Übergangs kindlicher Charakteristika zur derer Erwachsener verändert (Ohayon et al., 2004). Probanden, die Merkmale einer fortgeschrittenen Pubertät aufwiesen, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Da es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem geringen Geburtsgewicht, beziehungsweise Frühgeburtlichkeit, und ADHS gibt (Scott et al., 2012), wurden Probanden mit einem Geburtsgewicht von <1800g oder einer Geburt vor der 30. Gestationswoche von der Untersuchung ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien in Bezug auf die Schwangerschaft waren Alkoholismus, Drogenkonsum oder Substitution. Für den Ablauf der Untersuchung relevante Nebendiagnosen wie Asthma oder Enuresis führten ebenfalls zu einem Ausschluss. Des Weiteren wurden Probanden unter Medikation mit Atomoxetin (Strattera) aufgrund der längerfristigen pharmakokinetischen Eigenschaften (Sauer et al.,

2003) nicht eingeladen. Probanden unter Medikation mit Methylphenidat durften an der Untersuchung teilnehmen, sofern sie bereit waren, die Medikation 48 Stunden vor Untersuchungsbeginn zu pausieren (entsprechend etwa 12 Halbwertszeiten) (Fachinformation 1A Pharma, 2017). Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Probanden, die nach Screening Anzeichen einer Cerebralschädigung aufwiesen. Außerdem sollte durch einen IQ ≥ 85 und ≤ 130 die intellektuelle Voraussetzung gewährleistet werden. Schlafprobleme wurden in der Gruppe der Patienten akzeptiert, da diese im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild stehen (Vogel et al., 2017), bei den Kontrollen führten Auffälligkeiten des Schlafverhaltens jedoch zu einem Ausschluss von der Untersuchung.

Für die Gruppe der ADHS-Patienten war das Vorliegen einer ADHS nach DSM-IV Voraussetzung, die Kontrollgruppe hingegen wurde auf die Abwesenheit entsprechender Symptome überprüft. Die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien führte insgesamt zum Ausschluss von 14 Patienten und 5 Kontrollen. Die Materialien zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sind unter 4.2.1 beschrieben.

4.1.2 Beschreibung der Stichprobe

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten beziehen sich auf die finale Stichprobe von 14 Patienten zwischen 8,2 und 12,9 Jahren und 15 gesunden Kontrollen zwischen 8,5 und 12,8 Jahren. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich in der symptomfassenden Child-Behavior-Checklist (Achenbach et al., 2014; Gesamtwert: $t(27)=6,0$; $p<0,001$) und in der Bewertung des Schlafverhaltens sowohl durch die Eltern (Children's Sleep Habits Questionnaire (Owens, Spirito, et al., 2000): $t(27)=3,4$; $p=0,002$) als auch durch die Kinder selbst (Sleep-Self-Report (Owens, Maxim, et al., 2000): $t(27)=2,9$; $p=0,006$; siehe Tabelle 1). Weitere Informationen zu den genannten Testverfahren finden sich im Kapitel 4.2.1.

	Patienten	Kontrollen	Patienten vs. Kontrollen	
	M (SEM)	M (SEM)	t/Z	p-Wert
Alter	10,2 (0,43)	11,1 (0,38)	1,5	0,138
IQ	105,5 (3,4)	112,1 (2,3)	1,6	0,112
DCS	40,5 (5,0)	50,4 (5,7)	1,4*	0,172
Pubertät Eltern	3,4 (0,2)	3,5 (0,19)	0,3*	0,799
Pubertät Kinder	3,1 (0,08)	3,3 (0,12)	1,6*	0,254
Sleep-Self-Report	34,9 (1,5)	38,6 (1,0)	2,9	0,006
CSHQ	25,4 (1,2)	20,9 (0,6)	3,4	0,002
CBCL Gesamt	71,4 (1,2)	48,1 (2,5)	6,0	<0,001
Aufmerksamkeitsprobleme	70,6 (1,5)	50,4 (0,3)	13,5	<0,001
Externalisierend	65,4 (2,1)	41,6 (1,8)	8,6	<0,001
Internalisierend	62,6 (1,2)	47,5 (1,9)	6,4	<0,001

Tabelle 1: Stichprobe (: Z-Werte nach Mann-Whitney-U-Test, nicht markierte Werte stellen t-Werte dar.)*

Patienten

Von 28 zum Screening eingeladenen Patienten entschieden sich drei im Verlauf gegen eine Teilnahme, weitere Patienten wurden während des Screenings aufgrund folgender Kriterien ausgeschlossen: Ein Patient wegen eines auffälligen Wertes im DCS, zwei zeigten eine subklinische Symptomatik, ein Patient aufgrund des Pubertätsstatus, ein weiterer zeigte Auffälligkeiten im DCS und CSHQ, ein Patient wegen Auffälligkeiten im DCS und Angabe einer Enuresis.

Die 14 übrigen Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nach DSM-IV. Dreizehn von ihnen zeigten eine gemischte Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, ein Patient trug die Diagnose einer vorwiegend unaufmerksamen ADHS. Sieben Patienten zeigten eine zusätzliche oppositionelle

Störung, zwei Patienten erfüllten zusätzlich die Kriterien einer Störung des Sozialverhaltens. Sieben Patienten führten eine Medikation mit Methylphenidat durch, welche sie 48 Stunden vor Untersuchungsbeginn pausierten.

Kontrollen

Nach telefonischer Kontaktaufnahme wurden 20 gesunde Kontrollen zu einem Screening-Termin eingeladen. Eine Familie erschien nicht zum Termin, zwei Familien entschieden sich gegen eine Teilnahme. Ein weiterer Junge wurde aufgrund von Auffälligkeiten im DCS in Kombination mit subklinischen Ergebnissen im Screening-Interview von der Untersuchung ausgeschlossen, ein Proband wurde aufgrund der Ergebnisse im CFT 20-R nicht für die Testnächte eingeladen.

Die verbliebenen 15 Kontrollen zeigte sich sowohl anamnestisch als auch im Rahmen der durchgeführten Diagnostik frei von bedeutsamen körperlichen oder psychiatrischen Diagnosen. Sie zeigten keine Entwicklungsbeeinträchtigung und ein unauffälliges Schlafverhalten.

4.2 Materialien

4.2.1 Verfahren zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Kontaktaufnahme erfolgte zunächst über ein telefonisches Vorscreening, in dessen Rahmen über eine Checkliste einfach zu erfassende, relevante Ausschlusskriterien besprochen wurden. Dadurch konnte entsprechenden Familien die zeitaufwändige Screening-Sitzung erspart werden. Bei diesen Ausschlusskriterien handelt es sich um ein Geburtsgewicht von <1800g oder Geburt vor der 30. Gestationswoche, Alkoholismus, Drogenkonsum oder Substitution in der Schwangerschaft, Asthma, Schlafstörungen, Enuresis oder Einnahme von Strattera.

Im Anschluss wurde den interessierten Familien eine Zusammenfassung der Studie zugesandt. Die Probanden wurden in Begleitung ihrer Eltern zu einem Gespräch eingeladen. Der Termin dauerte etwa zwei bis drei Stunden und diente der Aufklärung der Teilnehmer sowie dem Screening von Patienten und Kontrollen. Im Anschluss an das Gespräch wurden Probanden und Eltern um ihr schriftliches Einverständnis gebeten. Abschließend wurden den Familien die Räumlichkeiten des Schlaflabors gezeigt.

Im Rahmen eines Screening-Interviews wurden mit den Probanden mehrere standardisierte Tests durchgeführt. Anhand des Diagnostikums für Cerebralschädigung (Lamberti & Weidlich, 1999) wurden in Form eines figuralen Lerntests Hirnfunktionsstörungen und Lernstörungen ausgeschlossen (cut-off: 16. Perzentile). Zur Erhebung der Grundintelligenz wurde der sprachfreie Culture Fair Intelligence Test 20-R (Weiß, 2006) durchgeführt (cut-off IQ <85, >130). Die Händigkeit der Probanden wurde anhand des Edinburgh-Händigkeits-Inventars (Oldfield, 1971) erfasst (siehe 4.2.3 und das dort beschriebene prozedurale Gedächtnisparadigma). Der Pubertätsstatus wurde anhand einer deutschen Übersetzung (Watzlawik, 2009) des Self-administered Pubertal Developmental Scale (Petersen et al., 1988) durch Eltern und Kinder separat erhoben (cut-off ≥ 7 Punkte). Die Kinder beurteilten ihr Schlafverhalten anhand des Sleep-Self-Reports (Owens, Maxim, et al., 2000); die Eltern wurden parallel gebeten in Form des Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-DE 5-10; Owens, Spirito, et al., 2000) Fragen zur Schlafenszeit, zum Schlafverhalten und morgendlichen Erwachen, sowie zu nächtlichem Erwachen und Tagesmüdigkeit ihrer Kinder zu beantworten. Die Child-Behavior-Checklist (CBCL/6-18R, Achenbach et al., 2014) wurde von den Eltern zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten, emotionalen Auffälligkeiten und somatischen Beschwerden sowie sozialen Kompetenzen der Probanden ausgefüllt. Abschließend wurde mit Eltern und Probanden getrennt das semistrukturierte, diagnostische Interview „Revised Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children: Present and Lifetime Version“ (Kiddie-SADS-PL; Delmo et al., 2000; Kaufman & Al., 1997) durchgeführt. Um den Beginn der Symptomatik vor dem 7. Lebensjahr sowie eine Beeinträchtigung im schulischen Bereich beurteilen zu können, wurden die Familien gebeten, Zeugniskopien einzureichen.

4.2.2 Deklaratives Gedächtnisparadigma

Zur Erfassung der deklarativen Gedächtnisleistung wurde ein selbst entworfenes Wortpaar-Paradigma verwendet. Den Probanden wurden hintereinander vier Listen mit je 12 Wortpaaren ohne semantische Assoziation gezeigt (siehe Anhang). Das jeweils erste und letzte Wortpaar jeder der vier Listen diente als Puffer und ging nicht in die Auswertung ein. Für zwei der vier Listen wurde für den Abruf am nächsten Tag eine Belohnung von 50 Cent pro richtigem Paar angekündigt – hierbei handelte es sich um die Kategorie „Relevant“. Die

Lernkarten dieser Listen waren für die Probanden schon während der Encodierung graphisch unterlegt und neben einer roten Schriftfarbe entsprechend gut sichtbar mit einem 50 Cent-Stück markiert; zusätzlich wurde beim Lernen der relevanten Liste mit jeder Karte ein 50 Cent-Stück auf den Tisch gelegt, um bei richtiger Antwort einen möglichen Gewinn antizipieren zu können. Demgegenüber repräsentierten die zwei verbleibenden Listen mit jeweils 12 Wortpaaren die Kategorie „Irrelevant“ und waren entsprechend nicht mit Geldstücken markiert; die Schriftfarbe war hier neutral schwarz (siehe Abbildung 4). Folglich wurden den Probanden auch keine 50 Cent-Stücke beim Encoding dieser Kategorie präsentiert. Abwechselnd wurden zunächst eine relevante, anschließend eine irrelevante, dann die zweite relevante und abschließend die zweite irrelevante Liste mit je 12 Wortpaaren gelernt. Die Probanden wurden außerdem gebeten, sich einzuprägen, welche Wörter relevant und welche irrelevant sind. Ob das Lernen mit einer relevanten oder irrelevanten Liste begonnen wurde war über die Probanden ausgeglichen.

Gruppe A: Relevant-Irrelevant-Relevant-Irrelevant
Gruppe B: Irrelevant-Relevant-Irrelevant-Relevant

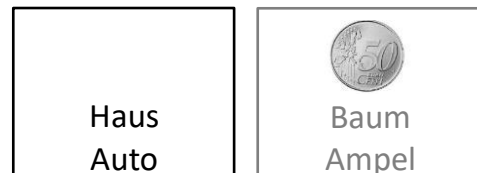


Abbildung 4: Wortpaare.

Links: Abfolge der Listen. Rechts: Beispielwortpaare Irrelevant und Relevant

Nach jedem Lerndurchgang einer Liste fand eine Überprüfung des Lernerfolgs statt. Dazu wurden die ersten Wörter der Wortpaare der soeben gelernten Liste gemischt. Die Probanden wurden dann gebeten, zum präsentierten ersten Wort des Paares das fehlende zweite Wort zu nennen. Wurde dabei mindestens die Hälfte korrekt wiedergegeben, so galt diese Liste als gelernt und es wurde zum Lernen der nächsten Liste übergegangen. Erinnernten sich die Teilnehmer an weniger als die Hälfte der Wortpaare, so erfolgte ein weiterer Lerndurchgang der nicht richtig erinnerten Wortpaare der entsprechenden Liste. Die Anzahl der nach dem Lernen richtig erinnerten Wortpaare galt als Baseline ‚Lernen‘ für die Beurteilung des Konsolidierungserfolgs über die Nacht.

Für den Abruf am Morgen nach der Testnacht wurden alle vier Listen gemischt abgefragt.

Außerdem wurden die Probanden nach jeder Karte gebeten mit anzugeben, ob das Wort ihrer Meinung nach auf einer relevanten 50 Cent-Liste oder auf einer irrelevanten Liste stand. Für jedes richtige Paar der relevanten Liste, ungeachtet der Zuordnung durch die Probanden, erhielten die Teilnehmer direkt ein 50 Cent-Stück. Der erarbeitete Betrag wurde am Ende notiert, um ihn dann nach Ablauf der Untersuchung gemeinsam mit der Belohnung als Gutschein auszuzahlen.

Um Lerntransfereffekte im Innersubjektdesign zu kontrollieren, gab es insgesamt zwei verschiedene Sets mit 48 unterschiedlichen Wortpaaren, wobei der Beginn mit Set A oder B über die Testnächte (Stimulation/Sham) ausgeglichen war.

4.2.3 Prozedurales Gedächtnisparadigma

Zur Erfassung der prozeduralen Gedächtnisleistungen wurde eine kindgerechte Serial-Reaction-Time-Task in Form einer Buttonbox genutzt (Prehn-Kristensen, Molzow et al., 2011). Der Durchgang „Lernen“ bestand aus dem impliziten Lernen einer Folge von acht Tasten. Die Probanden hatten die Aufgabe, die einzeln leuchtenden Tasten mit der nicht dominanten Hand so schnell wie möglich zu betätigen. Durch Betätigung einer Taste wurde diese deaktiviert und die nächste Taste der Folge leuchtete auf. Nach jedem Durchgang folgte eine Pause von 10 Sekunden. Das Encoding bestand aus neun Durchgängen der gleichen Folge, der Abruf am nächsten Morgen zunächst aus einer Wiederholung von sechs Durchgängen der bekannten Folge. Daran anschließend folgten drei unbekannte Folgen aus je acht Knöpfen. Die Auswertung der Ergebnisse dieses Paradigmas ist Gegenstand der Dissertationsschrift von Lena Hoffmann (geb. Brandes) und wird daher hier nicht weiter beschrieben.

4.2.4 Kontrollvariablen

Um gegebenenfalls einen Einfluss der emotionalen und kognitiven Verfassung auf die Lernleistung zu erfassen, wurden folgende Kontrollvariablen erhoben:

Erfassung der aktuellen emotionalen Befindlichkeit

Zur Beurteilung der emotionalen Befindlichkeit wurde das Self-Assessment Manikin (SAM) von Bradley und Lang (Bradley & Lang, 1994) genutzt. Dabei handelt es sich um einen

sprachfreien, auf Piktogrammen beruhenden Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Valenz, Erregung und Fremd-/Selbstbestimmung (Dominanz) der Probanden. Für jeden der drei erfragten Gefühlszustände gibt das SAM neun wählbare Abstufungen vor, wobei fünf der Auswahlmöglichkeiten durch Figuren dargestellt sind; jeweils vier weitere Unterteilungen bieten die Möglichkeit, Felder zwischen den Piktogrammen zu wählen. Zur Auswertung wurden die von den Probanden ausgewählten Felder in ein Punktsystem übertragen, wobei für die Valenz die Zahlenwerte -4 bis +4, für die Erregung 0 bis 8 und für die Dominanz -4 bis +4 vergeben wurden (Bradley & Lang, 1994).

Das SAM war Teil eines Nächtebuchs (siehe Anhang), welches abends vor der Durchführung der Paradigmen und morgens nach dem Aufstehen durch die Probanden ausgefüllt wurde.

Erfassung der aktuellen Müdigkeit und besonderer Vorkommnisse

Zur Erfassung der aktuellen Müdigkeit wurde mittels einer 10 cm langen visuellen Analogskala mit den Endpunkten „sehr müde“ und „sehr wach“ die Müdigkeit subjektiv eingeschätzt. Zusätzlich gaben die Probanden an, wie oft sie in der Nacht aufgewacht sind, wie lange sie insgesamt nachts wach waren, wie lange es gedauert hat, bis sie eingeschlafen sind und ob sie in der Nacht Rauschtöne der Stimulation gehört haben. Dieser Fragebogen stellte in Kombination mit dem SAM das Nächtebuch dar, welches abends vor der Durchführung der Paradigmen und morgens nach dem Aufstehen durch die Probanden ausgefüllt wurde (siehe Anhang).

Erfassung der aktuellen psychomotorischen Vigilanz

Zur Beurteilung der momentanen Aufmerksamkeitsleistung wurde im Rahmen der Untersuchung der Untertest „Alertness“ der Kinderversion der computergestützten Testbatterie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen (KiTAP) durchgeführt. Es handelt sich um die kindgerechte Version der von Zimmermann und Fimm 1992 entwickelten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Der angewandte Untertest „Alertness“ stellt eine von insgesamt acht einzelnen Auswahlmöglichkeiten dar. In diesem Test zur Erfassung der Reaktionszeit erscheint in unterschiedlichen Abständen das Bild einer Hexe auf dem Bildschirm. Aufgabe der Probanden ist es, schnellstmöglich auf diesen einfachen visuellen Reiz zu reagieren und durch Betätigen einer externen Taste die Hexe zu verjagen (Renner & Irblich, 2007). Vor jedem Durchgang erfolgte eine Instruktion durch die Versuchsleitung

sowie ein Testdurchlauf.

Erfassung der aktuellen Kapazität des auditiven Kurzzeitgedächtnisses

Zur Erfassung des Kurzzeitgedächtnisses wurde im Rahmen der Studie die Aufgabe des Zahlennachsprechens genutzt, welche einen Teil der „Wechsler Intelligence Scale for Children“ (WISC-IV, Wechsler, 2011) darstellt. Beim Zahlennachsprechen wird das auditive Kurzzeitgedächtnis erfasst (Daseking et al., 2007). Ein Versuchsleiter spricht den Probanden Zahlenfolgen vor, die anschließend durch die Probanden wiedergegeben werden müssen. Daran schließt sich ein zweiter Test, „Zahlen nachsprechen Rückwärts“, an, bei dem die Probanden die vorgegebene Zahlenfolge in umgekehrter Reihenfolge wiederholen. Zur Auswertung wurde die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Zahlenfolgen als Punktwert angegeben.

4.2.5 Zusätzliche Paradigmen

Random Number Generation Task

Aufgabe der Studienteilnehmer war es, im Takt eines Metronoms mit einer Geschwindigkeit von 1 Hz in willkürlicher Reihenfolge 100 Zahlen von 1 bis 9 zu nennen (Jahanshahi et al., 2006). Dieses Paradigma wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet und wird im Folgenden nicht weiter besprochen.

N-back

Das N-back Paradigma bestand in der vorliegenden Untersuchung aus einer 1-back und einer 2-back Aufgabe, die nacheinander ausgeführt wurden. Jede der beiden Aufgaben bestand aus 10 Übungs- und 100 Testdurchgängen. Auf einem Quadrat mit neun Feldern auf schwarzem Untergrund leuchteten nacheinander einzelne Kästchen für 100 ms weiß auf, gefolgt von einer 3,25 Sekunden dauernden Pause. Aufgabe der Probanden war es, durch Drücken einer Computermastaste zu signalisieren, ob das gleiche Feld wie direkt (1-back) oder 2 davor (2-Back) leuchtet. Dieses Paradigma wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet und wird im Folgenden nicht weiter besprochen.

ausgewertet: Im Bett verbrachte Zeit (TIB: Time in bed), Einschlaf latenz (SL: sleep latency: Licht aus bis Stadium 2), Gesamtschlafzeit (TST: total sleep time), Schlaffeffizienz (SE: Schlafzeit/TIB), Anzahl an Wachperioden, Gesamtdauer der Wachperioden (WASO: wake after sleep onset), Gesamtdauer der Schlafstadien 1-4, im REM-Schlaf verbrachte Zeit.

4.3.2 Closed-loop-Stimulation

Die Online-Detektion von SO und die akustische Stimulation erfolgten nach dem Protokoll der Arbeitsgruppe um Ngo (Ngo et al., 2013). Sie wurde an einem separaten Computer mithilfe eines weiteren Verstärkersystems durchgeführt, bestehend aus einem Digitimer D360 EEG-Verstärker (Digitimer, USA) in Kombination mit einem Power 1401 mk2 high-performance data acquisition Interface (Cambridge Electronic Design, England). Die Elektrode FCz diente der Ableitung eines präfrontalen EEGs für die Stimulation mit einer Samplingrate von 200 Hz und einem Bandpassfilter von 0,25-4 Hz. Ein durch die Arbeitsgruppe um Ngo der Universität Tübingen erstelltes Script der Spike2 Software Version 7 (Cambridge Electronic Design, England) ermöglichte zusammen mit einem Sequenzer in Power 1401 mk2 (Cambridge Electronic Design, England) eine online Detektion negativer Ausschläge des EEG Signals mit darauffolgender phasengenaue akustischer Stimulation.

Die für die Stimulation verwendete Lautstärke lag 15 dB oberhalb der individuellen Hörschwelle. Zur Bestimmung der aktuellen individuellen Hörschwelle wurde am Abend vor der Stimulation im Abstand von 3 dB, beginnend bei 0 dB, ein Rauschton abgespielt, bis der Proband angab den Ton zu hören. Die Applikation erfolgte über MDR-EX50LP in-ear Kopfhörer (Sony, Deutschland).

Zu Beginn des Stimulationsintervalls wurden ab Erreichen eines Schwellenwertes von $-80 \mu\text{V}$ zwei akustische Stimuli im Abstand von 900 ms in Form eines rosa Rauschens für jeweils 50 ms präsentiert. Der Schwellenwert als Trigger einer Stimulation wurde durch die Software alle zwei Sekunden durch den negativsten Wert der vorangegangenen fünf Sekunden aktualisiert. So wurde stets der aktuell negativste Wert als neue Schwelle festgelegt, sofern er unter $-80 \mu\text{V}$ lag.

Um die individuelle Delaytime - entsprechend der Zeit zwischen dem negativsten und dem darauffolgenden positiven Peak einer SO - zu bestimmen, wurde der Detektionsalgorithmus schon in der Eingewöhnungsnacht angewandt. Ohne akustische Stimulation wurde durch die

Software eine über alle SO gemittelte individuelle Delaytime zwischen negativem und darauffolgendem positiven Peak ermittelt.

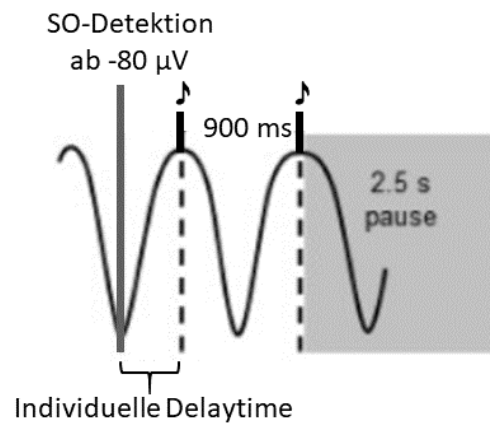


Abbildung 6: Akustische Stimulation. Notensymbole: Zeitpunkt der akustischen Stimulation.

(Abbildung modifiziert aus Ngo et al., 2013)

So erfolgte die Applikation des akustischen Stimulus in den Stimulationsnächten nach Detektion eines negativen Peaks - durch Einstellung der Stimulationsintervalls auf die individuelle Delaytime - auf dem darauffolgenden positiven Peak (siehe Abbildung 6). Um während des gesamten Stimulationsintervalls eine SO-synchrone Stimulation zu gewährleisten wurde in den Stimulationsnächten alle 30 Minuten erneut die individuelle Delaytime bestimmt und die Stimulation entsprechend angepasst. Der zweite Stimulus folgte in einem festen Intervall von 900 ms. Daran schloss sich ein stimulationsfreies Intervall von 2,5 Sekunden an. Die akustische Stimulation erfolgte in einem Intervall von 210 Minuten, beginnend mit der ersten SWS-Phase. Pausiert wurde die Stimulation bei Übergang in den REM-Schlaf, bei Auftreten von Arousals oder Eintritt in S1. Während der Shamnacht erfolgte in gleicher Weise eine Detektion der SO, allerdings ohne Auslösen einer akustischen Stimulation.

Um beurteilen zu können, ob die akustische Stimulation tatsächlich zu einer Induktion langsamwelliger oszillatorischer Aktivität geführt hat, wurden ereigniskorrelierte, akustisch evozierte Potenziale (AEP) aus dem EEG-Signal bestimmt. Hierzu wurde das EEG-Signal für jede der 16 Positionen F3 bis P4 wie folgt analysiert: Zunächst erfolgte pro Trial eine Segmentierung des EEG-Signals in Abschnitte zu 4000 ms (-1000 ms bis +3000 ms um den

ersten der beiden akustischen Reize). Die Analyse beschränkte sich auf die Schlafstadien S3 und S4. Wie oben beschrieben wurden in der Shambedingung zwar keine akustischen Reize dargeboten, die entsprechenden Trigger wurden für die Vergleichbarkeit der beiden Bedingungen allerdings auch in der Shambedingung gesetzt. Entsprechend den Stimulationsnächten erfolgte dies jeweils zu dem Zeitpunkt der Detektion einer SO und zu dem Zeitpunkt, an dem in der Stimulationsnacht der akustische Reiz gesetzt worden wäre. Somit standen sowohl für die Stimulations- als auch für die Shambedingung Trigger im EEG zur Auswertung zur Verfügung.

Das EEG-Signal wurde mittels gleitendem Mittelwert über drei nebeneinanderliegende Mittelwerte geglättet und pro Trial in 80 Bins zu jeweils 50 ms unterteilt. Für jeden Bin wurde der Wert in Mikrovolt exportiert. Für jeden Versuchsteilnehmer wurden alle Trials der Stimulationsbedingung und alle Trials der Shambedingung gemittelt und flossen danach als ein gemittelt Trial in die finale Auswertung mittels 2x16x80x2 ANOVA (BEDINGUNG, POSITION, BIN und GRUPPE) ein. Die Auflösung von Interaktionen erfolgte über weitere ANOVAS und Einzelvergleiche mittels t-Tests. Aufgrund der hohen Anzahl an möglichen Einzelvergleichen (80 Bins pro Trial) soll die Bonferroni-Korrektur ($\alpha=0,05/80=0,000625$) gelten.

Die darüber hinaus erfolgte Frequenzanalyse soll aus Gründen der Übersichtlichkeit bei fehlender Relevanz für die Bearbeitung der Fragestellung nicht weiter besprochen werden.

4.4 Versuchsablauf und Versuchsdurchführung

Die beschriebene Untersuchung wurde im Schlaflabor des Zentrums für Integrative Psychiatrie und Psychotherapie in Kiel durchgeführt. Jede Versuchsperson verbrachte drei Nächte im Schlaflabor. Auf die initiale Eingewöhnungsnacht, die dem Kennenlernen der Räumlichkeiten und dem Bestimmen der individuellen Delaytime diente, folgten zwei Experimentalnächte. Dabei übernachteten die Teilnehmer zwischen Eingewöhnungs- und erster Experimentalnacht mindestens eine Nacht in der Häuslichkeit, der Abstand zwischen den beiden Testnächten betrug mindestens 12 Nächte. Die Reihenfolge der Bedingung, Stimulation oder Sham, wurde doppelt verblindet über beide Gruppen ausbalanciert. Die Durchführung der Paradigmen erfolgte durch eine verblindete Versuchsleiterin, die Stimulation durch eine weitere, nicht verblindete Versuchsleiterin.

Eingewöhnungsnacht

In den Eingewöhnungsnächten nahmen die Probanden nach Ankunft um 19 Uhr gemeinsam mit beiden Versuchsleiterinnen eine Mahlzeit ein. Anschließend wurden die EEG-Elektroden angebracht, sowie die in-ear-Kopfhörer eingesetzt und mit Klebeband fixiert. Die individuelle Hörschwelle wurde bestimmt.

Daran schlossen sich das Ausfüllen des Nächtebuchs inklusive des SAM Fragebogens und die Random Number Generation Task an. Bis zum Schlafengehen um 21 Uhr durften die Probanden in selbst mitgebrachten Büchern lesen. Vor dem Ausschalten des Lichts wurde erneut der Stimulationston gespielt um sicherzugehen, dass die Hörschwelle korrekt eingestellt war und die Aufzeichnung des Stimulationszeitpunktes erfolgte. Es folgte eine Impedanzprüfung sowie eine Bioeichung, bei der die korrekte Aufzeichnung des EOGs (durch Augenrollen der Probanden), sowie des EMGs (durch Zähneknirschen und Schlucken der Probanden) überprüft wurden.

Geweckt wurden die Probanden am darauffolgenden Morgen um 7 Uhr durch die Paradigmen durchführende, verblindete Versuchsleiterin. Nach Entfernen der Elektroden wurde ein Frühstück eingenommen. Der anschließende Abruf bestand in der Eingewöhnungsnacht lediglich aus einem erneuten Ausfüllen des Nächtebuchs. Die Probanden wurden um 8 Uhr von ihren Eltern abgeholt.

Experimentalnächte

In den Experimentalnächten empfingen die verblindete Versuchsleiterin und die nicht verblindete Versuchsleiterin der Stimulation die Probanden um 17:30 Uhr im Schlaflabor. Es folgte das Kleben des EEGs sowie das Einsetzen und Fixieren der Kopfhörer. Nach der Bestimmung der individuellen Hörschwelle wurde eine gemeinsame Mahlzeit eingenommen. Anschließend begaben sich die Probanden gemeinsam mit der verblindeten Versuchsleiterin in ihr Zimmer um dort das Nächtebuch auszufüllen und im Anschluss die Paradigmen in der Reihenfolge KiTAP, Zahlennachsprechen, Wortpaare, Buttonbox durchzuführen. Die Anleitung durch die Versuchsleitung erfolgte standardisiert über vorformulierte Instruktionen. Vor dem Schlafengehen wurde wie in den Eingewöhnungsnächten der Probeton gespielt, es folgte eine Impedanzprüfung sowie die Bioeichung.

Die Versuchsleitung der Paradigmen verließ ab Einschlafen der Probanden das Schlaflabor,

sodass eine Verblindung gewährleistet wurde.

Ein Proband wurde in allen drei Nächten jeweils durch die gleiche verblindete Versuchsleiterin betreut. Die zweite Versuchsleiterin führte in beiden Testnächten, ohne Wissen der Paradigmen betreuenden Versuchsleiterin, die Stimulation durch oder startete die Shambedingung (vgl. 4.3.2).

Nach dem Wecken der Probanden durch die verblindete Versuchsleiterin der Paradigmen am nächsten Morgen um 7 Uhr wurden die Kabel des EEGs sowie die Kopfhörer entfernt. Nach einem gemeinsamen Frühstück erfolgte der Abruf der Testnächte in gleicher Reihenfolge wie am Abend zuvor, frühestens eine Stunde nach Wecken. Zusätzlich wurde im Anschluss das N-Back-Paradigma durchgeführt. Um 9 Uhr wurden die Probanden von ihren Eltern abgeholt.

Maßnahmen zur Gewährleistung der Doppelverblindung

Zur Gewährleistung der Doppelverblindung wurden alle Paradigmen eines Probanden von einer verblindeten Versuchsleiterin durchgeführt, diese verließ nach Einschlafen der Probanden das Schlaflabor. Eine zweite, nicht verblindete Versuchsleiterin startete anschließend die Stimulations- oder Sham-Bedingung. Nach Beendigung des Stimulationsintervalls oder Starten der Sham-Bedingung verließ die nicht verblindete Versuchsleitung das Schlaflabor, die weitere Betreuung erfolgte über instruierte Nachtwachen. Am nächsten Morgen wurden die Probanden von der verblindeten Versuchsleiterin geweckt und die Paradigmen wurden durchgeführt.

4.5 Design

Unabhängige Variablen

Bei der beschriebenen Studie handelt es sich um ein vollständig gekreuztes 2x2x2 Messwiederholungsdesign mit den Innersubjektfaktoren BEDINGUNG (Stimulation/Sham) und BELOHNUNG (Relevant/Irrelevant) sowie dem Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Kontrollen/ADHS).

Abhängige Variablen

Als abhängige Variable wird die baseline-korrigierte deklarative Gedächtnisleistung betrachtet, festgelegt als Differenz der richtig erinnerten Wortpaare zwischen Encoding und

Abruf.

Statistische Hypothesen

Es wird erwartet, dass

- a) bei den Kontrollen der Unterschied der baseline-korrigierten Gedächtnisleistung in der Bedingung „Relevant“ gegenüber der Bedingung „Irrelevant“ in der Stimulationsbedingung größer ist als in der Shambedingung.

Die dazugehörige statistische Hypothese lautet:

$$H_0: \mu_{\text{Stim.Kontrollen.Relevant}} - \mu_{\text{Stim.Kontrollen.Irrelevant}} \leq \mu_{\text{Sham.Kontrollen.Relevant}} - \mu_{\text{Sham.Kontrollen.Irrelevant}}$$

$$H_1: \mu_{\text{Stim.Kontrollen.Relevant}} - \mu_{\text{Stim.Kontrollen.Irrelevant}} > \mu_{\text{Sham.Kontrollen.Relevant}} - \mu_{\text{Sham.Kontrollen.Irrelevant}}$$

- b) dieser Unterschied bei der ADHS-Gruppe weniger ausgeprägt ist.

Die dazugehörige statistische Hypothese lautet:

H_0 :

$$(\mu_{\text{Stim.Kontrollen.Relevant}} - \mu_{\text{Stim.Kontrollen.Irrelevant}}) - (\mu_{\text{Sham.Kontrollen.Relevant}} - \mu_{\text{Sham.Kontrollen.Irrelevant}}) \\ \leq (\mu_{\text{Stim.ADHS.Relevant}} - \mu_{\text{Stim.ADHS.Irrelevant}}) - (\mu_{\text{Sham.ADHS.Relevant}} - \mu_{\text{Sham.ADHS.Irrelevant}})$$

H_1 :

$$(\mu_{\text{Stim.Kontrollen.Relevant}} - \mu_{\text{Stim.Kontrollen.Irrelevant}}) - (\mu_{\text{Sham.Kontrollen.Relevant}} - \mu_{\text{Sham.Kontrollen.Irrelevant}}) \\ > (\mu_{\text{Stim.ADHS.Relevant}} - \mu_{\text{Stim.ADHS.Irrelevant}}) - (\mu_{\text{Sham.ADHS.Relevant}} - \mu_{\text{Sham.ADHS.Irrelevant}})$$

Zur Überprüfung der Hypothesen soll im Falle der Hypothese H_a) zunächst eine varianzanalytische Prüfung der Interaktion zwischen den Innersubjektfaktoren BEDINGUNG x BELOHNUNG in der Gruppe der gesunden Kontrollen erfolgen. Bei signifikanter Interaktion sollen anschließend Einzelvergleiche mittels t-Testung für abhängige Stichproben berechnet werden. Die Berechnung der ANOVA erfolgt nicht separat für jede der Hypothesen, sondern wird im Rahmen der ANOVA zur Testung der Hypothese H_b) erfolgen.

Für die Überprüfung der Hypothese H_b) wird die Interaktion der Faktoren BEDINGUNG x BELOHNUNG x GRUPPE varianzanalytisch geprüft. Bestätigt sich die erwartete Signifikanz der Interaktion soll eine Auflösung der Interaktion mittels t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben erfolgen.

Aufgrund der hinreichenden Stichprobengröße werden die Voraussetzungen für die genannten parametrischen Analysemethoden als gegeben vorausgesetzt.

Die Auswertung der Daten erfolgt mit der Software IBM SPSS Statistics 25 sowie Microsoft Excel 2019. Das für die zur Hypothesentestung angewandten Tests festgelegte Signifikanzniveau beträgt $\leq 5\%$.

5 Ergebnisse

5.1 Deklaratives Gedächtnis

Als abhängige Variable wurde die deklarative Gedächtnisleistung definiert, welche sich durch die Anzahl der richtig erinnerten Wortpaare im Abruf gegenüber dem Encoding ergibt (baseline-korrigierte Gedächtnisleistung). Tabelle 2 präsentiert die Ergebnisse des Wortpaarparadigmas. Aufgeführt sind neben der baseline-korrigierten Gedächtnisleistung auch die zugrundeliegende Encodierungs- und Abrufleistung mit den jeweiligen Gruppenvergleichen.

			ADHS	Kontrollen	ADHS vs. Kontrollen	
			M (SEM)	M (SEM)	t	p
Lernen	Stim	Relevant	13,4 (0,8)	14,9 (0,8)	1,5	0,154
		Irrelevant	14,7 (0,5)	14,7 (0,8)	-0,1	0,960
	Sham	Relevant	13,7 (0,8)	15,1 (0,8)	1,2	0,256
		Irrelevant	14,6 (0,6)	14,6 (0,7)	0	0,976
Abruf	Stim	Relevant	7,4 (1,1)	11,5 (1,0)	2,8	0,009
		Irrelevant	8,4 (1,1)	9,5 (0,7)	0,9	0,390
	Sham	Relevant	9,1 (1,2)	10,9 (1,1)	1,2	0,246
		Irrelevant	8,8 (1,2)	10,4 (0,8)	1,2	0,248
Abruf-Lernen	Stim	Relevant	-5,9 (0,9)	-3,5 (0,7)	2,2	0,038
		Irrelevant	-6,4 (0,8)	-5,2 (0,6)	1,1	0,267
	Sham	Relevant	-4,6 (0,8)	-4,1 (0,4)	0,6	0,562
		Irrelevant	-5,8 (1,0)	-4,2 (0,5)	1,5	0,145

Tabelle 2: Deklaratives Gedächtnis

Erwartet wurde (Hypothese H_1 a), dass in der Gruppe der Kontrollen der Unterschied der deklarativen Gedächtnisleistung belohnter Inhalte gegenüber unbelohnten Inhalten in der Stimulationsbedingung größer ist als in der Shambedingung. Wie vermutet zeigte sich in der Gruppe der gesunden Kontrollen für die baseline-korrigierte Gedächtnisleistung eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren BEDINGUNG x BELOHNUNG [$F(1,14)=7,0$, $p=0,019$]. Eine Auflösung dieser Interaktion mittels t-Test für abhängige Stichproben ergab in der Stimulationsbedingung eine bessere Gedächtnisleistung bei relevanten Wortpaaren

gegenüber irrelevanten Paaren [$t(14)=3,3$; $p=0,006$]. In der Shambedingung zeigte sich dieser Unterschied nicht [$t(14)=0,1$, $p=0,914$] (siehe auch Abbildung 7). Im Vergleich der baseline-korrigierten Gedächtnisleistung in der Gruppe der Kontrollen verfehlten die Unterschiede zwischen Stimulation und Sham sowohl bei belohnten [$t(14)=1,5$, $p=0,078$] als auch bei nicht belohnten Wortpaaren [$t(14)=-1,5$, $p=0,077$] knapp die statistische Signifikanz. Nichtsdestotrotz kann die Hypothese $H_1 a)$ nicht verworfen werden.

Zur Prüfung der zweiten Hypothese wurde eine 2X2X2-ANOVA mit den Faktoren BEDINGUNG x BELOHNUNG x GRUPPE berechnet. Es wurde erwartet, dass der positive Einfluss der Stimulation auf die belohnungsassoziierte Gedächtnisleistung (relevanter > irrelevanter Wortpaare) in der Gruppe der gesunden Kontrollen stärker ausfällt als in der Gruppe der Patienten. Die Auswertung ergab wie vorhergesagt eine signifikante Interaktion der Faktoren BEDINGUNG x BELOHNUNG x GRUPPE [$F(1,27)=4,2$, $p=0,050$], jedoch erreichte keiner der Haupteffekte die Signifikanz (BEDINGUNG [$F(1,27)=1,2$, $p=0,278$], BELOHNUNG [$F(1,27)=3,9$, $p=0,059$], GRUPPE [$F(1,27)=3,8$, $p=0,061$]). Eine Auflösung der Interaktion hinsichtlich des Faktors GRUPPE ergab für die Gruppe der gesunden Kontrollen wie oben beschrieben eine signifikante Interaktion BEDINGUNG x BELOHNUNG [$F(1,14)=7,0$, $p=0,019$]; hingegen zeigte sich innerhalb der Gruppe der ADHS keine signifikante Interaktion BEDINGUNG x BELOHNUNG [$F(1,13)=0,5$, $p=0,484$]. Einzelvergleiche mittels t-Test für abhängige Variablen zeigten in der Gruppe der ADHS-Patienten weder in der Stimulations- [$t(13)=0,5$, $p=0,646$] noch in der Shambedingung [$t(13)=1,3$, $p=0,199$] einen Unterschied der Gedächtnisleistung zwischen belohnten und nicht belohnten Inhalten. Auch die Differenz zwischen relevanter und irrelevanter baseline-korrigierter Gedächtnisleistung zeigte im Vergleich Stimulation gegenüber Sham keinen signifikanten Unterschied [$t(13)=-0,7$, $p=0,242$]. Im Vergleich der Gruppen zeigten sich hypothesenkonforme Gruppenunterschiede in der Abrufleistung (siehe Tabelle 2). Somit kann auch die Hypothese $H_1 b)$ nicht verworfen werden.

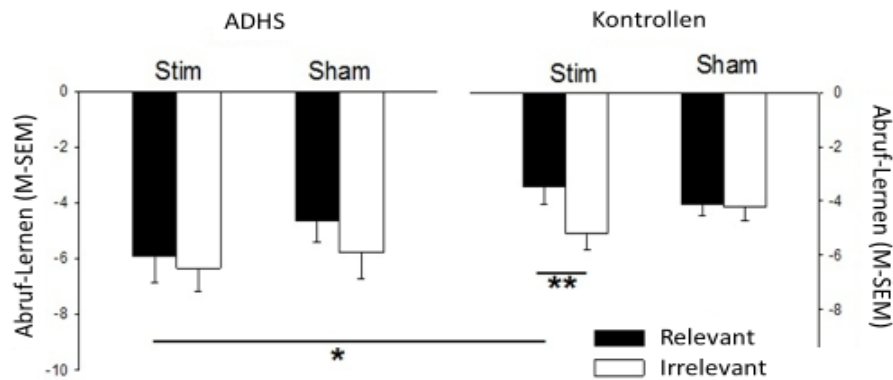


Abbildung 7: Deklarative Gedächtnisleistung. **, $p=0,006$; *, $p=0,050$.

Lerndurchgänge

Zur Erfassung der durch die Probanden benötigten Lerndurchgänge wurde ein Lernerfolg von mindestens 50% im ersten Durchgang als 0 Wiederholungen gewertet. Benötigte der Proband einen weiteren Lerndurchgang zählte dies als eine Wiederholung; es folgte ein weiterer Lerndurchgang der nicht richtig erinnerten Wortpaare der entsprechenden Liste. In Tabelle 3 sind die durchschnittlich benötigten Wiederholungen der Gruppen dargestellt, unterteilt nach Belohnung und Bedingung.

		ADHS	Kontrollen	ADHS vs. Kontrollen
		M (SEM)	M (SEM)	p
Stim	Relavant	1,4 (0,37)	0,33 (0,16)	0,015
	Irrelevant	1,3 (0,22)	0,2 (0,14)	<0,001
Sham	Relevant	1,0 (0,33)	0,47 (0,19)	0,168
	Irrelevant	1,4 (0,29)	0,4 (0,16)	0,004

Tabelle 3: Lerndurchgänge

Die Auswertung der Daten mittels ANOVA ergab einen Haupteffekt des Faktors GRUPPE [$F(1,27)=41,2$, $p=0,001$]. Es zeigte sich keine Interaktionen zwischen BEDINGUNG, BELOHNUNG und GRUPPE ($p>0,2$).

5.2 Schlafparameter

Die während der Testnächte erhobenen Schlafparameter sind in Tabelle 4 aufgeführt.

			ADHS	Kontrollen	ADHS vs. Kontrollen	
			M (SEM)	M (SEM)	t	p
Sleep Stages (min)	TST	Stim	536,5 (13,23)	550,3 (11,19)	0,8	0,431
		Sham	555,4 (8,9)	549,5 (13,57)	0,4	0,721
	WASO	Stim	27,0 (7,43)	28,0 (6,83)	0,1	0,922
		Sham	17,8 (4,10)	30,7 (7,60)	1,5	0,155
	SE	Stim	92,0 (1,49)	91,4 (1,57)	0,3	0,791
		Sham	93,9 (0,80)	90,4 (1,86)	1,7	0,105
	SL	Stim	16,1 (3,68)	19,8 (7,81)	0,4	0,680
		Sham	14,4 (2,72)	23,8 (8,37)	1,0	0,310
	REM	Stim	124,1 (6,23)	123,5 (4,39)	0,1	0,941
		Sham	122,6 (3,66)	126,0 (6,13)	0,5	0,645
	S1	Stim	24,1 (3,27)	25,3 (3,45)	0,2	0,807
		Sham	22,3 (2,77)	23,4 (2,24)	0,3	0,755
	S2	Stim	236,8 (10,05)	254,2 (8,93)	1,3	0,203
		Sham	269,1 (9,87)	253,6 (9,37)	1,1	0,263
	S3	Stim	52,9 (4,12)	57,7 (3,43)	0,9	0,379
		Sham	51,8 (3,68)	57,2 (3,50)	1,1	0,294
	S4	Stim	96,2 (5,97)	89,0 (3,25)	1,1	0,289
		Sham	93,9 (8,35)	89,3 (3,75)	0,5	0,612

Tabelle 4: Schlafparameter.

TST: total sleep time (Gesamtschlafzeit), WASO: wake after sleep onset (Gesamtdauer der Wachperioden), SE: Schlaffeffizienz (Schlafzeit/im Bett verbrachte Zeit), SL: sleep latency (Einschlaflatenz: Licht aus bis Stadium 2)

Für die Auswertung der in Tabelle 4 aufgeführten Daten erfolgte eine Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor BEDINGUNG sowie dem Zwischensubjektfaktor GRUPPE für jeden der

aufgeführten Schlafparameter. Es zeigte sich eine Auswirkung der Stimulation auf die dargestellten Makroschlafparameter (Schlafstadien, WASO, SE und SL) in Form eines signifikanten Haupteffekts der BEDINGUNG [$F(1,27)=6,4$, $p=0,018$]. Lediglich für das Schlafstadium S2 zeigte sich außerdem eine signifikante Interaktion BEDINGUNG x GRUPPE [$F(1,27)=6,9$, $p=0,014$]. Wie der t-Test für abhängige Stichproben zeigte, verbrachten ADHS-Patienten in der Shamnacht mehr Zeit in S2 als in der Stimulationsnacht [$t(13)=2,9$, $p=0,011$]. In der Gruppe der gesunden Kontrolle hingegen gab es diesen Unterschied bezüglich des Schlafstadiums S2 nicht [$t(14)=0,1$, $p=0,925$]. Für alle weiteren Schlafparameter der Tabelle 4 zeigte sich weder ein relevanter Effekt der BEDINGUNG noch eine signifikante Interaktion von BEDINGUNG x GRUPPE ($p>0,149$).

Induktion von SO

Für die Auswertung der AEPs wurde, wie unter 4.3.2 beschrieben, ein $2 \times 16 \times 80 \times 2$ -ANOVA-Design mit den Faktoren BEDINGUNG, POSITION, BIN und GRUPPE durchgeführt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Weiteren nur Ergebnisse präsentiert, bei denen der Faktor BEDINGUNG eine signifikante Bedeutung hat. Diese Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor BEDINGUNG [$F(1,27)=362$, $p<0,001$] sowie eine signifikante Interaktion BEDINGUNG x POSITION [$F(15,405)=54,2$, $p<0,001$]. Zur Auflösung dieser Interaktion wurde für jede der 16 Positionen erneut eine ANOVA mit dem Faktor BEDINGUNG (als Alternative zum t-Test für abhängige Stichproben) durchgeführt. Hier zeigte sich für jede Position ein Haupteffekt BEDINGUNG, der am stärksten ausgeprägt ausfiel über Fp2 [$F(1,27)=193,0$, $p<0,001$], über Oz hingegen am geringsten [$F(1,27)=53,4$, $p<0,001$]. Für den Faktor GRUPPE zeigte sich in der gesamten AEP-Auswertung kein Haupteffekt [$F(1,27)=0,0$, $p=0,982$] oder eine signifikante Interaktion [$F(1,27)=0,0$, $p=0,982$]. Wie in Abbildung 8 unten dargestellt wurden für jeden Bin Einzelvergleiche zwischen dem EEG-Signal aus der Stimulations- und der Shambedingung berechnet. Es ist deutlich zu sehen, dass trotz konservativer Bonferroni-Korrektur die akustische Stimulation gegenüber der Shambedingung zu signifikanten Veränderungen im EEG-Signal im Sinne von AEPs geführt hat.

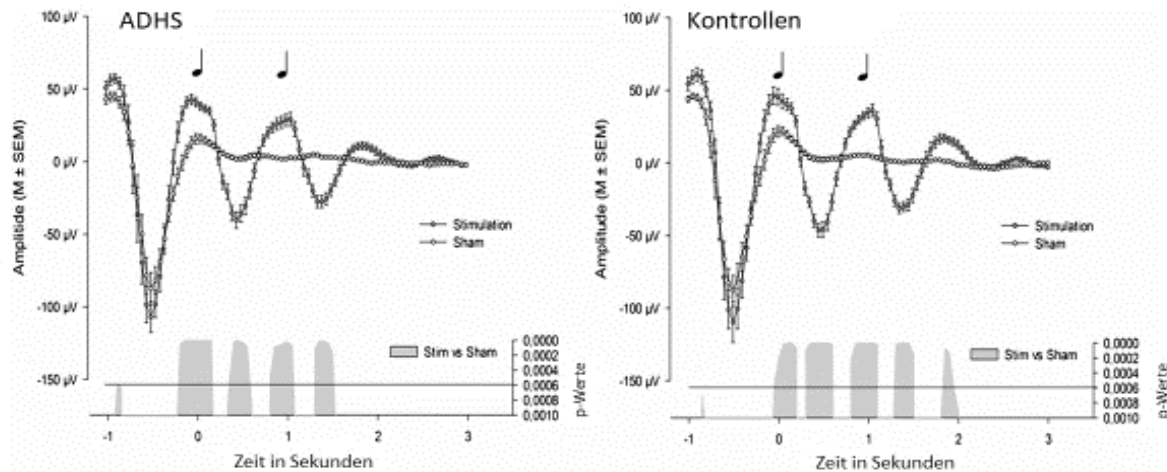


Abbildung 8: AEPs über Fz. Gemittelte Amplitude der SO. Notensymbole: Zeitpunkt der akustischen Stimulation. Schwarze Linie: Adjustiertes Signifikanzniveau nach Bonferroni.

5.3 Kontrollvariablen

Um einen möglichen Einfluss von Störvariablen auf die oben beschriebenen deklarativen Gedächtnisleistungen aufdecken zu können, erfolgte für jeden der erhobenen Kontrollparameter (siehe Tabelle 5) die Berechnung einer ANOVA mit den Innersubjektfaktoren BEDINGUNG und SESSION (Lernen/Abruf) sowie dem Zwischensubjektfaktor GRUPPE. Für die Valenz zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen den Faktoren BEDINGUNG x GRUPPE [$F(27)=5,178$; $p=0,031$] und SESSION x GRUPPE [$F(27)=3,827$; $p=0,025$]. Der Haupteffekt BEDINGUNG war nicht signifikant [$F(27)=0,983$; $p=0,330$]. Für die weiteren Parameter des SAM (Erregung, Dominanz), ebenso wie für den Parameter Müdigkeit, zeigte sich keine signifikante Interaktion. Die varianzanalytische Auswertung der Alertness zeigte einen signifikanten Haupteffekt SESSION [$F(27)=7,009$; $p=0,013$]. Für den Parameter Zahlennachsprechen war lediglich die Interaktion SESSION x GRUPPE [$F(27)=4,834$; $p=0,037$] signifikant, der Haupteffekt BEDINGUNG hingegen war nicht signifikant [$F(27)=1,388$; $p=0,247$]. Die hier aufgezeigten Interaktionen finden kein Korrelat in der oben beschriebenen varianzanalytischen Auswertung der Gedächtnisdaten (insbesondere nicht in Bezug auf die beobachtete, hypothesenrelevante 3-fach-Interaktion). Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 5 für zugehörige t-Testung), der Haupteffekt der BEDINGUNG war für keine der Kontrollvariablen

signifikant. Somit findet sich in den Kontrollparametern keine Grundlage für die oben beschriebenen Ergebnisse der Gedächtnisdaten.

			ADHS	Kontrollen	ADHS vs. Kontrollen	
			M (SEM)	M (SEM)	t	p
Valenz	Stim	Lernen	2,4(0,3)	2,4(0,3)	0,1	0,473
		Abruf	2,1(0,5)	2,4(0,3)	-0,5	0,327
	Sham	Lernen	3(0,3)	1,7(0,3)	3,1	0,002
		Abruf	2,9(0,3)	2,6(0,3)	0,7	0,249
Erregung	Stim	Lernen	4,5(0,6)	2,6(2,3)	3,0	0,003
		Abruf	4,3(0,7)	3,0(0,4)	1,7	0,054
	Sham	Lernen	4,1(0,5)	2,6(0,3)	2,7	0,006
		Abruf	5,0(0,7)	2,7(0,3)	3,2	0,002
Dominanz	Stim	Lernen	6,6(0,4)	5,9(0,3)	1,3	0,106
		Abruf	6,9(0,4)	5,9(0,3)	1,9	0,037
	Sham	Lernen	7,1(0,4)	5,9(0,3)	2,5	0,009
		Abruf	6,7(0,4)	5,8(0,3)	1,7	0,048
Müdigkeit	Stim	Lernen	51,9(8,9)	49,7(6,0)	1,3	0,109
	Sham	Lernen	49,6(8,1)	44(6,2)	0,6	0,293
Alertness	Stim	Lernen	290,7(14,4)	359,2(18,0)	3,0	0,003
		Abruf	281,5(15,4)	357,7(20,6)	3,0	0,003
	Sham	Lernen	313,0(15,0)	369,3(26,5)	1,9	0,035
		Abruf	292,0(11,0)	341,4(18,7)	2,3	0,014
Zahlennachsprechen	Stim	Lernen	9,7(0,6)	11,8(0,8)	-2,1	0,025
		Abruf	10(0,5)	12,3(0,7)	-2,6	0,007
	Sham	Lernen	9,6(0,6)	11,3(0,8)	-1,6	0,058
		Abruf	8,9(0,8)	12,3(0,6)	-3,5	0,001

Tabelle 5: Kontrollvariablen

6 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss tiefschlafassoziierter akustischer closed-loop Stimulation auf die Konsolidierung belohnter deklarativer Gedächtnisinhalte bei Jungen mit und ohne ADHS erfasst. Die akustische Stimulation diente dabei zur Manipulation von SO-Aktivität und wurde im Rahmen dieser Studie erstmalig bei Kindern eingesetzt.

Wie erwartet vergaßen die gesunden Kontrollen nach einer Stimulationsnacht signifikant weniger der gelernten relevanten Wortpaare im Vergleich zu irrelevanten Wortpaaren, wohingegen nach einer Shamnacht kein signifikanter Unterschied zwischen relevanten und irrelevanten Wortpaaren zu verzeichnen war. In der Gruppe der Patienten zeigte sich dieser Effekt nicht: Hier fand sich zwischen Stimulation und Sham kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der über die Nacht vergessenen Wortpaare. In der vorliegenden Untersuchung hatte die akustische Stimulation keine nachweisbare Auswirkung auf die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte bei Jungen mit ADHS. Beim Vergleich der akustisch evozierten Potenziale zeigten beide Gruppen in der Stimulationsbedingung eine signifikante Zunahme der SO Amplitude. In vorangegangenen Untersuchungen war eine akustische closed-loop Stimulation bei Erwachsenen erfolgreich durchgeführt worden (Ngo et al., 2013). Die hier präsentierten Daten zeigen, dass auch bei Kindern durch akustische closed-loop Stimulation die SO positiv beeinflusst werden. Dies gilt sowohl für die Gruppe der gesunden Kontrollen als auch für Kinder mit ADHS.

Bereits 2011 zeigte die Arbeitsgruppe um Prehn-Kristensen und Göder, dass die deklarative Gedächtnisleistung bei Patienten mit ADHS im Gegensatz zu gesunden Kontrollen nicht mit der SO Power korreliert (Prehn-Kristensen, Göder et al., 2011). Die ausbleibende Verbesserung der Gedächtnisleistung belohnter deklarativer Inhalte in der Gruppe der ADHS Patienten könnte in einem funktionellen Unterschied der SO begründet liegen (Prehn-Kristensen, Göder et al., 2011; Ringli et al., 2013).

Die angewendete akustische closed-loop Stimulation führt zu einer Verstärkung endogen generierter SO. Da eine quantitative Zunahme dysfunktionaler SO keine Veränderung der Funktionalität bewirkt, könnte dies eine ausbleibende konsekutive Beeinflussung der deklarativen Gedächtnisleistung erklären. Die Arbeitsgruppe um Prehn-Kristensen konnte 2014 zeigen, dass eine externe Applikation von SO mittels transkranieller Gleichstromstimulation zu einer Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung bei

Kindern mit ADHS führt. Durch die exogene, bilaterale Applikation kam es zu einer Induktion von SO bei Jungen mit ADHS. Damit einhergehend verzeichneten die Autoren eine Steigerung der deklarativen Gedächtnisleistung von Probanden mit ADHS auf das Niveau gesunder Kontrollen (Prehn-Kristensen et al., 2014). So liegt die Vermutung nahe, dass durch die tDCS eine Beeinflussung der Funktionalität erfolgt, welche durch eine im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführte Verstärkung endogener SO nicht gegeben ist. Für den Vergleich mit der zitierten Untersuchung zur tDCS muss erwähnt werden, dass die Probanden mit ADHS im Schlaflabor, gesunde Kontrollen jedoch in der Häuslichkeit getestet wurden. Obwohl in der Häuslichkeit meist schlechtere Leistungen zu erwarten sind (Bart et al., 2014), gilt es dies doch beim Vergleich der Ergebnisse zu beachten.

Die Stimulation im Rahmen der Studie zur tDCS erfolgte in einem festen Rhythmus ab Schlafstadium S2, unabhängig von endogen generierten SO. So ist denkbar, dass bei Patienten mit ADHS die extern induzierten SO endogenen SO überlegen sind. Die externe Induktion von SO in einem fest vorgegebenen Muster und Rhythmus könnte so zu einem Ausgleich des funktionalen Defizits endogener SO und damit zu einer Verbesserung der Konsolidierungsleistung von Probanden mit ADHS geführt haben (Prehn-Kristensen et al., 2014). Demgegenüber ist ebenso denkbar, dass eine transkranielle Gleichstromstimulation - unabhängig von Muster und Rhythmus der SO - zu einer unspezifischen Verbesserung der Konnektivität an der Konsolidierung beteiligter Hirnregionen führt und dadurch die Gedächtnisleistung verbessert. So könnte nicht die verzeichnete Induktion von SO zu einem Ausgleich der defizitären Gedächtnisleistung bei Probanden mit ADHS geführt haben, sondern eine von der SO-Power unabhängige Wirkung der Gleichstromstimulation. Dazu passend finden sich aktuelle Studien zur Auswirkung einer tDCS auf weitere Symptome einer ADHS. So zeigte die Arbeitsgruppe um Allenby 2018 eine Abnahme der Impulsivität bei erwachsenen Patienten mit ADHS nach Applikation einer transkraniellen Gleichstromapplikation; die Applikation erfolgte schlafunabhängig (Allenby et al., 2018). Dies spricht für eine unspezifische positive Wirkung der Stimulation, unabhängig von einer SO-Induktion. Salehinejad et al. deuten 2019 in einer Metaanalyse auf eine unterschiedliche Effektivität der tDCS in Abhängigkeit von der Applikationslokalisation hin (Salehinejad et al., 2019). Um die Funktion der tDCS genauer zu verstehen, gilt es die Effekte in Abhängigkeit von Lokalisation und Zeitpunkt der Stimulation weiter zu erforschen.

In der von der Arbeitsgruppe um Prehn-Kristensen 2014 durchgeführten Untersuchung zur

tDCS verzeichneten die Autoren ein generelles Defizit der deklarativen Gedächtnisleistung der Probanden mit ADHS gegenüber gesunden Kontrollen. Ähnliche Ergebnisse kamen auch in weiteren Studien zur Darstellung (Prehn-Kristensen, Göder et al., 2011). In den hier diskutierten Daten konnte dieses generelle Defizit der deklarativen Gedächtnisleistung bei Kindern mit ADHS gegenüber gesunden Kontrollen nicht reproduziert werden. In den Shamnächten war der Unterschied der über die Nacht vergessenen Wortpaare zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant. Vorangehend beschriebene Studien beruhen auf einer Erfassung des deklarativen Gedächtnisses unabhängig von Belohnung (Prehn-Kristensen et al., 2014; Prehn-Kristensen, Göder, et al., 2011). In der vorliegenden Studie sollte durch das verwendete Gedächtnisparadigma zusätzlich der Einfluss einer Belohnung beurteilt werden. So wurde für einen Teil der gelernten Wortpaare eine Belohnung in Aussicht gestellt. Dies kann im Zusammenhang mit dem direkten positiven Feedback zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung der Probanden mit ADHS führen: Die Arbeitsgruppe um Hammer erfasste 2015 die Gedächtnisleistung des räumlich-visuellen Arbeitsgedächtnisses bei Kindern mit ADHS gegenüber gesunden Kontrollen in Abhängigkeit von Belohnung. Es zeigte sich, dass Probanden mit ADHS bei hoher Belohnung und direktem Feedback eine den gesunden Kontrollen entsprechende Gedächtnisleistung erreichen (Hammer et al., 2015). Miendlarzewska et. al beschreiben 2016 außerdem den Effekt einer generalisierten Antizipation von Belohnung bei gesunden Erwachsenen; so kommt es zu einer Übertragung der Belohnungsaussicht auf nicht belohnte Inhalte (Miendlarzewska et al., 2016). Dementsprechend lässt die vorliegende Arbeit die Interpretation zu, dass eine generalisierte Belohnungsaussicht zu einem Ausgleich der Defizite des deklarativen Gedächtnisses in der Gruppe der Kinder mit ADHS geführt hat - sowohl für belohnte als auch für nicht belohnte Inhalte. Demgegenüber ist ebenso denkbar, dass auch die Wahl des Gedächtnisparadigmas einen Einfluss auf die Leistung der Probanden mit ADHS genommen hat. In der Untersuchung zur tDCS erfolgte die Erfassung der Lernleistung in Form eines Memory-Paradigmas. Die dort erfasste visuell-räumliche Komponente ist bei Patienten mit ADHS stärker beeinträchtigt als das im Rahmen der vorliegenden Untersuchung getestete verbale deklarative Gedächtnis (Martinussen et al., 2005; Simone et al., 2016).

Bei der 2013 durch die Arbeitsgruppe um Ngo durchgeführten akustischen closed-loop Stimulation führte eine Stimulation bei Erwachsenen zur Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung. Als Gedächtnisparadigma dienten ebenfalls Wortpaare, allerdings

wurden diese ohne den Einfluss einer Belohnung untersucht. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein isoliert positiver Effekt der akustischen Stimulation auf die belohnten Gedächtnisinhalte, zu Ungunsten unbelohnter Inhalte. Bei dem Vergleich der verschiedenen Studienergebnisse bei Erwachsenen und Kindern sollten jedoch auch Aspekte der Neuroentwicklung bedacht werden: Einhergehend mit einer Veränderung der Schlafarchitektur über das Alter - Kinder weisen deutlich mehr SO auf als Erwachsene (Ohayon et al., 2004) - kommt es mit zunehmenden Alter zu einer Änderung der schlafassoziierten Konsolidierung. So profitieren Kinder mehr als Erwachsene von Schlaf und Belohnung in Bezug auf die deklarative Gedächtnisleistung (Prehn-Kristensen et al., 2018). Während bei Erwachsenen die Stimulation zu einer generellen Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung geführt hat ist denkbar, dass sich dieser positive Effekt bei Kindern durch Einführung einer Belohnung auf die belohnten Inhalte bündelt.

Generell muss bei der Beurteilung der Ergebnisse die relativ kleine Fallzahl Beachtung finden. So könnten im Rahmen der vorliegenden Studie erfasste Tendenzen in einer größeren Stichprobe deutlicher zur Darstellung kommen; in der Gruppe der gesunden Kontrollen wäre bei relevanten Wortpaaren eine signifikante Differenz der baseline-korrigierten Gedächtnisleistung zwischen Stimulations- und Shambedingung denkbar.

Ein möglicher Einfluss von Müdigkeit oder emotionalem Befinden auf die schlafassoziierten Gedächtnisleistungen konnte ausgeschlossen werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmalig eine erfolgreiche akustische closed-loop Stimulation bei Kindern. Bei gesunden Kontrollen konnte damit die Konsolidierung belohnter, deklarativer Gedächtnisinhalte positiv beeinflusst werden. Diese Erkenntnisse unterstützen die Annahme, dass SO insbesondere bei der Konsolidierung relevanter Informationen eine Rolle spielen. Die trotz erfolgreicher Stimulation ausbleibende Beeinflussung der deklarativen Gedächtnisinhalte bei Jungen mit ADHS unterstützt die Hypothese der veränderten funktionellen Konnektivität der SO in dieser Gruppe. Als nicht invasiver Ansatz zur Beeinflussung von SO ist die akustische closed-loop Stimulation bei Kindern eine relevante Methode zur Erforschung der SO-Funktionalität. Der positive Einfluss von SO auf belohnte deklarative Gedächtnisinhalte bei gesunden Jungen konnte dadurch hier dargestellt werden.

Das Krankheitsbild der ADHS schränkt Betroffene in vielen Lebensbereichen ein. So leidet die Integration im sozialen Umfeld ebenso wie die schulische Leistung der Patienten. Eine

mögliche Beeinflussung der SO als wichtiger Faktor für die Konsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten sollte dabei auch in zukünftigen Untersuchungen eine Rolle spielen. Eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Anwendung der akustischen closed-loop Stimulation zur Steigerung der SO-Aktivität im Schlaf scheint jedoch nach heutigem Stand nicht vielversprechend. Die Unterschiede der neuronalen Konnektivität zwischen Patienten mit ADHS und gesunden Kontrollen genauer zu untersuchen stellt eine interessante Perspektive dar, um eine funktionelle Beeinflussung zu erzielen.

7 Zusammenfassung

Slow-oscillations, EEG-Wellen im Schlaf mit einer Frequenz von unter 1 Hz, spielen eine wichtige Rolle bei der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisinhalte. Durch eine akustische closed-loop Stimulation konnte bei gesunden Erwachsenen eine Steigerung der Aktivität endogener slow-oscillations und eine Verbesserung der deklarativen Gedächtnisleistung bewirkt werden. Kinder mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), einer der häufigsten psychischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter, weisen sowohl in der schlafassoziierten Gedächtniskonsolidierung als auch in der Verarbeitung belohnungsrelevanter Reize Defizite auf. In dieser Studie wurde untersucht, ob sich die Konsolidierung belohnungsassoziierter deklarativer Gedächtnisinhalte bei Kindern mit und ohne ADHS mithilfe einer akustischen closed-loop Stimulation manipulieren lässt. Hierzu wurde bei 15 gesunden Kontrollen und 14 Patienten mit ADHS im Alter von 8-12 Jahren die schlafassoziierte deklarative Gedächtnisleistung anhand eines Wortpaarparadigmas in einer Testnacht mit EEG-getriggelter, phasengenaue akustischer Stimulation von slow-oscillations gegenüber einer weiteren Nacht ohne Stimulation erfasst. In den Stimulationsnächten kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verstärkung endogener slow-oscillations. Die Auswertung des Gedächtnisparadigmas ergab bei gesunden Kindern nach Stimulation eine Verbesserung der Gedächtnisleistung belohnter gegenüber nicht belohnter Wortpaare. Demgegenüber beeinflusste die Stimulation die Gedächtnisleistung der ADHS-Patienten nicht. Diese Ergebnisse unterstreichen die wichtige Rolle der slow-oscillations, insbesondere bei der Konsolidierung belohnter Gedächtnisinhalte gesunder Probanden. Der ausbleibende Effekt bei Probanden mit ADHS festigt in Ergänzung zu vorangegangenen Studien die Vermutung, dass bei Kindern mit ADHS eine abweichende funktionelle Konnektivität endogen generierter slow-oscillations vorliegt. Weiterführend bleibt zu klären, ob dies auf Unterschiede in endogen generierten slow-oscillations oder in der Konnektivität von an der Konsolidierung beteiligten Hirnregionen zurückzuführen ist.

Literaturverzeichnis

- Achenbach, T. M., Döpfner, M., Plück, J. & Kinnen, C. (2014). *CBCL/6-18R, Deutsche Schulalter-Formen der Child Behavior Checklist von Thomas M. Achenbach* (1. Auflage). Hogrefe Verlag GmbH + Co, Göttingen.
- Ackermann, S., & Rasch, B. (2014). Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(2).
- Alhola, P. & Polo-Kantola, P. (2007). Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(5), 553–567.
- Allenby, C., Falcone, M., Bernardo, L., Wileyto, E. P., Rostain, A., Ramsay, J. R., Lerman, C. & Loughead, J. (2018). Transcranial direct current brain stimulation decreases impulsivity in ADHD. *Brain Stimulation*, 11(5), 974–981.
- American Academy of Sleep Medicine: Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. & Quan, S. F. (2008). *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen* (1. Auflage). Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Dresden.
- American Psychiatric Association: Falkai, P., Wittchen, H.-U., Döpfner, M., Gaebel, W., Maier, W., Rief, W., Saß, H. & Zaudig, M. (2018). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5* (2. Auflage). Hogrefe Verlag GmbH + Co, Göttingen.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273–274.
- Bart, O., Raz, S. & Dan, O. (2014). Reliability and Validity of the Online Continuous Performance Test Among Children. *Assessment*, 21(5), 637–643.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2006). *Biologische Psychologie* (6. Auflage). Springer-Verlag, Heidelberg.
- Born, J., Rasch, B. & Gais, S. (2006). Sleep to Remember. *The Neuroscientist*, 12(5), 410–424.
- Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25(1), 49–59.
- Cortese, S. (2012). The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(5), 422–433.

- Daseking, M., Petermann, U. & Petermann, F. (2007). Intelligenzdiagnostik mit dem HAWIK-IV. *Kindheit Und Entwicklung*, 16(4), 250–259.
- Delmo, C., Weiffenbach, O., Gabriel, M. & Poustka, F. (2000). *Diagnostisches Interview Kiddie-SADS-Present and Lifetime Version. 5. Aufl. der deutschen Forschungsversion*.
- Dement, W. & Kleitman, N. (1957). Cyclic Variations in EEG During Sleep and Their Relation to Eye Movements, Body Motility And Dreaming. *Clinical Neurophysiology*, 9(1943), 673–690.
- Diekelmann, S. & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114–126.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I. & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews*, 13(5), 309–321.
- Fachinformation 1A Pharma. (2017). *Fachinformation Methylphenidat*. http://www.1a-files.de/pdf/fi/51011056_spc_it.pdf
- Frankland, P. W. & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(2), 119–130.
- Furrer, M., Jaramillo, V., Volk, C., Ringli, M., Aellen, R., Wehrle, F. M., Pugin, F., Kurth, S., Brandeis, D., Schmid, M., Jenni, O. G. & Huber, R. (2019). Sleep EEG slow-wave activity in medicated and unmedicated children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 9(1), 324.
- Fusar-Poli, P., Rubia, K., Rossi, G., Sartori, G. & Balottin, U. (2012). Striatal Dopamine Transporter Alterations in ADHD: Pathophysiology or Adaptation to Psychostimulants? A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 169(3), 264–272.
- Gizer, I. R., Ficks, C. & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*, 126(1), 51–90.
- Hammer, R., Tennekoon, M., Cooke, G. E., Gayda, J., Stein, M. A. & Booth, J. R. (2015). Feedback associated with expectation for larger-reward improves visuospatial working memory performances in children with ADHD. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 14, 38–49.
- Haruno, M. (2004). A Neural Correlate of Reward-Based Behavioral Learning in Caudate Nucleus: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of a Stochastic Decision Task. *Journal of Neuroscience*, 24(7), 1660–1665.
- Herdegen, T. (2013). *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie* (3. Auflage). Georg Thieme

Verlag, Stuttgart.

- Jahanshahi, M., Saleem, T., Ho, A. K., Dirnberger, G. & Fuller, R. (2006). Random number generation as an index of controlled processing. *Neuropsychology*, 20(4), 391–399.
- Kamkar, N. H., Lewis, D. J., van den Bos, W. & Morton, J. B. (2017). Ventral striatal activity links adversity and reward processing in children. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 26, 20–27.
- Kaufman, J. & Al., E. (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* 36, 980–8.
- Krause, K.-H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F. & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*, 285(2), 107–110.
- Kreutzmann, J. C., Havekes, R., Abel, T. & Meerlo, P. (2015). Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: Changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*, 309, 173–190.
- Lamberti, G. & Weidlich, S. (1999). *DCS - A visual Learning and Memory Test for Neuropsychological Assessment* (3. Auflage). Hogrefe Verlag GmbH + Co., Göttingen.
- Luman, M., Tripp, G. & Scheres, A. (2010). Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: A review and research agenda. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(5), 744–754.
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V. & Fröhlich, F. (2016). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current Biology*, 26(16), 2127–2136.
- Marshall, L. & Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(10), 442–450.
- Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S. & Tannock, R. (2005). A Meta-Analysis of Working Memory Impairments in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(4), 377–384.
- Miendlarzewska, E. A., Bavelier, D. & Schwartz, S. (2016). Influence of reward motivation on

- human declarative memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 61, 156–176.
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S. & Born, J. (2002). Grouping of Spindle Activity during Slow Oscillations in Human Non-Rapid Eye Movement Sleep. *The Journal of Neuroscience*, 22(24), 10941–10947.
- Möller, H.-J., Laux, G. & Deister, A. (2013). *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (5. Auflage). Thieme Verlag, Stuttgart.
- Ngo, H. V. V., Martinetz, T., Born, J. & Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78(3), 545–553.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. & Vitiello, M. V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255–1273.
- Oldfield, R. C. (1971). *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
- Owens, J. A., Maxim, R., Nobile, C., McGuinn, M. & Msall, M. (2000). *Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154, 549-555.
- Owens, J. A., Spirito, A. & McGuinn, M. (2000). *The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children*. *Sleep* 23, 1043-1051.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A. & Maquet, P. (2004). Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron*, 44(3), 535–545.
- Perogamvros, L. & Schwartz, S. (2012). The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1934–1951.
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J. & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045.
- Petersen, A. C., Crockett, L., Richards, M. & Boxer, A. (1988). A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of Youth and Adolescence*, 17(2), 117–133.

- Plihal, W. & Born, J. (1999). Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory TT - Effekte von frühem und spätem Nachtschlaf auf Priming und räumliches Gedächtnis. *Psychophysiology*, 36(5), 571–582.
- Prehn-Kristensen, A., Böhmig, A., Schult, J., Pedersen, A., Wiesner, C. D. & Baving, L. (2018). Does Sleep Help Prevent Forgetting Rewarded Memory Representations in Children and Adults? *Frontiers in Psychology*, 9.
- Prehn-Kristensen, A., Göder, R., Chirobeja, S., Breßmann, I., Ferstl, R. & Baving, L. (2009). Sleep in children enhances preferentially emotional declarative but not procedural memories. *Journal of Experimental Child Psychology*, 104(1), 132–139.
- Prehn-Kristensen, A., Göder, R., Fischer, J., Wilhelm, I., Seeck-Hirschner, M., Aldenhoff, J. & Baving, L. (2011). Reduced sleep-associated consolidation of declarative memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Medicine*, 12(7), 672–679.
- Prehn-Kristensen, A., Molzow, I., Munz, M., Wilhelm, I., Müller, K., Freytag, D., Wiesner, C. D. & Baving, L. (2011). Sleep restores daytime deficits in procedural memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2480–2488.
- Prehn-Kristensen, A., Munz, M., Göder, R., Wilhelm, I., Korr, K., Vahl, W., Wiesner, C. D. & 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 Stimulation*, 7(6), 793–799.
- Rasch, B. & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681–766.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1973). *Ein Manual der standardisierten Terminologie, Techniken und Auswertung der Schlafstadien beim Menschen* (3. Auflage). ecomed - Storck, Landsberg am Lech.
- Renner, G. & Irblich, D. (2007). Testinformation. *Diagnostica*, 53(1), 48–52.
- Ringli, M., Souissi, S., Kurth, S., Brandeis, D., Jenni, O. G., & Huber, R. (2013). Topography of sleep slow wave activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cortex*, 49(1), 340–347.
- Rubia, K., Alegria, A. A., Cubillo, A. I., Smith, A. B., Brammer, M. J. & Radua, J. (2014). Effects of Stimulants on Brain Function in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 76(8), 616–628.
- Salehinejad, M. A., Wischnewski, M., Nejati, V., Vicario, C. M. & Nitsche, M. A. (2019). Transcranial direct current stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits. *PLOS ONE*, 14(4).
- Sauer, J.-M., Ponsler, G. D., Mattiuz, E. L., Long, A. J., Witcher, J. W., Thomasson, H. R. & Desante, K. A. (2003). Disposition and Metabolic Fate of Atomoxetine Hydrochloride: The Role of CYP2D6 in Human Disposition and Metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(1), 98–107.
- Schandry, R. (2016). *Biologische Psychologie* (4. Auflage). Beltz Verlag, Weinheim.
- Schmidt, R. F. (2001). *Physiologie kompakt* (4. Auflage). Springer, Berlin/Heidelberg.
- Scholle, S., Beyer, U., Bernhard, M., Eichholz, S., Erler, T., Graneß, P., Goldmann-Schnalke, B., Heisch, K., Kirchhoff, F., Klementz, K., Koch, G., Kramer, A., Schmidtlein, C., Schneider, B., Walther, B., Wiater, A. & Scholle, H. C. (2011). Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: Quantitative sleep parameters. *Sleep Medicine*, 12(6), 542–549.
- Scott, M. N., Taylor, H. G., Fristad, M. A., Klein, N., Espy, K. A., Minich, N. & Hack, M. (2012). Behavior Disorders in Extremely Preterm/Extremely Low Birth Weight Children in Kindergarten. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 33(3), 202–213.
- Simone, A. N., Bédard, A.-C. V., Marks, D. J. & Halperin, J. M. (2016). Good Holders, Bad Shufflers: An Examination of Working Memory Processes and Modalities in Children with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(1), 1–11.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Madras, B. K., Faraone, S. V., Dougherty, D. D., Bonab, A. A. & Fischman, A. J. (2005). In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: A focus on the dopamine transporter. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1293–1300.
- Squire, L. R. & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515–13522.
- Squire, Larry R. & Kandel, E. R. (2008). *Memory: From Mind to Molecules* (2. Auflage). Roberts & Company Publishers, Greenwood Village, CO, USA.
- Tononi, G. & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular

- Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81(1), 12–34.
- Tripp, G. & Wickens, J. (2012). Reinforcement, Dopamine and Rodent Models in Drug Development for ADHD. *Neurotherapeutics*, 9(3), 622–634.
- Vogel, S. W. N., Bijlenga, D., Benjamins, J. S., Beekman, A. T. F., Kooij, J. J. S. & Van Someren, E. J. W. (2017). Attention deficit hyperactivity disorder symptom severity and sleep problems in adult participants of the Netherlands sleep registry. *Sleep Medicine*, 40, 94–102.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Tomasi, D., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F. W., Fowler, J. S., Logan, J., Wong, C. T. & Swanson, J. M. (2012). Methylphenidate-Elicited Dopamine Increases in Ventral Striatum Are Associated with Long-Term Symptom Improvement in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Neuroscience*, 32(3), 841–849.
- Watzlawik, M. (2009). Die Erfassung des Pubertätsstatus anhand der pubertal development scale: Erste Schritte zur Evaluation einer deutschen Übersetzung. *Diagnostica* 55, 55-65.
- Wechsler, D. (2011). *Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition* (F. Peterman & U. Petermann; 2. Auflage). Pearson, München.
- Weiß, R. H. (2006). *Grundintelligenztest Skala 2, CFT 20-R [Basic Intelligence Test, Scale 2, CFT 20 (revised)]*. Hogrefe Verlag GmbH + Co., Göttingen.
- Wiesner, C. D., Molzow, I., Prehn-Kristensen, A. & Baving, L. (2017). Sleep-Dependent Consolidation of Rewarded Behavior Is Diminished in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and a Comorbid Disorder of Social Behavior. *Frontiers in Psychology*, 8.
- Wilhelm, I., Kurth, S., Ringli, M., Mouthon, A.-L., Buchmann, A., Geiger, A., Jenni, O. G. & Huber, R. (2014). Sleep Slow-Wave Activity Reveals Developmental Changes in Experience-Dependent Plasticity. *Journal of Neuroscience*, 34(37), 12568–12575.
- Wilhelm, Ines, Diekelmann, S. & Born, J. (2008). Sleep in children improves memory performance on declarative but not procedural tasks - Bei Kindern verbessert Schlaf die Gedächtnisleistung für deklarative aber nicht für prozedurale Aufgaben. *Learning & Memory*, 15(5), 373–377.

Anhang

A.1 Nächtebuch

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

EN / NK1 / NK2

Mein „Nächtebuch“

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.

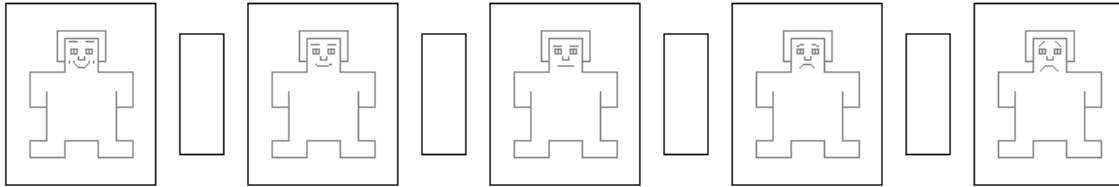
Aus diesem Grund bitten wir Dich, folgende Fragen zu beantworten.

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**.

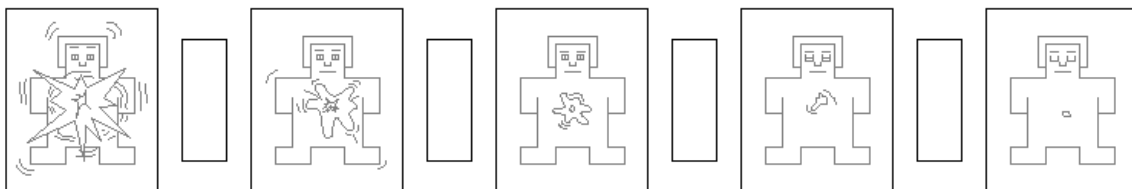
Die erste Reihe ist die **glücklich vs. unglücklich Skala**.



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.

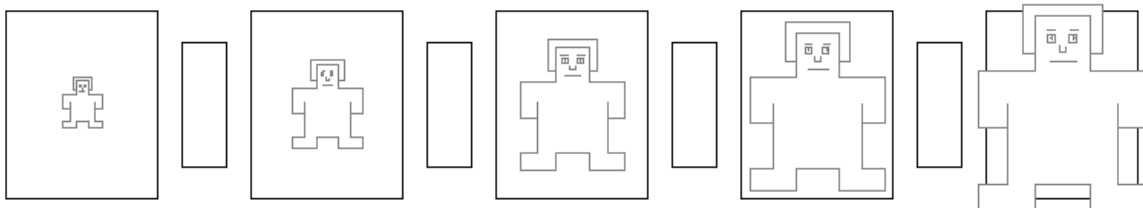
Die Figuren erlauben Dir auch dazwischen liegende Gefühlszustände darzustellen, indem Du ein „X“ auf eines der anderen Bilder setzt. Falls Deiner Beurteilung nach Dein Gefühlszustand zwischen zwei der Bilder fällt, dann setze ein „X“ zwischen die Figuren.

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**.

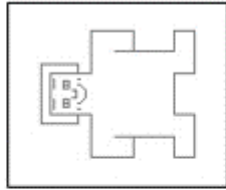
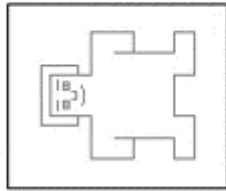
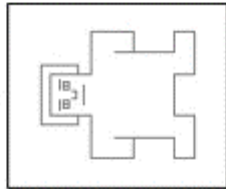
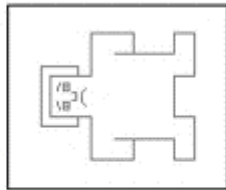
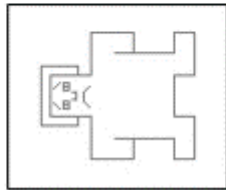


Fühlst Du Dich **völlig fremdbestimmt, beeinflusst, umsorgt, eingeschüchtert, geführt, unterlegen**, dann setze ein „X“ auf die Figur ganz links. Wenn Du Dich hingegen **völlig einflussreich, alles unter Kontrolle habend, selbstbestimmt, bedeutsam, dominant oder autonom** fühlst, dann setze ein „X“ auf die Figur ganz rechts. 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.

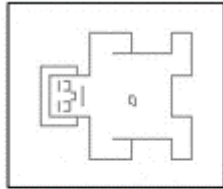
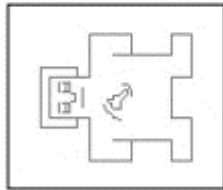
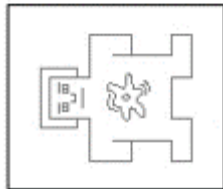
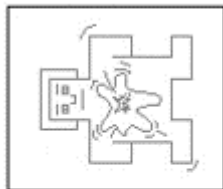
völlig
glücklich
erfreut
zufrieden
optimistisch


☐

☐

☐

☐

☐

völlig
unglücklich
genervt
unzufrieden
traurig
verzweifelt

Neutral

völlig
entspannt
ruhig
schwerfällig
träge
schläfrig
unerregt

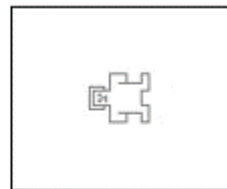
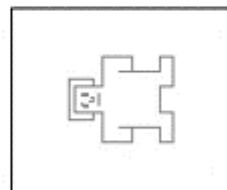
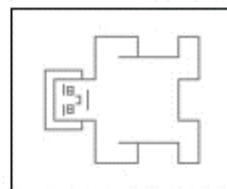
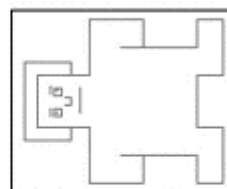
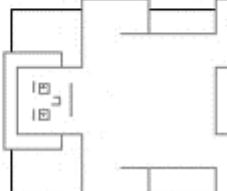

☐

☐

☐

☐

☐

völlig
angeregt
rasend
nervös
hellwach
erregt

Neutral

völlig
fremdbestimmt
beeinflusst
eingeschüchtert
umsorg
geführt
unterlegen


☐

☐

☐

☐

☐

völlig
einflussreich
alles unter
Kontrolle
selbstbestimmt
bedeutsam
dominant
autonom

Neutral

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:

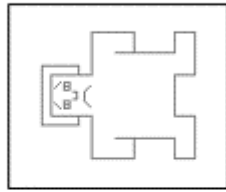
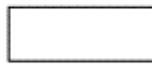
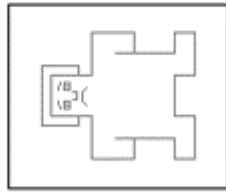
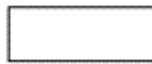
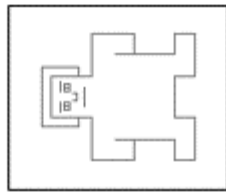
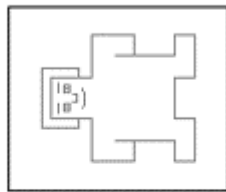
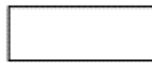
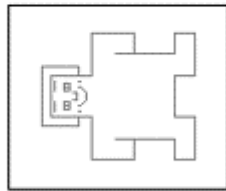
Wann? um ca. _____ Uhr

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.

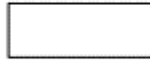
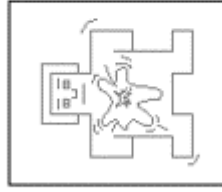
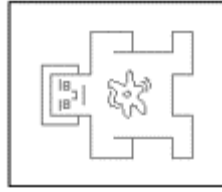
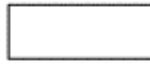
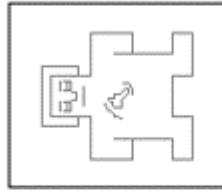
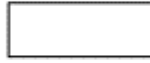
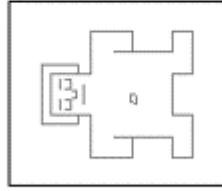
völlig
glücklich
erfreut
zufrieden
optimistisch



völlig
unglücklich
genervt
unzufrieden
traurig
verzweifelt

Neutral

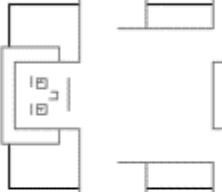
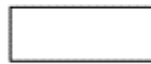
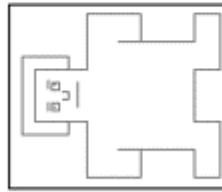
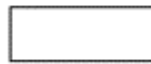
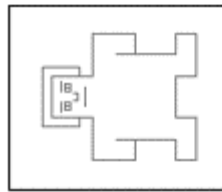
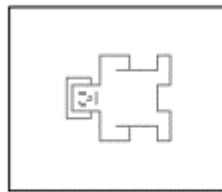
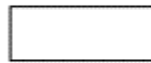
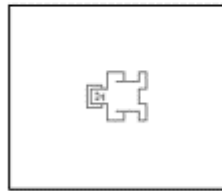
völlig
entspannt
ruhig
schwerfälliger
träge
schläfrig
unerregt



völlig
angeregt
rasend
nervös
hellwach
erregt

Neutral

völlig
fremdbestimmt
beeinflusst
umsorg
eingeschüchtert
geführt
unterlegen



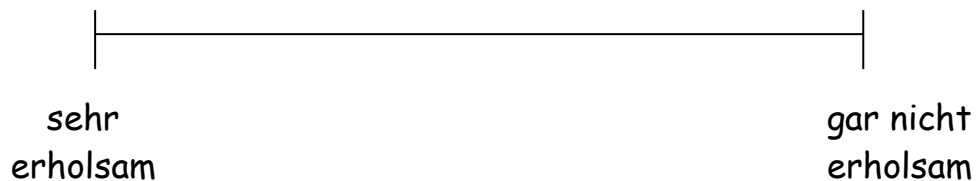
völlig
einflussreich
alles unter
Kontrolle
selbstbestimmt
bedeutsam
dominant
autonom

Neutral

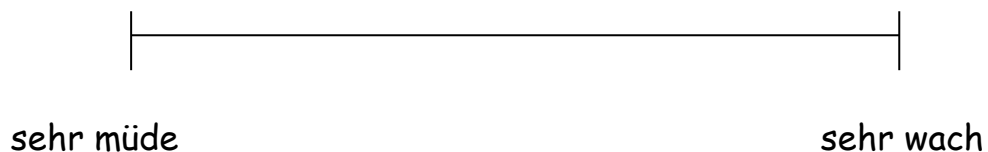
Bitte beantworte die folgenden Fragen indem Du entweder einen **senkrechten Strich** auf die Linie setzt, eine **Zahl** einträgst oder das zutreffende **Kästchen ankreuzt**. Wenn Du z.B. beantworten sollst, ob Du heute Nacht vergleichsweise viel oder wenig geschlafen hast, dann sollst Du überprüfen, 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
--------	-------------	--------

?

Hast Du in der Nacht Rauschtöne gehört?

☐ **Nein** **Ja** ☐

Wenn ja, haben die Dich gestört?

☐ **Nein** **Ja** ☐

Hat Dich etwas anderes gestört?

☐ **Nein** **Ja** ☐

Wenn ja, beschreibe bitte, was Dich gestört hat: _____

Möchtest Du die Untersuchung abbrechen?

☐ Nein

Ja ☐

A.2 Wortpaare

Liste 1						Liste 2					
	1.Dg	2.Dg	3.Dg	4.Dg	Notiz		1.Dg	2Dg	3.Dg	4.Dg	Notiz
Allee-Zimmer						Aufstand-Sonne					
Bündnis-Schnecke						Explosion-Moor					
Bus-Geschichte						Familie-Erde					
Diamant-Raupe						Gebäude-Kind					
Fahne-Gangster						Körper-Palast					
Kartoffel-Überschw.						Lied-Mücke					
Küste- Lager						Schmetterling-Metall					
Mutter- Windhauch						Schmied-Wiese					
Regen- Ehe						Wolle-Schiff					
Sumpf-Freude						Zeitung-Kugel					
Pfeil-Bühne						Gabel-Hemd					
Getränk-Pol						Museum-Schaum					
Beruf-Strand						Buch-Scheinwerfer					
Blumenstrauß-Flut						Eisenbahn-Rose					
Katze-Verlobung						Fluss-Strumpf					
Küche-Stadt						Garten-Person					
Landschaft-Feuer						Gruppe-Kopftuch					
Mädchen- Seele						Produktion-Kuckuck					
Musiker-Wiege						Kleidung-Dickicht					
Rathaus-Kochtopf						Puppe-Gitarist					
Revolver-Interview						Sturm-Liegestuhl					
Uhr- Fabrik						Wohnung-Dampf					
Gürtel-Ägypten						Hammer-Fischer					
Pfeffer-Maus						Welle-Butter					

Set 1 – Grau: Nicht gewertete Puffer

Liste 1						Liste 2					
	1.Dg	2.Dg	3.Dg	4.Dg	Notiz		1.Dg	2Dg	3.Dg	4.Dg	Notiz
Arm- Kamin						Auftrag-Karte					
Becher-Schlucht						Flocken-Währung					
Freund-Felsen						Gefängnis-Fleischer					
Gelenk-Dudelsack						Getreide-Verbrechen					
Maler-Lawine						Heer-Drama					
Meer-Halle						Insekt-Härte					
Pächter-Bakterien						Reptil-Semester					
Tier-Meister						Straße-Blüte					
Vogel-Konfekt						Weber-Himmelreich					
Zügel-Keule						Winter-Kurier					
Theater-Holz						Papier-Reihe					
Kampf-Öl						Nagel-Sieg					
Gletscher-Blut						Ausflug-Plage					
Herrscher-Schal						Berg-Stuhl					
Hochschule-Frosch						Blasinstrument-Auto					
Industrie-Lerche						Hausschuhe-Polizist					
Krankheit-Treue						Infektion-Gemälde					
Möbel-Doktor						Kirche-Rettung					
Salat-Fuchs						Pflanze-Fußknöchel					
Schauspiel-Admiral						Riese-Wende					
Tal-Henkel						Unterwelt-Hafer					
Werbung-Verrat						Wetter-Hand					
Energie-Bibel						Angebot-Plastik					
Spielzeug-Brief						Schule-Markt					

Set 2 – Grau: Nicht gewertete Puffer

A.3 Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Dr. Lioba Baving für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie des UKSH, Campus Kiel.

Herrn PD Dipl. Psych. Dr. Alexander Prehn-Kristensen danke ich für das Überlassen des Dissertationsthemas sowie die herausragende Betreuung im Verlauf der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ohne die Unterstützung von Petra Schneckenburger und Susanne Kell wäre die Umsetzung der Studie nicht möglich gewesen, sodass ich mich dafür herzlich bedanken möchte.

Für die ständige Motivation und geduldigen Korrekturen dieser Arbeit möchte ich meiner Familie auch auf diesem Wege meine tiefe Dankbarkeit aussprechen.

A.4 Veröffentlichung

Prehn-Kristensen, A., Ngo, H.-V. V., Lentfer, L., Berghäuser, J., Brandes, L., Schulze, L., Göder, R., Mölle, M., Baving, L. (2020). Acoustic closed-loop stimulation during sleep improves consolidation of reward-related memory information in healthy children but not in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Sleep* 43(8), zsaa017.