

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und  
Psychotherapie am Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Charakterisierung der Beinbewegungsaktivität während des  
Schlafes bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/  
Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Corrado Garbazza

aus Piacenza (Italien)

Datum der Promotion: 06.03.2020

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>1</b>
	Deutsche Version	1
	English Version	2
<b>II.</b>	<b>MANTELTEXT</b>	<b>3</b>
	1. EINLEITUNG	3
	1.1. AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/ HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG UND SCHLAF	3
	1.2. PERIODISCHE BEINBEWEGUNGEN IM SCHLAF (PLMS)	6
	1.3. RLS UND PLMS IN ADHS	9
	1.3.1. Hintergrund	9
	1.3.2. Neue methodische Ansätze zur Quantifizierung von Beinbewegungen im Schlaf	10
	1.3.3. Fragestellung	11
	2. MATERIAL UND METHODEN	12
	2.1. PROBANDEN	12
	2.2. METHODEN	14
	2.2.1. Polysomnographie und Schlaf-Scoring	14
	2.2.2. Scoring von PLMS	14
	2.2.2.1. <i>Messung der Periodizität</i>	15
	2.2.2.2. <i>Zeitliche Verteilung über die Nacht</i>	16
	2.2.2.3. <i>Die drei Grundcharakteristika von PLMS</i>	16
	2.2.3. Statistische Datenanalyse	18
	3. ERGEBNISSE	18
	3.1. FRAGEBOGEN-DATEN	18
	3.2. POLYSOMNOGRAPHIE-DATEN	19
	4. DISKUSSION	20
	5. LITERATURVERZEICHNIS	24
<b>III.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG / ANTEILSERKLÄRUNG</b>	<b>30</b>
<b>IV.</b>	<b>AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST</b>	<b>31</b>
<b>V.</b>	<b>DRUCKEXEMPLAR DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATION</b>	<b>40</b>
<b>VI.</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>51</b>
<b>VII.</b>	<b>KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE</b>	<b>53</b>
<b>VIII.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>56</b>

# I. ABSTRACT

*(Deutsche Version)*

## **Hintergrund**

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist die am häufigsten diagnostizierte Entwicklungsstörung der Kindheit. Oft bleibt diese aber auch bis ins Erwachsenenalter bestehen und wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Dies liegt nicht nur an den Kardinalsymptomen der Erkrankung, sondern auch an den typischerweise damit verbundenen psychiatrischen Begleiterkrankungen und Schlafstörungen. Es wird berichtet, dass der Schlaf von Patienten mit ADHS in jedem Alter subjektiv gestört ist. Ergebnisse von Studien, die den Schlaf bei ADHS objektiv untersucht haben, sind bei Kindern jedoch inkonsistent, während bei Erwachsenen nur sehr wenige Studien vorliegen.

## **Ziel**

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) treten gehäuft beim Restless-Legs-Syndrom (RLS) auf und können in einer Schlafragmentierung resultieren. Basierend auf dem klinisch beobachteten Zusammenhang zwischen RLS und ADHS, wurden die Schlafstruktur und insbesondere das Muster der motorischen Aktivität im Schlaf bei Patienten mit ADHS untersucht. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sowohl RLS als auch die ADHS durch vermehrte PLMS gekennzeichnet sind, was die schlechte Schlafqualität von ADHS-Patienten erklären und sogar eine mögliche gemeinsame Pathophysiologie dieser beiden Erkrankungen nahelegen könnte. Um diese Hypothese zu testen, wurde erstmalig eine detaillierte Analyse der Beinbewegungen (LMs) im Schlaf bei Erwachsenen mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen durchgeführt.

## **Methoden**

Fünfzehn ADHS-Patienten und achtzehn alters- und geschlechtsausgeglichenen Kontrollpersonen nahmen an einer polysomnographischen Studie im Schlaflabor teil. Der periodische Charakter der LMs wurde mit neueren Verfahren zur Messung von "Periodizität" (d.h. des Periodizitätsindex, der Intermovement-Intervalle und der nächtlichen Zeitverteilung der LMs) zusätzlich zu Standardparametern wie dem PLMS-Index bewertet. Die subjektive Schlafqualität und das Vorliegen psychiatrischer Symptome wurden anhand von Screening-Fragebogen beurteilt.

## **Ergebnisse**

Ein Vergleich der objektiven Schlafparameter ließ lediglich für die Schlaflatenz einen signifikanten Unterschied erkennen. Diese war bei den ADHS-Probanden länger als bei den Kontrollen. Die Analyse der Beinbewegungen im Schlaf ergab eine längere Dauer von PLMS im REM-Schlaf bei ADHS-Probanden, sowie einen höheren PLMS-Index im REM-Schlaf. Daten aus den Schlaf-Fragebogen zeigten eine schlechtere subjektive Schlafqualität bei ADHS-Patienten.

## **Schlussfolgerungen**

Wie bereits bei Kindern gezeigt sind LMs bei ADHS-Erwachsenen nicht signifikant häufiger als bei gesunden Kontrollen und weisen keine erhöhte Periodizität auf. Diese Befunde scheinen ADHS von anderen pathophysiologisch verwandten Erkrankungen, wie RLS, zu unterscheiden. Die von ADHS-Patienten subjektiv wahrgenommene schlechte Schlafqualität, steht im Gegensatz zu den normalen gemessenen polysomnographischen Parametern. Diese abweichende Einschätzung des Schlafes könnte auf subtilere, durch die traditionelle Schlaftauswertung nicht erfassbaren Veränderungen im Schlaf hindeuten, welche sich auch bei detaillierterer Analyse von PLMS nicht erklären lassen.

*(English version)*

## **Background**

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most commonly diagnosed neurodevelopmental disorder of the childhood, but also frequently persists into adulthood, impairing the quality of life of the affected patients. This is not only due to the cardinal symptoms of the disorder, but also to its typically associated psychiatric comorbidities and sleep disturbances. Sleep is reported to be subjectively disturbed by ADHD patients at any age, but the results of studies objectively assessing sleep in ADHD are not consistent in children and still lacking in adults.

## **Aim**

Periodic leg movements during sleep (PLMS) are common in Restless Legs Syndrome (RLS) and may result in sleep fragmentation. Based on the clinically observed association between RLS and ADHD, the sleep structure and the pattern of motor activity during sleep in patients with ADHD were investigated. It has been hypothesized that both RLS and ADHD are characterized by increased PLMS, which may explain the poor sleep quality experienced by ADHD patients and even suggest a possible common pathophysiology of these two disorders. To test this hypothesis, a detailed analysis of leg movements (LMs) during sleep was performed for the first time in adults with ADHD compared to healthy control subjects.

## **Methods**

Fifteen ADHD patients and eighteen gender- and age-matched control subjects underwent an in-lab polysomnographic study. The periodic character of LMs was evaluated by newer measures of “periodicity” (i.e. the periodicity index, intermovement intervals, and nocturnal time distribution of LMs), in addition to standard parameters, such as the PLMS-Index. Subjective sleep quality and psychiatric symptoms were assessed by screening questionnaire.

## **Results**

A comparison of the objective sleep parameters revealed only a significant difference for the sleep latency. This was longer in ADHD subjects than in controls. The analysis of LMs showed a longer duration of PLMS in REM sleep in ADHD subjects, and a higher PLMS index in REM sleep. Data from the sleep questionnaire demonstrated a poorer subjective sleep quality in ADHD patients.

## **Conclusions**

As demonstrated in children, LMs are not significantly more common in ADHD adults than in healthy controls and show no increased periodicity. These findings seem to differentiate ADHD from other pathophysiologically related disorders, like RLS. The poor sleep quality perceived by ADHD patients contrasts with the normal polysomnographic parameters. This sleep-state misperception may point to more subtle sleep changes that can not be detected by the traditional sleep scoring, nor be explained by a more detailed analysis of PLMS.

## II. MANTELTEXT

### 1. EINLEITUNG

#### 1.1. AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-/HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNG UND SCHLAF

Mit einer weltweit geschätzten Prävalenz von circa 5% ist die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) die am häufigsten diagnostizierte Entwicklungsstörung des Nervensystems in der Kindheit. <sup>1</sup> In etwa 65% der Fälle persistieren die ADHS-Symptome bis in das Erwachsenenalter, <sup>2</sup> mit einer Prävalenz von circa 2,5% weltweit. <sup>3</sup>

In der letzten Version des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*) <sup>4</sup> wird die ADHS als Entwicklungsstörung eingestuft und die entwicklungspsychopathologischen Komponenten der Erkrankung, sowie der Zusammenhang mit zentralnervösen Reifungsprozessen besonders berücksichtigt. <sup>5,6</sup> Zu den Kardinalsymptomen der ADHS zählen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Diese Symptome müssen in einem mit dem Entwicklungsstand nicht zu vereinbarenden Ausmaß auftreten und mindestens 6 Monate andauern, damit die Diagnose einer ADHS gestellt werden kann. Außerdem, müssen gemäß DSM-5 „nur noch fünf statt sechs Symptome aus den Bereichen Unaufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität-Impulsivität vorliegen, die zu Beeinträchtigungen in zwei oder mehr Lebensbereichen führen und sich störend auf das Funktionsniveau des Patienten auswirken“ (Lam et al. <sup>5</sup>, Seite 698). <sup>4,5</sup> Mit zunehmendem Alter kann die Anzahl der Symptome abnehmen und es kommt häufig vor, dass Patienten über mildere Symptome im Vergleich zur Kindheit und Jugend berichten. Allerdings bleibt die daraus entstehende Beeinträchtigung bestehen oder sie kann sich auch verschlimmern, sowie wenn eine vorherige deutlich sichtbare motorische Hyperaktivität in eine innere Unruhe übergeht, welche sich dennoch auch auf die Lebensqualität stark negativ auswirkt. <sup>5,7</sup>

Eine häufige Komorbidität von ADHS mit anderen psychiatrischen Störungen, inklusive oppositioneller Verhaltensstörung, affektiver und Angststörungen, sowie Suchterkrankungen ist bekannt. <sup>8</sup> Unter den weiteren möglicherweise mit ADHS assoziierten Erkrankungen ist insbesondere der Zusammenhang zwischen ADHS und Schlafstörungen in den letzten Jahren in das Interesse der Forschung gerückt, basierend auf den häufigen Berichten von mit ADHS-assoziierten Schlafstörungen im klinischen Alltag. <sup>9</sup>

Es wird geschätzt, dass etwa 25-50% der Kinder und mehr als die Hälfte der Erwachsenen mit ADHS subjektiv unter Schlafstörungen leiden. <sup>10-12</sup> Umgekehrt sind Schlafbeschwerden die am häufigsten berichteten Symptome, sowohl von Eltern über ihre Kinder mit ADHS, als auch von ADHS betroffenen Erwachsenen. <sup>13</sup>

Schlaf spielt eine entscheidende Rolle für kognitive Funktionen, Lernen und Gedächtnis-Konsolidierung. <sup>14,15</sup> Schlafstörungen oder Schlafdeprivation können in Symptomen unterschiedlichen Schweregrades resultieren, von unbewussten Defiziten in der kognitiven Leistung bis hin zu deutlich einschränkender Schläfrigkeit und Müdigkeit, welche die kognitive, emotionale und physische Leistung negativ beeinflussen und dementsprechend entweder auslösend oder verstärkend auf ADHS-Symptome wirken. <sup>12,16,17</sup>

Um die mit ADHS assoziierten Schlafstörungen besser zu charakterisieren und zu untersuchen, wurden bereits umfangreiche Studien durchgeführt. Die genaue Assoziation von Schlafstörungen mit der Grunderkrankung bleibt jedoch noch schlecht verstanden.

Von einer ätiologischen Perspektive ist die Unterscheidung zwischen primären und im Rahmen von ADHS auftretenden Schlafstörungen unscharf, weil derzeit nicht geklärt ist ob:

1. Schlafstörungen intrinsisch im Rahmen einer ADHS auftreten. Obwohl manche Forscher berichten, dass Schlafstörungen bei ADHS nur im Zusammenhang mit anderen psychiatrischen Komorbiditäten auftreten, oder als Folge des Gebrauchs stimulierender Medikamente, zeigen gut kontrollierte Studien, dass Schlafprobleme auch bei unbehandelten ADHS-Patienten existieren (für eine umfassende Übersicht siehe Yoon et al. <sup>12</sup>). Außerdem wurde auch über eine Verbesserung der Schlafqualität bei medizierten ADHS-Patienten berichtet. <sup>18,19</sup>
2. Schlafbeschwerden durch eine komorbide primäre Schlafstörung verursacht werden, wie z.B. dem Syndrom der unruhigen Beine (Restless-Legs-Syndrom, RLS), nächtlichen periodischen Beinbewegungen, schlafbezogenen Atmungsstörungen oder zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, welche die häufigsten mit ADHS assoziierten Schlafstörungen darstellen. <sup>20</sup>
3. Schlafstörungen zu ADHS ähnlichen Symptomen führen können und es daher zu Fehldiagnosen kommt. Eine große Anzahl von Studien hat gezeigt, dass Schlafstörungen auslösend oder verstärkend auf Symptome wie Unaufmerksamkeit, Irritabilität und Impulsivität wirken und paradoxerweise bei Kindern auch zu Hyperaktivität führen und daher den Symptomenkomplex von ADHS imitieren können. <sup>21</sup> Eine Berücksichtigung von

Schlafstörungen in der Differentialdiagnose ist somit von entscheidender Bedeutung für die klinische Betreuung des Patienten.

Aus oben genannten Gründen wird somit darauf hingewiesen, dass Schlafbeschwerden bei ADHS-Patienten multifaktorieller Genese sind und möglicherweise auf anderen Faktoren basieren – als denen, welche im Rahmen der Erkrankung selbst auftreten. Eine angemessene Therapie von Schlafbeschwerden bei Patienten mit ADHS muss daher auf der korrekten Identifizierung und Behandlung der zugrunde liegenden Schlafstörungen basieren. Dies kann sowohl die Lebensqualität der Patienten mit ADHS und ihrer Familien verbessern, als auch die Symptome sowie die sich hieraus ergebenden Einschränkungen aufgrund der ADHS reduzieren. Generell ist von großer Bedeutung, weitere Einblicke in die Beziehung zwischen ADHS und Schlaf zu gewinnen, sowohl von einem theoretischen als auch von einem praktischen Standpunkt aus.

Ein besseres Verständnis der Beziehung zwischen ADHS und Schlaf kann nicht nur nützliche Informationen über die Pathophysiologie von ADHS, sondern auch eine Grundlage für die Entwicklung gezielter therapeutischer Optionen bieten.<sup>22</sup>

### ***Schlafstruktur bei Patienten mit ADHS***

Metaanalysen basierend auf der wachsenden Anzahl von verfügbaren Studien haben gezeigt, dass, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, Kinder mit ADHS signifikant häufiger über Schlafprobleme berichten und in gewissem Ausmaße ebenso objektive, mit Aktigraphie und Polysomnographie (PSG) gemessene Veränderungen zeigen.<sup>23–25</sup> In einer Metaanalyse wird darauf hingewiesen, dass diese Veränderungen im Schlaf nicht durch andere psychiatrische Komorbiditäten oder die pharmakologische Behandlung von ADHS zu erklären waren.<sup>24</sup>

Im Gegensatz hierzu ist die Datenlage zu Schlafstörungen bei Erwachsenen mit ADHS gemischt. Während einige Studien eine Assoziation zwischen ADHS und subjektive oder objektive Schlafapnoe, schlechter Schlafqualität, nächtlicher motorischer Aktivität und dem RLS berichten,<sup>26–28</sup> ist es anderen Forschungsgruppen nicht gelungen, signifikante Unterschiede der wichtigen objektiven Schlafparameter, wie zum Beispiel der Schlafapnoe, der Anzahl der Arousals sowie der gesamt im Bett verbrachten Zeit zu dokumentieren.<sup>18</sup> Eine mögliche Erklärung für diese uneinheitlichen Ergebnisse zwischen Studien könnten einerseits unterschiedliche diagnostische Methoden zur Erfassung einer ADHS, sowie das Fehlen einer Kontrollgruppe in manchen Studien darstellen.<sup>29,30</sup>

Aufgrund dieser gemischten Ergebnisse haben Díaz-Román et al. in 2018 eine erste Metaanalyse über subjektive und objektive Schlafstudien bei Erwachsenen mit ADHS durchgeführt, welche diese möglichen konfundierenden Faktoren berücksichtigt.<sup>31</sup> Das Ziel der Autoren war es, zu

untersuchen, ob und wenn ja in welchem Ausmaß eine ADHS bei Erwachsenen mit signifikanten Schlafveränderungen, in Bezug auf subjektive Berichte und/oder objektiv gemessene Parameter assoziiert ist und die Ergebnisse dann mit bisherigen Metaanalysen über Schlaf bei Kindern mit ADHS zu vergleichen.

Zusammenfassend berichten die Autoren, dass, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Erwachsene mit ADHS signifikante Unterschiede in der Mehrheit der subjektiven Schlafparameter aufweisen, sich im Gegensatz hierzu jedoch nur in zwei aktigraphischen Parametern (Schlafatenz und Schlafeffizienz) und in keinem der polysomnographischen Parameter signifikante Unterschiede finden.

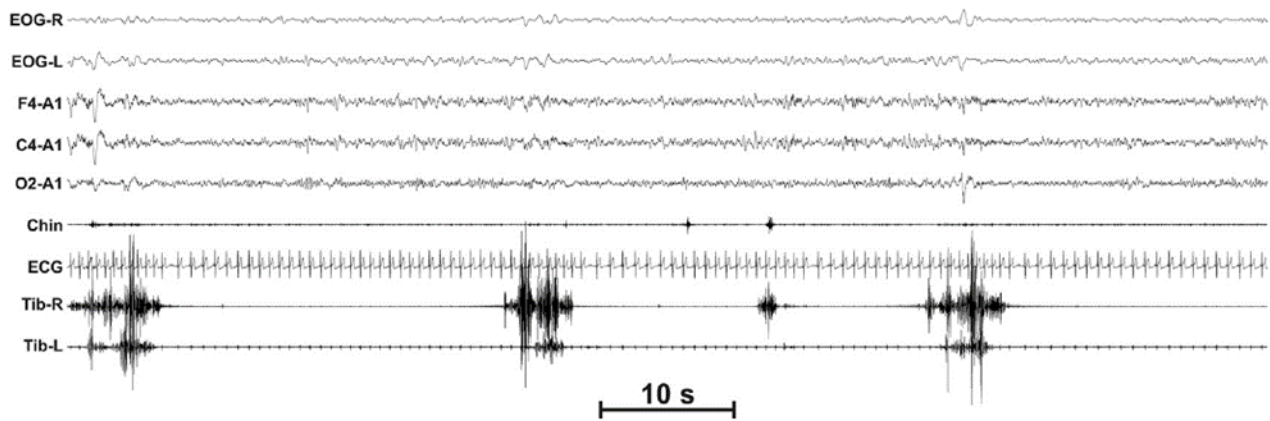
Dies war im Allgemeinen übereinstimmend mit bisherigen auf Metaanalysen basierten subjektiven Ergebnissen bei Kindern und Adoleszenten mit ADHS, welche eine signifikant längere Schlafatenz, eine stärker ausgeprägte Tagesschläfrigkeit und eine höhere Anzahl von nächtlichen Aufwachreaktionen, sowie fehlende signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtschlafzeit im Vergleich zu denen ohne ADHS zeigten.<sup>24</sup> Im Gegensatz hierzu fanden aber Díaz-Román et al. keine signifikant verringerte Schlafeffizienz oder einen höheren Prozentsatz des Schlafstadiums 1 in der Polysomnographie bei Erwachsenen mit ADHS, wie sie in zwei Metaanalysen in Kindern und Adoleszenten berichtet wurden.<sup>24,25</sup>

## **1.2. PERIODISCHE BEINBEWEGUNGEN IM SCHLAF (PLMS)**

Periodische Beinbewegungen im Schlaf (engl. *periodic limb movements during sleep*, PLMS) wurden erstmals in 1953 von Simonds klinisch beschrieben und in 1965 von Lugaresi et al. polysomnografisch aufgezeichnet.<sup>32,33</sup>

PLMS sind durch periodische, stereotype Bewegungen der unteren Extremitäten charakterisiert, welche die Extension des Hallux und die Dorsalflexion im Sprunggelenk und Knie, sowie gelegentlich eine Flexion im Hüftgelenk beinhalten.<sup>34</sup> Die einzelnen Bewegungen können mit einem kortikalen und/oder autonomen Arousal, sowie einer Weckreaktion assoziiert sein (siehe Abbildung 1). Die Bewegungen selbst, beziehungsweise die hieraus resultierende Unterbrechung des Schlafes, sind trotzdem dem Patienten meist nicht bewusst.<sup>34</sup>





**Abbildung 1:** PSG-Aufzeichnungsfragment mit PLMS bei einem Patienten mit RLS (aus Ferri R, Fulda S <sup>35</sup> Seite 415, mit Genehmigung von ELSEVIER)

PLMS werden häufig bei Patienten mit RLS beobachtet, in welchem diese ein supportives Diagnose-Kriterium darstellen. Sie können jedoch auch bei anderen Schlafstörungen wie zum Beispiel einer Narkolepsie, einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (engl. *REM sleep behaviour disorder*, RBD) und einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) auftreten. <sup>34,36-40</sup> Darüber hinaus können PLMS in Patienten mit neurodegenerativen Grunderkrankungen, wie z.B. dem Morbus Parkinson (engl. *Parkinsons disease*, PD) und der Multisystematrophie (MSA) auftreten. <sup>41,42</sup>

Auch PLMS selbst können als Schlafstörung angesehen werden, wenn sich hieraus negative Konsequenzen für den Alltag bzw. die Funktion tagsüber ergeben. Die “Erkrankung der periodischen Beinbewegungen im Schlaf” (engl. *periodic limb movement disorder*, PLMD) ist gekennzeichnet durch das Auftreten von  $> 15$  PLMS pro Stunde bei Erwachsenen und  $> 5$  PLMS pro Stunde bei Kindern, assoziiert mit einer klinischen Schlafbeeinträchtigung oder Tagesschläfrigkeit, welche nicht durch andere Schlafstörungen oder Erkrankungen erklärt werden kann. <sup>34</sup>

Darüber hinaus können PLMS ebenso in der gesunden Normalbevölkerung auftreten, insbesondere ab einem Alter von 40 Jahren mit einer Prävalenz von circa 5-8 %, welche mit dem Alter ebenso weiter ansteigt. <sup>43,44</sup> Eine kürzlich veröffentlichte Studie hat eine Prävalenz für eine Anzahl der PLMS pro Stunde Schlaf (PLMS-Index)  $> 15/h$  von 28,6 % in einer Population europäischen Ursprungs im mittleren bis höheren Lebensalter ergeben. <sup>45</sup>

Die klinische Signifikanz der PLMS ist aktuell noch nicht komplett verstanden. Jedoch haben sich in der Forschung der letzten zehn Jahre entscheidende Hinweise für das Verständnis der pathophysiologischen Korrelate von PLMS, sowie deren Assoziation mit der Aktivierung des sympathischen Nervensystems <sup>46-48</sup> und mit kardiovaskulären Risiken ergeben. <sup>46-49</sup>

## ***Neurophysiologie von PLMS und assoziierten Ereignissen***

PLMS werden typischerweise vom Musculus (M.) tibialis anterior (TA) abgeleitet und sind in ihrer Form sehr ähnlich dem Triple-Flexions-Reflex, welcher aus einer Dorsalflexion im Sprunggelenk sowie Flexion im Knie- und Hüftgelenk durch Kontraktion beziehungsweise Relaxation mehrerer Muskeln hervorgeht, unter sichtbarer Involvierung des TA.<sup>50</sup> Die elektromyographische Aktivität (EMG) beginnt gewöhnlich im TA (53% der PLMs), M. gastrocnemius (18%), M. biceps femoris (13%) oder M. rectus femoris (7%). Selten können PLMS ebenso in der Muskulatur der oberen Extremitäten oder der axialen Muskulatur beginnen.<sup>51</sup>

Die Aktivität der TA-Muskulatur kann im Rahmen des Konzeptes der so genannten „zentralen Mustergeneratoren“ (engl. *central pattern generators*) erklärt werden, da sich eine synchrone Aktivierung der beiden Seiten ebenso bei Patienten mit einer partiellen oder totalen Unterbrechung zwischen spinalen und supratentoriellen Strukturen zeigen kann.<sup>52</sup> Es ist daher möglich, dass zwei voneinander unabhängige spinale Mustergeneratoren (jeweils ein Generator pro Seite) existieren und über komplexe Mechanismen integriert werden, mit anatomischen und funktionellen Verbindungen von der Spinalachse über den Hirnstamm bis zum Kortex.<sup>53</sup> Die bisher identifizierten supraspinalen Mechanismen sind vielfältig und bilden eine komplexe und koordinierte Synergie.<sup>53</sup>

PLMS sind unwillkürliche Bewegungen,<sup>54</sup> die meistens mit einem generalisierten oszillatorischen Muster während des Schlafens synchronisiert werden, wie z.B. dem *cycling alternating pattern* (CAP) des Elektroenzephalogramms (EEG).<sup>55</sup> Diese Synchronisation weist jedoch nicht auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen PLMS und CAP oder anderen transienten EEG-Komponenten hin. Dopaminerge Wirkstoffe, welche in der Lage sind PLMS drastisch zu reduzieren, haben keinen Einfluss auf CAP und umgekehrt Benzodiazepine, die EEG-Schwingungen und -Erregungen reduzieren können, wirken sich nicht auf PLMS aus.<sup>56</sup> Experimentell induzierte Erregungen können ebenso PLMS bei gesunden Kontrollen nicht auslösen.<sup>57</sup>

Die Wechselwirkung zwischen PLMS, kortikaler Aktivität (Erregung) und der Aktivität des autonomen Nervensystems ist komplex und dynamisch. Das am häufigsten beobachtete Muster ist ein Anstieg der langsamen EEG-Aktivität gefolgt von einem leichten Anstieg der Herzfrequenz und anschließendem Auftreten eines PLMS-Ereignisses, welches wiederum mit einem Anstieg der schnellen EEG-Aktivität und der Herzfrequenz einhergeht.<sup>58</sup> Dieses Muster ist jedoch nicht streng stereotyp und es können verschiedene Variationen auftreten.<sup>59</sup>

Außerdem ist nicht nur die Herzfrequenz, sondern auch ein signifikanter Blutdruckanstieg, mit entsprechenden zerebralen hämodynamischen Veränderungen (Hypooxygenierung), mit PLMS assoziiert. <sup>46,47,60</sup> Diese Beobachtung könnte einen Zusammenhang zwischen PLMS und dem vermuteten erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen darstellen. <sup>61–63</sup>

Besonders augenfällig ist die Synchronisation zwischen PLMS, erregungsbedingten EEG-Transienten, Herzfrequenzanstiegen und der Wiederaufnahme der Atmung nach Apnoe-Episoden. Den Apnoe-Episoden folgt jedoch nicht zwangsläufig ein Sistieren der PLMS, sondern eine Änderung ihrer Zeitstruktur und Auftreten von kürzeren Intervallen zwischen den Beinbewegungen. <sup>64–66</sup> Trotz der fehlenden Ursache-Wirkungs-Beziehung ist die Wechselwirkung zwischen allen diesen Komponenten wichtig, und die Veränderung einer dieser Komponenten kann den Einfluss der anderen modifizieren. <sup>67</sup> Zur Unterstützung dieser Theorie wurde auch berichtet, dass die Länge von Arousals positiv mit der PLMS-Dauer korreliert <sup>59</sup> und dass die Amplitude von PLMS-bedingten Herzfrequenzanstiegen durch Dopaminagonisten reduziert werden kann. <sup>68</sup>

Um die klinische Bedeutung von PLMS besser zu verstehen, soll die zukünftige Forschung diese als Teil eines komplexen Wechselwirkungsgeflechts betrachten, einschließlich supraspinaler und autonomer neurophysiologischer Korrelate, die synchron und sich gegenseitig verstärkend wirken, sowie sich global auf die verschiedenen Oszillationsprozesse auswirken.

### **1.3. RLS UND PLMS BEI ADHS**

#### **1.3.1. Hintergrund**

Klinische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen RLS, PLMS und ADHS hin.

Verschiedene Hypothesen wurden formuliert, um diese Assoziationen zu erklären: <sup>23,69–72</sup>

(1) Schlafstörungen im Zusammenhang mit RLS und PLMS können zu Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität führen;

(2) Tagesmanifestationen von RLS können ADHS-Symptome nachahmen, <sup>73–75</sup> und

(3) RLS, PLMS und eine Untergruppe von ADHS können eine gemeinsame Pathophysiologie des zentralen Nervensystems aufweisen, wie Dopamin-Hypoaktivität <sup>76,77</sup> oder Eisenmangel im Gehirn.

<sup>75,78</sup>

Nicht nur kann ein nicht erkanntes RLS mit Symptomen vom ADHS-Typ vorhanden sein, es ist ebenso möglich, dass ADHS an sich RLS-Symptome verschlimmert. Chervin et al. <sup>79</sup> stellten fest, dass erwachsene Patienten mit RLS manchmal berichten, dass eine erhöhte Tagesaktivität ihre

nächtlichen Symptome verschlimmert. In der Studie von Wagner et al.<sup>80</sup> waren RLS-Symptome bei RLS-Patienten mit ADHS-Symptomen schwerer als bei RLS-Patienten ohne ADHS-Symptome.

Im Allgemeinen ist es jedoch wichtig darauf hinzuweisen, dass die zuvor diskutierten Hypothesen auf den Ergebnissen von Studien basieren, die größtenteils in Forschungsgruppen mit besonderem Interesse sowohl an ADHS als auch an RLS durchgeführt wurden, was zu einer möglichen Stichprobenverzerrung führt. Daher ist die Prävalenz von RLS bei Patienten mit ADHS derzeit unklar; umfangreiche epidemiologische Erhebungen mit formalen Kriterien für die Diagnose von ADHS und RLS liegen derzeit nicht vor.

In einer Reihe von Studien haben Picchiatti et al. eine erhöhte Prävalenz nicht nur von RLS, sondern auch von PLMS bei Kindern mit ADHS berichtet.<sup>69,81</sup> Darüber hinaus fanden Huang et al. heraus, dass 10,2% der Kinder mit ADHS eine PLMD aufwiesen, verglichen mit 0% der Kontrollen.<sup>82</sup> Diese Verbindung wurde auch von Bruni et al. untersucht und bestätigt.<sup>83</sup> Die Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass Beinbewegungen (engl. *leg movements*, LMs) bei ADHS eine geringe Periodizität zeigen, was darauf hindeutet, dass der Mechanismus, der LMs während des Schlafes bei ADHS erzeugt, sich wahrscheinlich von dem bei RLS unterscheidet.

Insgesamt ist es schwierig, Daten zu PLMS bei Kindern, bei denen ADHS nach DSM-Kriterien diagnostiziert wurde, zusammenzufassen, da in verfügbaren Studien unterschiedliche Parameter zur Quantifizierung von PLMS und deren Auswirkungen auf die Schlafragmentierung angegeben wurden, wie z.B. der PLMS-Index oder die Prävalenz von PLMD in diesen Patienten.<sup>20</sup> Generell kann gesagt werden, dass eine mögliche Störung des Schlafes durch RLS und PLMS und das postulierte dopaminerge Defizit an der Pathogenese der ADHS beteiligt sein könnten. Die multifaktorielle Ätiologie der ADHS und die Tatsache, dass die meisten Kinder mit ADHS keine signifikanten PLMS aufweisen<sup>84</sup> legen jedoch nahe, dass PLMS nicht als wesentlicher ursächlicher Faktor bei dieser Störung angesehen werden kann.<sup>23,71</sup> Daher ist die spezifische Rolle der motorischen Aktivität im Schlaf bei Kindern mit ADHS noch zu klären.

### **1.3.2. Neue methodische Ansätze zur Quantifizierung von Beinbewegungen im Schlaf**

Im Jahr 2006 schlugen Ferri et al. einen neuen Ansatz für die Erkennung und Analyse von LMs vor, die von den Mm. tibiales anteriores während des Schlafes bei Patienten mit RLS erfasst wurden, mit besonderer Beachtung der Anzahl, Dauer, Amplitude und Periodizität.<sup>85</sup> Die Autoren postulierten, dass eine Zusammenfassung der Merkmale von LMs während des Schlafes durch drei Hauptparameter erreicht werden kann: die Gesamtzahl der LMs pro Stunde Schlaf, die Periodizität der LMs und die Verteilung der LMs über die Nacht.

Aus der Analyse der LMs-Periodizität ergeben sich wichtige Implikationen hinsichtlich der pharmakologischen Behandlung. Manconi et al. haben gezeigt, dass nur eine Untergruppe von LMs während des Schlafes mit Intermovement-Intervallen von 6 bis 46 Sekunden und einer Dauer von 2 bis 4 Sekunden, die der periodischen Komponente der gesamten Beinbewegungsaktivität während des Schlafes entspricht, auf Pramipexol (Dopamin-Agonist) ansprechen, wohingegen auf isolierte LMs kein Behandlungseffekt erzielt werden konnte.<sup>86</sup> Schließlich hat sich gezeigt, dass die Feinanalyse von LMs während des Schlafes, welche die Periodizität und Zeitverteilung der Beinbewegungen während der Nacht berücksichtigt, die motorischen Bewegungsmuster unter deutlich unterschiedlichen klinischen Bedingungen unterscheiden kann, während die einfache Betrachtung des PLMS-Index dies nicht zu tun vermag.<sup>87-89</sup>

Im Jahr 2013 veröffentlichten Ferri et al. eine Studie, die an 18 Patienten mit ADHS (11 Jungen und 7 Mädchen; Durchschnittsalter 8.9 Jahre; 1.35 Standardabweichung [SD]) und 17 Normalkontrollen (9 Jungen und 8 Mädchen; Durchschnittsalter 9.4 Jahre; 2.00 SD) durchgeführt wurde.<sup>71</sup> Bei Kindern mit ADHS wurde das Beinbewegungsmuster während des Schlafes mit neueren Analysemethoden bewertet, die insbesondere die Periodizität und Verteilung von LMs und ihre eventuellen Veränderungen nach der Behandlung mit Levodopa (L-DOPA) erkennen und beschreiben können.<sup>71</sup>

Die Autoren zeigten, dass PLMS bei Kindern mit ADHS wesentlich andere Merkmale aufweisen als die normalerweise bei RLS-Patienten beobachteten, da sie einen niedrigen periodischen Charakter (niedriger Periodizitätsindex) sowie eine geringe zirkadiane Reduktion über die Nacht aufweisen und auf eine Behandlung mit L-DOPA nicht ansprechen. Sie schlugen daher vor, dass die Mechanismen, die PLMS bei ADHS und RLS generieren, ebenfalls unterschiedlich sein könnten.<sup>71</sup> Basierend auf diesen Ergebnissen kann angenommen werden, dass dieselbe Art der detaillierten Analyse der Beinmotorik bei Kindern mit ADHS ebenso dazu beitragen kann, die Beziehungen zwischen PLMS und ADHS bei Erwachsenen mit ADHS zu klären, welche bisher nur mithilfe des einfachen PLMS-Index untersucht wurden.

### **1.3.3. Fragestellung**

Zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Arbeit (2011) waren nur vier objektive Schlafstudien bei erwachsenen ADHS-Patienten veröffentlicht worden, von denen drei auch die Beinbewegungsaktivität während des Schlafes bei diesen Probanden berücksichtigten. Kooij et al. analysierten Daten basierend auf Aktigraphie,<sup>90</sup> während Philipsen et al.<sup>28</sup> und Sobanski et al.<sup>19</sup> eine Polysomnographie (PSG) über zwei Nächte durchführten und den PLMS-Index und den PLMS-Arousal-Index (Anzahl der PLMS pro Stunde Schlaf, die mit einer EEG-Erregung

verbunden sind, PLMSAI) bei Patienten und Kontrollpersonen verglichen. Die Ergebnisse waren uneinheitlich. Der PLMSI in der Studie von Philipsen<sup>28</sup> war bei 20 ADHS-Probanden signifikant höher als bei 20 Kontrollen ( $5.18 \pm 5.92$  vs.  $1.66 \pm 3.25$ ,  $p = 0.005$ ); ähnliche Ergebnisse wurden von Sobanski et al.<sup>19</sup> ( $5.3 \pm 5.7$ ) bei 34 erwachsenen ADHS-Patienten beobachtet (ohne Daten über Kontrollpersonen). Allerdings war der PLMSAI der ADHS-Patienten in der ersten Studie nicht nur höher als bei den gesunden Kontrollen ( $1.56 \pm 2.19$  vs.  $0.31 \pm 0.54$ ,  $p = 0.011$ ),<sup>28</sup> sondern auch höher als der PLMSAI der in der zweiten Studie untersuchten ADHS-Patienten ( $0.3 \pm 0.4$ ).<sup>19</sup> Im Gegensatz zu Philipsen et al.,<sup>28</sup> fanden Sobanski et al.<sup>19</sup> polysomnographische Unterschiede zwischen ADHS und Kontrollen, wobei die ADHS-Patienten sowohl eine eingeschränkte Schlafeffizienz als auch eine erhöhte Anzahl von Wachereignissen und einen höheren Prozentsatz des Wach-Stadiums nach dem Einschlafen zeigten. Insgesamt lagen der PLMS-Index und die PLMSAI-Werte in beiden Studien weit entfernt von den jeweiligen pathologischen Schwellenwerten für gesunde erwachsene Personen (PLMS-Index > 15).<sup>34</sup>

Die widersprüchlichen Ergebnisse dieser Studien werfen daher die Frage auf, ob PLMS ein häufiger Befund bei ADHS sind, und wenn ja, ob sie bestimmte Merkmale der „Periodizität“ aufweisen.

In unserer Studie wurde eine erste detaillierte Analyse des Musters der Beinbewegungsaktivität während des Schlafes bei Erwachsenen mit ADHS im Vergleich zu annähernd gleichaltrigen gesunden Kontrollen durchgeführt. Etablierte Marker für "Periodizität", d.h. der Periodizitätsindex, Intermovement-Intervalle und die Zeitverteilung von LM während des Schlafes, wurden zusätzlich zu Standardparametern, wie der PLMS-Index und der PLMSAI, ausgewertet, um den intrinsischen periodischen Charakter von LMs zu beschreiben. Weiterhin wurde untersucht, ob sich ADHS-Probanden in Bezug auf subjektive und objektive Schlafparameter von gesunden Kontrollen unterscheiden.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1. PROBANDEN**

Zweiundzwanzig ADHS-Patienten und zwanzig alters- ( $\pm 2,5$  Jahre) und geschlechterausgeglichene gesunde Kontrollpersonen wurden ursprünglich in eine Pilotstudie eingeschlossen, welche den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtniskonsolidierung bei Erwachsenen mit gemäß DSM-IV diagnostiziertem ADHS untersuchte.<sup>91,92</sup>

Die Patienten wurden in den Jahren 2011 und 2012 in Zusammenarbeit mit dem „Centrum für ADHS im Erwachsenenalter“ der Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin, rekrutiert.

Nach dem Ausschluss von Probanden mit relevanten somatischen und neurologischen Erkrankungen oder mit einem aktuellen oder früheren Drogenmissbrauch durch eine ärztliche Anamnese, wurden die Schlafqualität und -gewohnheiten der Teilnehmer, sowie mögliche komorbide depressive und Angststörungen durch verschiedene Screening-Fragebogen charakterisiert.

Die Einschluss- / Ausschlusskriterien für ADHS- und Kontrollpersonen, sowie die verwendeten Screening-Fragebogen sind in der vorgelegten Publikation (Tabelle 1) zusammengefasst.<sup>93</sup>

Obwohl ein RLS kein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der ursprünglichen Pilotstudie war, wurden Patienten und Kontrollen mit einer früheren oder aktuellen RLS-Diagnose anhand der anamnestischen Angaben und der Ergebnisse des Restless-Legs-Diagnose-Index (RLS-DI) für die Analyse der Beinbewegungen im Schlaf nicht berücksichtigt (n=1 ADHS Patient, keine Kontrollen ausgeschlossen). Ziel der Untersuchung war es, die Eigenschaften der nächtlichen motorischen Aktivität in einer Stichprobe von Erwachsenen mit ADHS zu untersuchen, deren Schlaf durch andere Krankheitsbilder (wie RLS) nicht beeinflusst wurde, welche mit einer erhöhten Anzahl an PLMS assoziiert sind.

Probanden mit einem AHI > 15 (n = 2 ADHS-Probanden, keine der Kontrollpersonen) wurden aufgrund der möglichen konfundierenden Rolle atmungsbedingter Beinbewegungen in Bezug auf die Gesamtmenge an PLMS ausgeschlossen. Zwei ADHS-Patienten lehnten die Studienteilnahme nach der Anpassungsnacht ab. Nach Ausschluss von zwei weiteren Personen aus beiden Gruppen aus technischen Gründen im Zusammenhang mit der Elektromyogrammaufnahme (EMG) von den unteren Gliedmaßen, wurde die Beinbewegungsaktivität in alters- und geschlechterausgeglichenen Gruppen von fünfzehn ADHS-Patienten (33.9 ± 7.9 Jahre; m= 6, f = 9) und achtzehn gesunden Kontrollen (35.8 ± 7.5 Jahre; m = 8, f = 10) analysiert.

Im Hinblick auf die pharmakologische Behandlung nahmen vier ADHS-Patienten Methylphenidat und einer Atomoxetin ein. Bei zwei Probanden wurde eine depressive Störung diagnostiziert, wobei einer mit Sertralin und Quetiapin behandelt wurde. Drei Patienten waren von einer komorbiden rezidivierenden schweren depressiven Störung betroffen, die sich zur Zeit der Studie in Remission befand, und einer von ihnen, der zusätzlich unter einer Agoraphobie und Panikattacken litt, wurde mit Citalopram behandelt. Ein Patient nahm Fluoxetin wegen einer begleitenden Diagnose von Dysthymie ein. Keiner der Patienten nahm Benzodiazepine ein und sieben erhielten keine Medikamente. Keiner der Kontrollpersonen wurde mit Psychopharmaka oder andere Medikamente behandelt.

## **2.2. METHODEN**

### **2.2.1. Polysomnographie und Schlaf-Scoring**

Gemäß dem Studienprotokoll nahmen alle Teilnehmer (Patienten mit ADHS und Kontrollen) an zwei konsekutiven polysomnographischen Aufnahmen teil. Die erste Nacht diente als Anpassung an die Schlaflaborumgebung und als Screening auf Schlafstörungen (AHI > 15 / h). Es folgte eine Baseline-Nacht, welche die in dieser Arbeit präsentierten Daten lieferte.

Die polysomnographische Aufzeichnungsmontage umfasste das Elektroenzephalogramm (EEG) (F3, F4, C3, C4, O1, O2, CZ und A1, A2 als Bezugselektroden am Mastoid), horizontales und vertikales Elektroofokulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) von der Oberfläche des Submentalis-Muskels (3 Elektroden), und der rechten und linken Tibialis-Muskulatur (je 2 Elektroden), das Trachealmikrofon, den oronasalen Luftstrom, die thorakoabdominalen Atembewegungen, das Elektrokardiogramm (EKG) und die Oxyhämoglobinsättigung (SaO<sub>2</sub>) mittels Fingeroximeter.

Die Aufnahmen wurden an ein externes und unabhängiges Kompetenzzentrum für Schlafanalysen übermittelt (The Siesta Group Schlafanalyse GmbH, Wien), welches eine validierte und von der Food and Drug Administration (FDA) genehmigte Schlafauswertung mit visueller Expertenkontrolle gemäß der American Academy of Sleep Medicine (AASM) Standardkriterien bot.<sup>94,95</sup>

### **2.2.2. Scoring von PLMS**

Derzeit gibt es zwei Standardregeln für die Auswertung von PLMS: die International Restless Legs Syndrome Study Group und World Association of Sleep Medicine (IRLSSG/WASM) Regeln von 2006,<sup>96</sup> umfassend überarbeitet in 2016,<sup>97</sup> und die Regeln der American Academy of Sleep Medicine (AASM),<sup>95</sup> welche ständig aktualisiert werden, zuletzt in 2018.<sup>98</sup> Obwohl sich die beiden Regelwerke z.B. in ihrer Definition von bilateralen LMs erheblich unterscheiden, lieferten sie bei Patienten mit RLS weitgehend übereinstimmende Ergebnisse und können im klinischen Kontext als gleichwertig angesehen werden.<sup>99</sup>

In der vorliegenden Studie wurde die Beinbewegungsaktivität während des Schlafes unter Verwendung von Elektroden erfasst, die bilateral an den vorderen Tibialis-Muskeln appliziert waren, gemäß Standardempfehlungen.<sup>95</sup> Die Beinbewegungen wurden zuerst automatisch von der Software Hypnolab 1.2 (SWS Soft, Italien) identifiziert. Dies ist ein validiertes, computergestütztes System, welches einen automatischen Ansatz mit Expertenkontrolle verwendet.<sup>100</sup>



Ein Scorer (CG) bearbeitete dann die von der Software vorgeschlagenen Erkennungen visuell, bevor die Bewegungsparameter berechnet wurden. Die PLMS wurden gemäß den IRLSSG/WASM Kriterien identifiziert.<sup>96</sup>

### **2.2.2.1. Messung der Periodizität**

Angesichts der offensichtlichen Einschränkungen der zur Analyse der PLMS verfügbaren Regeln, haben Ferri et al. einen anderen Ansatz eingeführt, um Parameter festzulegen, welche bei der Bewertung dieser Merkmale verwendet werden können.<sup>85</sup> In ihrer ersten Analyse bei Patienten mit RLS wurden die Intervallverteilungsdiagramme zunächst für jedes Individuum ermittelt und dann über die Patienten gemittelt.<sup>100</sup> Mit diesem einfachen Ansatz wurde eine deutlich bimodale Verteilung der LM-Intervalle mit einem Peak bei 2 bis 4 s und einem weiteren bei etwa 20 bis 22 s gefunden, die durch eine Mischverteilungsanalyse mit zwei lognormalen Verteilungen modelliert wurde. In dieser Studie wurde nur der erste Peak (mit einer kleineren Amplitude) bei jungen normalen Kontrollen gefunden, während der zweite ausschließlich bei RLS-Patienten beobachtet wurde. Die bimodale Verteilung dieses Graphen schien das Vorhandensein von zwei Kategorien von Inter-LM-Intervallen anzuzeigen, wobei die zweite das Auftreten von PLMS darstellt. Der Schnittpunkt der beiden logarithmischen Normalverteilungen bei 10 s deutete an, dass dies als niedriger Grenzwert für die Erkennung einer echten periodischen LM verwendet werden kann. Der anhaltende signifikante Unterschied zwischen RLS-Patienten und normalen Kontrollen bis zu einem Intervall von 90 s deutete darauf hin, dass dieser Wert als Obergrenze verwendet werden kann. Somit war an diesem Punkt klar, dass die Zweifel an den bestehenden Regeln bestätigt wurden. Tatsächlich haben diese auch LMs aus einem Teil des ersten Peaks in die Analyse einbezogen, was höchstwahrscheinlich eine andere Art von Beinbewegungen während des Schlafes mit Intervallen zwischen den LMs < 10 s darstellt.

Es war jedoch auch notwendig, einen einfachen Weg zu finden, um das Ausmaß, in dem der Graph der einzelnen Patienten durch den "periodischen" Peak zwischen 10 und 90 Sekunden dominiert wird, in einem einzigen Maß zu beschreiben. Die interessierenden LM-Intervalle mussten nicht nur in diese Kategorie fallen, sondern sie mussten auch in regelmäßigen Sequenzen von mindestens drei aufeinanderfolgenden Sequenzen (entsprechend 4 LMs) enthalten sein.

Die gleichen Autoren führten dann den Periodicity Index (PI) ein, der das Verhältnis der Anzahl dieser spezifischen LM-Intervalle (mindestens 3, 10–90 s), geteilt durch die Gesamtzahl der gefundenen Intervalle, darstellt. Theoretisch kann dieser Index zwischen 0 (Abwesenheit von Periodizität, wobei keines der Intervalle eine Länge zwischen 10 und 90 s hat) und 1 (vollständige Periodizität, wobei alle Intervalle eine Länge zwischen 10 und 90 s aufweisen) variieren.

Nach seiner Einführung wurde der PI validiert, indem die Struktur der LM-Sequenzen jedes Individuums mittels eines Ansatzes analysiert wurde, von dem bekannt ist, dass er die Zeitabhängigkeit (auch ein Merkmal der Periodizität) von Zeitreihen, d.h. die Analyse von Markov-Ketten, charakterisieren kann.<sup>101</sup> Bei diesem Ansatz wurden die Inter-LM-Intervalle basierend auf der obigen Analyse in drei Klassen unterteilt (<10 s, 10–90 s und > 90 s), und die Zufälligkeit der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen diesen Klassen wurde für die realen Daten berechnet und für 25 Kontrolldatensätze, die durch zufälliges Mischen der realen Daten erzeugt wurden.

Diese Analyse zeigte eindeutig das Vorhandensein eines signifikanten Unterschieds zwischen der beobachteten Zeitstruktur und der für einen zufälligen Prozess erwarteten mit der gleichen Eintrittswahrscheinlichkeit jedes Zustands. Diese Analyse bestätigte somit, dass der PI die Zeitstruktur der LM-Aktivität bei Patienten mit RLS und PLMS erfassen kann und mit dem Grad der Zufälligkeit in der Zeitreihe negativ korreliert. Es ist wichtig zu betonen, dass Studien eindeutig gezeigt haben, dass der PI sowohl von der absoluten Anzahl der aufgezeichneten LMs als auch vom PLMS-Index unabhängig ist und daher ein unabhängiges Maß darstellt.<sup>85,102</sup>

#### ***2.2.2.2. Zeitliche Verteilung über die Nacht***

Es wurde berichtet, dass RLS-Patienten in der ersten Hälfte der üblichen Schlafperiode, in der Zeit von 23:00 bis 3:00 Uhr, am häufigsten von PLMS betroffen sind.<sup>103,104</sup> Basierend auf dieser Beobachtung wurde die stündliche Verteilung von PLMS formal charakterisiert. RLS-Patienten zeigten in mehreren Studien einen deutlichen Rückgang der PLMS-Anzahl von der ersten bis zur letzten Stunde des Schlafes.<sup>102,104</sup> Die zeitliche Verteilung von PLMS über die Nacht kann bei der Charakterisierung des typischen LM-Musters von RLS hilfreich sein, im Gegensatz zu anderen Bedingungen, unter denen PLMS beobachtet werden können (Abbildung 2).

#### ***2.2.2.3. Die drei Grundcharakteristika von PLMS***

Am Ende dieses Prozesses sind drei Hauptparameter für die Beschreibung von LMs entstanden: der PLMS-Index, die Periodizität (Intervallverteilungshistogramme und PI) sowie die Zeitverteilung von LMs über die Nacht. Seitdem wurden diese Parameter unter verschiedenen Bedingungen<sup>87,88,105,106</sup> und als Reaktion auf eine Behandlung<sup>86,107–109</sup> analysiert.

Diese drei Parameter konnten zeigen, dass die Schlaf-LM-Muster auch sehr stark vom Alter beeinflusst werden.<sup>102</sup> Der PLMS-Index erreicht im Alter von 15-25 Jahren ein Plateau, bleibt dann bis zum 65. Lebensjahr stabil und nimmt nach diesem Alter wieder bedeutend zu. Im Vergleich dazu steigt der Periodizitätsindex (PI) schrittweise bis zum Alter von 35 Jahren an und bleibt bis zum Alter von 85 Jahren stabil, während ein periodischer Charakter von LMs im Kindesalter

wahrscheinlich weniger verbreitet ist.<sup>102</sup> Die systematische Anwendung dieser drei Charakteristika kann zukünftig die Grundlage einer differenzierten Klassifikation von LMs bieten und ebenso eine Einteilung in Kategorien entsprechend der unterschiedlichen Kombinationen der Parameter ermöglichen. Dies ließe, basierend auf der Ausprägung der Charakteristika, womöglich Rückschlüsse auf die jeweilige zugrundeliegende Pathophysiologie zu. Zur Unterstützung der obigen Aussagen zeigt Abbildung 2 eine Zusammenfassung des unterschiedlichen Musters von PLMS-Index, PI, Verteilung zwischen LM-Intervallen und von PLMS über die Nacht in verschiedenen Gruppen von Erwachsenen-Kontrollen und -Patienten.

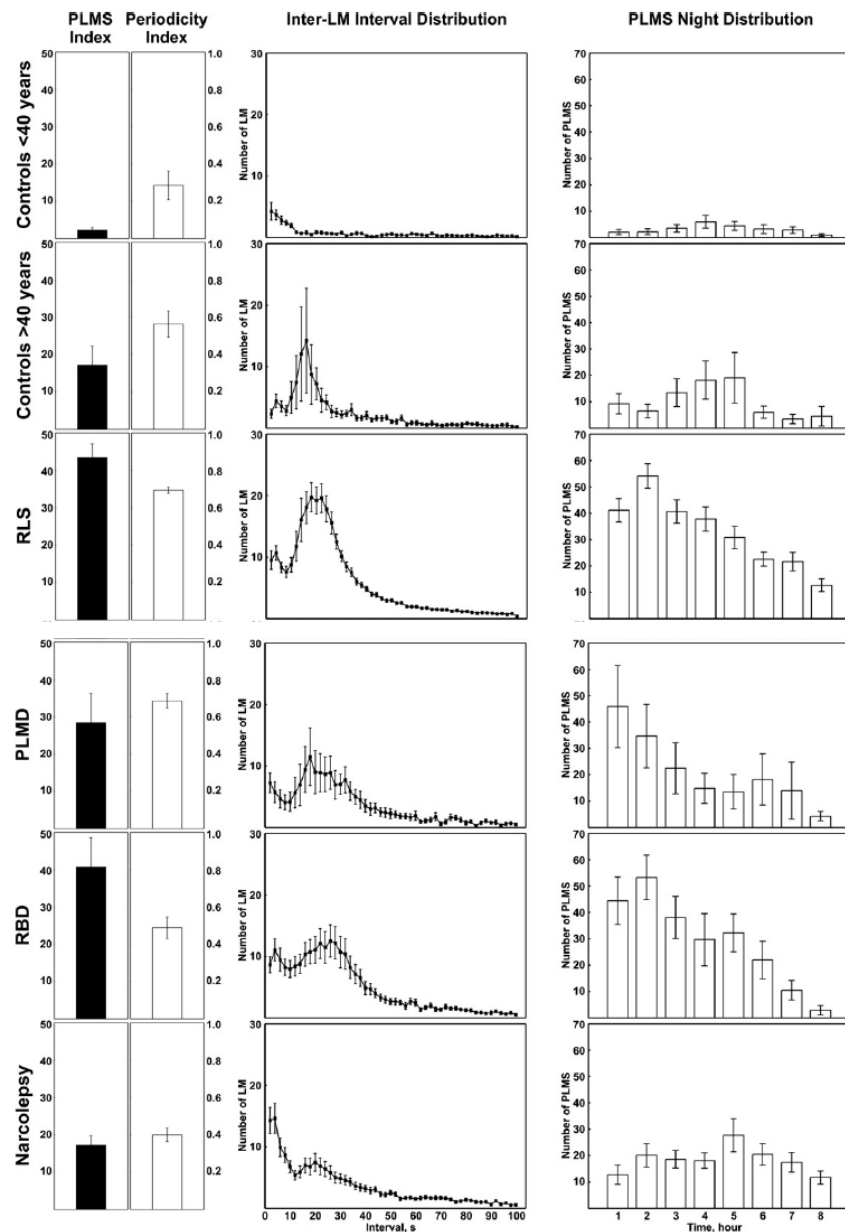


Abbildung 2: Die unterschiedlichen Muster des PLMS-Index, des Periodizitätsindex, der Verteilung zwischen den LM-Intervallen und der Nachtverteilung von PLMS in verschiedenen Gruppen von Erwachsenen-Kontrollen und -Patienten (aus Ferri et al.<sup>129</sup> Seite 33, mit Genehmigung von ELSEVIER)

### 2.2.3. Statistische Datenanalyse

Die statistische Analyse der in unserer Arbeit vorgelegten Daten wurde mit R Statistical Software Version 3.0.3 (2014) <sup>110</sup> durchgeführt. In Abhängigkeit von den zugrunde liegenden Werten wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen anhand des  $\chi^2$  Tests bei kategoriellen Daten oder des Student-t-Tests bei normalverteilten kontinuierlichen Daten bewertet. Alle übrigen Vergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-Test für unabhängige Datenstichproben durchgeführt. Unterschiede wurden als signifikant eingestuft, wenn sie ein Niveau von  $p < 0.05$  (zweiseitig) erreichten. Die p-Werte wurden unter Verwendung der Holm-Korrektur für jedes Cluster separat korrigiert (d.h. Screening-Fragebögen, Schlafparameter, Beimbewegungsaktivitätsparameter, Verteilung der Bewegungsintervalle während des Schlafes und Anzahl der isolierten und periodischen LMs pro Stunde Schlaf). Als Maß für die Effektgröße haben wir zusätzlich die übliche common language Effektgröße für nichtparametrische Tests angegeben. Die von McGraw und Wong <sup>111</sup> erstmals eingeführte allgemeine common language Effektgröße ist eine Statistik, die intuitiver interpretiert werden kann als die meisten anderen Bewertungen der Effektgröße. In unserem Fall stellt es die Wahrscheinlichkeit (%) dar, dass ein zufällig ausgewählter Datenfall der Kontrollgruppe einen höheren Wert aufweist, wenn er mit einem zufällig ausgewählten Datenfall der ADHS-Patienten in derselben Variablen verglichen wird. Für die Normalverteilung wird die Statistik als  $m(x) - m(y) / \sqrt{s^2(x) + s^2(y)}$  berechnet, wobei  $m$  dem Mittelwert und  $s^2$  die Varianz der beiden Variablen  $x$  und  $y$  entsprechen. Hiermit wird die Wahrscheinlichkeit, welche mit dem resultierenden z-Score assoziiert ist, bestimmt. Da unsere Daten gegen die Annahme der Normalverteilung verstoßen, haben wir die Common Language als nicht parametrische Effektgrößenschätzung wie folgt berechnet:  $1 - U / n(x) n(y)$ , wobei  $U$  die von Mann-Whitney-berechnete Statistik ist.  $U$ -Test und  $n$  ist die Stichprobengröße.

## 3. ERGEBNISSE

### 3.1. FRAGEBOGEN-DATEN

Die Ergebnisse der Screening-Fragebogen und der Fragebogen zur Charakterisierung der Stichprobe, welche den Teilnehmern vor der Adaptionnacht vorgelegt wurden, sind in Tabelle 2 der vorgelegten Publikation dargestellt. <sup>93</sup>

Die mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) bewertete Tagesschläfrigkeit unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Nur drei Patienten hatten einen ESS-Score im pathologischen Bereich

(>10 Punkte). Der Gesamt-Score des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) sowie die Durchschnittsbewertungen der Self-Rating Anxiety Scale (SAS) und der Self-Rating Depression Scale (SDS) waren, wie erwartet, bei den ADHS-Patienten signifikant höher, gemäß den Einschlusskriterien für Kontrollpersonen. Insbesondere hatten 11 von 15 Patienten einen PSQI-Gesamtscore von > 5, während die Werte von SAS und SDS bei Patienten mit ADHS noch im normalen Bereich lagen. Der Insomnia Severity Index (ISI) war ebenfalls bei ADHS höher, wobei 9 Patienten und 3 Kontrollen einen ISI-Score > 7 (pathologischer Schwellenwert) hatten, was auf eine höhere Prävalenz von Insomnie in der ersten Gruppe hinweist. Schließlich unterschieden sich die Ergebnisse des Morningness-Eveningness-Fragebogens (MEQ) zwischen den beiden Gruppen mit einer höheren Anzahl von Abendtypen und indifferenten Chronotypen (40.0 vs. 22.2% bzw. 53.3 vs. 27.3%) und einer geringeren Anzahl von Morgentypen (6.7 vs. 50.0%), die bei ADHS im Vergleich zu Kontrollpersonen beobachtet wurden. Es zeigten sich jedoch insgesamt keine signifikanten Verteilungsunterschiede des Chronotyps zwischen den Gruppen ( $p = 0.052$ ).

### **3.2. POLYSOMNOGRAPHIE-DATEN**

Eine Übersicht der in der Studie analysierten Schlaf- und Beinbewegungsparameter ist in den Tabellen 3 und 4 der vorgelegten Publikation dargestellt.<sup>93</sup>

PSG-Daten, die sich auf die Schlafstruktur beziehen und auf den Standard-AASM-Parametern basierten, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen ADHS-Patienten und Kontrollpersonen, mit Ausnahme der Schlaflatenz (SL), die bei ADHS verlängert war ( $p = 0.007$ ).

Daten aus der Analyse der Beinbewegungen während des Schlafs zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, abgesehen von einem etwas höheren Gesamtindex für PLMS ( $p = 0.044$ ; CL = 30.9) im REM-Schlaf und einer längeren PLMS-Dauer ( $p = 0.023$ ; CL = 17.9) im REM-Schlaf bei ADHS Probanden im Vergleich zu Kontrollen. Trotzdem blieb keiner dieser Unterschiede bestehen, wenn eine Korrektur für multiples Testen durchgeführt wurde. In Bezug auf das periodische Muster der LMs wurde festgestellt, dass nicht nur Standardparameter wie der PLMS-Index und der PLMSAI, sondern auch spezifischere "Detektoren der Periodizität", wie der Periodizitätsindex (PI) und der alternative PLMS-Index, keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten. Obwohl der gesamt PLMSI bei ADHS-Patienten höher war, unterschied sich dieser nicht signifikant von den Kontrollen und war deutlich unter der Schwelle der klinischen Relevanz (PLMSI > 15).<sup>34</sup> Dasselbe gilt für den PLMSAI und den PI.

Das Verteilungshistogramm der Inter-LM-Intervalle (Abbildung 3) zeigte tendenziell höhere Werte bei Patienten mit ADHS als bei Kontrollen, sowohl im ersten Peak (mit Intervallen <10 s) als auch

im typischen Bereich von PLMS (hier 14–42 s), erreichte jedoch die statistische Signifikanz nur bei 4–6 s ( $p = 0.022$ ), 18–20 s ( $p = 0.048$ ) und 74–76 s ( $p = 0.034$ ).

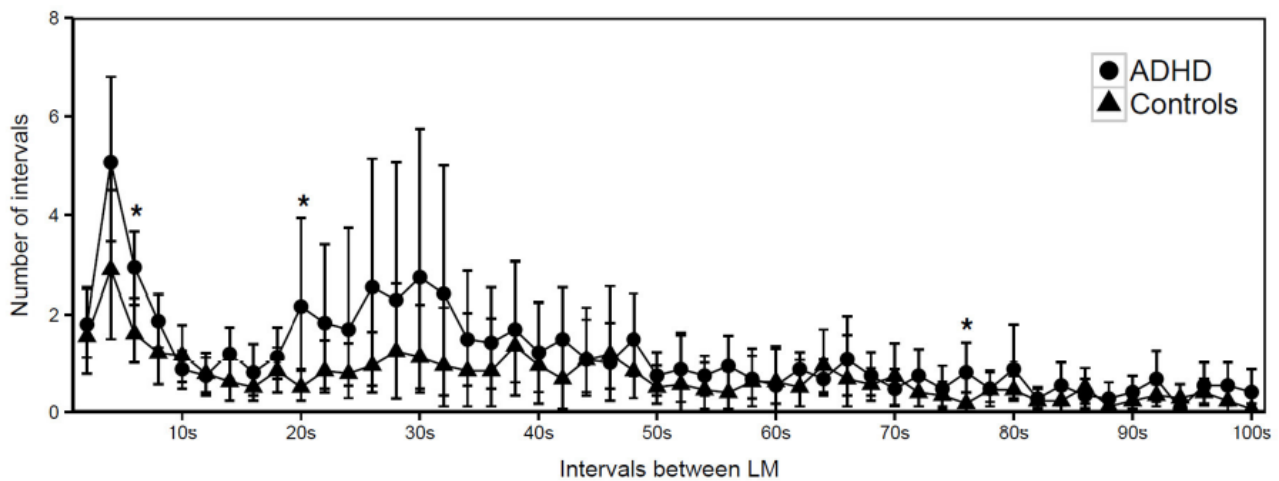


Abbildung 3: Verteilung der Intermovements-Intervalle im Schlaf bei Teilnehmern mit ADHS und Kontrollen (Mittelwert und Standardabweichung). \* $p < 0.05$  (aus Garbazza et al. <sup>93</sup>)

LMS waren in beiden Probandengruppen (Abbildungen 2 und 3 der vorgelegten Publikation <sup>93</sup>) und über die Nacht ziemlich unregelmäßig verteilt ohne konsistente Unterschiede.

Bei der Betrachtung einer Korrektur für multiples Testen, ist schließlich keiner der oben genannten Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch signifikant (siehe Statistische Datenanalyse).

#### 4. DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine erste detaillierte Analyse des Musters von Beinbewegungen im Schlaf bei erwachsenen Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen durchzuführen. Das Hauptergebnis ist das Fehlen signifikanter Unterschiede bei den Standard-Schlaf- und Bewegungsparametern sowie bei genaueren Periodizitätsmarkern zwischen den Gruppen. Bisher wurden nur zwei polysomnographische Studien zur Beinbewegungsaktivität bei erwachsenen ADHS-Patienten durchgeführt. <sup>19,28</sup> Diese konzentrierten sich jedoch auf wenige Standardparameter wie den PLMS-Index und den PLMSAI und berichteten widersprüchliche Ergebnisse, wie im Abschnitt "Einleitung" beschrieben.

Die Validität des PLMS-Index und PLMSAI als Marker für "Periodizität" wurde nach der Einführung neuerer, spezifischerer Parameter (Periodizitätsindex, Inter-LM-Intervall und Zeitverteilung von LM über die Nacht) in Frage gestellt, welche den periodischen Charakter von

LMS besser erfassen.<sup>85</sup> Als Konsequenz wurde ebenso ein alternativer PLMS-Index vorgeschlagen, welcher zuverlässiger echte periodische LMS nachweist.<sup>112,113</sup>

In unserer Analyse unterschieden sich weder der Standard- noch der alternative PLMS-Index, der Periodicity Index oder der PLMSAI zwischen erwachsenen ADHS-Patienten und gesunden Kontrollen signifikant. Insbesondere war der PLMS-Index bei ADHS dem von Philipsen et al.<sup>28</sup> und Sobanski et al.<sup>19</sup> gefundenen sehr ähnlich, jedoch nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe und, wie in den vorherigen Studien, klinisch nicht relevant.

Der alternative PLMS-Index war, wie erwartet, sogar niedriger als der Standard-PLMS-Index, was den niedrigen periodischen Charakter der LM bei diesen Probanden bestätigt. Der Periodizitätsindex (PI) war sowohl bei ADHS als auch bei Kontrollen niedrig, wie bereits bei Kindern beobachtet,<sup>71</sup> und deutlich unter den Werten, die bei anderen Schlafstörungen wie RLS bei Erwachsenen, Narkolepsie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, sowie bei Kontrollpersonen > 40 Jahre beobachtet wurden.<sup>87,88,102,114</sup>

Das Intermovement-Intervall Distribution (IMI)-Histogramm (Abbildung 3) war durch einen auffälligen Peak auf der linken Seite des Diagramms bei etwa 4 s charakterisiert, welcher bereits bei der Untersuchung der LM-Aktivität während des Schlafes bei ADHS-Kindern beobachtet wurde<sup>71</sup> und die vorherrschende niedrige Periodizität der LMS bei diesen Patienten verursacht. Ein weniger ausgeprägter Peak, im Wesentlichen aufgrund von 2 ADHS-Probanden in unserer Gruppe mit einem höheren PLMS-Index (16.1 bzw. 26.3) und Periodizitätsindex (0.5 bzw. 0.7), zeigte sich im zentralen Teil des Histogramms (Intervallbereich 14–42 s), welcher die weniger häufigen, wirklich periodischen LMS in ADHS darstellt.

Schlussendlich haben wir die Verteilung der Anzahl von LM pro Nachtstunde über die Nacht analysiert, ähnlich wie von Ferri et al.<sup>71</sup> bei ADHS-Kindern und Kontrollpersonen durchgeführt, ohne signifikante Unterschiede festzustellen.

Basierend auf unseren Ergebnissen scheinen PLMS daher kein charakteristisches Merkmal von Erwachsenen mit ADHS zu sein. Obwohl frühere Studien zeigten, dass die nächtliche motorische Aktivität bei diesen Patienten erhöht sein kann,<sup>28</sup> scheint das Fehlen eines periodischen Musters von LMS während des Schlafes, die ADHS von anderen pathophysiologisch verwandten Zuständen wie RLS und PLMD deutlich zu unterscheiden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass der dopaminerge Mechanismus nicht in erster Linie an der Pathogenese von ADHS beteiligt sein könnte.<sup>71</sup> Diese Hypothese, die bereits von Bruni et al. und Ferri et al. in Bezug auf Kinder mit ADHS aufgestellt wurde,<sup>71,83</sup> wird durch unsere Daten bei erwachsenen Patienten bestätigt. Interessanterweise, in einer kürzlich erschienenen, methodologisch mit unserer Studie vergleichbaren Arbeit von Lopez et al.,<sup>115</sup> welche ebenso die nächtliche Beinbewegungsaktivität in erwachsenen ADHS-Patienten, mit und ohne RLS, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen

untersucht haben, werden die Ergebnisse unserer Studie repliziert und finden somit weitere Bestätigung. Wie von Yoon et al. zusammengefasst,<sup>12</sup> ist es daher möglich, dass bei RLS ein dopaminerger Mangel durch unzureichende Dopaminsynthese verursacht wird, was durch die Wirksamkeit vom Dopamin-Vorläufer-L-Dopa und Dopamin-Rezeptor-Agonisten zur Linderung der Symptomatik belegt wird.<sup>116</sup> Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass bei ADHS ein dopaminerger Mangel durch eine erhöhte Clearance des Neurotransmitters und eine abnormale Signalweiterleitung des Dopaminrezeptors verursacht wird. Dies wird durch die beobachtete Wirksamkeit von Medikamenten wie Methylphenidat und Dextroamphetamin gestützt, welche beide die Wiederaufnahme von Dopamin hemmen und somit die Zeit verlängern, in der Dopamin an der Synapse verbleibt.<sup>117</sup>

Darüber hinaus fanden wir keine offensichtliche Übereinstimmung zwischen den subjektiven Schlafstörungen, die von unseren Patienten mit ADHS beim Ausfüllen der Schlafragebögen (insbesondere des ISI und des PSQI) berichtet wurden, und objektiven PSG-Indikatoren für eine schlechte Schlafqualität. Diese offensichtliche Diskrepanz wurde bereits von Philipsen et al. beobachtet,<sup>28,118</sup> welche die Frage einer „falschen Einschätzung des Schlafzustands“ stellten und spekulierten, dass die Ursache von Schlafbeschwerden bei diesen Probanden möglicherweise auf eine Fehlwahrnehmung des Schlafzustands zurückzuführen ist. Tatsächlich war in unserer Studie nur die Schlaflatenz bei Erwachsenen mit ADHS signifikant länger ( $21.3 \pm 12.2$  min vs.  $10.8 \pm 7.9$  min), wie zuvor auch bei Kindern berichtet.<sup>71</sup> Dies wurde wiederum von einigen Autoren mit einer erhöhten Prävalenz von Schlafstörungen aufgrund eines verzögerten Anstieg der Melatonin-Freisetzung am Abend (Dim Light Melatonin Onset, DLMO) bei diesen Patienten in Verbindung gebracht<sup>119–121</sup> und förderte erfolgreiche chronotherapeutische Ansätze mit Melatonin<sup>122–124</sup> und Lichttherapie.<sup>125</sup> Tatsächlich waren fast alle in unsere Studie eingeschlossenen ADHS-Patienten indifferente Chronotypen oder Abendtypen gemäß dem MEQ, während nur zwei Probanden als Morgentyp klassifiziert wurden.

Unsere Ergebnisse stimmen insgesamt mit einer kürzlich von Baglioni et al. durchgeführten Metaanalyse polysomnographischer Studien überein, welche zu dem Schluss kamen, dass die ADHS, zusammen mit der saisonalen affektiven Störung (SAD), die einzige psychische Störung ist, die keinerlei Anzeichen für Veränderungen jedweder Schlafvariable aufweist.<sup>126</sup>

Noch mehr fällt auf, dass unsere Daten die Schlussfolgerungen von Díaz-Román et al. gemäß einer 2018 veröffentlichten systematischen Review und Metaanalyse über Schlaf bei Erwachsenen mit ADHS im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne ADHS komplett widerspiegeln.<sup>31</sup> Die Autoren stellten fest, dass Erwachsene mit ADHS signifikante Unterschiede in der Mehrzahl der subjektiven Parameter aufwiesen, sich jedoch nur in zwei aktigraphischen Parametern (Schlaflatenz und



Schlafeffizienz) und in keiner der polysomnographischen Messungen von den Kontrollen unterschieden.

Eine mögliche Einschränkung der vorliegenden Studie könnte darin bestehen, dass einige der ADHS-Patienten unter psychiatrischen Begleiterkrankungen litten und medikamentös behandelt wurden.

Allgemein ist jedoch anzumerken, dass psychiatrische Begleiterkrankungen bei Erwachsenen mit ADHS sehr verbreitet sind (65–89% der Patienten) und dass die ADHS meist im Kindesalter/Jugendalter diagnostiziert bzw. bereits behandelt wird und bis ins Erwachsenenalter bestehen bleibt. Obwohl die Untersuchung von erwachsenen ADHS-Patienten bei Erstdiagnose und möglicherweise auch medikamenten-naiv für wissenschaftliche Zwecke wünschenswert wäre, kann die Rekrutierung solcher Probanden in der klinischen Forschung schwierig sein und stellt möglicherweise die tatsächliche klinische Situation der meisten erwachsenen ADHS-Patienten nicht korrekt dar. Dennoch müssen die psychiatrischen Begleiterkrankungen in unserer Stichprobe von ADHS-Patienten, die sich in den Scores der SAS- und SDS-Skalen widerspiegeln, bei der Betrachtung der Ergebnisse des Schlaf-Fragebogens (d.h. PSQI, ISI) berücksichtigt werden. Dies könnte tatsächlich einen Grund für die schlechte Schlafqualität darstellen, die von unseren ADHS-Probanden subjektiv berichtet wurde.

Zusammenfassend stellt unsere Studie neue Daten zur Verfügung, die aus einer detaillierten Analyse der Beinbewegungen im Schlaf bei ADHS-Erwachsenen stammen, welche von anderen komorbiden Schlafstörungen nicht betroffen sind. Die Ergebnisse tragen zur Diskussion bei, ob PLMS in ADHS generell auftreten und ob ihre Anwesenheit von klinischer Bedeutung ist. Sie stützen insbesondere die Beobachtung, dass ein niedriger periodischer Charakter von LMs für diese Erkrankung typisch zu sein scheint und somit ebenso die Hypothese, dass sich PLMS bei ADHS von anderen pathophysiologisch verwandten Erkrankungen wie RLS und PLMD unterscheidet, wie es bereits für Kinder postuliert wurde.<sup>71</sup> In Anbetracht der allgemeinen normalen Schlafstruktur, die in unserer Patientengruppe zu finden ist, kann die LM-Aktivität während des Schlafes bei ADHS-Patienten nicht die subjektiven Schlafstörungen erklären, die von diesen Patienten häufig berichtet werden. Aufgrund der relativ geringen Anzahl von Personen, die in dieser Studie berücksichtigt wurden, sind größere Stichproben erforderlich, um unsere Beobachtung weiter zu bestätigen bzw. zu widerlegen sowie Details zur Schlafarchitektur dieser Patienten hinzuzufügen, welche durch subtilere Veränderungen der Schlafmikrostruktur gestört werden könnte, wie bereits bei ADHS-Kindern gezeigt,<sup>127,128</sup> und die durch die aktuelle Untersuchung der Makrostruktur möglicherweise nicht erfasst werden können.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Polanczyk G V, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43(2):434-442. doi:10.1093/ije/dyt261
2. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.* 2005;36(02):159. doi:10.1017/S003329170500471X
3. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros Á, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;194(03):204-211. doi:10.1192/bjp.bp.107.048827
4. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
5. Lam AP, Müller H, Philipsen A. ADHS im Erwachsenenalter – Diagnostik und Therapie. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(11):696-707. doi:10.1055/s-0043-118660
6. Doernberg E, Hollander E. Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. *CNS Spectr.* 2016;21(04):295-299. doi:10.1017/S1092852916000262
7. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry.* 2000;157(5):816-818. doi:10.1176/appi.ajp.157.5.816
8. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15020. doi:10.1038/nrdp.2015.20
9. Cortese S, Brown TE, Corkum P, Gruber R, O'Brien LM, Stein M, Weiss M, Owens J. Assessment and Management of Sleep Problems in Youths With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(8):784-796. doi:10.1016/J.JAAC.2013.06.001
10. Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of Sleep Patterns in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(4):495-501. doi:10.1097/00004583-200004000-00019
11. Hvolby A, Jørgensen J, Bilenberg N. Actigraphic and Parental Reports of Sleep Difficulties in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(4):323. doi:10.1001/archpedi.162.4.323
12. Yoon SYR, Jain U, Shapiro C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: past, present, and future. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):371-388. doi:10.1016/j.smrv.2011.07.001
13. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep Disturbances in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998;37(6):637-646. doi:10.1097/00004583-199806000-00014
14. Siegel JM. The REM Sleep-Memory Consolidation Hypothesis. *Science (80- ).* 2001;294(5544):1058-1063. doi:10.1126/science.1063049
15. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science.* 2001;294(5544):1052-1057. doi:10.1126/science.1063530
16. Gross DW, Gotman J. Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans. *Neuroscience.* 1999;94(4):1005-1018.
17. Van Dongen HPA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep.* 2003;26(2):117-126.
18. Kooij JJ, Middelkoop HA, van Gils K, Buitelaar JK. The effect of stimulants on nocturnal motor activity and sleep quality in adults with ADHD: an open-label case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(12):952-956.
19. Sobanski E, Schredl M, Kettler N, Alm B. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep.* 2008;31(3):375-381.
20. Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med.* 2010;11(7):652-658. doi:10.1016/j.sleep.2010.02.012
21. Mindell JA, Owens JA. *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2003
22. Plante DT, Winkelman JW, editors. *Foundation of Psychiatric Sleep Medicine*. Cambridge University Press: New York, NY, 2010. doi:10.1017/CBO9780511777493
23. Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev.* 2006;10(6):381-398. doi:10.1016/j.smrv.2006.03.004
24. Cortese S, Faraone S V., Konofal E, Lecendreux M. Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(9):894-908. doi:10.1097/CHI.0B013E3181AC09C9
25. Díaz-Román A, Hita-Yáñez E, Buela-Casal G. Sleep Characteristics in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(05):747-756. doi:10.5664/jcsm.5810

26. Bogdan AR, Reeves KW. Sleep Duration in Relation to Attention Deficit Hyperactivity Disorder in American Adults. *Behav Sleep Med*. 2018;16(3):235-243. doi:10.1080/15402002.2016.1188391
27. Fargason RE, Hollar AF, White S, Gamble KL. Adults With ADHD-Without Insomnia History Have Subclinical Sleep Disturbance but Not Circadian Delay. *J Atten Disord*. 2013;17(7):583-588. doi:10.1177/1087054712458972
28. Philipsen A, Feige B, Hesslinger B, Ebert D, Carl C, Hornyak M, Lieb K, Voderholzer U, Riemann D. Sleep in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a Controlled Polysomnographic Study Including Spectral Analysis of the Sleep EEG. *Sleep*. 2005;28(7):877-884. doi:10.1093/sleep/28.7.877
29. Fisher BC, Garges DM, Yoon SYR, Maguire K, Zipay D, Gambino M. Sex Differences and the Interaction of Age and Sleep Issues in Neuropsychological Testing Performance across the Lifespan in an Add/Adhd Sample from the Years 1989 to 2009. *Psychol Rep*. 2014;114(2):404-438E. doi:10.2466/15.10.PR0.114k23w0
30. Langberg JM, Dvorsky MR, Becker SP, Molitor SJ. School Maladjustment and External Locus of Control Predict the Daytime Sleepiness of College Students With ADHD. *J Atten Disord*. 2016;20(9):792-801. doi:10.1177/1087054714529818
31. Díaz-Román A, Mitchell R, Cortese S. Sleep in adults with ADHD: Systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;89:61-71. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.02.014
32. Symonds CP. Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1953;16(3):166-171.
33. Lugaresi E, Coccagna G, Tassinari CA, Ambrosetto C. [Polygraphic data on motor phenomena in the restless legs syndrome] [Article in Italian]. *Riv Neurol*. 35(6):550-561.
34. *American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd Ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.*
35. Ferri R, Fulda S. Quantifying Leg Movement Activity During Sleep. *Sleep Med Clin*. 2016;11(4):413-420. doi:10.1016/j.jsmc.2016.08.005
36. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014;15(8):860-873. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025
37. Dauvilliers Y, Pennestri M, Petit D, Dang-Vu T, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements during sleep and wakefulness in narcolepsy. *J Sleep Res*. 2007;16(3):333-339. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00601.x
38. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology*. 2002;59(12):1889-1894.
39. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep*. 2003;26(6):717-720.
40. Chervin RD. Periodic Leg Movements and Sleepiness in Patients Evaluated for Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8):1454-1458. doi:10.1164/ajrcm.164.8.2011062
41. Puligheddu M, Figorilli M, Aricò D, Raggi A, Marrosu F, Ferri R. Time structure of leg movement activity during sleep in untreated Parkinson disease and effects of dopaminergic treatment. *Sleep Med*. 2014;15(7):816-824. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.011
42. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G, Canali C, Montagna P. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med*. 2004;5(1):21-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14725823>.
43. Pennestri M-H, Whittom S, Adam B, Petit D, Carrier J, Montplaisir J. PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. *Sleep*. 2006;29(9):1183-1187.
44. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep*. 2008;31(9):1221-1227.
45. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P, Kutalik Z, Tafti M, Heinzer R. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol*. 2016;79(3):464-474. doi:10.1002/ana.24593
46. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2007;68(15):1213-1218. doi:10.1212/01.wnl.0000259036.89411.52
47. Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(9):1923-1930. doi:10.1016/j.clinph.2007.05.006
48. Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Aricò D, Rizzo P, Garbarino S, Nobili L, De Carli F. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep Med*. 2004;5(4):407-412. doi:10.1016/j.sleep.2004.01.008
49. Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation*. 2011;124(11):1223-1231. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038968
50. Manconi M, Zavalko I, Fanfulla F, Winkelman JW, Fulda S. An Evidence-Based Recommendation for a New Definition of Respiratory-Related Leg Movements. *Sleep*. 2015;38(2):295-304. doi:10.5665/sleep.4418

51. Provini F, Vetrugno R, Meletti S, Plazzi G, Solieri L, Lugaresi E, Coccagna G, Montagna P. Motor pattern of periodic limb movements during sleep. *Neurology*. 2001;57(2):300-304. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11468316>.
52. Ferri R, Proserpio P, Rundo F, Lanza A, Sambusida K, Redaelli T, De Carli F, Nobili L. Neurophysiological correlates of sleep leg movements in acute spinal cord injury. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(2):333-338. doi:10.1016/J.CLINPH.2014.05.016
53. Ferri R. Two legs, one heart, one sleeping brain. *Sleep Med*. 2006;7(3):299-300. doi:10.1016/J.SLEEP.2005.10.001
54. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendl H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*. 1993;89(2):95-103. doi:10.1016/0168-5597(93)90090-C
55. Parrino L, Ferri R, Bruni O, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP): The marker of sleep instability. *Sleep Med Rev*. 2012;16(1):27-45. doi:10.1016/J.SMRV.2011.02.003
56. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Bassetti CL, Fulda S, Aricò D, Ferini-Strambi L. Dissociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome. *Ann Neurol*. 2012;71(6):834-844. doi:10.1002/ana.23565
57. Ferri R, Manconi M, Aricò D, Punjabi NM, Zucconi M. Experimentally induced arousals do not elicit periodic leg motor activity during sleep in normal subjects. *Sleep Med*. 2013;14(1):85-90. doi:10.1016/J.SLEEP.2012.09.021
58. Ferri R, Zucconi M, Rundo F, Spruyt K, Manconi M, Ferini-Strambi L. Heart rate and spectral EEG changes accompanying periodic and non-periodic leg movements during sleep. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(2):438-448. doi:10.1016/J.CLINPH.2006.10.007
59. Ferri R, Rundo F, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Fulda S. An Evidence-based Analysis of the Association between Periodic Leg Movements during Sleep and Arousals in Restless Legs Syndrome. *Sleep*. June 2015. doi:10.5665/sleep.4740
60. Pizza F, Biallas M, Wolf M, Valko PO, Bassetti CL. Periodic leg movements during sleep and cerebral hemodynamic changes detected by NIRS. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(7):1329-1334. doi:10.1016/J.CLINPH.2009.05.009
61. Walters AS, Rye DB. Review of the Relationship of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements in Sleep to Hypertension, Heart Disease, and Stroke. *Sleep*. 2009;32(5):589-597. doi:10.1093/sleep/32.5.589
62. Walters AS, Rye DB. Evidence Continues to Mount on the Relationship of Restless Legs Syndrome/Periodic Limb Movements in Sleep to Hypertension, Cardiovascular Disease, and Stroke. *Sleep*. 2010;33(3):287-287. doi:10.1093/sleep/33.3.287
63. Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis–Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol*. 2014;261(6):1051-1068. doi:10.1007/s00415-013-7065-1
64. Briellmann RS, Mathis J, Bassetti C, Gugger M, Hess CW. Patterns of Muscle Activity in Legs in Sleep Apnea Patients before and during nCPAP Therapy. *Eur Neurol*. 1997;38(2):113-118. doi:10.1159/000113173
65. Manconi M, Zavalko I, Bassetti CL, Colamartino E, Pons M, Ferri R. Respiratory-Related Leg Movements and Their Relationship with Periodic Leg Movements During Sleep. *Sleep*. 2014;37(3):497-504. doi:10.5665/sleep.3484
66. Carelli G, Krieger J, Calvi-Gries F, Macher JP. Periodic limb movements and obstructive sleep apneas before and after continuous positive airway pressure treatment. *J Sleep Res*. 1999;8(3):211-216. doi:10.1046/j.1365-2869.1999.00153.x
67. Yang C-K, Jordan AS, White DP, Winkelman JW. Heart Rate Response to Respiratory Events With or Without Leg Movements. *Sleep*. 2006;29(4):553-556. doi:10.1093/sleep/29.4.553
68. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Clemens S, Rundo F, Oldani A, Ferini-Strambi L. Effects of acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome on heart rate variability during sleep. *Sleep Med*. 2011;12(1):47-55. doi:10.1016/J.SLEEP.2010.03.019
69. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic Limb Movement Disorder and Restless Legs Syndrome in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Neurol*. 1998;13(12):588-594. doi:10.1177/088307389801301202
70. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE, Trubnick LJ, Bertocci MA, Wagner M, Hening WA. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord*. 1999;14(6):1000-1007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584676>.
71. Ferri R, Bruni O, Novelli L, Picchietti MA, Picchietti DL. Time structure of leg movement activity during sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of levodopa. *Sleep Med*. 2013;14(4):359-366. doi:10.1016/j.sleep.2012.12.012
72. Chervin RD, Hedger KM. Clinical prediction of periodic leg movements during sleep in children. *Sleep Med*. 2001;2(6):501-510.
73. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study. *Pediatrics*. 2007;120(2):253-266. doi:10.1542/peds.2006-2767
74. Picchietti DL, Stevens HE. Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep*

- Med.* 2008;9(7):770-781. doi:10.1016/j.sleep.2007.08.012
75. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaïm M, Mouren MC, Arnulf I. Effects of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *Pediatr Neurol.* 2008;38(1):20-26. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.08.014
  76. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2004;5(4):385-391. doi:10.1016/j.sleep.2004.01.012
  77. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC, Darra F, Dalla Bernardina B. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep.* 2005;28(8):1007-1013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16218085>.
  78. Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren M-C, Arnulf I, Lecendreux M. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med.* 2007;8(7-8):711-715. doi:10.1016/j.sleep.2007.04.022
  79. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, Dahl RE, Guilleminault C. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep.* 2002;25(2):213-218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902431>.
  80. Wagner ML, Walters AS, Fisher BC. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep.* 2004;27(8):1499-1504.
  81. Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep.* 1999;22(3):297-300.
  82. Huang Y-S, Chen N-H, Li H-Y, Wu Y-Y, Chao C-C, Guilleminault C. Sleep disorders in Taiwanese children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res.* 2004;13(3):269-277. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00408.x
  83. Bruni O, Ferri R, Verrillo E, Miano S. New approaches to the study of leg movements during sleep in ADHD children. In: Proceedings of the 20th meeting of the Associated Sleep Societies 2006. *Sleep* 29(Suppl. 2006):259.
  84. Díaz-Román A, Hita-Yáñez E, Buela-Casal G. Sleep Characteristics in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(05):747-756. doi:10.5664/jcsm.5810
  85. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Ferini-Strambi L. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep.* 2006;29(6):759-769.
  86. Manconi M, Ferri R, Feroah TR, Zucconi M, Ferini-Strambi L. Defining the boundaries of the response of sleep leg movements to a single dose of dopamine agonist. *Sleep.* 2008;31(9):1229-1237.
  87. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, Montagna P, Mignot E, Plazzi G. Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep.* 2006;29(12):1587-1594. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17252889>.
  88. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Fantini ML, Plazzi G, Ferini-Strambi L. Time structure analysis of leg movements during sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2007;30(12):1779-1785.
  89. Ferri R, Gschliesser V, Frauscher B, Poewe W, Högl B. Periodic leg movements during sleep and periodic limb movement disorder in patients presenting with unexplained insomnia. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(2):257-263. doi:10.1016/j.clinph.2008.11.006
  90. Kooij JJ, Middelkoop HA, van Gils K, Buitelaar JK. The effect of stimulants on nocturnal motor activity and sleep quality in adults with ADHD: an open-label case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(12):952-956.
  91. *American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed., Text Revision). Washington, DC.*
  92. Sauter C, Paul J, Colla M, Peter A, Garbazza C, Dujardin C, Kollek J, Hansen ML, Danker-Hopfe H. The effect of sleep on procedural memory consolidation in adults with attention deficit hyperactivity disorder. In: *21st Congress of the Proceedings of the 21th Congress of the European Sleep Research Society (ESRS).* Paris; 2012.
  93. Garbazza C, Sauter C, Paul J, Kollek J, Dujardin C, Hackethal S, Dorn H, Peter A, Hansen ML, Manconi M, Ferri R, Danker-Hopfe H. Leg Movement Activity During Sleep in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front psychiatry.* 2018;9:179. doi:10.3389/fpsy.2018.00179
  94. Anderer P, Moreau A, Woertz M, Ross M, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Heller E, Schmidt A, Boeck M, Moser D, Kloesch G, Saletu B, Saletu-Zyhlarz GM, Danker-Hopfe H, Zeitlhofer J, Dorffner G. Computer-assisted sleep classification according to the standard of the American Academy of Sleep Medicine: validation study of the AASM version of the Somnolyzer 24 × 7. *Neuropsychobiology.* 2010;62(4):250-264. doi:10.1159/000320864
  95. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications, 1st Edn. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine (2007).
  96. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, Ferini-Strambi L, Fulda S, Garcia-Borreguero D, Hening WA, Hirshkowitz M, Högl B, Hornyak M, King M, Montagna P, Parrino L, Plazzi G, Terzano MG; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* 2006;7(2):175-183. doi:10.1016/J.SLEEP.2006.01.001

97. Ferri R, Fulda S, Allen RP, Zucconi M, Bruni O, Chokroverty S, Ferini-Strambi L, Frauscher B, Garcia-Borreguero D, Hirshkowitz M, Högl B, Inoue Y, Jahangir A, Manconi M, Marcus CL, Picchietti DL, Plazzi G, Winkelman JW, Zak RS; International and European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). World Association of Sleep Medicine (WASM) 2016 standards for recording and scoring leg movements in polysomnograms developed by a joint task force from the International and the European Restless Legs Syndrome Study Groups (IRLSSG and EURLSSG). *Sleep Med.* 2016;26:86-95. doi:10.1016/j.sleep.2016.10.010
98. Berry RB, Albertario CL, Harding SM, Lloyd RM, Plante DT, Quan SF, Troester MM, Vaughn BV; for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.*
99. Ferri R, Manconi M, Rundo F, Zucconi M, Aricò D, Bruni O, Ferini-Strambi L, Fulda S. A Data-Driven Analysis of the Rules Defining Bilateral Leg Movements during Sleep. *Sleep.* 2016;39(2):413-421. doi:10.5665/sleep.5454
100. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Miano S, Plazzi G, Ferini-Strambi L. Computer-assisted detection of nocturnal leg motor activity in patients with restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep. *Sleep.* 2005;28(8):998-1004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16218084>.
101. *Abramson N. Information Theory and Coding. New York: McGraw-Hill; 1963.*
102. Ferri R, Manconi M, Lanuzza B, Cosentino FI, Bruni O, Ferini-Strambi L, Zucconi M. Age-related changes in periodic leg movements during sleep in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2008;9(7):790-798. doi:10.1016/j.sleep.2007.08.020
103. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1999;14(1):102-110.
104. Sforza E, Haba-Rubio J. Night-to-night variability in periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2005;6(3):259-267. doi:10.1016/j.sleep.2004.11.006
105. Ferri R, Gschliesser V, Frauscher B, Poewe W, Högl B. Periodic leg movements during sleep and periodic limb movement disorder in patients presenting with unexplained insomnia. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(2):257-263. doi:10.1016/j.clinph.2008.11.006
106. Manconi M, Vitale G, Ferri R, Zucconi M, Ferini-Strambi L. Periodic leg movements in Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1656-1662. doi:10.1183/09031936.00163507
107. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Oldani A, Fantini ML, Castronovo V, Ferini-Strambi L. First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic leg movements. *Sleep Med.* 2007;8(5):491-497. doi:10.1016/j.sleep.2006.10.008
108. Ferri R, Manconi M, Aricò D, Sagrada C, Zucconi M, Bruni O, Oldani A, Ferini-Strambi L. Acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome: effects on sleep architecture and NREM sleep instability. *Sleep.* 2010;33(6):793-800. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20550020>.
109. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Oldani A, Giarolli L, Bottasini V, Ferini-Strambi L. Pramipexole versus ropinirole: polysomnographic acute effects in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2011;26(5):892-895. doi:10.1002/mds.23543
110. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing (2014). Available online at: <http://www.R-project.org/>.
111. McGraw KO, Wong SP. A common language effect size statistic. *Psychol Bull.* (1992) 111:361-5.
112. Ferri R, Rundo F, Zucconi M, Manconi M, Aricò D, Bruni O, Ferini-Strambi L, Fulda S. Putting the periodicity back into the periodic leg movement index: an alternative data-driven algorithm for the computation of this index during sleep and wakefulness. *Sleep Med.* 2015;16(10):1229-1235. doi:10.1016/j.sleep.2015.05.019
113. Ferri R, Rundo F, Zucconi M, Manconi M, Aricò D, Bruni O, Ferini-Strambi L, Fulda S. Diagnostic accuracy of the standard and alternative periodic leg movement during sleep indices for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2016;22:97-99. doi:10.1016/j.sleep.2015.11.018
114. Ferri R. The time structure of leg movement activity during sleep: The theory behind the practice. *Sleep Med.* 2012;13(4):433-441. doi:10.1016/j.sleep.2011.10.027
115. Lopez R, Micoulaud Franchi JA, Chenini S, Gachet M, Jaussent I, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome and iron deficiency in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Sleep.* 2019 Feb 5. doi: 10.1093/sleep/zsz027
116. Ondo W, Romanyshyn J, Vuong KD, Lai D. Long-term Treatment of Restless Legs Syndrome With Dopamine Agonists. *Arch Neurol.* 2004;61(9):1393. doi:10.1001/archneur.61.9.1393
117. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, Ding YS, Gatley SJ, Gifford A, Zhu W, Swanson JM. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse.* 2002;43(3):181-187. doi:10.1002/syn.10038
118. Philipsen A, Hornyak M, Riemann D. Sleep and sleep disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med Rev.* 2006;10(6):399-405. doi:10.1016/j.smr.2006.05.002
119. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic Limb Movement Disorder and Restless Legs Syndrome in Children With Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Neurol.* 1998;13(12):588-594. doi:10.1177/088307389801301202

120. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int.* 2005;22(3):559-570. doi:10.1081/CBI-200062410
121. Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical and neuropsychological correlates. *Compr Psychiatry.* 2007;48(6):562-571. doi:10.1016/j.comppsy.2007.05.008
122. Tjon Pian Gi C V, Broeren JPA, Starreveld JS, A Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr.* 2003;162(7-8):554-555. doi:10.1007/s00431-003-1207-x
123. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(2):233-241. doi:10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d
124. WEISS MD, WASDELL MB, BOMBEN MM, REA KJ, FREEMAN RD. Sleep Hygiene and Melatonin Treatment for Children and Adolescents With ADHD and Initial Insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(5):512-519. doi:10.1097/01
125. Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(10):1527-1535.
126. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalder K, Feige B, Nissen C, Reynolds CF, Riemann D. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull.* 2016;142(9):969-990. doi:10.1037/bul0000053
127. Miano S, Donfrancesco R, Bruni O, Ferri R, Galiffa S, Pagani J, Montemitto E, Kheirandish L, Gozal D, Pia Villa M. NREM sleep instability is reduced in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep.* 2006;29(6):797-803. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796218>.
128. Akinci G, Oztura I, Hiz S, Akdogan O, Karaarslan D, Ozek H, Akay A. Sleep Structure in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Neurol.* 2015;30(11):1520-1525. doi:10.1177/0883073815573318
129. Ferri R, Koo BB, Picchetti DL, Fulda S. Periodic leg movements during sleep: phenotype, neurophysiology, and clinical significance. *Sleep Med.* 2017;31:29-38. doi:10.1016/j.sleep.2016.05.014

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Corrado Garbazza, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Charakterisierung der Beinbewegungsaktivität während des Schlafes bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1:

Garbazza C, Sauter C, Paul J, Kollek J, Dujardin C, Hackethal S, Dorn H, Peter A, Hansen ML, Manconi M, Ferri R, Danker-Hopfe H. Leg Movement Activity During Sleep in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 May 4;9:179. doi: 10.3389/fpsy.2018.00179.

Beitrag im Einzelnen:

Hiermit bestätige ich, dass die komplette Datenerhebung (sowohl Logistik als auch praktische Ausführung) zu gleichen Teilen durch mich und die Kolleginnen J Paul, C Dujardin und J Kollek erfolgt ist. Das manuelle Scoring der einzelnen Beinbewegungen (Ergebnisse zu sehen in Tabelle 3 und 4 des Papers) sowie deren Auswertung und Interpretation im Kontext der Grundfragestellung (zu entnehmen den Abschnitten „Results“ und „Discussion“ des Manuskripts) wurden von mir durchgeführt. Die Verfassung des Manuskripts und Überarbeitung des Inhaltes gemäß Anmerkungen der Co-Autoren wurde ebenso von mir durchgeführt.

\_\_\_\_\_  
Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin



Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2016** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"PSYCHIATRY"** Selected Category  
 Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 281 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	World Psychiatry	3,153	26.561	0.009520
1	World Psychiatry	3,153	26.561	0.009520
3	JAMA Psychiatry	6,112	15.307	0.035710
3	JAMA Psychiatry	6,112	15.307	0.035710
5	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	41,446	14.176	0.042640
5	AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	41,446	14.176	0.042640
7	MOLECULAR PSYCHIATRY	17,452	13.204	0.049670
8	Lancet Psychiatry	1,636	11.588	0.007800
8	Lancet Psychiatry	1,636	11.588	0.007800
10	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	41,859	11.412	0.067400
11	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,245	8.964	0.005080
11	PSYCHOTHERAPY AND PSYCHOSOMATICS	3,245	8.964	0.005080
13	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,093	7.575	0.030320
13	SCHIZOPHRENIA BULLETIN	15,093	7.575	0.030320
15	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	27,955	7.349	0.034720
16	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,783	6.790	0.012800
16	ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA	12,783	6.790	0.012800
18	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	18,262	6.442	0.019860
18	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	18,262	6.442	0.019860
20	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	23,920	6.403	0.046670
21	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	23,445	6.347	0.024990
21	BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY	23,445	6.347	0.024990
23	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	16,890	6.226	0.023820
23	JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY	16,890	6.226	0.023820
25	ADDICTION	17,772	5.789	0.030290
25	ADDICTION	17,772	5.789	0.030290
27	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	19,061	5.291	0.023050
27	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY	19,061	5.291	0.023050
29	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	21,253	5.230	0.038380
29	PSYCHOLOGICAL MEDICINE	21,253	5.230	0.038380
31	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,759	5.165	0.004970

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
31	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,759	5.165	0.004970
33	DEPRESSION AND ANXIETY	7,146	4.971	0.016970
33	DEPRESSION AND ANXIETY	7,146	4.971	0.016970
35	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	14,409	4.788	0.028830
36	Neuropsychiatry	149	4.778	0.000740
37	Translational Psychiatry	3,895	4.730	0.018500
38	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,082	4.712	0.015310
39	BIPOLAR DISORDERS	5,323	4.531	0.009660
40	CNS DRUGS	4,211	4.394	0.008200
41	Epidemiology and Psychiatric Sciences	653	4.246	0.002840
41	Epidemiology and Psychiatric Sciences	653	4.246	0.002840
43	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,575	4.239	0.015920
44	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,740	4.187	0.016310
45	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	13,460	4.183	0.024570
45	JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH	13,460	4.183	0.024570
47	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,518	4.179	0.012020
48	Journal of Behavioral Addictions	459	4.134	0.001520
48	Journal of Behavioral Addictions	459	4.134	0.001520
50	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	5,976	4.036	0.008490
50	AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND JOURNAL OF PSYCHIATRY	5,976	4.036	0.008490
52	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	3,287	4.020	0.007070
52	CURRENT OPINION IN PSYCHIATRY	3,287	4.020	0.007070
54	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	19,578	3.986	0.034860
54	SCHIZOPHRENIA RESEARCH	19,578	3.986	0.034860
56	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	11,959	3.863	0.011140
56	PSYCHOSOMATIC MEDICINE	11,959	3.863	0.011140
58	Current Psychiatry Reports	3,005	3.746	0.008460
58	Current Psychiatry Reports	3,005	3.746	0.008460
60	WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY	2,057	3.658	0.005250
61	CNS SPECTRUMS	2,114	3.589	0.002760
62	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,647	3.569	0.005490
63	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	7,865	3.567	0.009590
63	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	7,865	3.567	0.009590
65	Frontiers in Psychiatry	2,670	3.532	0.012130
65	Frontiers in Psychiatry	2,670	3.532	0.012130

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
67	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,681	3.511	0.006300
68	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	23,719	3.432	0.049990
68	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	23,719	3.432	0.049990
70	CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY-REVUE CANADIENNE DE PSYCHIATRIE	4,779	3.420	0.006660
70	CANADIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY-REVUE CANADIENNE DE PSYCHIATRIE	4,779	3.420	0.006660
72	Archives of Womens Mental Health	2,275	3.397	0.004260
73	Journal of Attention Disorders	2,652	3.378	0.006180
73	Journal of Attention Disorders	2,652	3.378	0.006180
75	PSYCHOPHARMACOLOGY	23,655	3.308	0.030960
76	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	3,829	3.295	0.007390
76	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	3,829	3.295	0.007390
78	European Journal of Psychotraumatology	775	3.278	0.002610
79	AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART B- NEUROPSYCHIATRIC GENETICS	4,203	3.258	0.007230
80	SUICIDE AND LIFE-THREATENING BEHAVIOR	3,373	3.252	0.004570
81	DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE	15,784	3.222	0.035640
81	DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE	15,784	3.222	0.035640
83	INTERNATIONAL JOURNAL OF METHODS IN PSYCHIATRIC RESEARCH	2,413	3.176	0.003660
83	INTERNATIONAL JOURNAL OF METHODS IN PSYCHIATRIC RESEARCH	2,413	3.176	0.003660
85	JOURNAL OF PERSONALITY DISORDERS	2,707	3.158	0.004330
86	EUROPEAN PSYCHIATRY	4,363	3.123	0.007760
86	EUROPEAN PSYCHIATRY	4,363	3.123	0.007760
88	JOURNAL OF ANXIETY DISORDERS	5,925	3.105	0.011090
89	INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	8,010	3.018	0.010120
89	INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	8,010	3.018	0.010120
91	Mindfulness	1,367	3.015	0.003540
92	HARVARD REVIEW OF PSYCHIATRY	1,418	2.986	0.002280
92	HARVARD REVIEW OF PSYCHIATRY	1,418	2.986	0.002280
94	INTERNATIONAL CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	2,139	2.968	0.002540
95	Body Image	2,602	2.926	0.004190
96	SOCIAL PSYCHIATRY AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY	7,096	2.922	0.013110

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
96	SOCIAL PSYCHIATRY AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY	7,096	2.922	0.013110
98	JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	5,316	2.891	0.007040
99	PSYCHIATRIC SERVICES	9,745	2.888	0.015770
100	AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	5,625	2.868	0.009900
100	AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY	5,625	2.868	0.009900
102	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC RESEARCH	11,637	2.809	0.012300
102	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC RESEARCH	11,637	2.809	0.012300
104	AGING & MENTAL HEALTH	3,971	2.658	0.007100
104	AGING & MENTAL HEALTH	3,971	2.658	0.007100
106	EPILEPSY & BEHAVIOR	8,452	2.631	0.017260
107	BMC Psychiatry	6,678	2.613	0.020090
108	EUROPEAN ADDICTION RESEARCH	1,062	2.592	0.002290
108	EUROPEAN ADDICTION RESEARCH	1,062	2.592	0.002290
110	PSYCHIATRY RESEARCH	16,704	2.528	0.031840
110	PSYCHIATRY RESEARCH	16,704	2.528	0.031840
112	JOURNAL OF BEHAVIOR THERAPY AND EXPERIMENTAL PSYCHIATRY	3,005	2.517	0.005700
113	CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	1,356	2.479	0.002150
114	JOURNAL OF ECT	1,362	2.447	0.002270
114	JOURNAL OF ECT	1,362	2.447	0.002270
116	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,646	2.440	0.004230
117	INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRICS	5,027	2.423	0.010300
118	Behavioral Sleep Medicine	801	2.411	0.001970
119	Early Intervention in Psychiatry	936	2.400	0.002770
119	Early Intervention in Psychiatry	936	2.400	0.002770
121	PSYCHIATRY-INTERPERSONAL AND BIOLOGICAL PROCESSES	2,011	2.397	0.001950
121	PSYCHIATRY-INTERPERSONAL AND BIOLOGICAL PROCESSES	2,011	2.397	0.001950
123	BEHAVIORAL MEDICINE	711	2.390	0.000990
123	BEHAVIORAL MEDICINE	711	2.390	0.000990
125	Transcultural Psychiatry	986	2.280	0.001660
126	GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY	4,708	2.279	0.008120
126	GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY	4,708	2.279	0.008120
128	Eating Behaviors	2,526	2.258	0.005090
129	JOURNAL OF TRAUMATIC STRESS	6,632	2.254	0.007480
130	INTERNATIONAL REVIEW OF PSYCHIATRY	2,246	2.240	0.003920
131	Revista de Psiquiatria y Salud Mental	230	2.227	0.000680
131	Revista de Psiquiatria y Salud Mental	230	2.227	0.000680

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
133	Mental Health and Physical Activity	381	2.214	0.001170
134	HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY- CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2,121	2.211	0.003260
135	Neuropsychiatric Disease and Treatment	3,142	2.198	0.008230
136	COMPREHENSIVE PSYCHIATRY	5,610	2.194	0.009920
136	COMPREHENSIVE PSYCHIATRY	5,610	2.194	0.009920
138	EXPERIMENTAL AND CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	2,368	2.186	0.003580
139	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	5,824	2.181	0.008680
140	PSYCHIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	2,286	2.172	0.002630
141	CLINICAL EEG AND NEUROSCIENCE	869	2.163	0.001890
142	STRESS AND HEALTH	1,095	2.114	0.002430
142	STRESS AND HEALTH	1,095	2.114	0.002430
144	JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY AND NEUROLOGY	1,417	2.109	0.001880
145	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	2,856	2.063	0.003630
146	REVISTA BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA	1,565	2.049	0.002960
146	REVISTA BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA	1,565	2.049	0.002960
148	ANXIETY STRESS AND COPING	1,606	2.042	0.002650
149	CHILD PSYCHIATRY & HUMAN DEVELOPMENT	1,749	2.012	0.003920
150	ACTA NEUROPSYCHIATRICA	570	1.939	0.001330
151	ARCHIVES OF SUICIDE RESEARCH	1,051	1.901	0.001910
152	PSYCHIATRY RESEARCH- NEUROIMAGING	4,569	1.878	0.009800
153	International Journal of Mental Health Nursing	1,213	1.869	0.001970
153	International Journal of Mental Health Nursing	1,213	1.869	0.001970
155	JOURNAL OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE	7,389	1.860	0.007520
155	JOURNAL OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE	7,389	1.860	0.007520
157	JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,431	1.846	0.003320
158	Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia Bulimia and Obesity	877	1.784	0.001490
159	Annals of Clinical Psychiatry	1,018	1.767	0.001560
159	Annals of Clinical Psychiatry	1,018	1.767	0.001560
161	PHARMACOPSYCHIATRY	1,678	1.765	0.001920
162	Journal of Psychiatric Practice	1,005	1.731	0.001720
163	Psychogeriatrics	486	1.693	0.001270
164	Journal of Trauma & Dissociation	642	1.682	0.001070
165	International Journal of Mental Health Systems	492	1.660	0.001580

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
166	Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders	377	1.634	0.001740
166	Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders	377	1.634	0.001740
168	PSYCHOLOGY AND PSYCHOTHERAPY-THEORY RESEARCH AND PRACTICE	899	1.627	0.001640
168	PSYCHOLOGY AND PSYCHOTHERAPY-THEORY RESEARCH AND PRACTICE	899	1.627	0.001640
170	PSYCHOPATHOLOGY	1,645	1.604	0.001790
170	PSYCHOPATHOLOGY	1,645	1.604	0.001790
172	Child and Adolescent Mental Health	690	1.597	0.001440
172	Child and Adolescent Mental Health	690	1.597	0.001440
174	Psychological Trauma-Theory Research Practice and Policy	1,072	1.584	0.003830
175	JOURNAL OF PSYCHOSOMATIC OBSTETRICS & GYNECOLOGY	1,165	1.575	0.001140
176	Criminal Behaviour and Mental Health	804	1.571	0.001200
177	Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health	728	1.538	0.001820
177	Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health	728	1.538	0.001820
179	Research in Autism Spectrum Disorders	2,392	1.500	0.007140
180	NEUROPSYCHOBIOLOGY	2,540	1.491	0.002560
181	PSYCHIATRIC QUARTERLY	978	1.449	0.001440
182	Journal of Dual Diagnosis	332	1.446	0.001070
183	Crisis-The Journal of Crisis Intervention and Suicide Prevention	1,318	1.440	0.002810
184	PSYCHOSOMATICS	3,459	1.436	0.004030
184	PSYCHOSOMATICS	3,459	1.436	0.004030
186	NORDIC JOURNAL OF PSYCHIATRY	1,521	1.406	0.002610
186	NORDIC JOURNAL OF PSYCHIATRY	1,521	1.406	0.002610
186	Psychiatry Investigation	769	1.406	0.001980
186	Psychiatry Investigation	769	1.406	0.001980
190	Annals of General Psychiatry	647	1.405	0.001090
190	Annals of General Psychiatry	647	1.405	0.001090
192	Personality and Mental Health	241	1.393	0.000680
193	Journal of Child and Family Studies	2,811	1.386	0.005900
194	INTERNATIONAL JOURNAL OF SOCIAL PSYCHIATRY	1,659	1.380	0.002760
195	International Journal of Cognitive Therapy	377	1.378	0.001010
196	International Journal of Forensic Mental Health	458	1.362	0.001060
197	ACTAS ESPANOLAS DE PSIQUIATRIA	548	1.339	0.000690
198	Cognitive Neuropsychiatry	892	1.338	0.001340
198	Cognitive Neuropsychiatry	892	1.338	0.001340
200	PSYCHIATRISCHE PRAXIS	718	1.302	0.000860
201	ACADEMIC PSYCHIATRY	1,112	1.246	0.002030

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
202	SUBSTANCE USE & MISUSE	3,135	1.234	0.005940
203	Psychiatria Danubina	858	1.232	0.002280
203	Psychiatria Danubina	858	1.232	0.002280
205	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PSYCHIATRY AND THE LAW	1,008	1.212	0.001270
206	INTERNATIONAL JOURNAL OF LAW AND PSYCHIATRY	1,625	1.203	0.002060
207	ARCHIVES OF PSYCHIATRIC NURSING	1,028	1.201	0.001570
207	ARCHIVES OF PSYCHIATRIC NURSING	1,028	1.201	0.001570
209	International Journal of Mental Health and Addiction	766	1.179	0.001570
209	International Journal of Mental Health and Addiction	766	1.179	0.001570
211	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN CLINICAL PRACTICE	589	1.174	0.001150
212	COMMUNITY MENTAL HEALTH JOURNAL	2,108	1.154	0.003320
213	Clinical Child Psychology and Psychiatry	895	1.145	0.001400
213	Clinical Child Psychology and Psychiatry	895	1.145	0.001400
215	Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing	2,052	1.131	0.002450
215	Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing	2,052	1.131	0.002450
217	PERSPECTIVES IN PSYCHIATRIC CARE	501	1.130	0.000650
217	PERSPECTIVES IN PSYCHIATRIC CARE	501	1.130	0.000650
219	Eating Disorders	883	1.116	0.001490
219	Eating Disorders	883	1.116	0.001490
221	ZEITSCHRIFT FUR KINDER-UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE	354	1.042	0.000500
222	PSYCHIATRIC REHABILITATION JOURNAL	1,257	1.037	0.001640
223	CULTURE MEDICINE AND PSYCHIATRY	886	1.016	0.000870
224	Psychiatria Polska	623	1.010	0.000560
225	JOURNAL OF FORENSIC PSYCHIATRY & PSYCHOLOGY	771	1.000	0.001050
225	Journal of Mental Health Policy and Economics	425	1.000	0.000760
227	NEUROCASE	1,119	0.988	0.001780
228	Asia-Pacific Psychiatry	247	0.954	0.000910
228	Asia-Pacific Psychiatry	247	0.954	0.000910
230	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN MEDICINE	1,233	0.913	0.001800
230	INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN MEDICINE	1,233	0.913	0.001800
232	ARQUIVOS DE NEUROPSIQUIATRIA	2,562	0.902	0.003310

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
233	Psychosis-Psychological Social and Integrative Approaches	266	0.895	0.000700
234	BULLETIN OF THE MENNINGER CLINIC	426	0.886	0.000310
235	VERHALTENSTHERAPIE	226	0.878	0.000420
236	NERVENARZT	1,514	0.872	0.001450
237	Issues in Mental Health Nursing	1,680	0.867	0.002290
237	Issues in Mental Health Nursing	1,680	0.867	0.002290
239	Australasian Psychiatry	961	0.829	0.001550
239	Australasian Psychiatry	961	0.829	0.001550
241	INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL HYPNOSIS	594	0.811	0.000330
242	Indian Journal of Psychiatry	1,176	0.810	0.001550
242	Indian Journal of Psychiatry	1,176	0.810	0.001550
244	Journal of the American Psychiatric Nurses Association	373	0.773	0.000690
244	Journal of the American Psychiatric Nurses Association	373	0.773	0.000690
246	ZEITSCHRIFT FUR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN UND PSYCHOTHERAPIE	231	0.769	0.000320
247	ENCEPHALE-REVUE DE PSYCHIATRIE CLINIQUE BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE	1,171	0.742	0.001000
248	International Journal of Mental Health Promotion	200	0.675	0.000200
249	Psychiatry Psychology and Law	460	0.662	0.000760
250	Rivista di Psichiatria	210	0.642	0.000430
250	Rivista di Psichiatria	210	0.642	0.000430
252	FORTSCHRITTE DER NEUROLOGIE PSYCHIATRIE	569	0.633	0.000580
253	ISRAEL JOURNAL OF PSYCHIATRY AND RELATED SCIENCES	526	0.620	0.000640
253	ISRAEL JOURNAL OF PSYCHIATRY AND RELATED SCIENCES	526	0.620	0.000640
255	Clinical Gerontologist	609	0.593	0.000660
255	Clinical Gerontologist	609	0.593	0.000660
257	Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities	134	0.567	0.000390
258	Journal of Aggression Maltreatment & Trauma	692	0.547	0.001170
259	Clinical Case Studies	228	0.523	0.000320
260	Turk Psikiyatri Dergisi	575	0.522	0.000280
261	Journal of Experimental Psychopathology	235	0.516	0.001140
262	KLINIK PSIKOFARMAKOLOJI BULTENI-BULLETIN OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY	292	0.495	0.000360
263	Recht & Psychiatrie	55	0.481	0.000020
263	Recht & Psychiatrie	55	0.481	0.000020
265	EUROPEAN JOURNAL OF PSYCHIATRY	215	0.426	0.000320



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
266	CONTEMPORARY PSYCHOANALYSIS	363	0.424	0.000460
267	JOURNAL OF THE AMERICAN PSYCHOANALYTIC ASSOCIATION	861	0.395	0.001220
268	Suchttherapie	60	0.372	0.000090
269	Archives of Clinical Psychiatry	259	0.357	0.000270
270	SALUD MENTAL	368	0.351	0.000360
271	Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie de Vieillessement	117	0.346	0.000360
272	EVOLUTION PSYCHIATRIQUE	190	0.327	0.000140
273	HISTORY OF PSYCHIATRY	269	0.254	0.000710
274	PSYCHIATRIC ANNALS	749	0.240	0.000370
275	PRAXIS DER KINDERPSYCHOLOGIE UND KINDERPSYCHIATRIE	228	0.235	0.000190
276	ANNALES MEDICO-PSYCHOLOGIQUES	486	0.222	0.000280
277	South African Journal of Psychiatry	62	0.213	0.000120
277	South African Journal of Psychiatry	62	0.213	0.000120
279	Anadolu Psikiyatri Dergisi-Anatolian Journal of Psychiatry	276	0.206	0.000220
280	PSYCHIATRIE DE L ENFANT	60	0.073	0.000050
280	PSYCHIATRIE DE L ENFANT	60	0.073	0.000050

Copyright © 2017 Thomson Reuters



# Leg Movement Activity During Sleep in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Corrado Garbazza<sup>1,2\*</sup>, Cornelia Sauter<sup>1</sup>, Juliane Paul<sup>1</sup>, Jenny Kollek<sup>1</sup>, Catharine Dujardin<sup>1†</sup>, Sandra Hackethal<sup>3</sup>, Hans Dorn<sup>1</sup>, Anita Peter<sup>1</sup>, Marie-Luise Hansen<sup>1</sup>, Mauro Manconi<sup>2</sup>, Raffaele Ferri<sup>4</sup> and Heidi Danker-Hopfe<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Competence Centre of Sleep Medicine, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany, <sup>2</sup> Sleep and Epilepsy Center, Neurocenter of Southern Switzerland, Civic Hospital of Lugano (EOC), Lugano, Switzerland, <sup>3</sup> Department of Neurology, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland, <sup>4</sup> Sleep Research Centre, Department of Neurology I.C., Oasi Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging (IRCCS), Troina, Italy

## OPEN ACCESS

### Edited by:

David Gozal,  
University of Chicago, United States

### Reviewed by:

Suresh Kotagal,  
Mayo Clinic College of Medicine &  
Science, Mayo Clinic, United States  
Alberto Ramos,  
University of Miami, United States

### \*Correspondence:

Corrado Garbazza  
corrado.garbazza@eoc.ch

### † Present Address:

Catharine Dujardin,  
Klinik für Geriatrie, Klinikum Bremen  
Ost, Bremen, Germany

### Specialty section:

This article was submitted to  
Sleep and Chronobiology,  
a section of the journal  
Frontiers in Psychiatry

Received: 11 February 2018

Accepted: 17 April 2018

Published: 04 May 2018

### Citation:

Garbazza C, Sauter C, Paul J, Kollek J, Dujardin C, Hackethal S, Dorn H, Peter A, Hansen M-L, Manconi M, Ferri R and Danker-Hopfe H (2018) Leg Movement Activity During Sleep in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front. Psychiatry* 9:179. doi: 10.3389/fpsy.2018.00179

**Objectives:** To conduct a first detailed analysis of the pattern of leg movement (LM) activity during sleep in adult subjects with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) compared to healthy controls.

**Methods:** Fifteen ADHD patients and 18 control subjects underwent an in-lab polysomnographic sleep study. The periodic character of LMs was evaluated with established markers of “periodicity,” i.e., the periodicity index, intermovement intervals, and time distribution of LM during sleep, in addition to standard parameters such as the periodic leg movement during sleep index (PLMSI) and the periodic leg movement during sleep arousal index (PLMSAI). Subjective sleep and psychiatric symptoms were assessed using several, self-administered, screening questionnaires.

**Results:** Objective sleep parameters from the baseline night did not significantly differ between ADHD and control subjects, except for a longer sleep latency (SL), a longer duration of the periodic leg movements during sleep (PLMS) in REM sleep and a higher PLMSI also in REM sleep. Data from the sleep questionnaires showed perception of poor sleep quality in ADHD patients.

**Conclusions:** Leg movements during sleep in ADHD adults are not significantly more frequent than in healthy controls and the nocturnal motor events do not show an increased periodicity in these patients. The non-periodic character of LMs in ADHD has already been shown in children and seems to differentiate ADHD from other pathophysiological related conditions like restless legs syndrome (RLS) or periodic limb movement disorder (PLMD). The reduced subjective sleep quality reported by ADHD adults contrasted with the normal objective polysomnographic parameters, which could suggest a sleep-state misperception in these individuals or more subtle sleep abnormalities not picked up by the traditional sleep staging.

**Keywords:** attention-deficit/hyperactivity disorder, sleep disorders, restless legs syndrome, periodic leg movements during sleep, periodicity index

## INTRODUCTION

The complex relationship between sleep and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has been widely investigated, especially in children (1, 2). Given the high prevalence of sleep disturbances subjectively reported by these patients (2–4), researchers have been encouraged to further investigate the characteristics of sleep in ADHD by using instrumental tools, such as actigraphy and polysomnography (PSG) (2). While a number of PSG studies highlighted some differences in sleep macro- and/or microstructure between ADHD and healthy control subjects (5–8), others could not find robust evidence of a different sleep pattern in the two groups (9–13). In fact, Cohen-Zion and Ancoli-Israel, in one of the first comprehensive literature reviews on sleep in children with ADHD, already concluded that “actigraphic and PSG data have not identified clear and consistent differences in measures of sleep continuity or sleep architecture between children with and without ADHD” [(14), p. 397].

Some authors have hypothesized that the typical daytime hyperactivity observed in ADHD may be mirrored by an increased motor activity during the night, which in turn may cause sleep disruption and therefore explain the reduced sleep quality mostly experienced by these patients. Furthermore, ADHD is often associated with sleep-related movement disorders, such as restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) (15–19). It has been suggested that sleep disruption associated with these disorders and the motor restlessness of RLS while awake could contribute to the typical symptoms of inattention and hyperactivity seen in ADHD children (16). Also, some authors pointed out that all these conditions may share a similar pattern of periodic leg movements during sleep (PLMS), and even a possible common pathophysiology related to a central dopaminergic dysfunction (20, 21) or brain iron deficiency (22–24).

However, again, data from the literature are not consistent, with some studies supporting the notion that sleep in ADHD is characterized by a pathologically elevated number of periodic leg movements (PLM) during sleep (PLMS) or during wakefulness (PLMW) compared to healthy subjects (15, 25–28), while other investigations do not confirm these findings (5, 9, 29).

Moreover, Bruni et al. (30) and Ferri et al. (31) showed that PLMS in ADHD children present substantially different features from those usually observed in RLS patients, since they have a low periodic character (low Periodicity Index), a scarce circadian decrement across the night, and are not responsive to *L*-DOPA treatment. Thus, the authors suggested that the generating mechanisms of PLMS in ADHD and RLS may also differ.

These findings raised new interest in studying the peculiar characteristics of leg movements (LMs) during sleep in adult ADHD using advanced measures, that have been introduced in the past years to analyse the time structure of LM activity during sleep in RLS (32) and other disorders, such as PLMD (33, 34), REM sleep behavior disorder (35), narcolepsy/cataplexy (36), and ADHD in children (31).

To date, only four objective sleep studies in ADHD adult patients have been published, of which three also considered

the leg movement activity during sleep in these subjects. While Kooij et al. analyzed data from actigraphy (37), Philipsen et al. (10) and Sobanski et al. (6) used polysomnography (PSG) over 2 nights and compared the PLMS index (number of PLMS per hour of sleep—PLMSI) and the PLMS arousal index (number of PLMS per hour of sleep that are associated with an EEG arousal—PLMSAI) in ADHD and control subjects with mixed results. In fact, in the study by Philipsen (10) the PLMSI was significantly higher in 20 ADHD subjects compared to 20 controls ( $5.18 \pm 5.92$  vs.  $1.66 \pm 3.25$ ,  $p = 0.005$ ). Similar results were observed by Sobanski et al. (6) ( $5.3 \pm 5.7$ ) in 34 adult ADHD patients. However, the PLMSAI of ADHD patients in the first study was not only higher than in control subjects ( $1.56 \pm 2.19$  vs.  $0.31 \pm 0.54$ ,  $p = 0.011$ ) (10), but also compared to the PLMSAI of ADHD subjects examined in the second study ( $0.3 \pm 0.4$ ) (6). Moreover, in contrast to Philipsen et al. (10), Sobanski et al. (6) found polysomnographic differences between ADHD and controls, with patients showing a reduced sleep efficiency, as well as an elevated number of awakenings and a higher percentage of wakefulness after sleep onset. Overall, PLMSI and PLMSAI values in both studies were far from the respective pathological thresholds for healthy adult subjects (38).

The inconsistent results of these studies raise the question of whether leg movements during sleep are a common finding in ADHD, and if so, whether they show specific features of “periodicity.” In the present study, a first detailed analysis of the pattern of leg movement (LM) activity during sleep in adults with ADHD compared to gender- and age- matched healthy controls was conducted. Established markers of “periodicity,” i.e., the periodicity index, intermovement intervals, and time distribution of LM during sleep, in addition to standard parameters such as the periodic leg movement during sleep index (PLMSI) and the periodic leg movement during sleep arousal index (PLMSAI), were evaluated, to describe the periodic character of LMs. Furthermore, it was examined whether ADHD subjects differ from healthy controls with regard to objective sleep parameters.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects and Screening

Twenty-two ADHD patients and 20 healthy control subjects were originally enrolled in a pilot study investigating the association between sleep and memory consolidation during sleep in adults diagnosed with ADHD according to DSM-IV (39). Patients were recruited during 2011 and 2012, in cooperation with the outpatient center for adult ADHD (“Centrum für ADHS im Erwachsenenalter”) at the Charité Medical University, Department of Psychiatry, Campus Benjamin Franklin, Berlin. ADHD diagnosis was made close to the study enrollment. Controls were recruited via an advertisement at the Freie Universität Berlin and the Charité Berlin. In particular, healthy individuals matching with ADHD subjects of the same age ( $\pm 2.5$  years) and gender were specifically selected. The study was approved by the ethics committee of the Charité (EA4/011/11). All subjects gave written informed consent.

Participants were first invited to a clinical interview and a medical examination by a study physician, who excluded subjects

2. The intermovement intervals distribution (IMI), which in RLS subjects shows a bimodal pattern, with a first, smaller peak at around 4 s and a second main peak at around 20–25 s, mostly corresponding to PLMS (32)
3. The distribution of PLMS across the night, which in adult RLS subjects follows a circadian trend with a progressive reduction across the night and peaks with the nadir in body temperature (33)
4. The alternative PLMS index, which only considers LMs separated by 10–90 s and series of PLMS not interrupted by LMs with inter-LM interval shorter than 10 s, was calculated based on previous research performed by Ferri et al. (51, 52). This index has been shown to better describe the genuine periodic leg movement activity during sleep than the standard PLMS index.

### Statistical Data Analysis

Statistical analysis was performed using R Statistical Software version 3.0.3 (2014) (53). For categorical data, between-group differences were assessed using the Chi-Squared test or the Student's *t*-test. All remaining comparisons were carried out using the Mann–Whitney test for independent data samples. Differences were reported as significant when they reached a level of  $p < 0.05$  (two-sided). *P*-values were corrected using Holm's correction separately for each cluster (i.e. screening questionnaires, sleep parameters, leg movement activity parameters, distribution of intermovement intervals during sleep and number of isolated and periodic LMs per hour of sleep). As a measure of effect size, we additionally reported the common language effect size for non-parametric testing. First introduced by McGraw and Wong (54), the common language effect size is a statistic which has a more intuitive interpretation than most other effect size measures. In our case, it represents the probability (%) that a randomly selected data case of the control group will have a higher value when

compared to a randomly selected data case of the ADHD subjects within the same variable. For normal distribution the statistic is calculated as  $m(x) - m(y) / \sqrt{s^2(x) + s^2(y)}$ , where  $m$  is the mean and  $s^2$  is the variance of the two variables  $x$  and  $y$ , and then determining the probability associated to the resulting  $z$  score. Since our data violated the assumption of normality, we calculated the Common Language as a non-parametric effect size estimation as follows:  $1 - U/n(x)n(y)$ , where  $U$  is the statistic calculated by the Mann–Whitney-*U*-test and  $n$  is the sample size.

## RESULTS

### Questionnaire Data

The results of the screening questionnaires and the questionnaires for the characterization of the sample submitted to the participants on the adaptation night are reported in **Table 2**.

Mean daytime sleepiness, assessed by the Epworth Sleepiness Scale (ESS), did not differ between the groups, with only 3 patients having an ESS score over the pathological threshold of 10. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) total score, as well as the mean scores of Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and Self-Rating Depression Scale (SDS) were significantly higher in ADHD, as expected, according to the inclusion criteria for control subjects. In particular, 11 of 15 patients had a PSQI total score  $> 5$ , while the scores of SAS and SDS in ADHD were still within the normal range (41–43). The Insomnia Severity Index (ISI) was also higher in ADHD with 9 patients vs. 3 controls having an ISI score  $> 7$ , indicating a higher prevalence of insomnia symptoms in the first group.

Finally, the results from the Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ) were different between the two groups, with a higher number of evening and indifferent chronotypes (40.0 vs. 22.2% and 53.3 vs. 27.3%, respectively) and a lower

**TABLE 2** | Descriptive statistics for age, BMI, the scores of the screening questionnaires, and results of the test for differences between ADHD subjects and controls.

	ADHD patients ( $n = 15$ )		Control group ( $n = 18$ )		Corrected <i>p</i> -values
	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	Mean $\pm$ SD or <i>n</i>	Median (IQR)	
Age	33.9 $\pm$ 7.9	32 (27; 41)	35.8 $\pm$ 7.5	35.8 (30.8; 44.3)	0.758 <sup>a</sup>
BMI	24.7 $\pm$ 2.6	24.6 (22.7; 26.4)	24.0 $\pm$ 2.3	24.2 (22.1; 26.0)	0.758 <sup>b</sup>
PSQI	7.5 $\pm$ 2.7	7.0 (5.5; 10)	3.4 $\pm$ 1.4	4.0 (3.0; 4.0)	<0.001 <sup>a</sup>
ISI	11.3 $\pm$ 7.2	12.0 (6.0; 15.5)	3.2 $\pm$ 3.7	2.0 (1.0; 4.0)	0.002 <sup>a</sup>
ESS	7.3 $\pm$ 4.7	7.0 (4.5; 8.0)	5.4 $\pm$ 3.2	5.0 (2.0; 8.0)	0.372 <sup>a</sup>
SAS	34.7 $\pm$ 6.9	34.0 (30.0; 39.0)	25.0 $\pm$ 3.5	24.5 (22.0; 27.0)	<0.001 <sup>a</sup>
SDS	41.7 $\pm$ 7.7	44.0 (37.5; 45.5)	27.2 $\pm$ 5.2	26.0 (23.0; 30.0)	<0.001 <sup>a</sup>
		<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)	
MEQ (> 58)		1 (6.7%)		9 (50.0%)	0.052 <sup>c</sup>
MEQ (42–58)		8 (53.3%)		5 (27.8%)	
MEQ (< 42)		6 (40.0%)		4 (22.2%)	

BMI, Body Mass Index; ESS, Epworth Sleepiness Scale (44); PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index (40); SAS, Self-Rating Anxiety Scale (41); SDS, Self-Rating Depression Scale (42); ISI, Insomnia Severity Index (55); MEQ, Morningness–Eveningness Questionnaire (56) (MEQ > 58: morning chronotype; MEQ 42–58: indifferent chronotype; MEQ < 42: evening chronotype).

<sup>a</sup>Mann–Whitney *U*-test; <sup>b</sup>Student's *t*-test; <sup>c</sup>Chi-squared test.

**TABLE 1** | Main inclusion and exclusion criteria for ADHD patients and control subjects considered for the analysis of leg movement activity.

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
ADHD patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis of ADHD in adulthood (according to DSM-IV criteria)</li> <li>• Male or female subjects between 18 – 60 years</li> <li>• Sufficient speech comprehension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No capacity to consent</li> <li>• Cognitive impairment</li> <li>• Clinically relevant somatic and neurologic diseases (including RLS)</li> <li>• Irregular sleep-wake rhythm (e.g. shift work)</li> <li>• Substance abuse</li> <li>• AHI &gt; 15/h</li> </ul>
Control group	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Male or female subjects between 18 and 60 years</li> <li>• Sufficient speech comprehension</li> <li>• No conditions or medications influencing sleep, wakefulness or memory consolidation</li> <li>• No reduced sleep quality (PSQI <math>\leq</math> 5), depressive or anxiety disorders (SDS &lt; 40, SAS &lt; 36) or increased daytime sleepiness (ESS <math>\leq</math> 10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No capacity to consent</li> <li>• Cognitive impairment</li> <li>• Clinically relevant somatic and neurologic diseases (including RLS)</li> <li>• Substance abuse</li> <li>• Irregular sleep-wake rhythm (e.g., shift work)</li> <li>• AHI &gt; 15/h</li> </ul>

PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index (40); SAS, Self-Rating Anxiety Scale (41, 43); SDS, Self-Rating Depression Scale (42, 43); ESS, Epworth Sleepiness Scale (44); AHI, Apnea-hypopnea index; RLS, restless legs syndrome.

with relevant somatic and neurologic diseases, or with a current or previous substance abuse. A series of screening questionnaires was administered to characterize sleep quality and habits of the participants, as well as possible comorbid mood and anxiety disorders.

The inclusion/exclusion criteria for ADHD and control subjects as well as the screening questionnaires used in the study are summarized in **Table 1**.

Although suffering from comorbid RLS was not an exclusion criterion for ADHD subjects to participate in the primary (pilot) study, we decided not to consider patients and controls with a previous or current diagnosis of RLS for the analysis of leg movements during sleep ( $n = 1$  ADHD subject, no controls excluded). The study physician screened all individuals for RLS based on medical history and by applying the Restless-Legs-Diagnose-Index (RLS-DI), which includes the essential diagnostic criteria established by the International RLS Study Group (45). In fact, we intended to examine the characteristics of the nocturnal motor activity in a sample of adult ADHD, whose sleep was not influenced by other conditions, that are known to be associated with an elevated amount of PLMS, such as RLS. Furthermore, we excluded subjects with an apnea-hypopnea index (AHI) > 15 ( $n = 2$  ADHD subjects; none of the control subjects) because of the possible confounding role of respiratory-related leg movements with respect to the total amount of PLMS (46). Two ADHD patients declined to participate after the adaptation night. After exclusion of 2 individuals from each group for technical reasons related to electromyogram (EMG) recording from the lower limbs, leg movement activity was

secondarily analyzed in age- and gender- balanced groups of 15 ADHD patients ( $33.9 \pm 7.9$  years.;  $m = 6, f = 9$ ) and 18 healthy controls ( $35.8 \pm 7.5$  years.;  $m = 8, f = 10$ ). All participants were Caucasian.

## Polysomnographic Recordings

According to the study protocol, all participants (ADHD and controls) attended two full-night polysomnographic recordings. The first night served as an adaptation to the sleep laboratory environment and a screening for sleep disordered breathing (AHI > 15/h). This was consecutively followed by a baseline night, which provided the data presented in this paper. The polysomnographic recording montage included electroencephalogram (EEG) (F3, F4, C3, C4, O1, O2, CZ, and A1, A2 as reference electrodes on the mastoid), horizontal and vertical electrooculogram (EOG), electromyogram (EMG) from the surface of the submentalis muscle (3 electrodes), the right and left tibialis anterior muscles (2 electrodes), tracheal microphone, oro-nasal airflow, thoracoabdominal respiratory movements, electrocardiogram (ECG), and oxyhaemoglobin saturation (SaO<sub>2</sub>) by means of finger oximeter.

## Sleep Scoring and Analysis of LMs

The recordings were submitted to an external and independent competence center for sleep analysis (The Siesta Group Schlafanalyse GmbH, Vienna), which provided a validated and FDA approved sleep scoring under expert human supervision (47) according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) standard criteria (48).

Leg movement activity during sleep was recorded using electrodes placed bilaterally on the tibialis anterior muscles, according to standard recommendations (48). Leg movements were first automatically detected by the software Hypnolab 1.2 (SWS Soft, Italy), which is a validated, computer-assisted system (49), using an automatic approach under human supervision. One scorer (CG) visually edited the detections proposed by the software before computing a final result. The scorer was not blinded to the group the participants belonged to (ADHD vs. controls), since the same person was also responsible for the study recruitment and conduct. PLM were identified according to the criteria of the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), endorsed by the World Association of Sleep Medicine (WASM) (50). Besides the standard indexes (50), the following additional parameters were calculated:

1. The Periodicity Index (PI), which, as defined by Ferri et al. (32), is computed as the ratio between the number of intermovement intervals contained in regular uninterrupted sequences of at least 4 LMs, separated by 10–90 s intervals (onset-to-onset) and the total number of intermovement intervals recorded. This index can vary between 0 (absence of periodicity) and 1 (all intervals with length  $10 < i \leq 90$  s) and is independent of the absolute number of LMs recorded. A high PI indicates a high level or order of LMs, while a low PI stands for a high level of entropy of the leg motor activity during sleep or wakefulness (32)

number of morning chronotypes (6.7 vs. 50.0%) observed in ADHD compared to control subjects, but with overall no significant differences between groups.

## Polysomnography Data

An overview of the sleep and leg movement activity parameters analyzed in the study is reported in **Tables 3, 4**. PSG data pertaining to the sleep structure and based on the standard AASM parameters (48) did not show significant differences between ADHD patients and control subjects, with the exception of the sleep latency (SL), which was increased in ADHD ( $p = 0.007$ ).

Data from the analysis of leg movements during sleep also did not show any significant differences, apart from a slightly higher total index of PLMS ( $p = 0.044$ ; CL = 30.9) and a longer PLMS duration ( $p = 0.023$ ; CL = 17.9), both in REM sleep (**Table 4**). Again, none of these differences remained when correcting for multiple testing. The results of the Common Language effect size also did not point toward any obvious trends within the data for the analyzed comparisons.

Regarding the periodic pattern of LMs, not only standard parameters, like the PLMS index and PLMS arousal index, but also more specific “detectors of periodicity,” such as the Periodicity Index (PI) and the alternative PLMS index were found to not differ statistically between the groups. Although the PLMSI was higher in ADHD subjects, this was not significantly different from controls and clearly below the threshold of clinical relevance (PLMSI > 15) (38). The same applied to the PLMSAI, the PI, and the alternative PLMSI.

However, the distribution histogram of inter-LM intervals (**Figure 1**) tended to show higher values in ADHD than in controls during both the early peak with intervals <10 s and in the typical range of PLMS (14–42 s in this case), but only reached statistical significance at 4–6 s ( $p = 0.022$ ), 18–20 s ( $p = 0.048$ ), and 74–76 s ( $p = 0.034$ ). By contrast, the only ADHD subject, who was also affected by RLS and therefore not considered for the leg movement analysis, showed a clearly prominent peak at 8–30 s, corresponding to the typical pattern of inter-LM intervals distribution seen in RLS patients (32) (see **Supplementary Image 1**). LMs were quite irregularly distributed across the night in both groups of subjects (**Figures 2, 3**) and there were no consistent differences.

Finally, when considering a correction for multiple comparisons carried out within this same data set, none of the above mentioned between-group differences would reach statistical significance (see Statistical Data Analysis).

## Medications and Psychiatric Comorbidities of the Study Participants

With regard to the pharmacological treatments received by the ADHD patients, four subjects were taking methylphenidate and one atomoxetine. Two subjects were also diagnosed with major depressive disorder and one of them was treated with sertraline and quetiapine. Three patients were affected by comorbid recurrent major depressive disorder, currently in remission, and one of them, who additionally presented agoraphobia and panic disorder, was treated with citalopram. One subject was taking fluoxetine because of a concomitant diagnosis of dysthymia.

**TABLE 3** | Sleep parameters in ADHD subjects and controls.

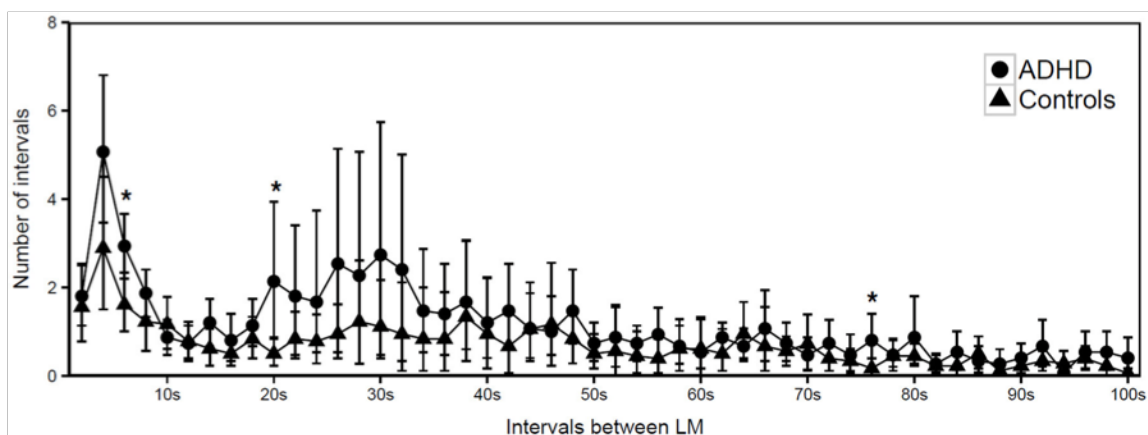
	ADHD ( $n = 15$ )		Controls ( $n = 18$ )		Mann-Whitney-U $p$	Common language effect size (%)
	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)		
Recording time (TIB), min	480.5 $\pm$ 1.5	480.0 (480.0; 480.0)	480.3 $\pm$ 0.7	480.0 (480.0; 480.0)	0.919	50.9
Total sleep period (TSP), min	460.1 $\pm$ 12.8	465.5 (449.3; 469.5)	464.8 $\pm$ 12.7	467.3 (462.5; 473.0)	0.329	60.2
Total sleep time (TST), min	429.6 $\pm$ 32.4	435.0 (417.8; 454.0)	424.7 $\pm$ 38.7	432.5 (413.5; 445.5)	0.745	46.5
Sleep latency (N1), min	21.3 $\pm$ 12.2	19.5 (13.0; 30.3)	10.8 $\pm$ 7.9	9.0 (3.5; 17.5)	0.007*	22.4
REM sleep latency, min	103.2 $\pm$ 43.9	94.5 (68.5; 129.3)	80.8 $\pm$ 21.7	79.0 (62.5; 89.0)	0.181	36.1
Stage shifts/h	19.5 $\pm$ 5.1	19.0 (16.2; 23.2)	21.2 $\pm$ 5.6	19.6 (17.1; 25.7)	0.504	57.0
Awakenings/h	2.1 $\pm$ 1.0	1.9 (1.3; 2.7)	2.5 $\pm$ 1.1	2.7 (1.6; 3.1)	0.218	62.8
Sleep efficiency, %	89.4 $\pm$ 6.7	90.4 (86.9; 94.0)	88.4 $\pm$ 8.1	90.0 (86.2; 92.8)	0.786	47.0
Wake after sleep onset (WASO), %	30.0 $\pm$ 26.7	21.0 (14.3; 32.3)	44.9 $\pm$ 38.6	29.8 (21.5; 59.0)	0.138	65.4
<b>SLEEP STAGES</b>						
N1, %	11.5 $\pm$ 5.0	10.8 (8.1; 16.2)	10.8 $\pm$ 3.7	9.8 (9.4; 11.6)	0.772	46.9
N2, %	42.5 $\pm$ 6.6	40.7 (38.6; 45.8)	46.7 $\pm$ 7.4	46.6 (41.6; 49.8)	0.076	68.3
N3, %	26.7 $\pm$ 11.8	27.0 (19.8; 31.6)	22.5 $\pm$ 7.8	21.1 (17.6; 29.6)	0.347	40.2
REM, %	19.3 $\pm$ 4.9	20.0 (17.8; 21.3)	19.9 $\pm$ 3.1	20.5 (17.3; 22.9)	0.718	53.9
Arousal index (AI), total sleep	19.3 $\pm$ 9.1	17.0 (13.1; 24.2)	19.3 $\pm$ 8.2	17.6 (13.5; 24.3)	0.942	50.9
Arousal index (AI), NREM	22.3 $\pm$ 10.3	19.5 (16.3; 27.7)	22.5 $\pm$ 10.3	18.6 (15.7; 29.5)	0.971	49.4
Arousal index (AI), REM	6.1 $\pm$ 5.7	4.2 (2.1; 8.0)	6.8 $\pm$ 4.9	4.4 (3.5; 7.9)	0.437	58.1
AHI	3.0 $\pm$ 3.0	1.9 (0.9; 3.7)	2.2 $\pm$ 3.4	1.1 (0.3; 2.1)	0.148	35.0

N1, N2, N3, NREM sleep stages 1, 2, and 3; R, REM sleep stage; NREM, non-rapid eye movement sleep; REM, rapid eye movement sleep. \* $p < 0.05$ .

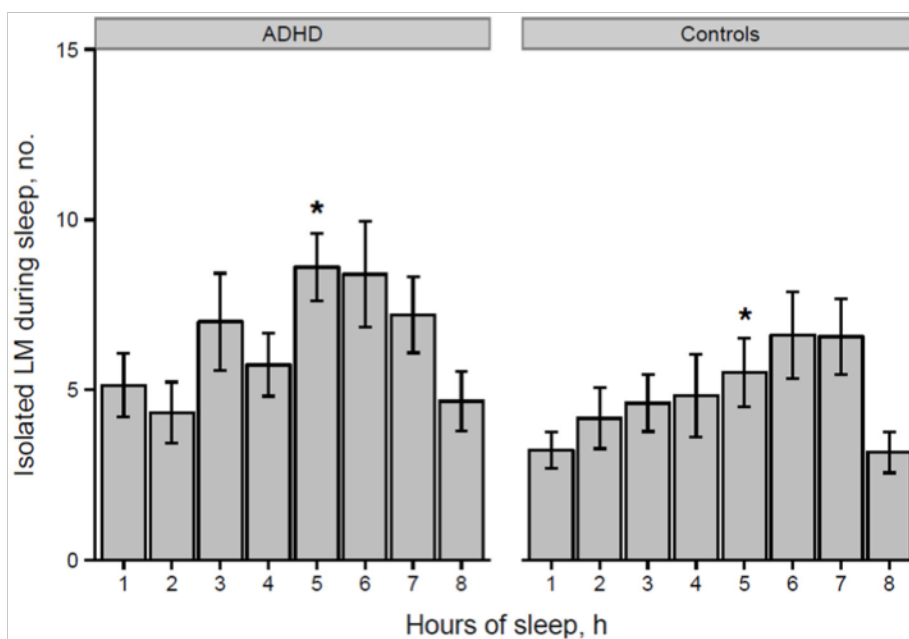
**TABLE 4** | Leg movement activity parameters in ADHD subjects and controls.

	ADHD (n = 15)		Controls (n = 18)		Mann-Whitney-U p	Common language effect size (%)
	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)		
<b>TOTAL SLEEP</b>						
Total index	12.0 ± 8.1	6.7 (2.8; 10.9)	8.3 ± 6.8	6.7 (2.8; 10.9)	0.104	33.1
PLMS index	5.1 ± 7.2	1.3 (0.0; 2.5)	3.0 ± 4.7	1.3 (0.0; 2.5)	0.365	40.6
Isolated LM index	6.9 ± 2.3	5.3 (2.8; 7.5)	5.3 ± 2.9	5.3 (2.8; 7.5)	0.093	32.6
<b>NREM</b>						
Total index	11.9 ± 10.5	10.9 (5.8; 13.9)	8.1 ± 7.7	6.1 (1.7; 10.6)	0.215	37.0
PLMS index	5.9 ± 9.6	3.4 (0.7; 5.2)	3.4 ± 6.0	1.2 (0.0; 3.1)	0.512	43.1
Isolated LM index	6.0 ± 2.1	6.0 (5.3; 9.2)	4.7 ± 2.7	4.6 (1.7; 6.9)	0.153	35.2
<b>REM</b>						
Total index	13.3 ± 6.5	11.6 (8.2; 17.1)	9.5 ± 7.9	8.2 (4.0; 13.8)	0.073	31.5
PLMS index	2.8 ± 2.9	2.5 (0.0; 4.2)	1.3 ± 3.3	0.0 (0.0; 0.5)	0.044*	30.9
Isolated LM index	10.5 ± 4.9	8.5 (7.4; 12.0)	8.1 ± 5.3	8.2 (3.8; 11.1)	0.215	37.0
<b>PLMS ANALYSIS</b>						
PLMS sequence number	3.6 ± 3.0	2.0 (1.0; 6.5)	2.3 ± 2.5	2.0 (0.0; 3.0)	0.262	38.5
PLMS sequence duration, s	281.0 ± 302.2	160.8 (84.3; 242.0)	245.8 ± 213.0	150.7 (121.5; 267.1)	0.867	73.3
PLMS duration in NREM, s	2.0 ± 1.1	2.0 (1.5; 2.5)	2.3 ± 1.1	2.0 (1.6; 3.0)	0.808	45.3
PLMS duration in REM, s	1.4 ± 1.2	1.8 (0.0; 2.1)	0.5 ± 0.8	0.0 (0.0; 1.3)	0.023*	17.9
Isolated LM duration in NREM, s	3.00 ± 0.9	2.7 (2.6; 3.2)	2.9 ± 1.0	2.9 (2.3; 3.4)	0.986	49.6
Isolated LM duration in REM, s	2.3 ± 1.0	2.0 (1.9; 2.6)	2.6 ± 1.5	2.2 (1.6; 3.6)	0.638	55.0
Periodicity index, total	0.2 ± 0.2	0.1 (0.0; 0.2)	0.1 ± 0.2	0.1 (0.0; 0.2)	0.926	51.1
Periodicity index, NREM	0.2 ± 0.3	0.1 (0.0; 0.3)	0.2 ± 0.2	0.1 (0.0; 0.2)	0.924	48.9
Periodicity index, REM	0.0 ± 0.1	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 ± 0.1	0.0 (0.0; 0.1)	1.000	50.2
Alternative PLMS index, total	3.7 ± 6.8	0.9 (0.0; 3.4)	2.2 ± 4.3	0.6 (0.0; 1.3)	0.725	46.3
Alternative PLMS index, NREM	4.6 ± 9.0	1.0 (0.0; 3.8)	2.6 ± 5.6	0.3 (0.0; 1.5)	0.645	45.4
Alternative PLMS index, REM	0.7 ± 1.4	0.0 (0.0; 0.8)	0.7 ± 1.2	0.0 (0.0; 2.0)	0.818	52.0
PLMS/arousal index, total sleep	1.6 ± 1.8	1.5 (0.4; 2.2)	0.9 ± 1.1	0.6 (0.1; 1.1)	0.364	40.6
PLMS/arousal index, NREM	1.8 ± 2.0	1.7 (0.4; 2.2)	1.1 ± 1.3	0.7 (0.2; 1.4)	0.373	40.7
PLMS/arousal index, REM	0.7 ± 1.1	0.0 (0.0; 1.0)	0.2 ± 0.5	0.0 (0.0; 0.0)	0.112	37.0

N1, N2, N3, NREM sleep stages 1, 2, and 3; R, REM sleep stage; NREM, non-rapid eye movement sleep; REM, rapid eye movement sleep; LM, leg movements; PLMS, periodic leg movements during sleep. \*p < 0.05.



**FIGURE 1** | Distribution of intermovement intervals during sleep in participants with ADHD and controls (mean and standard deviation). \*p < 0.05.



**FIGURE 2** | Number of isolated LMs per hour of sleep in participants with ADHD and controls (\* $p = 0.028$  at hour 5 of sleep). \* $p < 0.05$ .

None of the patients was taking benzodiazepines and seven did not have any medication. Also, none of the control subjects was treated with any psychotropic drugs.

## DISCUSSION

The aim of the present study was to conduct a first detailed analysis of the pattern of leg movement activity during sleep in ADHD adults compared to healthy controls. The main result is a lack of significant differences in standard sleep and movement parameters, as well as advanced periodicity markers between adult ADHD and control subjects.

There have been only two previous polysomnographic studies on leg movement activity in adult ADHD (6, 10), and these have focused on few standard parameters such as the PLMSI and the PLMSAI, reporting contrasting results, as discussed in the section Introduction. The accuracy of PLMSI and PLMSAI as markers of “periodicity” has been debated after Ferri et al. (32) introduced more specific parameters (Periodicity Index, inter-LM interval, and time distribution of LMs through the night), which have been shown to better “capture” the periodic character of LMs, and also suggested an alternative PLMS index, which was more reliable in detecting genuinely periodic LMs (51, 52).

In our analysis both the standard and alternative PLMS index, the Periodicity Index, as well as the PLMSAI were not significantly different between adult ADHD subjects and healthy controls. In particular, the PLMSI per hour of total sleep time (TST) in ADHD was very similar to that found by Philipsen (10) and Sobanski (6), but not significantly higher than in the control group and, as in the previous studies, not clinically relevant.

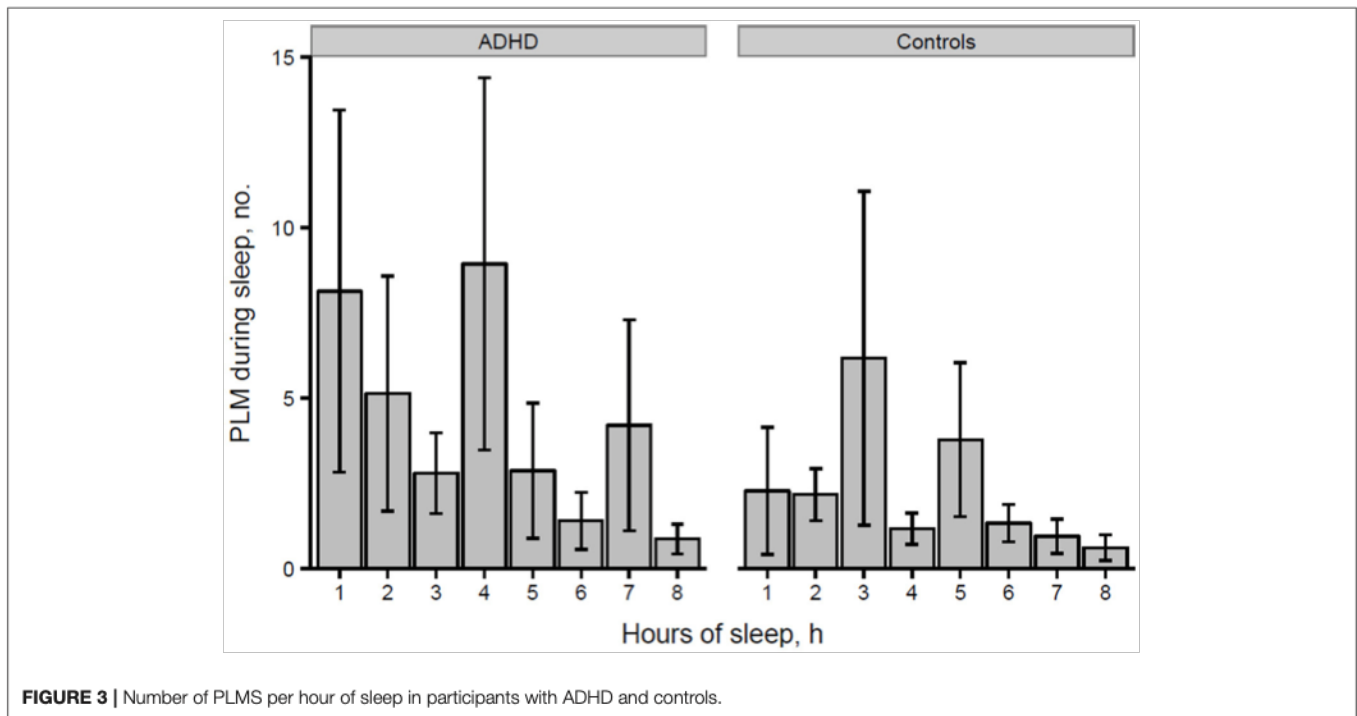
The alternative PLMS index was even lower than the standard PLMS index, as expected, confirming the low periodic character of LMs in these subjects. The periodicity index (PI) was also low, both in ADHD and controls, as already observed in children (31), and clearly lower than the values found in other sleep disorders such as adult RLS, narcolepsy, rapid eye movement sleep behavior disorder, and in control subjects >40 years of age (32, 35, 36, 57, 58).

The intermovement intervals distribution (IMI) histogram (Figure 1) was characterized by a prominent peak on the left side of the graph, at ~4 s, which has already been observed studying LM activity during sleep in ADHD children (31) and depends on the prevalent low periodicity of LMs in these patients. A less pronounced peak, essentially due to 2 ADHD subjects in our group (see **Supplementary Image 2**) with a higher PLMS index (16.1 and 26.3, respectively) and Periodicity Index (0.5 and 0.7, respectively), was present in the middle part of the histogram (interval range 14–42 s), representing the less-common, genuinely periodic LMs in ADHD.

Finally, we analyzed the distribution of the number of LMs per hour of sleep over the night, similarly to what Ferri et al. (31) performed in ADHD children and control subjects, without finding any significant differences.

Therefore, based on our results, PLMS do not seem to be a distinctive characteristic of ADHD adults. Although previous studies showed that the nocturnal motor activity may be increased in these patients (10), the absence of a periodic pattern of LM during sleep seems to clearly differentiate ADHD from other pathophysiologically related conditions, such as RLS and PLMD, possibly because the dopaminergic mechanism may not be primarily involved in ADHD (31). This hypothesis, which has





**FIGURE 3** | Number of PLMS per hour of sleep in participants with ADHD and controls.

already been postulated by Bruni et al. and Ferri et al. regarding ADHD children (30, 31), is confirmed by our data in adult patients.

Moreover, we did not find an evident correspondence between the subjective sleep disturbances reported by our ADHD patients when completing the sleep questionnaires (especially the ISI and PSQI, see **Table 2**) and objective PSG indicators of poor sleep quality. This apparent discrepancy has already been underlined by Philipsen et al. (10, 59), who mentioned the question of a “sleep-state misperception” and speculated that the cause of sleep complaints in these subjects may be related to sleep onset difficulties. In fact, in our study only the sleep latency was significantly longer in ADHD adults, as previously reported in children (31). This in turn, has been linked, by some authors, to an increased prevalence of sleep onset insomnia due to a delayed dim light melatonin onset (DLMO) in these patients (16, 60, 61) and encouraged some successful chronotherapeutic approaches with melatonin (62–64) and bright light therapy (65). In fact, almost all the ADHD patients included in our study were indifferent or evening chronotypes, as assessed by the MEQ, with only two subjects classifiable as a “morning type.”

Our findings are also overall in line with a recent meta-analysis of polysomnographic studies performed by Baglioni et al. who concluded that ADHD, together with seasonal affective disorder, is the only mental disorder with no evidence for alterations in each sleep variable and sleep domain (66). Also, Díaz-Román et al. in another systematic review and meta-analysis on sleep features in children with ADHD (specifically excluding those affected by primary sleep disorders) only found these to spend more time in sleep stage 1 than controls and suggested that the discrepancies between the findings of previous

studies may be due to the large heterogeneity of the investigated populations, e.g., regarding the participants’ medications and comorbid conditions, the ADHD subtypes and the assessment of disease itself (67).

Some limitations of the present study need to be discussed. Due to the small sample of subjects investigated, one could argue that this may explain the lack of differences between groups. Furthermore, the patient group comprised highly selected patients coming from a single outpatient clinic of the Charité and fulfilling the inclusion criteria of the study, thus likely to be not representative of the general adult ADHD population. Therefore, we have quantified these differences in units of a non-parametric effect size measure, which showed that our results were not due to a low statistical power related to our sample size, also considering our effect size measure.

Some of the ADHD patients had psychiatric comorbidities and were medicated. In particular, three patients were taking SSRI antidepressants, which are known to cause PLMS (68), but only one of them had a PLMSI slightly over the pathological threshold of 15/h (indeed 16.3/h). Four patients were treated with methylphenidate (MPH), which has been shown to not significantly impact on sleep architecture in a sample of ADHD children (69) and led to a reduction of sleep onset latency and an improved sleep efficiency, but not of leg movement activity, in a polysomnographic study on adult ADHD (6). As a general remark, psychiatric comorbidities are highly prevalent among adult ADHD, with estimated rates of 65–89% of patients suffering also from other psychiatric conditions, such as mood and anxiety disorders, substance use and eating or personality disorders (70, 71). Moreover, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder is mostly diagnosed

and already treated during childhood/adolescence and persists into adulthood. Thus, although studying adult ADHD subjects with first diagnosis and who are also drug-naïve may be desirable for scientific purposes, the recruitment of such subjects may be quite challenging in a clinical research setting and not represent the real clinical situation of most adult ADHD patients. Nevertheless, the psychiatric comorbidities present in our sample of ADHD patients, which are mirrored by the scores of the SAS and SDS scales, must also be considered when looking at the results of the sleep questionnaire (i.e., PSQI, ISI), since they may account for the poor sleep quality subjectively reported by our ADHD subjects.

In conclusion, this study provides new data obtained from a detailed analysis of leg movements during sleep in ADHD adults not affected by other comorbid sleep disorders. The results contribute to the discussion whether PLMS are describing findings of ADHD in adults and if their presence may be of clinical importance. In particular, they support the hypothesis that a low periodic character of LMs seems to be typical of this condition, as already postulated for children (31) and different from other pathophysiologically related disorders such as RLS and PLMD. Also, in consideration of the overall normal sleep structure found in our group of patients, LM activity during sleep in ADHD subjects cannot explain the subjective sleep disturbances commonly reported by these patients.

Due to the relatively small number of subjects considered in this study, larger samples are needed to further confirm our observation and add details on the sleep architecture of these patients which might be disturbed by more subtle alterations not picked up by the current sleep staging methods, as already shown in ADHD children (7, 72).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in the concept, design, analysis, writing, or revision of the manuscript. Furthermore, each author certifies that this material or similar material has not been and will not be submitted to or published in any other publication. The specific contributions made by each author to the submitted manuscript are indicated as follows: HD-H and CS: conception

and design of study; CG, JP, CD, JK, AP, and M-LH acquisition of data (laboratory or clinical); CG, JP, HD, HD-H, CS, SH, RF, and MM: data analysis and/or interpretation; CG, CS, JP, JK, CD, SH, HD, AP, M-LH, MM, RF, and HD-H: drafting of manuscript and/or critical revision; CG, CS, JP, JK, CD, SH, HD, AP, M-LH, MM, RF, and HD-H: approval of final version of manuscript.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge Dr. med. Michael Colla, Experimental and Clinical Research Center, Max-Delbrueck Center and Charité Medical Faculty, former head of the Charité Outpatient-Center for adult ADHD, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Benjamin Franklin, for his support in the recruitment of eligible participants for the study. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00179/full#supplementary-material>

**Supplementary Image 1** | Intermovement intervals of a single ADHD patient (female, age 35, under treatment with methylphenidate), who was originally included in the main study, and subsequently excluded from our analysis of leg movement activity during sleep, because of a prior diagnosis of RLS. The graph shows a prominent peak at 10–20 s, which is in the typical range for RLS patients (37, 51) and corresponds to the high periodicity commonly seen in these subjects. Periodicity Index (PI): 0.773. PLMS index: 67.58. PLMS alternative index: 57.2.

**Supplementary Image 2** | Distribution of intermovement intervals in individuals with ADHD. In the patient group, several subjects showed a prominent peak in the left part of the graph, which was significantly different from controls at ~4 s and indicates a higher prevalence of non-periodic LMs in ADHD. Conversely, only two patients (AD027, taking Sertralin and Seroquel, and AD039, non-medicated) showed any peak in the middle part of the graph, in particular in the 20–40 s range, which appeared more concentrated in these two ADHD subjects compared to control subjects (see **Supplementary Image 3**).

**Supplementary Image 3** | Distribution of intermovement intervals in control subjects. Healthy controls showed overall less prominent peaks in the left part of the graph, and only two subjects (KG081, KG096) showed any peak in the middle part of the graph, in particular in the 20–40 s range, which appeared less concentrated than in two ADHD subjects (see **Supplementary Image 2**).

## REFERENCES

- Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med.* (2010) 11:652–8. doi: 10.1016/j.sleep.2010.02.012
- Yoon SY, Jain U, Shapiro C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: past, present and future. *Sleep Med. Rev.* (2012) 16:371–88. doi: 10.1016/j.smrv.2011.07.001
- Owens JA, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* (2000) 154:549Y555. doi: 10.1001/archpedi.154.6.549
- Bjorvatn B, Brevik EJ, Lundervold AJ, Halmøy A, Posserud M-B, Instanes JT, et al. Adults with attention deficit hyperactivity disorder report high symptom levels of troubled sleep, restless legs, and cataplexy. *Front Psychol.* (2017) 8:1621. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01621
- Gruber R, Xi T, Frenette S, Robert M, Vannasinh P, Carrier J. Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: a home polysomnography study. *Sleep* (2009) 32:343–50. doi: 10.5665/sleep/32.3.343
- Sobanski E, Schredl M, Kettler N, Alm B. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep* (2008) 31:375–81. doi: 10.1093/sleep/31.3.375
- Miano S, Donfrancesco R, Bruni O, Ferri R, Galiffa S, Pagani J, et al. NREM sleep instability is reduced in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Sleep* (2006) 29:797–803. doi: 10.1093/sleep/29.6.797
- Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, et al. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

- recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med.* (2009) **10**:1132–8. doi: 10.1016/j.sleep.2009.04.003
9. Prihodova I, Paclt I, Kemlink D, Skibova J, Ptacek R, Nevšimalova S. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a two-night polysomnographic study with a multiple sleep latency test. *Sleep Med.* (2010) **11**:922–8. doi: 10.1016/j.sleep.2010.03.017
  10. Philipsen A, Feige B, Hesselinger B, Ebert D, Carl C, Hornyak M, et al. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled polysomnographic study including spectral analysis of the sleep EEG. *Sleep* (2005) **28**:877–84. doi: 10.1093/sleep/28.7.877
  11. Příhodová I, Paclt I, Kemlink D, Nevšimalová S. Sleep microstructure is not altered in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Physiol Res.* (2012) **61**:125–33.
  12. Choi J, Yoon IY, Kim HW, Chung S, Yoo HJ. Differences between objective and subjective sleep measures in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Sleep Med.* (2010) **6**:589–95.
  13. Wiebe S, Carrier J, Frenette S, Gruber R. Sleep and sleepiness in children with attention deficit/hyperactivity disorder and controls. *J Sleep Res.* (2013) **22**:41–9. doi: 10.1111/j.1365-2869.2012.01033.x
  14. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev.* (2004) **8**:379–402. doi: 10.1016/j.smrv.2004.06.002
  15. Huang YS, Chen NH, Li HY, Wu YY, Chao CC, Guilleminault C. Sleep disorders in Taiwanese children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Sleep Res.* (2004) **13**:269–77. doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00408.x
  16. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol.* (1998) **13**:588–94.
  17. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, Dahl RE, et al. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* (2002) **25**:213–8. doi: 10.1093/sleep/25.2.213
  18. Gaultney JF, Terrel DF, Gingras JL. Parent reported periodic limb movement, sleep disordered breathing, bedtime resistance behaviors, and ADHD. *Behav Sleep Med.* (2005) **3**:32–43. doi: 10.1207/s15402010bsm0301\_5
  19. Wagner ML, Walters AS, Fischer BC. Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome. *Sleep* (2004). **27**:1499–504. doi: 10.1093/sleep/27.8.1499
  20. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC, Darra F, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep* (2005) **28**:1007–13. doi: 10.1093/sleep/28.8.1007
  21. Allen R. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* (2004) **5**:385–91. doi: 10.1016/j.sleep.2004.01.012
  22. Konofal E, Lecendreux M, Deron J, Marchand M, Cortese S, Zaim M, et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol.* (2008) **38**:20–6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.08.014
  23. Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren MC, Arnulf I, Lecendreux M. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med.* (2007) **8**:711–5. doi: 10.1016/j.sleep.2007.04.022
  24. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res.* (2000) **62**:623–8. doi: 10.1002/1097-4547(20001201)62:5<623::AID-JNR1>3.0.CO;2-H
  25. Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev.* (2006) **10**:381–98. doi: 10.1016/j.smrv.2006.03.004
  26. Picchietti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE, et al. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mov Disord.* (1999) **14**:1000–7.
  27. Martinez S, Guilleminault C. Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. *Dev Med Child Neurol.* (2004) **46**:765–70. doi: 10.1111/j.1469-8749.2004.tb00997.x
  28. Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep* (2004) **27**:261–6. doi: 10.1093/sleep/27.2.261
  29. Cooper J, Tyler L, Wallace I, Burgess KR. No evidence of sleep apnea in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pediatr.* (2004) **43**:609–14. doi: 10.1177/00092280404300704
  30. Bruni O, Ferri R, Verrillo E, Miano S. “New approaches to the study of leg movements during sleep in ADHD children,” in *Proceedings of the 20th Meeting of the Associated Sleep Societies* (Salt Lake City)(2006).
  31. Ferri R, Bruni O, Novelli L, Picchietti MA, Picchietti DL. Time structure of leg movement activity during sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of levodopa. *Sleep Med.* (2013) **14**:359–66. doi: 10.1016/j.sleep.2012.12.012
  32. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Ferini-Strambi L. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep* (2006) **29**:759–69. doi: 10.1093/sleep/29.6.759
  33. Ferri R, Fulda S, Manconi M, Högl B, Ehrmann L, Ferini-Strambi L, et al. Night-to-night variability of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: comparison between the periodicity index and the PLMS index. *Sleep Med.* (2013) **14**:293–6. doi: 10.1016/j.sleep.2012.08.014
  34. Ferri R, Gschliesser V, Frauscher B, Poewe W, Högl B. Periodic leg movements during sleep and periodic limb movement disorder in patients presenting with unexplained insomnia. *Clin Neurophysiol.* (2009) **120**:257–63. doi: 10.1016/j.clinph.2008.11.006
  35. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Fantini ML, Plazzi G, Ferini-Strambi L. Time structure analysis of leg movements during sleep in REM sleep behaviour disorder. *Sleep* (2007) **30**:1779–85. doi: 10.1093/sleep/30.12.1779
  36. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Vandi S, et al. Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep* (2006) **29**:1587–94. doi: 10.1093/sleep/29.12.1587
  37. Kooij JJS, Middelkoop HAM, van Gils K, Buitelaar JK. The effect of stimulants on nocturnal motor activity and sleep quality in adults with ADHD: an open label case control study. *J Clin Psychiatry* (2001) **62**:952–6. doi: 10.4088/JCP.v62n1206
  38. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders 3rd Ed.* Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine (2014).
  39. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edn.* (Washington) (2000).
  40. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): a new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Res.* (1989) **28**:193–213.
  41. Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* (1971) **12**:371–9.
  42. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* (1965) **12**:63–70.
  43. CIPS (Hrsg.). *Internationale Skalen für Psychiatrie (4., Überarbeitete und Erweiterte Auflage).* Göttingen: Beltz Test GmbH (1996).
  44. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. *Sleep* (1991) **14**:540–5.
  45. Benes H, Kohonen R. Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: the Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med.* (2009) **10**:515–23. doi: 10.1016/j.sleep.2008.06.006
  46. Manconi M, Zavalko I, Fanfulla F, Winkelmann JW, Fulda S. An evidence-based recommendation for a new definition of respiratory-related leg movements. *Sleep* (2015) **38**:295–304. doi: 10.5665/sleep.4418
  47. Anderer P, Moreau A, Woertz M, Ross M, Gruber G, Parapatics S, et al. Computer-assisted sleep classification according to the standard of the American Academy of Sleep Medicine: validation study of the AASM version of the Somnolyzer 24 × 7. *Neuropsychobiology* (2010) **62**:250–64. doi: 10.1159/000320864
  48. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications, 1st Edn.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine (2007).
  49. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Bruni O, Miano S, Plazzi G, et al. Computer assisted detection of nocturnal leg motor activity in patients with restless legs syndrome and periodic leg movements during sleep. *Sleep* (2005) **28**:998–1004. doi: 10.1093/sleep/28.8.998
  50. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording

- and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* (2006) 7:175–83. doi: 10.1016/j.sleep.2006.01.001
51. Ferri R, Rundo F, Zucconi M, Manconi M, Aricò D, Bruni O, et al. Putting the periodicity back into the periodic leg movement index: an alternative data-driven algorithm for the computation of this index during sleep and wakefulness. *Sleep Med.* (2015) 16:1229–35. doi: 10.1016/j.sleep.2015.05.019
  52. Ferri R, Rundo F, Zucconi M, Manconi M, Aricò D, Bruni O, et al. Diagnostic accuracy of the standard and alternative periodic leg movement during sleep indices for restless legs syndrome. *Sleep Med.* (2015) 22:97–9. doi: 10.1016/j.sleep.2015.11.018
  53. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing (2014). Available online at: <http://www.R-project.org/>
  54. McGraw KO, Wong SP. A common language effect size statistic. *Psychol Bull.* (1992) 111:361–5.
  55. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* (2001) 2:297–307. doi: 10.1016/S1389-9457(00)00065-4
  56. Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* (1976) 4:97–110.
  57. Ferri R, Manconi M, Lanuzza B, Cosentino FI, Bruni O, Ferini-Strambi L, et al. Age-related changes in periodic leg movements during sleep in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* (2008) 9:790–8. doi: 10.1016/j.sleep.2007.08.020
  58. Ferri R. The time structure of leg movement activity during sleep: the theory behind the practice. *Sleep Med.* (2012) 13:433–41. doi: 10.1016/j.sleep.2011.10.027
  59. Philipsen A, Hornyak M, Riemann D. Sleep and sleep disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med Rev.* (2006) 10:399–405. doi: 10.1016/j.smrv.2006.05.002
  60. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int.* (2005) 22:559–70. doi: 10.1081/CBI-200062410
  61. Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical and neuropsychological correlates. *Compr Psychiatry* (2007) 48:562–71. doi: 10.1016/j.comppsy.2007.05.008
  62. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG. Melatonin for treatment of sleeping disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary open label study. *Eur J Pediatr.* (2003) 162:554–5. doi: 10.1007/s00431-003-1207-x
  63. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2007) 46:233–41. doi: 10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d
  64. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (2006) 45:512–9. doi: 10.1097/01.chi.0000205706.78818.ef
  65. Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* (2006) 67:1527–35.
  66. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: a meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull.* (2016) 142:969–90. doi: 10.1037/bul0000053
  67. Díaz-Román A, Hita-Yáñez E, Buela-Casal G. Sleep characteristics in children with attention deficit hyperactivity disorder: systematic review and meta-analyses. *J Clin Sleep Med.* (2016) 12:747–56. doi: 10.5664/jcsm.5810
  68. Yang C, White DP, Winkelman JW. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry* (2005) 58:510–4. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.022
  69. Vigliano P, Galloni GB, Bagnasco I, Delia G, Moletto A, Mana M, et al. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) before and after 6-month treatment with methylphenidate: a pilot study. *Eur J Pediatr.* (2016) 175:695–704. doi: 10.1007/s00431-016-2695-9
  70. Sobanski E. Psychiatric comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* (2006) 256(Suppl. 1):i26–31. doi: 10.1007/s00406-006-1004-4
  71. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen L. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry* (2017) 17:302. doi: 10.1186/s12888-017-1463-3
  72. Akinci G, Oztura I, Hiz S, Akdogan O, Karaarslan D, Ozek H, et al. Sleep structure in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol.* (2015) 30:1520–5. doi: 10.1177/0883073815573318

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Garbazza, Sauter, Paul, Kollek, Dujardin, Hackethal, Dorn, Peter, Hansen, Manconi, Ferri and Danker-Hopfe. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **VI. LEBENSLAUF**

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**

## VII. PUBLIKATIONSLISTE

### Peer-reviewed Publikationen

- **Garbazza C**, Hackethal S. Measuring and interpreting periodic leg movements during sleep: easy does it. *Sleep (under Review)*. IF: 5.135.
- Miano S, Amato N, **Garbazza C**, Abbafati M, Foderaro G, Pezzoli V, Ramelli GP, Manconi M. Shooting a High Density Electroencephalographic Picture on Sleep in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Sleep (under Review)*. IF: 5.135.
- Cajochen C, Freyburger M, Basishvili T, **Garbazza C**, Rudzik F, Renz C, Kobayashi K, Shirakawa Y, Stefani O, Weibel J (2019). Effect of daylight LED on visual comfort, melatonin, mood, waking performance, and sleep. *Lighting Research & Technology*. First Published March 24, 2019. <https://doi.org/10.1177/1477153519828419>. IF: 1.921.
- Castelnovo A, Ferri R, Punjabi NM, Castronovo V, **Garbazza C**, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Manconi M. The paradox of paradoxical insomnia: A theoretical review towards a unifying evidence-based definition. *Sleep Med Rev*. 2019 Apr;44:70-82. doi: 10.1016/j.smrv.2018.12.007. IF: 10.602.
- **Garbazza C**, Manconi M. Management Strategies for Restless Legs Syndrome/ Willis-Ekbom Disease during Pregnancy. *Sleep Med Clin*. 2018 Sep;13(3):335-348. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.05.001.
- **Garbazza C**, Benedetti F. Genetic Factors Affecting Seasonality, Mood, and the Circadian Clock. *Front. Endocrinol*. 9:481. doi: 10.3389/fendo.2018.00481. IF: 3.519.
- **Garbazza C**. Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder in Sighted Patients: Dealing With an Orphan Disease. *J Clin Sleep Med*. 2018 Aug 15;14(8):1445-1446. doi: 10.5664/jcsm.7304. IF: 3.396.
- **Garbazza C**, Sauter C, Paul J, Kollek J, Dujardin C, Hackethal S, Dorn H, Peter A, Hansen ML, Manconi M, Ferri R, Danker-Hopfe H. Leg Movement Activity During Sleep in Adults With Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 May 4;9:179. doi: 10.3389/fpsy.2018.00179. IF: 2.857.
- Rudzik F, Thiesse L, Pieren R, Wunderli JM, Brink M, Foraster M, Héritier H, Eze IC, **Garbazza C**, Vienneau D, Probst-Hensch N, Rössli M, Cajochen C. Sleep spindle characteristics and arousability from nighttime transportation noise exposure in healthy young and older individuals. *Sleep*. 2018 Apr 25. doi: 10.1093/sleep/zsy077. IF: 5.135.
- Gabel V, Reichert CF, Maire M, Schmidt C, Schlangen LJM, Kolodyazhnyi V, **Garbazza C**, Cajochen C, Viola AU. Differential impact in young and older individuals of blue-enriched white light on circadian physiology and alertness during sustained wakefulness. *Sci Rep*. 2017 Aug 8;7(1):7620. doi: 10.1038/s41598-017-07060-8. IF: 4.122.
- Baiardi S, Cirignotta F, Cicolin A, **Garbazza C**, D'Agostino A, Gambini O, Giordano A, Canevini M, Zambrelli E, Marconi AM, Mondini S, Borgwardt S, Cajochen C, Rizzo N, Manconi M. Chronobiology, sleep-related risk factors and light therapy in perinatal depression: the "Life-ON" project. *BMC Psychiatry*. 2016 Nov 4;16(1):374. IF: 2.419.
- **Garbazza C**, Bromundt V, Eckert A, Brunner DP, Meier F, Hackethal S, Cajochen C. Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder Revisited - A Case Study. *Front Neurol*. 2016 Feb 29;7:17. doi: 10.3389/fneur.2016.00017. IF: 3.508.

- van der Lely S, Frey S, **Garbazza C**, Wirz-Justice A, Jenni OG, Steiner R, Wolf S, Cajochen C, Bromundt V, Schmidt C. Blue Blocker Glasses as a Countermeasure for Alerting Effects of Evening Light-Emitting Diode Screen Exposure in Male Teenagers. *Journal of Adolescent Health*.10/2014; doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.08.002. IF: 4.098.

#### Weitere Publikationen

- **Garbazza C**, Cajochen C. Innere Uhr und psychische Gesundheit. *Psychiatrie&Neurologie*, 5/2017
- **Garbazza C**. Mit "inneren Rhythmen" zum Nobelpreis - Editorial. *Psychiatrie&Neurologie*, 5/2017
- Piana M, **Garbazza C**, Besozzi M, Comai A, Provenzani U, Boso M. Playing with autistic patients: the example of the Invisible Orchestra. *Bollettino dell'ordine dei medici ed odontoiatri della Provincia di Pavia, Vol. 125 n°1, 2012.*
- M Besozzi, A Comai, **Garbazza C**, Provenzani U, Boso M. Early detection and early intervention in psychotic disorders. *Bollettino dell'ordine dei medici e odontoiatri della Provincia di Pavia, Vol. 125 n°1, 2012.*
- Comai A, Besozzi M, **Garbazza C**, Boso M. Cognitive Profile of Subjects at Risk of Psychotic Outset examined by WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale Revised. *Bollettino dell'ordine dei medici e odontoiatri della Provincia di Pavia., Vol. 124 n°4, 2011.*

#### Abstracts, Posters, Oral Communications

- Weibel J, Lin YS, Landolt HP, **Garbazza C**, Meyer M, Slawik H, Borgwardt S, Reichert C, Cajochen C. Influence of Long-Term Caffeine Consumption and Its Withdrawal on Subjective Sleepiness, Vigilance, and Melatonin. *April 2018 Sleep 41(suppl\_1):A71-A71. DOI: 10.1093/sleep/zsy061.179. IF: 5.135.*
- **Garbazza C**, Sauter C, Colla M, Paul J, Kollek J, Hackethal S, Dorn H, Peter A, Hansen M-L, M Manconi M, Fulda S, Ferri R, Danker-Hopfe H. Leg movement activity during sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Annual meeting of the Swiss Society for Sleep Research, Sleep Medicine and Chronobiology. Lugano, 11-13 May 2017.*
- Weibel J, Basishvili T, Dattler M, **Garbazza C**, Rudzik F, Renz C, Cajochen C. Effect of a daylight led versus a conventional led solution on visual comfort, daytime alertness and sleep. *Sleep, Volume 40, Issue suppl\_1, 28 April 2017, Page A61. IF: 5.135.*
- **Garbazza C**, Baiardi S, Cirignotta F, D'Agostino A, Scarone S, Gambini O, Giordano A, Canevini MP, Mondini S, Rizzo N, Cajochen C, Manconi M. Chronobiology, Sleep-related Risk Factors and Light Therapy in Perinatal Depression: the "Life-ON" Project. *Annual meeting of the Swiss Society for Sleep Research, Sleep Medicine and Chronobiology. Basel, 28-29 April 2016.*
- **Garbazza C**, Bromundt V, Lang UE, Brunner D, Cajochen C. Light therapy in a sighted man with a non-24-hour sleep-wake syndrome: a case study. *SLTBR annual meeting 2014, Vienna and abstracts of the 22th DGSM annual meeting 2014, Köln: Somnologie Volume 18, Issue 1 Supplement, pp 3-82. 2014-11-01. DOI 10.1007/s11818-014-0691-8.*
- Gabel V, Maire M, Reichert C, Schmidt C, Renz C, **Garbazza C**, Cajochen C, Viola AU. Differential alerting and melatonin response to moderately bright light during 40 hours of extended wakefulness in young and older healthy volunteers. *SLTBR annual meeting 2014, Vienna.*
- Kollek J, Sauter C, Dorn H, Paul J, **Garbazza C**, Dujardin C, Danker Hopfe H. Evaluation der Actiwatch Spectrum und deren Softwarealgorithmen. *21th DGSM annual meeting 2013,*



Wiesbaden. *Somnologie Volume 17, Issue 1 Supplement, pp 5-102. 2013-10-01. DOI 10.1007/s11818-013-0632-y.*

- Benjamins J, Migliorati F, Dekker K, Wassing R, Moens S, Van Someren E, Hartescu L, Itzhacki J, Pinto T, Tesler N, Perrier J, **Garbazza C**, Jarkiewicz M. The sleep registry. An international online survey and cognitive test assessment tool and database for multivariate sleep and insomnia phenotyping. *5th World Congress on Sleep Medicine, 28 September to 2 October 2013, Valencia, Spain. Sleep Medicine Volume 14, Supplement 1, December 2013, Pages e293-e294. IF: 3.395.*
- Sauter C, Paul J, Colla M, Peter A, **Garbazza C**, Dujardin C, Kollek J, Hansen M-L, Danker-Hopfe H. Objektive und subjektive Schlafqualität bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Abstracts of the 20th DGSM annual meeting 2012, Berlin. Somnologie Volume 16, Issue 1 Supplement, pp 5-108. 2012-10-01. DOI 10.1007/s11818-012-0586-5.*
- Sauter C, Paul J, Colla M, Peter A, **Garbazza C**, Dujardin C, Kollek J, Hansen M-L, Danker-Hopfe H. *The effect of sleep on procedural memory consolidation in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).* ESRS conference 2012, Paris.

Lugano, den 1. April 2019

## VIII. DANKSAGUNG

Mein erster Dank gebührt meiner Doktormutter, Fr. Prof. Dr. rer. nat. Heidi Danker-Hopfe und meiner Doktorbetreuerin, Fr. Dr. rer. nat. Dipl. Psych. Cornelia Sauter, welche mich mit ihrer Professionalität, Erfahrung und Geduld während meiner Doktorarbeit unterstützt haben. Dank ihnen bin ich zum ersten Mal mit der höchstspannenden Welt der Schlafforschung in Kontakt gekommen. Diese Erfahrung war für mich so interessant, dass sie nicht vorübergehend blieb, sondern mich überzeugt hat, in einen Arbeitsbereich einzutreten, in dem ich noch tätig bin und wo ich eine vielversprechende berufliche Weiterentwicklung fortsetzen möchte.

Ebenso danke ich allen Klinik- und Forschungsmitarbeitern des Kompetenzzentrums für Schlafmedizin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin, welche mit mir während der Berliner Jahre zusammengearbeitet haben, und darüber hinaus meine Integration in ein fremdes Arbeitsumfeld erlaubt haben. In diesem Sinne möchte ich mich insbesondere bei Juliane Paul, Jenny Kollek, Claudine Dujardin, Hans Dorn, Torsten Eggert, Anita Peter, Jeannette Ney und Andrea Schmidt bedanken.

Den Studienteilnehmern, die sich für die Durchführung der Studie zur Verfügung gestellt und zur Datenerhebung beigetragen haben, gelten mein Dank und meine Bewunderung für ihren Einsatz.

Ich bin auch meinen Kollegen, Herrn Prof. Dr. med. Mauro Manconi und Fr. Dr. phil. Stephany Fulda, Sleep and Epilpsy Center, Neurocenter of Southern Switzerland, Lugano (Schweiz) und Herrn Dr. Raffaele Ferri, Sleep Research Centre, Oasi Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging (IRCCS), Troina (Italien), für die wertvolle Lehre der Techniken zur Untersuchung der motorischen Aktivität während des Schlafes, sowie der Bereitstellung der für die Durchführung dieser fortgeschrittenen Analysen erforderlichen Software sehr dankbar.

Diese Doktorarbeit ist meinen lieben Eltern Elena und Mariano gewidmet, welche mich während und nach meiner universitären Ausbildung immer unterstützt haben, einschließlich in der Entscheidung, ein mehrmonatiges Studium in Berlin zu verbringen und meinen Aufenthalt vollständig finanziert haben. Ich hoffe daher, dass ich sie so ideal belohnen kann, mit der Zufriedenheit, diese Arbeit abgeschlossen zu sehen.

Schließlich möchte ich Sandra Hackethal herzlich danken, der wertvollsten Person, die ich in der Charité-Arbeitsgruppe getroffen habe. Sie teilt mit mir nicht nur eine außergewöhnliche Leidenschaft für Forschung und Medizin, sondern auch die schönste und wichtigste, ein gemeinsames Leben zu führen.

Lugano, den 1. April 2019