

**Der Schlaf-Gedächtnis-Effekt bei Agoraphobikern und Gesunden:
Therapeutisches Anwendungspotential, Extinktionslernen und
emotionale Gedächtniskonsolidierung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Simon Barton

geboren in Neuss

Düsseldorf, September 2018

aus dem Institut für Experimentelle Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichterstatter:

1. Prof. Dr. Reinhard Pietrowsky
2. Prof. Dr. Christian Bellebaum

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2018

Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich hiermit bei meinem Doktorvater

Herrn Prof. Dr. Reinhard Pietrowsky

für seine hervorragende und sehr zuverlässige Betreuung meiner Promotion.

Ebenfalls bedanke ich mich herzlich bei

Herrn Prof. Dr. Christian Bellebaum

für seine Bereitschaft, sich als Zweitgutachter einverstanden zu erklären.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei (alphabetisch gelistet)

Frau Prof. Dr. Ute Bayen

Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Kleinebudde (Prüfungsvorsitzender)

Herrn Prof. Dr. Jochen Musch und

Herrn Prof. Dr. Eckart Zimmermann

für ihre Aufgeschlossenheit, bei meiner Disputation als Prüfer mitzuwirken.

Zudem bedanke ich mich bei

Herrn Dr. Frank Meyer

für seine hilfreichen Ratschläge und hohe Kollegialität.

Besonders bedanke ich mich bei

meinen Eltern, Christa und Alois Barton,

die mir das Studium ermöglicht und mich in meinem Bestreben unterstützt haben.

Auch bedanke ich mich sehr bei meiner besten Freundin

Teresa

für ihre emotionale Unterstützung und dass sie immer an mich geglaubt hat.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
ZUSAMMENFASSUNG	1
ABSTRACT	2
1. EINLEITUNG	3
2. THEORETISCHER HINTERGRUND	5
2.1 Der Schlaf-Gedächtnis-Effekt (SGE).....	5
2.1.1 Zusammenhang spezifischer Gedächtnissysteme und Schlafstadien	5
2.1.1.1 Deklaratives und non-deklaratives Gedächtnis	5
2.1.1.2 Charakteristika der Schlafstadien	6
2.1.1.3 Aktive Gedächtniskonsolidierung in Schlafstadien.....	7
2.1.2 Einfluss von Schlaf auf emotionales Gedächtnis	9
2.1.2.1 „Emotional Enhancement“ und die Amygdala.....	9
2.1.2.2 Schlafstadien und emotionales Gedächtnis	10
2.1.2.3 Schlaf und das Gesichtergedächtnis	10
2.1.3 Therapeutisches Anwendungspotential des Schlafes	11
2.2 Panikstörung mit Agoraphobie (PSA) und deren Behandlung.....	13
2.2.1 Symptomatik	13
2.2.2 Expositionstherapie	14
2.3 Experimentelle Befunde zu Panikprobanden	16
2.3.1 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs)	16
2.3.1.1 EKP-Komponenten und das Oddball-Paradigma	16
2.3.1.2 EKP-Befunde.....	17
2.3.2 Emotionaler Stroop-Test (EST).....	18
2.3.2.1 EST zur Messung von Aufmerksamkeit.....	18
2.3.2.2 EST-Befunde	19
2.3.3 Impliziter Assoziationstest (IAT)	19
2.3.3.1 IAT zur Messung automatischer Assoziationen	19
2.3.3.2 IAT-Befunde	21
2.4 Problemstellung	21
3. EXPERIMENTE	23

3.1 Experiment 1a: EKPs zur Messung des SGE bei Expositionstherapie für Agoraphobiker	23
3.1.1 Fragestellung und Hypothesen	23
3.1.2 Methoden	23
3.1.3 Ergebnisse	25
3.1.4 Diskussion	28
3.2 Experiment 1b: Implizites Extinktionslernen und der SGE bei Expositionstherapie für Agoraphobiker	31
3.2.1 Fragestellung und Hypothesen	31
3.2.2 Methoden	32
3.2.3 Ergebnisse	33
3.2.4 Diskussion	37
3.3 Experiment 2: Selektive Steigerung der Verarbeitung negativer Gesichter im Tiefschlaf	40
3.3.1 Fragestellung und Hypothesen	40
3.3.2 Methoden	40
3.3.3 Ergebnisse	41
3.3.4 Diskussion	44
4. ALLGEMEINE DISKUSSION.....	47
5. AUSBLICK.....	55
6. ZUSAMMENFASSENDE THESEN	60
7. LITERATURVERZEICHNIS	63
8. EINZELARBEITEN.....	77
 Beschreibung meines Anteiles an den Publikationen.....	 168
 Versicherung an Eides statt.....	 169

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Unterteilung des Langzeitgedächtnisses.....	5
Abbildung 2:	Gehirnaktivität im Elektroencephalogramm (EEG) während der Schlafstadien.....	6
Abbildung 3:	Typischer nächtlicher Verlauf der Schlafstadien.....	8
Abbildung 4:	Angstverlaufskurven bei Konfrontation mit Angstreizen.....	15
Abbildung 5:	Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) nach evoziertem Potential.....	17
Abbildung 6:	Impliziter Assoziationstest (IAT) zur Messung von Angst.....	20
Abbildung 7:	Grand Average EKP für PSA-Patienten und Kontrollprobanden gemittelt über P3, Pz und P4.....	27
Abbildung 8:	Gemittelte Latenzen im Emotionalen Stroop-Test für Responder und Non-Responder.....	34
Abbildung 9:	Interaktion des Faktors Therapieresonanz mit dem Messzeitpunkt im Impliziten Assoziationstest (IAT).....	36
Abbildung 10:	Lineare positive Korrelation zwischen Slow-Wave Schlaf (SWS) und Gedächtnisgenauigkeit (Pr) für negative Gesichter für Probanden der Schlafgruppe	44
Abbildung 11:	Einflussfaktoren auf den Schlaf-Gedächtnis-Effekt.....	48

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	ANOVA Ergebnisse für selbstberichtete Angst von PSA-Patienten und gesunden Kontrollprobanden.....	25
Tabelle 2:	Korrelationen zwischen Bewertungen agoraphobischer Bilder und selbstberichteter Angst über alle Probanden.....	26
Tabelle 3:	Schlafparameter der Schlafgruppe	42
Tabelle 4:	Korrelationen von Gedächtnisgenauigkeit für Gesichter und Wortabruf mit Schlafparametern.....	43

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A2-A1:	Abrufdifferenz nach Retention (d.h. Abruf 2 nach Retention minus Abruf 1 nach der Lernphase)
AASM:	American Academy of Sleep Medicine
ACQ:	Agoraphobic Cognitions Questionnaire (AKV-Skala)
Ag/AgCl:	Silber-Silberchlorid
AKV:	Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung
ANOVA:	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AV:	abhängige Variable
bpm:	beats per minute
BSQ:	Body Sensations Questionnaire (AKV-Skala)
D ₁ :	Maß der Stärke von Assoziationen im Impliziten Assoziationstest
DSM-5:	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, 5. Auflage
EDA:	elektrodermale Aktivität
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKP:	ereigniskorreliertes Potential
EST:	Emotionaler Stroop-Test
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
HR:	Herzrate
Hz:	Hertz
IAPS:	International Affective Picture System

IAT:	Impliziter Assoziationstest
ICD-10:	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Auflage
ISI:	Interstimulusintervall
KDEF:	Karolinska Directed Emotional Faces
KK:	Körperliche Krisen (AKV-Subskala)
KV:	Kontrollverlust (AKV-Subskala)
KVT:	Kognitive Verhaltenstherapie
LPP:	Late Positive Potential (EKP-Komponente)
MI:	Mobility Inventory (AKV-Skalen, bestehend aus MIA und MIB)
MIA:	Mobility Inventory, Vermeidungsverhalten in Begleitung (AKV-Skala)
MIB:	Mobility Inventory, Vermeidungsverhalten allein (AKV-Skala)
ms:	Millisekunden
N1, N2, N3:	Non-Rapid Eye Movement Schlafstadium 1, 2, 3
N100, N200, N400:	EKP-Komponenten mit Welle in negativer Polarität und gekennzeichnet mit der ungefähren Latenz nach Stimuluspräsentation
N1-SOL:	Stadium 1 Schlafbeginnlatenz
NREM:	Non-Rapid Eye Movement
Pr:	Maß für Gedächtnisgenauigkeit
P100, P200, P300:	EKP-Komponenten mit Welle in positiver Polarität und gekennzeichnet mit der ungefähren Latenz nach Stimuluspräsentation
PSA:	Panikstörung mit Agoraphobie
PSQI:	Pittsburgh Schlafqualitätsindex

PTBS:	Posttraumatische Belastungsstörung
REM:	Rapid Eye Movement
RT:	Reaktionszeit
SAM:	Self-Assessment Manikin
SD:	Standardabweichung
SE:	Standardfehler
SF-A:	Schlaffragebogen A
SGE:	Schlaf-Gedächtnis-Effekt
SWS:	Slow-Wave Sleep
VEV:	Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens
μ S:	Mikrosiemens
μ V:	Mikrovolt

ZUSAMMENFASSUNG

Der förderliche Effekt von Schlaf auf Gedächtniskonsolidierung (Schlaf-Gedächtnis-Effekt, SGE) besitzt therapeutisches Anwendungspotential. Expositionstherapie bei Arachnophobie konnte durch Schlaf gesteigert werden. Es sollte untersucht werden, ob dieser SGE für Extinktionslernen für Exposition in-vivo bei Panikstörung mit Agoraphobie (PSA) replizierbar ist. Experiment 1 (emotional non-deklaratives Lernen) umfasste eine Therapiefeldstudie mit PSA-Patienten (Schlaf vs. Wachheit nach Expositionstherapie) und gesunden Kontrollprobanden, wobei höheres Extinktionslernen infolge des SGE erwartet wurde. Erhoben wurde u.a. explizit gemessene PSA-Symptomatik, ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs), der Emotionale Stroop-Test (EST) und der Implizite Assoziationstest (IAT). Vorhergesagt wurde nach der Therapie reduzierte explizite PSA-Symptomatik sowie auf störungsspezifische Reize eine Reduktion der P300-Amplitude, des Aufmerksamkeitsbias im EST und automatischer Assoziationen im IAT mit stärkeren Therapieeffekten durch den SGE. Eine weitere Studie (Experiment 2) bei Gesunden basierte auf Evidenz für eine Beteiligung des Non-Rapid Eye Movement (NREM)-Schlafes an emotional deklarativem Lernen. Untersucht wurde der SGE für emotionales Gesichtergedächtnis (emotionale Wörter als Kontrollaufgabe) und isolierte Effekte des NREM-Schlafes. Vorhergesagt wurde durch den SGE gesteigertes Gedächtnis für negative Stimuli und eine positive Korrelation mit NREM-Schlaf.

Die Ergebnisse in Experiment 1 zeigten wie erwartet generelle Therapieeffekte für explizite PSA-Symptomatik (u.a. Vermeidungsverhalten, Arousal-Bewertungen). Nur Responder, die während der Exposition höhere Angst als Non-Responder empfanden, zeigten eine Verminderung des phobischen Aufmerksamkeitsbias im EST und phobischer Assoziationen im IAT, jedoch nicht in expliziter PSA-Symptomatik. Therapieresonanz war daher ein Mediator für Extinktionslernen auf den impliziten Bias. Die Befunde demonstrieren voneinander abweichende Prozesse des Therapieerfolges (generelle Veränderung vs. PSA-Symptomatik, explizites vs. implizites Extinktionslernen). In EKPs bestanden keine Abweichungen bei PSA-Patienten zu Gesunden, daher konnte kein diagnostischer Nutzen der P300 nachgewiesen werden. In Experiment 2 bestand eine signifikant positive und lineare Korrelation der Gedächtnisgenauigkeit für negative Gesichtsausdrücke mit ausschließlich Slow-Wave Sleep (SWS) und für den Abruf negativer Wörter zusätzlich zu SWS mit der Gesamtschlafzeit (NREM-Schlaf). Es lässt sich eine selektive Steigerung der Verarbeitung negativer Gesichter im SWS schlussfolgern, was als Beleg für eine aktive Schlaffunktion zu deuten ist. In beiden Experimenten konnte kein SGE nachgewiesen werden, daher wird dessen Verallgemeinerbarkeit infrage gestellt.

ABSTRACT

The beneficial effect of sleep on memory consolidation (sleep-memory-effect, SME) offers therapeutic application potential. Exposure therapy for arachnophobia was previously demonstrated to be enhanced by sleep. It should be investigated if the SME for extinction learning is also replicable with exposure in-vivo for panic disorder with agoraphobia (PDA). Experiment 1 (emotional non-declarative learning) comprises a therapy field study with PDA patients (sleep vs. wake after exposure therapy) and healthy control subjects, in which higher extinction learning due to the SME was expected. Explicitly measured PDA symptomatology, event-related potentials (ERPs), the Emotional Stroop Test (EST) and the Implicit Association Test (IAT) were the measures utilized in the study, among others. The predictions for post-treatment were reduced explicit PDA symptomatology and reductions in response to disorder-specific stimuli in the P300 amplitude, in the attentional bias in the EST and in automatic associations in the IAT with stronger therapy effects due to the SME. Another study (experiment 2) with healthy subjects was based on evidence for a contribution of non-rapid eye movement (NREM)-sleep to emotional declarative memory. The SME for emotional face memory (emotional words as a control task) and the isolated effects of NREM-sleep were investigated. Predicted was superior memory for negative stimuli enhanced by the SME and a positive correlation with NREM-sleep.

As expected, the results in experiment 1 showed general therapy effects for explicit PDA symptomatology (e.g., behavioral avoidance, arousal ratings). Only responders, who experienced higher anxiety during exposure than non-responders, showed a decrease in the phobic attentional bias in the EST and in phobic associations in the IAT, though not in explicit PDA symptomatology. Therefore, therapy response was a mediator for extinction learning on implicit bias. The results demonstrate diverging processes of therapy outcome (general change vs. PDA symptomatology, explicit vs. implicit extinction learning). No ERP deviations in PDA patients compared to healthy controls were measured, therefore a diagnostic usefulness of the P300 could not be substantiated. In experiment 2, a significant positive and linear correlation of memory accuracy for negative facial expressions with exclusively slow-wave sleep (SWS) was found, as well as for recall of negative words with total sleep time (NREM-sleep) in addition to SWS. A selective enhancement of the processing of negative faces with SWS can be concluded, which can be interpreted as evidence of an active function of sleep. In both experiments, no SME could be substantiated, therefore its generalizability remains unresolved.

1. EINLEITUNG

Seit langem ist belegt, dass die Gedächtnisbildung von Erinnerungen und Lerninhalten durch unmittelbar auf den Lernprozess anschließenden Schlaf gefördert wird (Diekelmann, Wilhelm & Born, 2009; Gais, Lucas & Born, 2006), im Folgenden *Schlaf-Gedächtnis-Effekt (SGE)* genannt. Diesen förderlichen Effekt haben erstmals Ebbinghaus im Jahre 1885 (Ebbinghaus, 1885/1971) sowie darauf aufbauend Jenkins und Dallenbach (1924) für vor dem Schlaf gelernte sinnlose Silben nachgewiesen. Letztere Forscher interpretierten die geringere Vergessensrate nach Schlaf im Vergleich zu Wachheit als Beleg für eine passive Funktion des Schlafes, wonach alte Lerninhalte vor Interferenz neuer Informationen im Schlaf geschützt sind (Ellenbogen, Payne & Stickgold, 2006). Zuerst wurde laut der *Zerfallstheorie* angenommen, dass Gedächtnisinhalte im Verlauf der Zeit zerfallen, wenn diese nicht durch Wiederholung (Rehearsal) erneuert werden und Schlaf diesen Prozess verlangsamt, da physiologische Prozesse zur Einsparung von Energie im Schlaf generell langsamer voranschreiten. Diese Annahme wurde später durch die *Interferenztheorie* ersetzt, wonach Schlaf labile, noch nicht ausreichend gefestigte Gedächtnisinhalte vor Interferenz neu aufgenommener Informationen schützt und diese geringer als im Wachzustand ist. Interferenz geschieht entweder retroaktiv durch Aufnahme neuer Lerninhalte oder proaktiv durch den Abruf alter, mit der Aufnahme neuer Informationen interferierender Lerninhalte (McGaugh, 2000; Wixted, 2004).

Erstmals Müller und Pilzecker im Jahre 1900 (zitiert nach Lechner, Squire & Byrne, 1999) beschrieben die Gedächtnisfunktion des Schlafes als aktiven Prozess. Sie beobachteten, dass gelernte Silbenpaare unmittelbar nach dem Lernen noch nicht im Gedächtnis gefestigt waren, jedoch nach einer gewissen Zeit. Die *Konsolidierungstheorie* besagt, dass die im Wachzustand enkodierten Gedächtnisinhalte im Schlaf konsolidiert werden. Labile Gedächtnisinhalte im Kurzzeitgedächtnis werden durch Reaktivierung in das Langzeitgedächtnis übertragen und in neuronale Netzwerke integriert. Auf der Konsolidierungstheorie basiert auch die Annahme von Donald Hebb im Jahre 1949 (zitiert nach Diekelmann & Born, 2010; Lechner et al., 1999), dass die wiederholte Aktivierung von Neuronenverbänden zur Bildung assoziativer Verknüpfungen führt und dadurch dauerhaft im Langzeitgedächtnis gespeichert werden. Insgesamt besteht starke Evidenz für eine aktive Funktion des Schlafes, wobei dieser zu einer qualitativen Steigerung der Stabilisierung von Gedächtnisinhalten und dessen Abruf führt, so dass eine passive Funktion weitgehend widerlegt ist (Ellenbogen et al., 2006; Walker & Stickgold, 2004). Dementsprechend stützt sich die vorliegende Arbeit auf die Annahme aktiver Gedächtniskonsolidierung während des Schlafs.

Zum SGE bestehen vielversprechende Befunde zur Extinktion von konditionierter Angst und bei spezifischer Phobie (Kleim et al., 2014; Pace-Schott et al., 2009; Pace-Schott, Verga, Bennett & Spencer, 2012), wie noch näher erläutert. Noch unerforscht ist die Übertragbarkeit des SGE zu therapeutischen Zwecken für komplexere Angststörungen wie der Agoraphobie. Obwohl die Agoraphobie (griech., agora = Marktplatz) bereits 1872 von Carl Westphal benannt wurde (Westphal, 1872), handelt es sich auch heute noch um eine persistente Störung mit chronischem Verlauf, wobei es trotz Expositionstherapie, die als erste Wahl gilt, zu Rückfällen kommen kann (Craske, Treanor, Conway & Zbozinek, 2014). Es besteht daher die Notwendigkeit zu weiterer Forschung zur Steigerung der Therapieeffektivität. Die vorliegende Arbeit bezweckte drei Ziele zu verfolgen:

- 1.) Das therapeutische Anwendungspotential des SGE für Expositionslernen agoraphobischer Angst zu untersuchen.
- 2.) Mittels multi-dimensionaler Messungen Aussagen zu kognitiven und physiologischen Merkmalen der Agoraphobie zu erzielen, somit zu einem tieferen Verständnis aufrechterhaltender Faktoren beizutragen.
- 3.) Den SGE für emotionales Gedächtnis und den Zusammenhang mit spezifischen Schlafstadien näher zu erforschen.

Im folgenden theoretischen Hintergrund wird ein Überblick über den bisherigen Forschungsstand zum SGE, Merkmale der Agoraphobie und Expositionstherapie, die verwendete Methodik und Forschungsbefunden zu Panikprobanden gegeben.

2. THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Der Schlaf-Gedächtnis-Effekt (SGE)

2.1.1 Zusammenhang spezifischer Gedächtnissysteme und Schlafstadien

2.1.1.1 Deklaratives und non-deklaratives Gedächtnis

Die Gedächtnisfunktion besteht aus *Enkodierung* (d.h. Akquisition des Lernmaterials und Bildung einer labilen Gedächtnisspur), *Konsolidierung* (Festigung der neuen Gedächtnisspur und Integration in bestehende Netzwerke) und *Abruf* der Lerninhalte, letzteres durch Erinnerung (recall) oder bei Präsentation durch Wiedererkennung (recognition) (Diekelmann, et al., 2009). Informationen können im sensorischen Gedächtnis für Millisekunden bis Sekunden gespeichert werden, danach werden diese ins Kurzzeitgedächtnis mit beschränkter Speicherkapazität aufgenommen und erst durch tiefgründige Elaboration ins Langzeitgedächtnis übertragen (Birbaumer & Schmidt, 2010). Das Langzeitgedächtnis lässt sich in deklarativ / explizit (d.h. Erinnerungen bewusst zugänglich) und non-deklarativ / implizit (d.h. Erinnerungen unbewusst erworben) unterteilen, siehe Abbildung 1. Das vom Hippocampus abhängige deklarative Gedächtnis unterteilt sich wiederum in semantisch (Fakten) und episodisch (Ereignisse). Das vom Hippocampus unabhängige non-deklarative Gedächtnis ist vergleichsweise heterogen und umfasst Prozesse wie klassische Konditionierung und non-assoziatives Lernen (Diekelmann & Born, 2010; Squire & Zola, 1996). Auch wird das non-deklarative Gedächtnis als Verhaltensgedächtnis bezeichnet, da automatische Verhaltensweisen unbewusst erlernt und abgerufen werden (Birbaumer & Schmidt, 2010). Auch der Lernprozess kann als explizit oder implizit differenziert werden, abhängig ob dieser bewusst oder unbewusst ist (Diekelmann & Born, 2010).

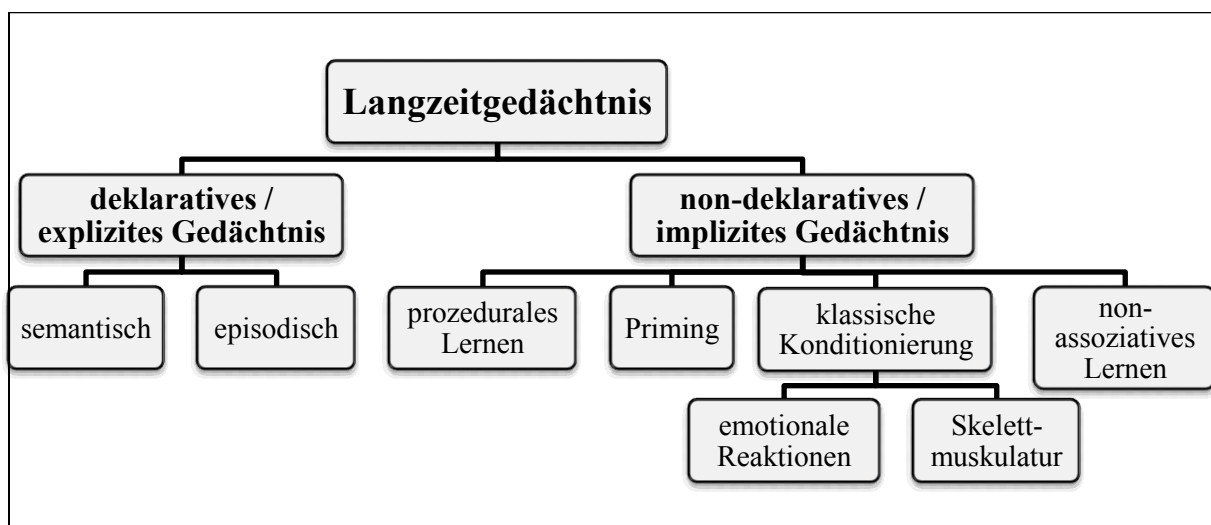


Abbildung 1: Unterteilung des Langzeitgedächtnisses (nach: Squire & Zola, 1996).

2.1.1.2 Charakteristika der Schlafstadien

Beim Schlaf wird zwischen Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf und Non-REM (NREM)-Schlaf differenziert. Der NREM-Schlaf wiederum wurde laut Rechtschaffen und Kales (1968) ursprünglich in vier Schlafstadien unterteilt. Laut aktuellen Richtlinien der American Academy of Sleep Medicine (AASM; Iber, Ancoli-Israel, Chesson & Quan, 2007) werden das dritte und vierte Schlafstadium jedoch zusammengefasst. Demnach unterteilt sich der NREM-Schlaf in die Stadien N1, N2 und N3. Der Wachzustand und jedes Schlafstadium weisen charakteristische Gehirnaktivität im Elektroenzephalogramm (EEG) auf, siehe Abbildung 2.

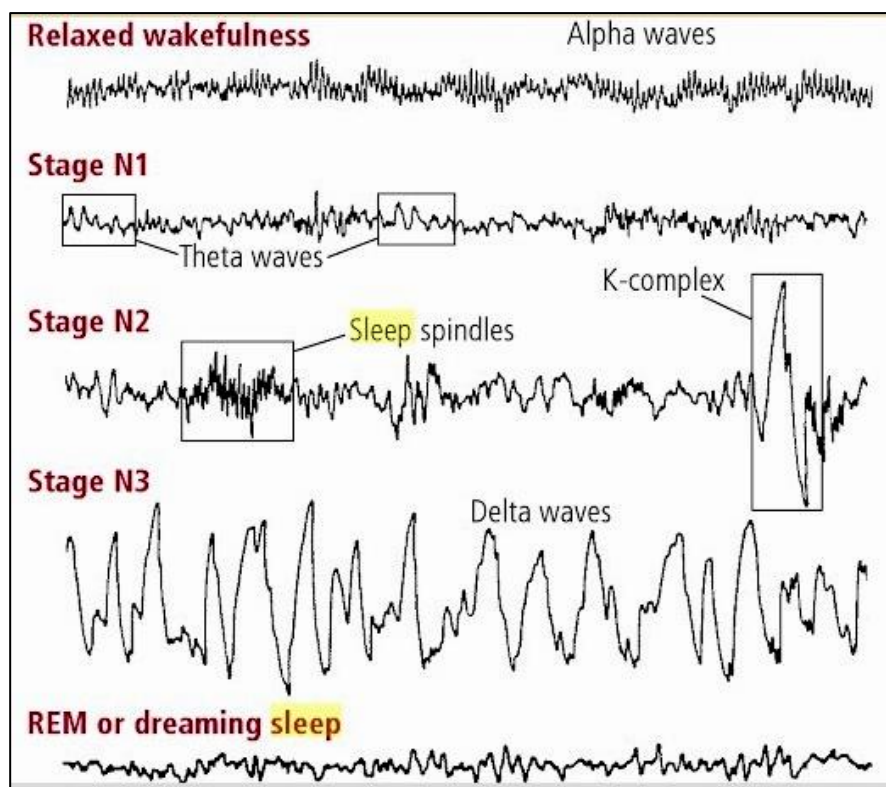


Abbildung 2: Gehirnaktivität im Elektroenzephalogramm (EEG) während der Schlafstadien (Epstein, 2010). N1: Schlafstadium 1, N2: Schlafstadium 2, N3: Schlafstadium 3 (Slow-Wave Sleep bzw. Tiefschlaf), REM sleep: Rapid Eye Movement Schlaf

Das *Wachstadium* besteht zu mindestens 50 % aus Alpha-Aktivität (8-13 Hz) oder schnelleren Wellen. Weiterhin sind während dem Wachzustand im Elektrookulogramm (EOG) rollende Augenbewegungen beim Betrachten der Umgebung und im Elektromyogramm (EMG) normaler bis hoher Muskeltonus messbar. Im *Stadium N1*, der Schlafbeginn bzw. Übergang vom Wachzustand zum Schlaf, besteht ein niederamplitudiges, gemischt-frequentes EEG mit mindestens 50 % Theta-Aktivität (4-7 Hz), etwas geringerer Muskeltonus als im Wachzustand und potentiell langsamen Augenbewegungen. In *Stadium N2* besteht

Theta-Aktivität mit K-Komplexen (d.h. steile negative Welle direkt gefolgt durch positive Komponente; 4-7 Hz) und/oder mit Schlafspindeln (d.h. kurze Ausbrüche synchroner oszillatorischer Aktivität; 13-16 Hz). Der Muskeltonus ist oftmals niedriger als im vorigen Stadium. *Stadium N3*, welches auch als Tiefschlaf oder aufgrund der großamplitudigen, niederfrequenten Oszillationen als Slow-Wave Sleep (SWS) bezeichnet wird, ist durch mindestens 20 % langsamer Delta-Aktivität (0.5-3 Hz) gekennzeichnet und die Amplitude beträgt mindestens 75 μ V. Der Muskeltonus ist oftmals noch weiter vermindert als im vorigen Stadium. Das *Stadium REM* mit den namensgebenden schnellen Augenbewegungen ähnelt dem Wachzustand, wobei ein niederamplitudiges, gemischtfrequentes EEG vorliegt. Die Alpha-Aktivität ist oftmals 1-2 Hz niedriger als im Wachzustand und Theta-Aktivität (4-7 Hz) tritt auf, auch ist der Muskeltonus signifikant niedriger als im NREM-Schlaf (Epstein, 2010; Iber et al., 2007; Rodenbeck, 2013).

2.1.1.3 Aktive Gedächtniskonsolidierung in Schlafstadien

In der frühen Nachthälfte überwiegt der SWS, während in der späten Nachthälfte der REM-Schlaf überwiegt. Einen exemplarischen Verlauf der sich zyklisch abwechselnden Schlafstadien einer Nacht zeigt Abbildung 3, wobei ein Zyklus mit dem Durchlaufen aller Schlafstadien etwa 90-100 Minuten dauert und pro Nacht 5-6 Zyklen stattfinden (Ackermann & Rasch, 2014; Fehm, Dodt, Kern, Pietrowsky & Born, 1995). Verschiedene Theorien zur aktiven Konsolidierung wurden aufgestellt. Das *Zwei-Stufen-Modell der Informationsverarbeitung* von Buzsáki (1989; 1998) besagt, dass Gedächtnisinhalte im Hippocampus als Zwischenspeicher temporär gelagert werden und der Neocortex zur langfristigen Speicherung dient. Im REM-Schlaf werden enkodierte Informationen vom Neocortex zum Hippocampus übertragen, wo im SWS eine Reaktivierung der im Hippocampus beteiligten Neuronen stattfindet. Anschließend werden die Informationen zurück zum Neocortex übermittelt, wo die Informationen in bestehende Netzwerke integriert werden. Eine Revision dieses Modells ist die *Dual Process Hypothese*. Demnach fördert SWS primär das deklarative Gedächtnis, während REM-Schlaf primär auf das non-deklarative Gedächtnis förderlich wirkt (Plihal & Born, 1997). Evidenz für diese selektive Konsolidierung besteht laut der Autoren durch den Befund, dass Probanden nach der SWS-haltigen frühen Nachthälfte besseres Gedächtnis für deklarative Wortassoziationen und nach der REM-Schlaf haltigen zweiten Nachthälfte besseres non-deklaratives motorisches Lernen zeigten. Es gibt jedoch auch Evidenz für eine komplementäre Funktion von SWS und REM-Schlaf, wonach das Gedächtnis erst durch die zyklische Abfolge aller Schlafstadien optimal gefördert wird, dies ist die Annahme der *Sequentiellen*

Hypothese. Konsolidierung wird hier als homöostatischer Prozess aufgefasst mit SWS und REM-Schlaf als entgegengesetzte Prozesse. So wird angenommen, dass die Konsolidierung während dem an Delta-Aktivität-reichen SWS begonnen wird, wobei eine Selektion der Informationen erfolgt und nur solche von Relevanz behalten werden. Im anschließenden an Theta-Aktivität reichen REM-Schlaf erfolgt die Speicherung der Informationen (Ambrosini & Giuditta, 2001; Diekelmann, et al., 2009).

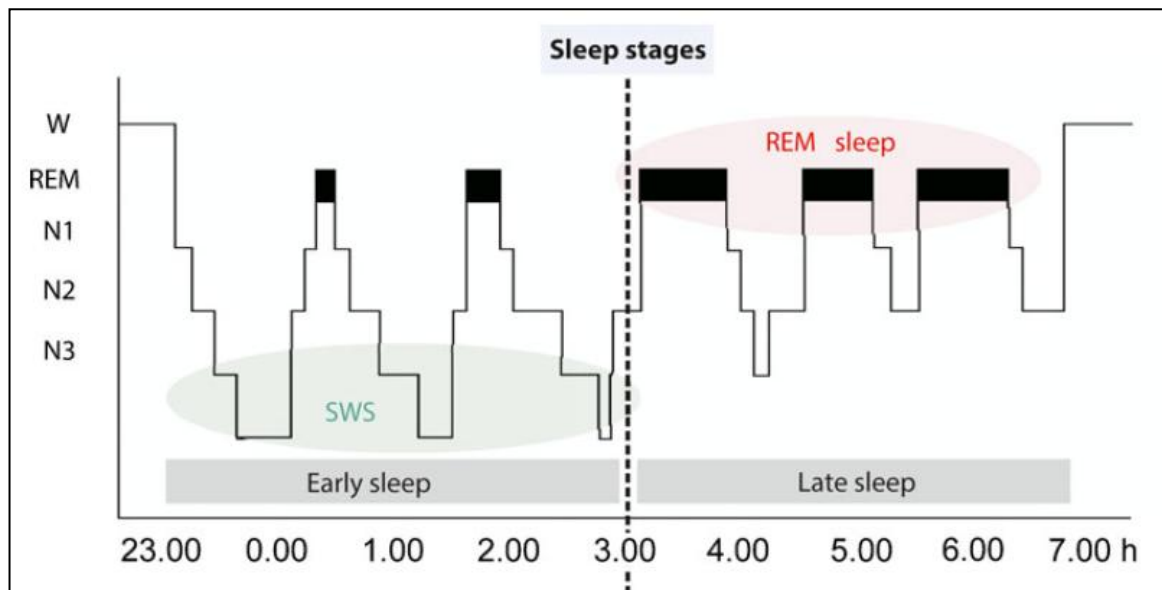


Abbildung 3: Typischer nächtlicher Verlauf der Schlafstadien. In der frühen Nachthälfte überwiegt Slow-Wave Sleep (SWS), während in der späten Nachthälfte der Rapid Eye Movement (REM) Schlaf dominiert (Ackermann & Rasch, 2014). W: Wachzustand, N1: Schlafstadium 1, N2: Schlafstadium 2, N3: Schlafstadium 3 (Slow-Wave Sleep, SWS), REM sleep: Rapid Eye Movement Schlaf.

Der SGE wurde für deklarative (z.B. Wortlisten) und non-deklarative Aufgaben (z.B. perzeptuelles Lernen) nachgewiesen (Diekelmann et al., 2009). Wie die folgenden Studien bei gesunden Probanden zeigten, kann auch durch kurzen Mittagsschlaf die Konsolidierung gefördert werden, teils jedoch nicht für alle Gedächtnissysteme. In einer visuellen Unterscheidungsaufgabe zeigte sich, dass 60-90 Minuten Schlaf, bestehend aus SWS und REM-Schlaf, in der Steigerung des Lerneffekts vergleichbar mit einer 8-stündigen Nacht war (Mednick, Nakayama & Stickgold, 2003). Motorisch-prozedurales Lernen in einer Spiegelzeichnen-aufgabe kann durch 45 Minuten Schlaf, worin auch REM-Schlaf enthalten war, gefördert werden, nicht jedoch eine deklarative Wortpaarassoziationsaufgabe (Backhaus & Junghanns, 2006). Ein Schlaf von 60 Minuten bestehend aus ausschließlich NREM-Schlaf fördert wie erwartet deklaratives Gedächtnis für Wortpaarassoziationen, nicht jedoch motorisch-prozedurales Gedächtnis (Tucker et al., 2006). Sogar nach ultrakurzem Mittagsschlaf von nur

6 Minuten konnte ein förderlicher Effekt auf deklaratives Gedächtnis für gelernte Wörter nachgewiesen werden, da im Kurzschlaf begonnene Konsolidierungsprozesse vermutlich auch nach Schlafabbruch fortgesetzt werden. Bei längerem Kurzschlaf von 60 Minuten war die Gedächtnisleistung jedoch signifikant höher und ein linearer Trend zeigte bessere Konsolidierung mit zunehmender Dauer des Mittagschlafs (Lahl, Wispel, Willigens & Pietrowsky, 2008).

2.1.2 Einfluss von Schlaf auf emotionales Gedächtnis

2.1.2.1 „*Emotional Enhancement*“ und die Amygdala

Emotional erregende Stimuli werden generell besser konsolidiert als neutrale Stimuli (van der Helm & Walker, 2011; Wagner, Gais & Born, 2001), ein als emotionale Steigerung („*Emotional Enhancement*“) bezeichnetes Phänomen (Wagner, Kashyap, Diekelmann & Born, 2007). Dieser Effekt ist besonders stark für deklarativ gelerntes Material, wie emotional erregende Bilder und negative Wörter (Hu, Stylos-Allan & Walker, 2006; Kensinger & Corkin, 2003). Auch negative Ereignisse werden mit größerer Genauigkeit und Klarheit erinnert (Diekelmann et al., 2009).

Eine fundamentale Funktion für emotionales Gedächtnis und emotionale Evaluation besitzt die Amygdala. Bei der Verarbeitung von emotionalen Stimuli interagiert die Amygdala mit dem Hippocampus und moduliert die Enkodierung sowie Konsolidierung hippocampusbasierter Erinnerungen. Dadurch steigert sich das deklarative Gedächtnis für emotionale Stimuli, wodurch diese besser als neutrale Stimuli erinnert werden (Cahill, Babinsky, Markowitsch & McGaugh, 1995; Phelps, 2004, 2006; Phelps & Anderson, 1997). Wie durch bildgebende Verfahren gezeigt wurde, korreliert das Ausmaß der Aktivierung der Amygdala durch emotionales Arousal während der Enkodierung emotional erregenden Materials stark mit späterer Langzeiterinnerung. Dies trifft sowohl auf negatives als auch positives Material zu und die Modulation durch die Amygdala scheint weniger von der Valenz als vielmehr von der emotionalen Relevanz abhängig. Insbesondere der basolaterale Teil der Amygdala ist hierbei von Bedeutung, worin Stresshormone produziert werden, welche die Konsolidierung neuromodulatorisch über Verbindungen zu anderen Hirngebieten wie dem Hippocampus beeinflussen (Hamann, 2001; Hamann, Ely, Grafton & Kilts, 1999; McGaugh, 2004). Die Gedächtnisfunktion der Amygdala wurde auch durch Läsionsstudien bestätigt, wobei das emotional deklarative Langzeitgedächtnis durch eine bilaterale Schädigung der Amygdala beeinträchtigt ist (Adolphs, Cahill, Schul & Babinsky, 1997).

2.1.2.2 Schlafstadien und emotionales Gedächtnis

Von der überwiegenden Mehrheit der Forschung wurde eine bedeutende Funktion des REM-Schlafes für die Konsolidierung emotionaler Inhalte nachgewiesen (van der Helm & Walker, 2011; Wagner et al., 2001). Während der Einfluss von REM-Schlaf auf emotionales Gedächtnis durch das Split-Night Paradigma generell bestätigt wird (d.h. Gedächtnis nach SWS-reicher früher Nachthälfte verglichen mit REM-Schlaf-reicher später Nachthälfte), fanden einige Studien anderer Paradigmen jedoch keinen Effekt, z.B. wirkte sich REM-Schlaf-Deprivation nicht nachteilig auf das emotionale Gedächtnis aus (Cellini, Torre, Stegagno & Sarlo, 2016). Weiterhin besteht Evidenz, dass NREM-Schlaf emotional-deklarative Inhalte fördert. So führten gezielte Manipulationen des NREM-Schlafes zu einer Steigerung des emotionalen Gedächtnisses, z.B. verbesserter Abruf negativer Stimuli durch pharmakologische Steigerung des SWS und der Schlafspindeln (Ackermann & Rasch, 2014).

Auch durch Kurzschlaf kann ein förderlicher Effekt auf das emotionale Gedächtnis bewirkt werden, wie in Studien bei gesunden Probanden nachgewiesen wurde. So zeigte sich nach 90 Minuten Mittagschlaf eine verbesserte Konsolidierung für negative, nicht jedoch neutrale Bilder, während in der Wachbedingung für beide Valenzkategorien keine Steigerung bestand. Die Verbesserung des emotionalen Gedächtnisses in der Schlafbedingung war mit dem Anteil an REM-Schlaf signifikant positiv korreliert (Nishida, Pearsall, Buckner & Walker, 2009). Ein 3-stündiger Schlaf, entweder in SWS-reicher früher Nacht oder REM-Schlaf-reicher später Nacht direkt nach dem Lernen eines emotionalen Textes bewirkte eine langfristige Verbesserung des Gedächtnis verglichen mit einer Wachbedingung und einem neutralen Text, die sogar noch vier Jahre später messbar war. Unterschiedliche Effekte der beiden Nachthälften wurden jedoch nicht gemessen (Wagner, Hallschmid, Rasch & Born, 2006). Cellini et al. (2016) fanden Evidenz für eine Rolle des NREM-Schlafs für emotionale Konsolidierung. So demonstrierten die Autoren nach 90-120 Minuten Mittagsschlaf vor oder nach dem Lernen besseres Gedächtnis für sowohl emotionale als auch neutrale Bilder, unabhängig von dem Vorhandensein von REM-Schlaf und unerwartet auch unabhängig von Valenz. Daraus lässt sich die Annahme ableiten, dass REM-Schlaf für die Konsolidierung emotionaler deklarativer Inhalte im Mittagsschlaf nicht notwendig ist.

2.1.2.3 Schlaf und das Gesichtergedächtnis

Gesichter gehören zu den wichtigsten visuellen Stimuli im Alltag. Deren Erkennung und Speicherung im Gedächtnis ist Voraussetzung für passendes Sozialverhalten (Wagner, Hallschmid, Verleger & Born, 2002; Wagner et al., 2007). Emotionale Gesichtsausdrücke

werden generell besser als neutrale erinnert und negative Gesichter besser als positive (Johansson, Mecklinger & Treese, 2004), besonders wütende und furchtvolle Gesichter (Wang, 2013). Einige Studien fanden jedoch auch einen Gedächtnisvorteil für positive (lächelnde) Gesichter (D'Argenbeau, van der Linden, Comblain & Etienne, 2003; Shimamura, Ross & Bennett, 2006).

Der SGE für Gesichter ist bisher nur wenig untersucht. Wagner et al. (2002) untersuchte implizites Gesichtergedächtnis mit einer impliziten Repetition Priming Aufgabe. Sie fanden bei gesunden Probanden signifikant gesteigerte Priming Effekte mit längeren Reaktionszeiten (RT) für bekannte Gesichter nach REM-Schlaf-haltiger später Nachthälfte, nicht jedoch nach SWS-haltiger früher Nachthälfte. Clemens, Fabó und Halász (2005) verwendeten eine explizite Gesichter-Name Assoziationsaufgabe mit anschließendem Nachtschlaf oder einer Wachbedingung. Während das verbale Gedächtnis vorrangig mit den für Stadium 2 typischen Schlafspindeln korrelierte, war das Gedächtnis für neu erlernte Gesichter unabhängig von Spindelaktivität und stattdessen mit dem NREM-Anteil positiv korreliert, jedoch nicht spezifisch mit SWS. Wagner et al. (2007) variierte die Valenz explizit zu lernender Gesichtsausdrücke in einer Nachtschlafstudie. In einem Follow-Up Test nach zwei Tagen zeigte sich ein akkurateres Gesichtergedächtnis in der Schlaf- als Wachbedingung, jedoch unabhängig von Valenz. Es zeigten sich positive Korrelationen zwischen NREM-Schlaf und Gedächtnisgenauigkeit sowie REM-Schlaf und Reaktionsschnelligkeit für emotionale Gesichter. Der unerwartete Befund fehlenden „Emotional Enhancements“ wurde von den Autoren durch einen zu moderaten Einfluss der Gesichtsausdrücke erklärt. Kashyap (2014) fand genauere Identifizierung emotionaler als neutraler Gesichtsausdrücke nach 8 Stunden Nachtschlaf verglichen zu Wachheit. Eine Korrelation zwischen einem spezifischen NREM-Schlafstadium und Gesichtserkennung konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Die genannten Befunde legen nahe, dass der Einfluss spezifischer Schlafstadien auf das Gesichtergedächtnis von der Art der Enkodierung (deklarativ vs. non-deklarativ) abhängig ist.

2.1.3 Therapeutisches Anwendungspotential des Schlafes

Dem therapeutischen Anwendungspotential des SGE wurde in der Forschung bisher wenig Beachtung geschenkt. Es wird angenommen, dass während des REM-Schlafs der Hippocampus-abhängige Erinnerungsinhalt konsolidiert, während sich der Amygdala-abhängige emotionale Ton reduziert (Walker, 2009), daher bezeichnen Walker und van der Helm (2009) den Schlaf als „nächtliche affektive Therapie“. Es gibt jedoch auch gegensätzliche Befunde, wonach die emotionale Reaktivität einer emotionalen Erinnerung im REM-

Schlaf erhalten bleibt (Baran, Pace-Schott, Ericson & Spencer, 2012; Groch, Wilhelm, Diekelmann & Born, 2013).

Durch Extinktionslernen wird konditionierte Angst reduziert (Craske et al., 2014). Anhand von klassischer Konditionierung bei gesunden Probanden wurde nachgewiesen, dass 12 Stunden Nachtschlaf die Extinktion konditionierter Angst fördert. Probanden der Schlafbedingung zeigten einen signifikant geringeren Hautleitwert für den ungelöschten, ähnlich konditionierten Stimulus, was Extinktionsgeneralisierung demonstriert. Der Hautleitwert in der Wachgruppe hingegen war signifikant höher auf den ungelöschten als gelöschten konditionierten Stimulus (Pace-Schott et al., 2009). Das Ausmaß der Extinktionsgeneralisierung hat einen starken Einfluss auf die Therapieeffektivität, da andernfalls Angst wieder auftreten kann, wenn sich ein konfrontierter Angstreiz von dem in der Therapie gelöschten Angstreiz unterscheidet (Pace-Schott, Germain & Milad, 2015).

Durch REM-Schlaf wird das Wiederauftreten von Angst nach Extinktion signifikant reduziert (Menz, Rihm & Büchel, 2016). Schlaf konsolidiert sowohl Angsterinnerungen als auch Extinktion von konditionierter Angst. Weiterhin werden im REM-Schlaf, wie bei Angst und Extinktion, limbische Strukturen aktiviert, u.a. die Amygdala (Goldstein & Walker, 2014; Pace-Schott et al., 2015). REM-Schlaf gilt als entscheidend für die Reorganisation des Gedächtnisses und bestehender kognitiver Schemata, was therapeutische Implikationen hat. So könnte nicht nur REM-Schlafentzug die Bildung von Angsterinnerungen einschränken und beispielsweise die Entstehung von Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) verhindern (Wagner et al., 2006), sondern Schlaf direkt nach Psychotherapie die therapeutischen Effekte stabilisieren oder sogar verstärken (Landmann et al., 2015). Landmann et al. (2014; 2015) argumentieren, dass die Bildung und Integration kognitiver Schemata primär von SWS profitiert und die Desintegration sowie Reorganisation von Schemata primär im REM-Schlaf geschieht. Dies ist laut den Autoren für erfolgreiches Extinktionslernen von Bedeutung, da dabei eine neue Erinnerung (d.h. Schema) ohne negative Emotion gebildet und stabilisiert wird.

Am Beispiel der Arachnophobie wurde demonstriert, dass Extinktionslernen in einer Exposition durch anschließenden Schlaf gesteigert werden kann. Pace-Schott et al. (2012) simulierten in-vivo Exposition indem sie Arachnophobikern ein 1-minütiges Spinnenvideos mehrmals hintereinander präsentierten. Probanden nach 12 Stunden Nachtschlaf zeigten bei einer erneuten Exposition zu Videos der bekannten und Videos einer neuen Spinne eine signifikante Verminderung subjektiver, negativer Bewertungen sowie physiologischer Messungen (Hautleitwert, Herzrate). Diese Verbesserung von Extinktionslernen und Extinktionsgeneralisierung fiel signifikant höher aus als bei Probanden nach 2 und 12 Stunden Wachbedingun-

gen. Bei den Wachbedingungen war sogar eine Steigerung der subjektiven Angstbewertungen und des Hautleitwertes messbar. Kleim et al. (2013) setzten Arachnophobikern einer 45-minütigen Exposition mittels Virtueller Realität aus, worin den Probanden mit Spinnen besetzte Umgebungen simuliert wurden. Anschließend folgte 90 Minuten Mittagsschlaf oder eine Wachbedingung. Während sich im direkten Post-Test kein SGE zeigte, konnte bei einem Follow-Up Test nach einer Woche eine signifikant größere Verminderung von berichteter Angst und spinnenbezogener Kognitionen bei Exposition zu einer lebenden Spinne gemessen werden, obwohl bei der Annäherung zu einer lebenden Spinne kein Unterschied gemessen wurde.

2.2 Panikstörung mit Agoraphobie (PSA) und deren Behandlung

2.2.1 Symptomatik

Agoraphobie bezeichnet die Angst vor u.a. den namensgebenden Plätzen öffentlicher Zusammenkunft und keine Fluchtmöglichkeit zu haben bzw. keine Hilfe zu erwarten (Ehlers, Margraf & Chambless, 1993). Wenn die Agoraphobie isoliert auftritt, bestehen keine Panikattacken, jedoch liegen Angst vor solchen Attacken und Paniksymptome vor. Besteht eine Panikstörung und ist diese mit generalisiertem Vermeidungsverhalten verbunden, liegt zusätzlich eine Agoraphobie vor (Davison, Neale & Hautzinger, 2007). Die 5. Auflage des *Diagnostischen und statistischen Manual psychischer Störungen (DSM-5; Falkai & Wittchen, 2015)* unterscheidet zwischen der „Agoraphobie (F40.00)“ und der „Panikstörung (F41.0)“, welche häufig komorbid auftreten. Die 10. Auflage der *Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10; Dilling, Mombour & Schmidt, 2015)* differenziert zwischen „Agoraphobie ohne Angabe einer Panikstörung (F40.00)“ und „Agoraphobie mit Panikstörung (F40.01)“. Die Agoraphobie wird als zusammenhängende und häufig überschneidende Gruppe von Ängsten definiert. Hierbei wird Vermeidung der phobischen Situation (Menschenmengen, öffentliche Plätze, Reisen) als ein entscheidendes Merkmal genannt. Von der Agoraphobie und Panikstörung sind Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer betroffen. Der Verlauf beider Störungen ist typischerweise chronisch, persistent bei Agoraphobie und schwankend bei Panikstörung. Auch besteht hohe Komorbidität zu anderen Störungen, insbesondere weiterer Angststörungen und Major Depression (Falkai & Wittchen, 2015).

Erst seit dem Erscheinen des DSM-5 wird die Agoraphobie in Übereinstimmung mit dem ICD-10 als eigenständige Störung diagnostiziert. Zuvor war es üblich die Agoraphobie als Folgekomplikation der Panikstörung zu definieren (Lang, Helbig-Lang, Westphal, Gloster

& Wittchen, 2012), weshalb der Agoraphobie in der bisherigen Forschung überwiegend nur eine sekundäre Bedeutung beigemessen wurde. Mehrheitlich lassen Studien die Agoraphobie entweder unerwähnt oder verwenden gemischte Stichproben, d.h. Panikstörung mit und ohne Agoraphobie. In der unter 2.3 beschriebenen Forschungslage wird daher einheitlich auf Panikprobanden verwiesen und nur Stichproben, die ausschließlich aus Probanden mit diagnostizierter Panikstörung mit Agoraphobie (PSA) bestehen, gesondert erwähnt.

2.2.2 Expositionstherapie

Generell bewährt sich Psychotherapie für Agoraphobie und Panikstörung besser als Psychopharmaka (z.B. Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), da diese mit Nebenwirkungen verbunden sind und nach Absetzung in der Regel ein Rückfall erfolgt (Davison et al., 2007). Die Expositionstherapie, auch Reizkonfrontation genannt, basiert auf der Zwei-Faktoren-Theorie und ist im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) erste Wahl zur Behandlung der Panikstörung mit agoraphobischem Vermeidungsverhalten (Lang et al., 2012; Schmidt-Traub, 2014; Schneider & Margraf, 1998). Eine Meta-Analyse zum Vergleich unterschiedlicher psychologischer Behandlungen zeigte bei PSA die besten Ergebnisse für in-vivo Exposition auf die Hauptsymptomatik, insbesondere für agoraphobisches Vermeidungsverhalten. Der Behandlungserfolg in beiden Fällen war bis zu 2 Jahre nach Therapieende stabil (Ruhmland & Margraf, 2001).

Die Expositionstherapie besteht aus der Konfrontation mit einer angstausslösenden Situation und Unterdrückung der Fluchtreaktion bis eine Habituation an den Angstreiz eintritt und sich die Angst abschwächt (Lang et al., 2012), siehe Abbildung 4. Zuvor wird eine individuelle Angst- und Vermeidungshierarchie erstellt. Unterschieden wird zwischen graduierter Konfrontation (d.h. anhand einer individuell erstellten Angst- und Vermeidungshierarchie wird beginnend auf leichter oder mittlerer Stufe die Aversivität des Reizes sukzessive gesteigert) und massierter Konfrontation, auch als Reizüberflutung oder Flooding bezeichnet (d.h. beginnend mit maximaler Intensität des aversiven Reizes). Obwohl Reizüberflutung die beste Effektivität zeigte, ist diese mit höherer Therapieabbruchrate verbunden als die graduierte Vorgehensweise, daher wird letztere häufiger angewandt. Weiterhin kann eine Konfrontation entweder in-vivo (d.h. in der Realität) oder in-sensu (d.h. in der Vorstellung) durchgeführt werden. Bei in-vivo Konfrontation ist generell eine höhere Wirksamkeit nachgewiesen als bei in-sensu Verfahren, insbesondere in Verbindung mit kognitiver Therapie. Voraussetzungen für erfolgreiche Exposition sind ausreichende Angstaktivierung, Angstreduktion ohne Sicherheits- und Vermeidungsverhalten und Wiederholung der Exposition in unterschiedlichen Situ-

ationen. Während früher die Annahme bestand, dass Reiz-Reaktions-Verknüpfungen gelöscht werden, werden nach neuen Erkenntnissen neue Assoziationen aufgebaut, welche die vorigen Reiz-Reaktions-Verknüpfungen inhibieren (Schneider & Margraf, 1998; Wittchen & Hoyer, 2011).

Parallel verlaufende, zentrale Lernprozesse der Expositionstherapie sind Extinktion (d.h. Angststimuli werden mit Abwesenheit von Gefahr assoziiert) und Habituation (d.h. Verhaltens- und physiologische Reaktionen zu aversiven Stimuli vermindern sich), jedoch wird Extinktionslernen für die therapeutische Effizienz als entscheidender angesehen (Pace-Schott et al., 2012). Das non-deklarative Gedächtnis ist hierbei von besonderer Bedeutung, da konditionierte Angst und non-assoziatives Lernen dazu zählen (Pace-Schott et al., 2009; Squire & Zola, 1996).

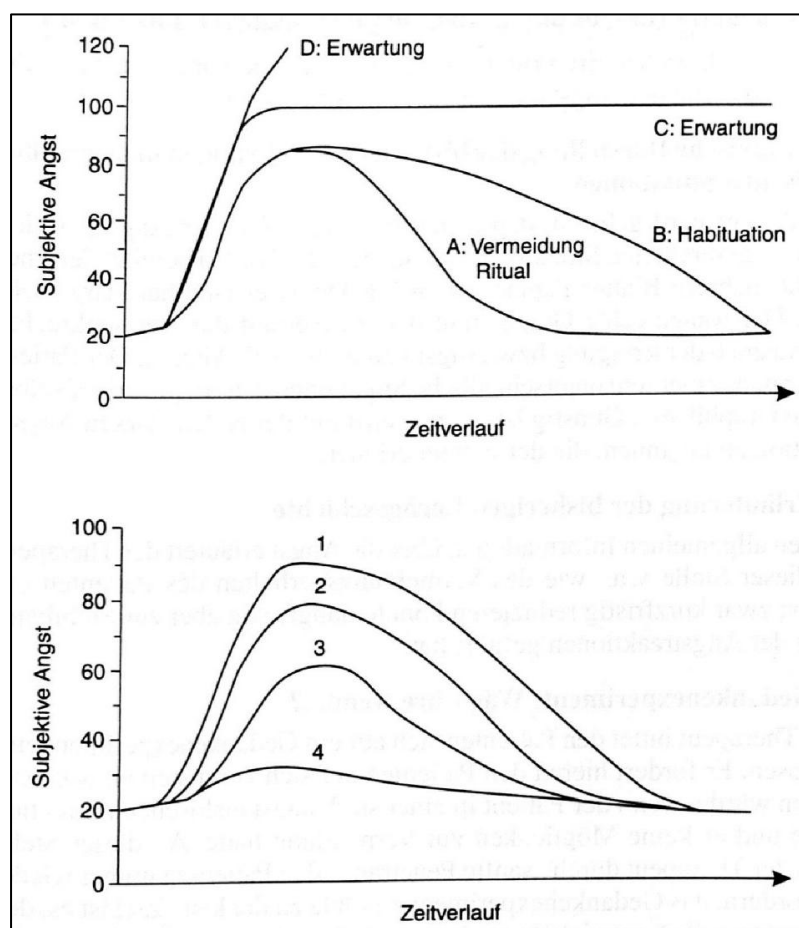


Abbildung 4: Angstverlaufskurven bei Konfrontation mit Angstreizen. Das obere Bild zeigt Verlaufskurven ohne therapeutische Intervention. Nach einem schnellen Anstieg der Angst erfolgt Vermeidungsverhalten (A), folglich tritt keine Habituation ein, wobei die Angst von selbst abnimmt (B). Befürchtete Verläufe sind als unendlich empfundene anhaltende Angst (C) oder kontinuierlich ansteigende Angst, die erst durch eine befürchtete Katastrophe, wie Herztod, beendet wird (D). Das untere Bild zeigt Verlaufskurven bei Habituation in der Expositionstherapie, wobei die Angst bei wiederholter Konfrontation, dargestellt an vier Durchgängen, stetig abflacht (Schneider & Margraf, 1998).

2.3 Experimentelle Befunde zu Panikprobanden

2.3.1 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs)

2.3.1.1 EKP-Komponenten und das Oddball-Paradigma

Als physiologische Messmethode sind ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) wegen ihrer hohen zeitlichen Auflösung generell erste Wahl um die Verbindung zwischen neuronaler Aktivität und kognitiver Informationsverarbeitung zu erfassen (Howe, Pinto & De Luca, 2014). Bei den EKPs handelt es sich um Veränderungen der elektrischen Aktivität des Gehirns in Reaktion auf einen externen oder internen Stimulus (d.h. sensorisches, motorisches oder psychisches Ereignis), wodurch die damit verbundene kognitive Verarbeitung angezeigt wird. Daher sind EKPs entweder exogen (d.h. sensorische Reaktion zu physischen Merkmalen eines Stimulus) oder endogen (d.h. umfassen kognitive Prozesse höherer Ordnung wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis). EKPs zeichnen sich als Wellen in positiver (P) oder negativer (N) Richtung aus, die durch Hintergrundrauschen überlagert und erst durch das Mitteln über mehrere Segmente sichtbar werden. Die jeweiligen Komponenten werden mit der Polarität und Latenz in ms bezeichnet (siehe Abbildung 5), z.B. eine positive Welle etwa 300 ms (P300) nach dem zu messenden Ereignis. Latenzen erlauben eine Aussage über die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, während Amplituden auf die für eine Aufgabe verwendeten Ressourcen hinweisen (Amodio, Bartholow & Ito, 2014; Hansenne, 2006). Die P300 wird mit Prozessen höherer Ordnung der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeitsressourcen und kontextabhängiger Evaluation in Verbindung gebracht (Howe et al., 2014). Generell produzieren emotionale Valenz und Arousal größere P300-Amplituden, auch kovariiert subjektives Arousal mit später EKP-Positivität. Dies erlaubt eine Aussage zur subjektiven Bedeutsamkeit der Stimuli (Olofsson, Nordin, Sequeira & Milad, 2008; Pauli et al., 1997). Das *Oddball-Paradigma* eignet sich zur Untersuchung von EKPs, wobei seltene Targetreize (d.h. abweichende Oddball-Reize) in einer Abfolge von häufigen Standardreizen (d.h. Distraktoren) präsentiert werden (Hansenne, 2006; Howe et al., 2014). Bei einem Oddball-Paradigma lassen sich mehrere EKP-Komponenten, u.a. die P300, erfassen.

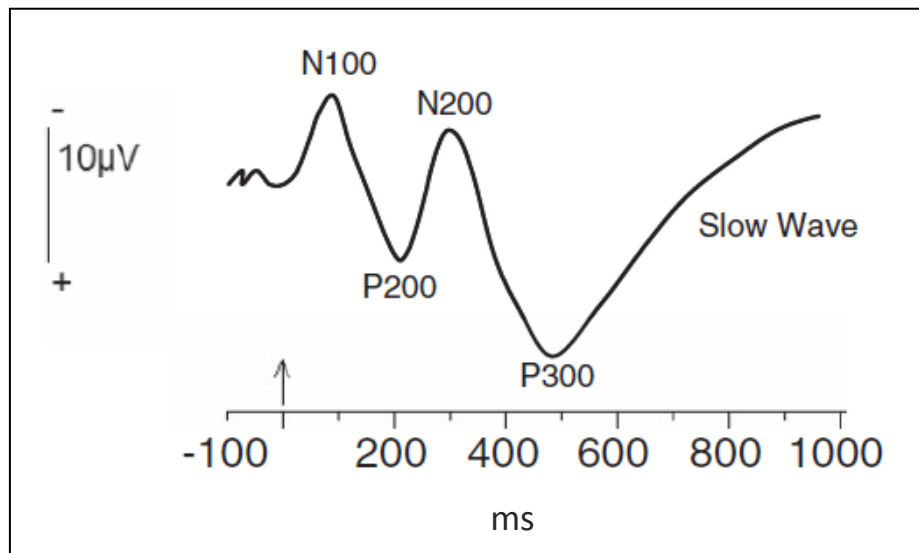


Abbildung 5: Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) nach evoziertem Potential. Der vertikale Pfeil kennzeichnet den Zeitpunkt der Stimuluspräsentation. EKP-Komponenten bestehen aus positiven (P) und negativen (N) Abweichungen, benannt nach der Polarität und dem ungefähren Auftreten nach dem Stimulus in ms, wobei der genaue Zeitpunkt auch deutlich variieren kann. Dargestellt sind u.a. die P300 und eine darauf folgende Slow Wave. Negative Ladungen werden auf der Y-Achse generell über Null darstellt (Amodio et al., 2014).

2.3.1.2 EKP-Befunde

Bei Panikprobanden besteht die Annahme, dass sich die abweichende Informationsverarbeitung störungsspezifischer Stimuli physiologisch durch EKPs erfassen lässt (Thomas, Gonsalvez & Johnstone, 2013; Wise, McFarlane, Clark & Battersby, 2009). Die Befundlage zur P300 bei Panikprobanden ist inkonsistent und widersprüchlich, da stark von Methodologie beeinflusst. In einigen Studien wurden bei Panikprobanden Abweichungen in der P300 auf auditorische Targetreize gemessen (entweder höhere oder niedrigere Amplituden als bei Gesunden), während in anderen kein Unterschied zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen wurde (Hansenne, 2006). In einer Meta-Analyse von Howe et al. (2014) wurde geschlossen, dass bei Panikprobanden für P300-Latenzabweichungen keine robuste Evidenz besteht, jedoch signifikant verminderte P300-Amplituden an Pz. Allerdings handelt es sich bei EKP-Forschungsbefunden zu Panikprobanden in der Regel um Studien mit dem auditorischen Oddball-Paradigma, wovon die meisten in besagter Meta-Analyse reduzierte Amplituden aufwiesen. In den wenigen Studien mit visuell-emotionalen Stimuli anderer Paradigmen wurden jedoch vergrößerte P300-Amplituden gemessen. So fanden Pauli et al. (1997) bei Panikprobanden auf körperbezogene Wörter im Vergleich zu nicht-somatischen Wörtern, die an der individuellen Wahrnehmungsschwelle präsentiert wurden, signifikant größere P300-Amplituden, während bei gesunden Kontrollprobanden kein Unterschied bestand. In einer weiteren

Studie wurden bei Panikprobanden vergrößerte P300-Amplituden zu bedrohlichen Wörtern im Vergleich zu neutralen Wörtern gemessen (Thomas et al., 2013).

Störungsspezifische Bilder, welche agoraphobische Situationen darstellten (u.a. Menschenmengen, öffentliche Verkehrsmittel), wurden von zwei Studien zur Messung neuronaler Korrelate der PSA durch bildgebende Verfahren angewandt. Wittmann et al. (2011) konnten Gehirnaktivität in Angstnetzwerken (Amygdala, Insula, etc.) in Reaktion auf diese phobischen Bilder lokalisieren und diese war mit selbstberichteter Angst sowie Mobilität der Probanden signifikant positiv korreliert. Engel et al. (2016) ließen PSA-Probanden ihr Arousal in Reaktion auf phobische Bilder bewerten und präsentierten die individuell als am aversivsten bewerteten Bilder mit inhaltlich gematchten generell negativen Bildern. Probanden zeigte signifikant höhere neuronale Aktivität zu den phobischen Bildern als gesunde Kontrollprobanden, während sich beide Gruppen hinsichtlich generell negativer Bilder nicht unterschieden. Die Autoren betonen daher die Notwendigkeit störungsspezifisches Stimulusmaterial zu verwenden. Das visuelle Oddball-Paradigma mit störungsspezifischen Reizen für PSA wurde bisher noch nicht angewandt, jedoch bereits zur Messung affektiver Verarbeitung bei Gesunden. So wurden emotionale Bilder in Valenz und Arousal variiert, wobei hocherregende Bilder größere P300-Amplituden produzierten als niedrigerregende Bilder (Rozenkrants & Polich, 2008).

2.3.2 Emotionaler Stroop-Test (EST)

2.3.2.1 EST zur Messung von Aufmerksamkeit

Der Emotionale Stroop-Test (EST) stellt eine revidierte Fassung des klassischen Stroop-Tests dar. Zwar besteht bei beiden Tests die Aufgabe darin die Farbe, in der ein Wort geschrieben ist, zu benennen, jedoch liegt eine unterschiedliche Methodik zugrunde. Im klassischen Stroop-Test werden Farbnamen in unterschiedlichen Farben präsentiert, wobei diese Kombination entweder kongruent (z.B. das Wort „Blau“ in blauer Schriftfarbe) oder inkongruent ist (z.B. das Wort „Blau“ in grüner Schriftfarbe). Gefunden wurde hierbei langsamere RT auf inkongruente Wörter, da das Lesen des Wortinhaltes ein gewohnter automatischer Prozess ist und durch die Aufmerksamkeit zur inkongruenten Farbe eine Interferenz besteht; dies ist der Stroop-Effekt (Stroop, 1935; Williams, Mathews & MacLeod, 1996). Beim EST werden Wörter unterschiedlicher emotionaler Bedeutung in jeweils einer von verschiedenen Farben präsentiert. Probanden sind instruiert die Wortfarbe zu benennen ohne dem Wortinhalt Beachtung zu schenken. Im Gegensatz zum klassischen Stroop-Test besteht die Annahme des EST besteht darin, dass Aufmerksamkeitsverzerrungen gemessen werden, da der semantische Inhalt des Wortes mit der Farbbenennung interferiert und somit eine Verlangsamung der RT

auf z.B. bedrohliche Wörter bewirkt. Der Unterschied in der RT zu Wörtern unterschiedlicher emotionaler Valenz wird als Aufmerksamkeitsbias interpretiert. Als alternative Interpretation werden Stroop-Effekte als Interferenz persönlich relevanter Stimuli interpretiert (Teachman, Smith-Jannik & Saporito, 2007; Teachman & Woody, 2004). Die Befundlage zu gesunden Probanden im EST ist oftmals inkonsistent, jedoch konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass Gesunde auf emotionale Wörter signifikant langsamer reagieren, wobei die Valenz der Wörter keinen Einfluss hatte. Auch individuelle Unterschiede in der Zustandsangst führten zu emotionaler Interferenz (Dresler, Mériaux, Heekeren & van der Meer, 2009).

2.3.2.2 EST-Befunde

Es ist etabliert, dass klinische Probanden, darunter auch Panikprobanden, auf bedrohliche und störungsbezogene Stimuli im EST signifikant langsamer reagieren (Ehlers, Margraf, Davies & Roth, 1988; Williams et al., 1996). Für PSA-Probanden wurde emotionale Stroop-Interferenz für panikrelevante Wörter sowohl sub- und supraliminal und in geringerem Maße für interpersonell bedrohliche Wörter nachgewiesen. Dies wurde als Beleg für einen präattentiven Bias für panikrelevante Stimuli auslegt (Lundh, Wikström, Westerlund & Öst, 1999). Über die Spezifität dieser Aufmerksamkeitsverzerrung bei Panikprobanden gibt es widersprüchliche Befunde. Zwar kam eine Meta-Analyse zu der Schlussfolgerung, dass dieser Bias bei Angststörungen auf störungsrelevante Stimuli beschränkt wäre (Pergamin-Hight, Naim, Bakermans-Kranenburg, van Ijzendoorn & Bar-Haim, 2015), jedoch können Panikprobanden zusätzlich verlangsamte RT auf generell negative, nicht auf ihre Phobie bezogene Wörter aufweisen (Maidenberg, Chen, Craske, Bohn & Bystritsky, 1996). Der EST wurde auch zur Therapieevaluation angewandt, so wurde bei jugendlichen Panikprobanden eine Aufmerksamkeitsverzerrung vor Therapie durch signifikant langsamere RT auf panikbezogene Wörter demonstriert, jedoch war diese nicht mehr nach einer 8-tägigen kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) vorzufinden (Wiener, Perloe, Whitton & Pincus, 2012).

2.3.3 Impliziter Assoziationstest (IAT)

2.3.3.1 IAT zur Messung automatischer Assoziationen

Bei dem Impliziten Assoziationstest (IAT) handelt es sich um eine reaktionszeitbasierte Klassifikationsaufgabe, wobei Stimuli zweier dichotomer Dimensionen so schnell und akkurat wie möglich zugeordnet werden sollen. Eine Zielkonzeptdimension (z.B. Selbst, Andere) und eine Attributdimension (z.B. Angst, Gelassenheit) werden zuerst separat kategorisiert, danach jeweils mit doppelter Tastenbelegung kombiniert, siehe Abbildung 6. Generell

klassifizieren Probanden die paarweisen Kategorien in der kompatiblen Bedingung schneller als in der inkompatiblen, d.h. wenn diese mit den impliziten Assoziationen der Probanden übereinstimmt wie „Selbst + Angst“ bei Panikprobanden. Der IAT-Effekt, d.h. die Differenz aus der gemittelten Latenz beider kombinierten Bedingungen berechnet, misst die relative Stärke der miteinander zu vergleichenden Assoziationen (Greenwald, McGhee & Schwartz, 1998).

Der IAT basiert auf der Annahme, auf automatischen Evaluationen basierende implizite Assoziationen zu messen (Greenwald et al., 1998). Assoziationen sind automatisch, da sie außerhalb bewusster Kontrolle und potentiell auch außerhalb des Bewusstseins erfolgen (Teachman et al., 2007). Der IAT als impliziter Test erfordert keine bewusste Introspektion und ist resistent gegenüber bewusster Kontrolle sowie Verfälschung (De Houwer, 2002; Egloff & Schmukle, 2002).

	Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5
Description	Target discrimination	Attribute discrimination	Initial combined task	Reversed attribute discrimination	Reversed combined task
Category labels	● Me Others ●	● Anxiety Calmness ●	● Me ● Anxiety Others ● Calmness ●	● Calmness Anxiety ●	● Me ● Calmness Others ● Anxiety ●
Sample items	☐ self ☐ my they ☐ your ☐	☐ afraid ☐ nervous relaxed ☐ balanced ☐	☐ self ☐ nervous they ☐ relaxed ☐	☐ relaxed ☐ balanced afraid ☐ nervous ☐	☐ self ☐ relaxed they ☐ nervous ☐
Trials	20	20	20 + 60	20	20 + 60

Abbildung 6: Impliziter Assoziationstest (IAT) zur Messung von Angst. Schwarze Punkte markieren die Tastenbelegung bzw. Reaktion mit linker oder rechter Hand. In den ersten beiden Durchgängen erfolgt eine separate Kategorisierung zuerst der Zielkonzepte, dann der Attribute. Im dritten Durchgang werden Zielkonzepte und Attribute kombiniert, d.h. doppelte Tastenbelegung. In vierten Durchgang erfolgt die Attributkategorisierung mit umgekehrter Tastenbelegung und im letzten Durchgang die Kombination der Zielkonzepte und Attribute mit umgekehrter Tastenbelegung (Egloff & Schmukle, 2002).

2.3.3.2 IAT-Befunde

Zur Messung von Angst bei gesunden Probanden wurde der IAT erstmals von Egloff und Schmukle (2002) angewandt und als reliable indirekte Messung von Angst etabliert. Panikprobanden reagieren auf die Assoziation „Angst + Selbst“ schneller als gesunde Probanden (Teachman et al., 2007). Da IAT-Effekte und die zugrundeliegenden Assoziationen veränderbar sind, eignet sich der IAT um therapiebedingte Veränderungen zu erfassen (De Houwer, 2002). Bei Arachnophobikern wurde der IAT erfolgreich zur Therapieevaluation der Exposition angewandt, so zeigte sich eine Verminderung phobierelevanter impliziter Assoziationen und selbstberichteter Angst, was auch zwei Monate nach Therapieende messbar war (Teachman & Woody, 2003). In einer weiteren Therapiestudie bei sozial ängstlichen Probanden zeigte sich vor der Behandlung signifikant höhere explizite Angst und im IAT implizit gemessene Angst als bei gesunden Kontrollprobanden, während die Angst in beiden Messungen nach der Therapie signifikant abnahm (Gamer, Schmukle, Luka-Krausgrill & Egloff, 2008). Zur Therapieevaluation bei Panikprobanden wurde der IAT bereits angewandt, so veränderten sich über den Verlauf einer 12-wöchigen KVT die Panikassoziationen der Patienten und waren mit Symptomreduktion korreliert. Weiterhin dienten diese Veränderungen als signifikanter Prädiktor für Veränderungen in der Schwere der Paniksymptomatik (Teachman, Marker & Smith-Janik, 2008).

2.4 Problemstellung

Bei der PSA liegt häufig ein chronischer Verlauf mit hoher Rückfallrate vor. Auch spricht selbst auf die nachweislich effektivste Intervention, die in-vivo Exposition, ein bedeutender Teil der Patienten nicht an (Craske et al., 2014; Falkai & Wittchen, 2015). Daher besteht die Notwendigkeit weitere Forschung zur Steigerung der Therapieeffektivität durchzuführen. Auf Grundlage eines nachgewiesenen SGE zu Extinktionslernen bei konditionierter Angst (Pace-Schott et al., 2009) und Arachnophobie (Kleim et al., 2013; Pace-Schott et al., 2012), sollte das therapeutische Anwendungspotential von Schlaf auf Extinktionslernen bei Agoraphobikern untersucht werden. Da die Wirkfaktoren der Expositionstherapie, d.h. Extinktion und Habituation, auf dem non-deklarativen und emotionalen Gedächtnis basieren (Pace-Schott et al., 2012; Squire & Zola, 1996) sowie diese Gedächtnissysteme laut überwiegender Forschungsergebnisse mit REM-Schlaf assoziiert sind (Ackermann & Rasch, 2014; Diekelmann et al., 2009; Plihal & Born, 1997), bietet Nachtschlaf einen optimalen Anteil des REM-Schlafes. Es besteht zudem Evidenz für einen stärkeren SGE mit zunehmender Schlafdauer und für die Sequentielle Hypothese, wonach die Gedächtniskonsolidierung von Zyklen

aus SWS und REM-Schlaf am meisten profitiert (Ambrosini & Giuditta, 2001; Diekelmann & Born, 2010). Aufgrund dieser Befunde wurde Nachtschlaf herangezogen um den SGE zu induzieren. In **Experiment 1** wurde in einer Nachtschlafstudie der SGE zur Steigerung des Extinktionslernens bei Agoraphobikern untersucht.

Die PSA-Symptomatik und der Therapieerfolg sollten mittels Tests impliziter Kognition und physiologischer Messungen erfasst werden. Da Panikprobanden komplexe kognitive, behaviorale, neurophysiologische und autonome Abweichungen zeigen, eignet sich ein multidimensionaler Ansatz besser als die Beschränkung auf nur eine dieser Dimensionen (Wise et al., 2009). EKPs wurden für die vorliegende Arbeit wegen ihrer hohen zeitlichen Auflösung ausgewählt um die Verbindung von neuronaler Aktivität mit kognitiver Verarbeitung der störungsspezifischen Stimuli zu erfassen (Howe et al., 2014). Da die bisherige Befundlage zu EKPs bei Panikprobanden inkonsistent ist (Hansenne, 2006), empfahl sich zusätzlich die Erhebung autonomer Messungen. Zu diesem Zweck wurden neben EKPs auch der Hautleitwert und die Herzrate erhoben (**Experiment 1a**). Weiterhin wurden der EST und IAT angewandt, da diese objektivere Maße als Selbstberichte darstellen, d.h. keinen introspektiven Grenzen unterliegen und resistenter gegenüber bewusster Einflussnahme sind (De Houwer, 2002; Egloff & Schmukle, 2002). Beide implizite Tests haben sich zur Therapieevaluation bei Panikprobanden bereits bewährt (Teachman et al., 2008; Wiener et al., 2012). Daher wurden der EST und IAT angewandt, um den Einfluss des SGE auf das Extinktionslernen bei Agoraphobikern zu erfassen (**Experiment 1b**).

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin den SGE für emotionales Gedächtnis näher zu untersuchen. Als emotionale Stimuli von essentieller sozialer Relevanz wurden Gesichtsausdrücke ausgewählt. Entgegen der allgemein akzeptierten Annahme einer Funktion von REM-Schlaf für emotionales Gedächtnis, sprechen einige Studien für die Beteiligung von NREM-Schlaf bei der Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte (Ackermann & Rasch, 2014; Cellini et al., 2016). Da bereits eine kurze Schlafepisode die Konsolidierung von deklarativem Lernmaterial fördert (Lahl et al., 2008), wurde der Einfluss eines kurzen 60-minütigen Mittagsschlafes auf das emotionale Gedächtnis anhand von Gesichtsausdrücken in **Experiment 2** untersucht.

3. EXPERIMENTE

3.1 Experiment 1a: EKPs zur Messung des SGE bei Expositionstherapie für Agoraphobiker

3.1.1 Fragestellung und Hypothesen

Die Ausprägung von EKP-Abweichungen bei PSA-Probanden ist aufgrund einer inkonsistenten Befundlage nicht hinreichend geklärt und beschränkt sich größtenteils auf auditorische Stimuli (Hansenne, 2006; Howe et al., 2014). Des Weiteren ist ungeklärt, ob eine potentielle Steigerung des Extinktionslernens durch Schlaf bei PSA physiologisch durch EKPs zu erfassen ist. Die vorliegende Arbeit sollte die vorgestellten Befunde zu EKPs bei Panikprobanden erstmals mit einem störungsspezifischen visuellen Oddball-Paradigma replizieren und die Effekte von Schlaf nach Expositionstherapie auf PSA-Symptomatik und EKPs evaluieren. Es sollte die Fragestellung untersucht werden, ob EKP-Abweichungen bei PSA-Probanden verglichen mit Gesunden bestehen und ob durch Schlaf gesteigerte Furcht-extinktion eine Normalisierung abweichender EKPs bewirkt. Folgende Alternativhypothesen wurden abgeleitet:

1. PSA-Patienten zeigen verglichen mit gesunden Kontrollprobanden signifikant
 - a. höhere explizit gemessene Angst (d.h. höhere selbstberichtete Angst, negativer und erregender bewertete agoraphobische Bilder)
 - b. vergrößerte P300 Peak-Amplituden auf agoraphobische Bilder
 - c. gesteigerte peripher-physiologische Maße (d.h. höhere elektrodermale Aktivität, EDA; schnellere Herzrate, HR)
2. Nach der Therapie besteht
 - a. für PSA-Patienten eine signifikante Reduktion der genannten Maße
 - b. eine signifikant stärkere Reduktion bei PSA-Patienten mit später Therapie (d.h. zeitnaher Schlaf) als mit früher Therapie (d.h. anschließende Wachheit)

3.1.2 Methoden

Es wurden 56 deutschsprachige Teilnehmer rekrutiert, wobei eine Altersbeschränkung von 18 bis 65 Jahren festgelegt war. Probanden mit diagnostizierter PSA wurden randomisiert einer Frühen ($n = 18$) und Späten ($n = 18$) Therapiegruppe zugeteilt, während gesunde Probanden ohne Angstsymptomatik der Kontrollgruppe ($n = 20$) zugeteilt wurden.

Eine visuelle Oddball-Aufgabe bestand aus 200 Trials störungsspezifischer Targetbilder (agoraphobische Situationen) und neutraler Standardbilder (Haushaltsobjekte) im Ver-

hältnis 1:5. Die Bilder stammen aus dem International Affective Picture System (IAPS; Lang, Bradley & Cuthbert, 2008) sowie einer Internetrecherche. Vor dem Prä-Test bewerteten Probanden Valenz und Arousal von 60 agoraphobischen Bildern auf 9-Punkt Likert-Skalen des Self-Assessment Manikin (SAM; Bradley & Lang, 1994). Die individuell 40 aversivsten Bilder (d.h. niedrigste Valenz und höchstes Arousal) wurden als Targetbilder für die Oddball Aufgabe ausgewählt. Die Bildpräsentation in der Oddball-Aufgabe betrug 1,000 ms und die Reihenfolge der Bilder sowie das Interstimulusintervall (ISI: 1,000; 1,500; 2,000 ms) waren randomisiert. Eine zweite Bilderbewertung im Post-Test umfasste diese 40 aversivsten Bilder.

Zur expliziten Messung der Angst diente der *Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung* (AKV; Ehlers et al., 1993) mit den Skalen ACQ (Agoraphobic Cognitions Questionnaire), Subskalen Körperliche Krisen und Kontrollverlust, BSQ (Body Sensations Questionnaire) und MI (Mobility Inventory), letzteres zum Vermeidungsverhalten in Begleitung (MIB) und allein (MIA). Schlafqualität wurde unter anderem mit dem *Pittsburgh Schlafqualitätsindex* (PSQI; Riemann & Backhaus, 1996) erfasst.

Bei dem Studiendesign für die Oddball-Aufgabe handelt es sich um ein 3 (Gruppe) x 2 (Messzeitpunkt) x 2 (Valenz) Zwischeninnersubjekt design, bestehend aus der Zwischen-subjektvariable *Gruppe* (Frühe Therapiegruppe, Späte Therapiegruppe, Kontrollgruppe) sowie den Innersubjektvariablen *Messzeitpunkt* (Prä-Test, Post-Test) und *Valenz* (agoraphobisch, neutral). Zusätzlich gebildet wurden die Zwischensubjektvariablen *Diagnose* (PSA-Patienten, Kontrollgruppe) und auf Basis der MIA Score der *Vermeidungsgrad* (hohe Vermeidung, leichte Vermeidung, Kontrollgruppe). Abhängige Variablen (AVs) waren die EKP-Komponenten P100 (50-150 ms, parietal), N100 (50-150 ms, fronto-central), P200 (150-275 ms, central), N200 (150-400 ms, fronto-central), P300 (250-500 ms, parietal), N400 (200-600 ms, parietal) und Late Positive Potential (LPP, 500-800 ms, parietal) (Peak Latenzen in ms, Peak Amplituden in μV), HR (in beats per minute, bpm), EDA (in μS) und Selbstberichte (AKV-Scores, Valenz und Arousal im SAM, PSQI-Schlafqualität).

In der Bilderbewertungsaufgabe wurden Probanden instruiert sich in die dargestellten Situationen hineinzusetzen und Valenz sowie Arousal zu beurteilen. Zur EKP-Messung im Prä-Test wurden den Probanden Ag/AgCl-Elektroden nach dem 10/20 System (Jasper, 1958) angebracht, d.h. neun Kopfelektroden an F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz und P4. Weiterhin wurden EDA / HR Sensoren an Zeige- und Mittelfingern der nicht-dominanten Hand angebracht. Probanden sollten auf agoraphobische Targetbilder schnellstmöglich mit Tastendruck reagieren, jedoch nicht auf neutrale Standardbilder.

Patienten erhielten eine KVT mit acht Doppelstunden graduell durchgeführter in-vivo Exposition, entweder am Vormittag/Mittag für die Frühe Therapiegruppe (anschließende Wachheit) oder am Abend für die Späte Therapiegruppe (zeitnahe Schlaf). Patienten dokumentierten ihre Schlafqualität am nächsten Morgen. Nach Abschluss der Expositionen und für Kontrollprobanden nach etwa 10 Wochen normaler Alltagsaktivitäten erfolgte der mit dem Prä-Test identische Post-Test, zusätzlich im Anschluss die zweite Bilderbewertung.

3.1.3 Ergebnisse

PSA-Patienten erzielten auf jeder AKV-Angstskala signifikant höhere Werte als Kontrollprobanden (siehe Tabelle 1), somit ist Hypothese 1a hinsichtlich höherer selbstberichteter Angst von PSA-Patienten bestätigt.

Tabelle 1: *ANOVA Ergebnisse für selbstberichtete Angst von PSA-Patienten und gesunden Kontrollprobanden.*

		PSA-Patienten (n = 26)	Kontrollprobanden (n = 20)	df	F	p	η_p^2
Diagnose Haupteffekt							
ACQ		2.18 ± 0.90	1.36 ± 0.10	1,40	38.18	< .001	0.49
KK		2.27 ± 0.12	1.12 ± 0.13	1,40	41.43	< .001	0.51
KV		2.24 ± 0.13	1.55 ± 0.14	1,40	13.66	.001	0.26
BSQ		2.92 ± 0.13	1.71 ± 0.14	1,40	39.56	< .001	0.50
MIB		2.12 ± 0.13	1.24 ± 0.15	1,38	20.08	< .001	0.35
MIA		2.94 ± 0.17	1.31 ± 0.18	1,39	45.00	< .001	0.54
Diagnose x Messzeitpunkt							
KK	Prä	2.50 ± 0.14	1.14 ± 0.15	1,40	7.72	.008	0.16
	Post	2.04 ± 0.12	1.11 ± 0.14				
MIB	Prä	2.33 ± 0.14	1.13 ± 0.15	1,38	9.62	.004	0.20
	Post	1.90 ± 0.16	1.35 ± 0.18				
MIA	Prä	3.18 ± 0.16	1.25 ± 0.17	1,39	18.90	< .001	0.33
	Post	2.70 ± 0.18	1.36 ± 0.20				

Anmerkungen. PSA: Panikstörung mit Agoraphobie, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, KK: Körperliche Krisen (ACQ-Subskala), KV: Kontrollverlust (ACQ-Subskala), BSQ: Body Sensations Questionnaire, MIB: Mobility Inventory in Begleitung, MIA: Mobility Inventory allein, Prä: Prä-Test, Post: Post-Test.

Die Diagnose interagierte signifikant mit dem Messzeitpunkt für die ACQ-Subskala Körperliche Krisen, MIB und MIA. Dabei erzielten PSA-Patienten im Post-Test signifikant niedrigere Werte für Körperliche Krisen ($t(22) = 3.40$, $p = .003$, $d = 0.71$), MIB ($t(21) = 3.18$, $p = .005$, $d = 0.68$) und MIA ($t(21) = 4.43$, $p < .001$, $d = 0.95$) als im Prä-Test, während sich Kontrollprobanden nicht signifikant unterschieden (PC: ($t(18) = 0.72$, $p = .482$, $d = 0.17$;

MIB: $t(17) = -1.36, p = .190, d = -0.32$; MIA: $t(18) = -1.46, p = .161, d = -0.34$). Hypothese 2a einer signifikanten Reduktion in selbstberichteter Angst nach der Therapie wird hiermit für die genannten Skalen PC, MIB und MIA bestätigt.

Die Bilderbewertung ergab signifikante Haupteffekte der Diagnose für die Skalen Valenz ($F(1,44) = 33.20, p < .001, \eta^2 = 0.43$) und Arousal ($F(1,44) = 38.20, p < .001, \eta^2 = 0.47$). PSA-Patienten bewerteten die agoraphobischen Bilder negativer (Valenz: 2.42 ± 0.19) und erregender (Arousal: 7.09 ± 0.29) als Kontrollprobanden (Valenz: 4.05 ± 0.21 , Arousal: 4.34 ± 0.34). Hypothese 1a hinsichtlich negativerer und erregenderer Bilderbewertungen von PSA-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden ist bestätigt.

Die Interaktion der Diagnose mit dem Messzeitpunkt erreichte für die Valenz-Skala nur tendenzielle Signifikanz ($F(1,44) = 3.56, p = .066, \eta_p^2 = 0.08$), war jedoch signifikant für die Arousal-Skala ($F(1,44) = 9.09, p = .004, \eta^2 = 0.17$). Folglich bestand für PSA-Patienten ein Trend für positivere Bewertungen der agoraphobischen Bilder im Post- (2.83 ± 0.23) als Prä-Test (2.01 ± 0.18). Weiterhin bewerteten PSA-Patienten die Bilder im Post-Test (6.53 ± 0.33) signifikant weniger erregend als im Prä-Test (7.65 ± 0.30 ; $t(25) = 5.00, p < .001, d = 0.98$), während sich Kontrollprobanden nicht signifikant unterschieden (Prä: 4.41 ± 0.34 , Post: 4.26 ± 0.37 ; $t(19) = 0.69, p = .498, d = 0.16$). Hypothese 2a hinsichtlich einer signifikanten Reduktion der Bilderbewertungen nach der Therapie wird für die Valenz-Skala verworfen, jedoch für die Arousal-Skala bestätigt. Weiterhin fanden sich signifikant negative Korrelationen von Valenz und signifikant positive Korrelationen von Arousal mit allen AKV-Skalen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Korrelationen zwischen Bewertungen agoraphobischer Bilder und selbstberichteter Angst über alle Probanden.

	ACQ	KK	KV	BSQ	MIB	MIA
Valenz	-.622**	-.658**	-.478**	-.616**	-.674**	-.779**
Arousal	.660**	.688**	.500**	.628**	.717**	.807**

Anmerkungen. ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, KK: Körperliche Krisen (ACQ-Subskala), KV: Kontrollverlust (ACQ-Subskala), BSQ: Body Sensations Questionnaire, MIB: Mobility Inventory in Begleitung, MIA: Mobility Inventory allein. * $< .05$, ** $< .01$.

Bei der P300 und den weiteren EKP-Komponenten erreichten Gruppeneffekte und Prä-Post Vergleiche keine Signifikanz. Abbildung 7 zeigt das EKP für die Interaktion der Diagnose mit Valenz über parietale Elektroden gemittelt (bei P300: $F(1,44) = 0.00, p = .081, \eta_p^2 = 0.00$), wobei ein deutlicher Unterschied in der P300 und der darauf folgenden Slow Wave zwischen den Valenzkategorien sichtbar ist, jedoch nicht zwischen PSA-Patienten und Kontrollprobanden. Hypothese 1b einer signifikant vergrößerten P300-Amplitude auf agoraphobi-

sche Bilder bei PSA-Patienten als Kontrollprobanden und Hypothese 2a einer signifikanten Reduktion der P300-Amplitude bei PSA-Patienten nach der Therapie werden beide verworfen.

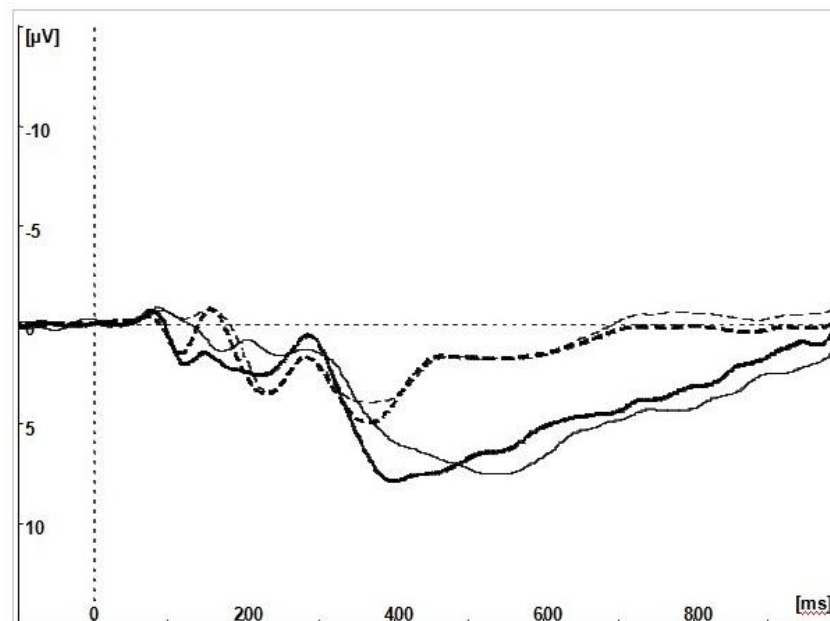


Abbildung 7: Grand Average EKP für PSA-Patienten ($n = 25$) und Kontrollprobanden ($n = 20$) gemittelt über P3, Pz und P4. Negative Polarität zeigt nach oben. *Dicke durchgehende Linie*: EKP von PSA-Patienten für agoraphobische Bilder. *Dicke gestrichelte Linie*: EKP von PSA-Patienten für neutrale Bilder. *Dünne durchgehende Linie*: EKP von Kontrollprobanden für agoraphobische Bilder. *Dünne gestrichelte Linie*: EKP von Kontrollprobanden für neutrale Bilder. Sichtbar ist ein deutlicher Unterschied in der P300 und Slow Wave zwischen Valenzkategorien, aber nicht zwischen PSA-Patienten und Kontrollprobanden.

Während ein Haupteffekt der Diagnose mit schnellerer HR für PSA-Patienten (75.32 ± 1.86 bpm) als Kontrollprobanden (70.16 ± 2.03 bpm) nur tendenzielle Signifikanz ($F(1,42) = 3.51$, $p = .068$, $\eta_p^2 = 0.08$) erreichte, bestand ein signifikanter Haupteffekt des Vermeidungsgrades ($F(2,37) = 3.41$, $p = .044$, $\eta_p^2 = 0.16$) für PSA-Patienten mit hoher Vermeidung (79.43 ± 3.01 bpm), leichter Vermeidung (72.16 ± 2.46 bpm) und Kontrollprobanden (70.16 ± 1.91 bpm). Signifikanz erreichte laut paarweisen Vergleichen nur schnellere HR von PSA-Patienten mit hoher Vermeidung verglichen mit Kontrollprobanden ($t(26) = 2.60$, $p = .015$, $d = 1.17$). Hypothese 1c für gesteigerte peripher-physiologische Maße bei PSA-Patienten verglichen zu Kontrollprobanden wird für HR nur bei PSA-Patienten mit hoher Vermeidung bestätigt und für EDA verworfen. Es zeigte sich kein Therapieeffekt für HR und EDA, daher wird Hypothese 2a einer signifikanten Reduktion dieser Maße nach der Therapie verworfen.

Für alle oben genannten AVs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Früher und Später Therapiegruppe, somit wird Hypothese 2b eines höheren Therapieeffektes der Späten als Frühen Therapiegruppe verworfen. Laut PSQI bestand über den Therapieverlauf kein signifikanter Unterschied in der Schlafqualität zwischen Später (6.75 ± 1.14) und Früher Therapiegruppe (7.17 ± 1.14). Auch die gemittelte Zeit im Bett in der auf die Exposition folgenden Nacht unterschied sich nicht signifikant zwischen Später (8.43 ± 0.39 Stunden) und Früher Therapiegruppe (7.99 ± 0.41 Stunden).

3.1.4 Diskussion

Höhere Angstsymptomatik bei PSA-Patienten als Kontrollprobanden zeigte sich für explizite Maße (AKV, Valenz- und Arousal-Bewertungen) und für HR bei PSA-Patienten mit hoher Vermeidung. Höhere Angstwerte in allen AKV-Skalen für PSA-Patienten als Kontrollprobanden waren signifikant mit negativer Valenz und hohem Arousal für Bewertungen agoraphobischer Bilder korreliert. Gruppenunterschiede in EKPs, EDA und RT erreichten keine Signifikanz. Eine signifikante Reduktion der PSA-Symptomatik wurde für Vermeidungsverhalten, Gedanken an körperliche Krisen und Arousal-Bewertungen gemessen, jedoch wurden diese Therapieeffekte durch Schlaf nicht gesteigert. Mögliche Ursachen des Ausbleibens eines SGE werden in der Allgemeinen Diskussion erläutert (siehe 4.).

Der Therapieeffekt für Vermeidungsverhalten erscheint durch die Schwerpunktsetzung der Intensivtherapie auf die insbesondere für agoraphobische Vermeidung wirksame Exposition in-vivo plausibel (Ruhmland & Margraf, 2001). Generell effektiv für panikbezogene dysfunktionale Gedanken sind hingegen kognitive Interventionen und für körperliche Paniksymptome die interozeptive Exposition (Wittchen & Hoyer, 2011). Expositionen in der Intensivtherapie wurden ausschließlich in-vivo durchgeführt. Während den acht Expositionswochen erfolgte keine weitere kognitive Therapie, wodurch die ausbleibende Veränderung in Gedanken an Kontrollverlust (ACQ-Subskala) und in körperlichen Empfindungen (BSQ) bedingt sein könnte.

Hinsichtlich Bewertungen agoraphobischer Bilder, verdeutlicht der Therapieeffekt für Arousal und dessen Ausbleiben für Valenz, dass die abgebildeten Situationen von den PSA-Patienten nach der Therapie noch immer als negativ empfunden werden, jedoch als weniger erregend. Eine Abnahme des Arousal war erwartet, da während der Expositionstherapie eine durch Habituation bedingte Angstreduktion stattfindet (Lang et al., 2012). Die signifikant positive Korrelation des MI mit Arousal-Bewertungen agoraphobischer Bilder zeigte sich auch in einer vorigen Studie zu PSA-Probanden (Wittmann et al., 2011). Es wird angenom-

men, dass die Arousal-Dimension im Gegensatz zu Valenz durch die Amygdala moduliert wird (Kensinger, 2004), zudem korreliert Aktivität in der basolateralen Amygdala positiv mit Extinktionslernen (Barad, Gean & Lutz, 2006). Modulation der Amygdala würde den Therapieeffekt auf Arousal statt Valenz erklären.

Keinen Unterschied der HR zwischen PSA-Patienten und Gesunden auf störungsspezifische Bilder führten Engel et al. (2016) auf vergleichbares autonomes Arousal zurück. Als Einflussfaktor auf die HR erwies sich in der vorliegenden Arbeit der agoraphobische Vermeidungsgrad. Höheres Arousal von PSA-Patienten mit hoher Vermeidung war nicht durch EDA und EKPs messbar, jedoch handelte es sich um eine geringe Teilstichprobe. Auch Wise et al. (2009) fanden eine Diskrepanz zwischen physiologischen Maßen hinsichtlich Arousal. So war signifikant schnellere HR bei Panikprobanden nicht mit EDA und der P300-Amplitude korreliert. Es bestand kein Therapieeffekt für HR im Gegensatz zu Arachnophobikern nach Exposition (Pace-Schott et al., 2012), was auf realistischere Operationalisierung (Videos statt Bilder) zurückzuführen sein könnte.

Die Amplitude der P300 wird mit subjektiver Bedeutung und emotionaler Intensität der Stimuli assoziiert (Leutgeb, Schäfer & Schienle, 2009; Pauli et al., 1997). Obwohl die agoraphobischen Bilder von PSA-Patienten explizit signifikant aversiver (d.h. negativer und erregender) als von Kontrollprobanden bewertet wurden, konnte diese höhere subjektive Bedeutsamkeit für PSA-Patienten implizit weder durch die P300 noch das LPP, die beide als Indikatoren emotionaler Bedeutsamkeit gelten, bestätigt werden. Probanden waren bei der zeitlich unbegrenzten Bilderbewertung instruiert sich in die gezeigten Angstsituationen hineinzuversetzen, somit waren die Bewertungen vermutlich von früheren Erfahrungen beeinflusst. Bei den EKPs jedoch handelte es sich um die Gehirnaktivität in Reaktion auf den Stimulus zum Zeitpunkt der Präsentation (Hansenne, 2006). Keine Unterscheidung in P300-Latenzen zwischen PSA-Patienten und Gesunden steht in Übereinstimmung mit der Meta-Analyse von Howe et al. (2014), auch bleiben EKP Peak-Latenzen durch die Affektivität der Stimuli generell unbeeinflusst (Olofsson et al., 2008). Hinsichtlich ausbleibender signifikanter Gruppeneffekte bei P300-Amplituden erschwert die erstmalige Anwendung eines PSA-spezifischen visuellen Oddball-Paradigmas methodische Vergleiche zu früheren Studien. Möglich wäre, dass sich Abweichungen in P300-Amplituden bei PSA-Probanden eher mit abstrakteren Stimuli wie in der mehrheitlich angewandten auditorischen Oddball-Aufgabe messen lassen (z.B. Gordeev, 2008a; 2008b). Hansenne (2006) stellte den diagnostischen Nutzen der P300 aufgrund widersprüchlicher Befunde infrage und argumentierte, dass die Größe der P300-Amplitude bei Panikprobanden unvorhersehbar sein könnte. In einigen Stu-

dien bestanden bei Panikprobanden im Vergleich zu Gesunden ebenfalls keine Abweichungen in P300-Amplituden (Hanatani et al., 2005; Turan et al., 2002) sowie P300-Latenzen (Iwanami, Isono, Okajima, & Kamijima, 1997; Wang et al., 2003). Hinsichtlich PSA-spezifischer Bilder sind Reaktionen auf simulierte und tatsächliche Exposition bei PSA weniger ähnlich als bei spezifischer Phobie (Engel, Bandelow, Neumann, Obst & Wedekind, 2012). Folglich ist es schwieriger bei simulierter Exposition mittels Bildern bei PSA-Probanden authentische physiologische Reaktionen und damit verbundene Effekte auszulösen.

Weiterhin besteht in der vorliegenden Arbeit für PSA-Patienten verglichen mit Gesunden keine Evidenz für Abweichungen in früher sensorischer Verarbeitung physischer Stimuluseigenschaften (P100, N100), früher Stimulusdiskrimination (P200, N200; Olofsson et al., 2008) und Bedeutungsverarbeitung (N400; Kutas & Federmeier, 2011) auf agoraphobische Bilder. Befunde zu EKP-Abweichungen bei Panikprobanden in frühen Zeitfenstern wurden jedoch in einigen Studien des auditorischen Oddball-Paradigmas gefunden (z.B. Hanatani et al., 2005; Wang et al., 2003). Wie die vorliegende Arbeit, fand auch eine Gedächtnisstudie mit panikrelevanten Wortstimuli keinen Unterschied in EKPs zwischen Panikprobanden und Gesunden (Pauli, Dengler & Wiedemann, 2005b), jedoch bei Präsentation an der individuellen Wahrnehmungsschwelle (Pauli, Amrhein, Mühlberger, Dengler & Wiedemann, 2005a)

Als Fazit lässt sich ziehen, dass eine explizit gemessene Differenzierung in der Angstsymptomatik zwischen PSA-Patienten und Gesunden sowie nachgewiesene Therapieeffekte (d.h. Reduktion in Vermeidungsverhalten, körperbezogene agoraphobische Kognitionen, Arousal-Bewertungen agoraphobischer Bilder) nicht durch physiologisch implizite Messungen (EKPs) erfasst wurden, somit ein diagnostischer Nutzen der P300 und anderer EKP-Komponenten für PSA nicht belegt werden konnte. Eine Steigerung des Extinktionslernens durch Schlaf war weder in expliziten noch physiologischen Maßen nachweisbar.

3.2 Experiment 1b: Implizites Extinktionslernen und der SGE bei Expositionstherapie für Agoraphobiker

3.2.1 Fragestellung und Hypothesen

Bei PSA-Probanden ist ein impliziter Aufmerksamkeitsbias für phobische Stimuli und automatische phobische Assoziationen nachgewiesen worden, welche zur Angstsymptomatik beitragen. Diese lassen sich mit impliziten Messmethoden erfassen, weil damit im Gegensatz zu expliziten Methoden auch für Introspektion unzugängliche implizite Prozesse der Informationsverarbeitung erfassen werden können (Williams et al., 1996; McNally, Riemann & Kim, 1990). Zur Messung des Aufmerksamkeitsbias wurde ein EST angewandt und zur Messung automatischer Assoziationen ein IAT, wobei die gemessenen RT auf phobische Stimuli kennzeichnend für die PSA-Symptomatik sind. Während beide Tests zur Erfassung von Therapieeffekten bei phobischer Angst geeignet sind (Teachman et al., 2008; Wiener et al., 2012), ist der SGE für implizites Extinktionslernen bei PSA noch nicht erforscht. Da manche Patienten nicht von Expositionstherapie profitieren (Craske et al., 2014), wurde zusätzlich die Therapie-Resonanz evaluiert und PSA-Patienten in Responder und Non-Responder unterteilt (Mattia, Heimberg & Hope, 1993). Es sollte die Fragestellung untersucht werden, ob für PSA-Patienten höheres implizites Extinktionslernen besteht, wenn auf die Expositionstherapie Schlaf verglichen mit Wachheit erfolgt. Weiterhin sollte überprüft werden, ob sich ein höherer Therapieerfolg bei Respondern verglichen mit Non-Respondern implizit erfassen lässt. Folgende Alternativhypothesen wurden abgeleitet:

1. PSA-Patienten erzielen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant
 - a. höhere Angstwerte (AKV)
 - b. langsamere RT auf agoraphobische Wörter (EST)
 - c. schnellere RT auf die Assoziation „Angst + Selbst“ (IAT)
2. Nach der Therapie bestehen bei PSA-Patienten signifikant
 - a. niedrigere Angstwerte (AKV)
 - b. schnellere RT auf agoraphobische Wörter (EST)
 - c. langsamere RT auf die Assoziation „Angst + Selbst“ (IAT)und diese Veränderungen wiederum sind signifikant stärker bei PSA-Patienten der Späten als der Frühen Therapiegruppe.
3. Responder erzielen nach der Behandlung verglichen mit Non-Respondern signifikant
 - a. niedrigere Angstwerte (AKV)
 - b. schnellere RT auf agoraphobische Wörter (EST)
 - c. langsamere RT auf die Assoziation „Angst + Selbst“ (IAT)

3.2.2 Methoden

Die Stichprobe und das verwendete Fragebogenmaterial (AKV, PSQI) sind mit Experiment 1a identisch (siehe 3.1.2). Weiterhin wurden nach jeder Exposition die Angst des Patienten vor, während und nach der Exposition sowie die Intensität der Exposition von Patienten und Therapeuten unabhängig voneinander bewertet (9-Punkt Likert-Skalen), zusätzlich auch der Therapieverlauf von Therapeuten (3-Punkt Likert-Skalen). Im *Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (VEV*; Zielke & Kopf-Mehnert, 1978) bewerteten Patienten im Post-Test ihre generellen Veränderungen in Emotion und Verhalten über den Therapiezeitraum zur Erfassung der Therapieresonanz.

Der EST umfasste die Valenzkategorien Positiv, Neutral, Negativ und Agoraphobisch, bestehend aus jeweils 10 Wörtern in jeder von vier Farben (Rot, Blau, Grün, Gelb), d.h. 40 Trials per Kategorie und 160 Trials insgesamt. Angstbesetzte agoraphobische Situationen wurden als agoraphobische Stimuli nach dem Vorbild von McNally et al. (1994) idiographisch ausgewählt um persönliche Relevanz zu gewährleisten (z.B. Tunnel, Auto), während die Wörter der Kategorien Positiv (z.B. Liebe, Freude), Neutral (z.B. Lampe, Teller) und Negativ (z.B. Leiche, Folter) für alle Probanden identisch waren. Die Reihenfolge der Wörter (ISI 500 ms) und Kategorien war randomisiert. Verbale Reaktionen wurden per Headset aufgezeichnet.

Der IAT umfasste die Zielkonzeptkategorien „Selbst“ und „Andere“ sowie die Attributkategorien „Angst“ und „Gelassenheit“, bestehend aus jeweils fünf Wörtern. Angstwörter wurden idiographisch ausgewählt, d.h. die mit der Angst individuell am meisten assoziierten Körpersymptome (z.B. Schwindel, Panik), während die Gelassenheitswörter (z.B. Friede, Ruhe) in Inhalt und Länge gematcht wurden. Die Zielkonzeptwörter für Selbst (ich, selbst, mir, mich, mein) und Andere (ihr, ihnen, andere, eure, euch) waren für alle Probanden gleich. Stimuli wurden in randomisierter Reihenfolge präsentiert (ISI 250 ms).

Bei dem Studiendesign handelt es sich um ein Zwischeninnersubjektdesign, d.h. 3 (Gruppe) x 2 (Messzeitpunkt) x 4 (Valenz) für EST und 3 (Gruppe) x 2 (Messzeitpunkt) für IAT. Diese umfassten die Zwischensubjektvariable *Gruppe* (Frühe Therapiegruppe, Späte Therapiegruppe, Kontrollgruppe) und die Innersubjektvariable *Messzeitpunkt* (Prä-Test, Post-Test) sowie für den EST zusätzlich die Innersubjektvariable *Valenz* (Positiv, Neutral, Negativ, Agoraphobisch). Als weitere Zwischensubjektvariablen abgeleitet wurden *Diagnose* (PSA-Patienten, Kontrollgruppe), anhand des VEV die *Therapieresonanz* (Responder, Non-Responder) und anhand der ACQ-Skala der *Phobieschweregrad* (schwere agoraphobische

Kognitionen, leichte agoraphobische Kognitionen, Kontrollgruppe). AVs waren die gemittelten RT im EST bzw. IAT und die gemittelten Angstwerte.

Im Folgenden werden die gemittelten Antwortlatenzen berichtet, da vorige EST-Studien für diese eine höhere Reliabilität nachwiesen als für Interferenzscores, d.h. Subtraktion gemittelter Antwortlatenzen (Dresler et al., 2012a; Eide, Kemp, Silberstein & Nathan, 2002). Der IAT-Effekt wurde dem gängigen D_1 -Maß zufolge berechnet (Greenwald, Banaji & Nosek, 2003). Je höher (positiver) das D_1 -Maß, desto schneller die RT für „Angst + Selbst“, d.h. stärkere agoraphobische Assoziationen.

3.2.3 Ergebnisse

Wie Experiment 1a zu entnehmen ist (siehe 3.1.3), wiesen PSA-Patienten in allen Skalen des AKV-Fragebogens signifikant höhere Angstwerte als Kontrollprobanden auf und es bestanden Therapieeffekte (d.h. Hypothese 1a höherer Angstwerte bei PSA-Patienten und 2a einer Reduktion nach Therapie bestätigt), jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Früher und Später Therapiegruppe (d.h. Hypothese 2a hinsichtlich eines höheren Therapieeffektes der Späten als Frühen Therapiegruppe im AKV verworfen). Es zeigte sich im AKV keine Signifikanz für die Interaktion der Therapieresonanz mit dem Messzeitpunkt für den ACQ ($F(1,21) = 0.07, p = .802, \eta_p^2 = 0.00$), BSQ ($F(1,21) = 0.10, p = .760, \eta_p^2 = 0.00$), MIB ($F(1,20) = 0.26, p = .618, \eta_p^2 = 0.01$) und MIA ($F(1,20) = 0.21, p = .650, \eta_p^2 = 0.01$), somit wird Hypothese 3a niedrigerer Angstwerte für Responder als Non-Responder verworfen.

Im EST interagierte die Diagnose signifikant mit Valenz ($F(3,42) = 2.99, p = .042, \eta_p^2 = 0.18$), jedoch beide nicht mit dem Messzeitpunkt ($F(3,42) = 0.59, p = .624, \eta_p^2 = 0.04$). Paarweise Gruppenvergleiche je Valenzkategorie erreichten keine Signifikanz, so reagierten PSA-Patienten auf agoraphobische Wörter (740.74 ± 29.30 ms) nur augenscheinlich langsamer als Kontrollprobanden (681.18 ± 33.41 ms; $t(44) = 1.34, p = .187, d = 0.41$). Hypothese 1a signifikant langsamerer RT auf agoraphobische Wörter von PSA-Patienten als Kontrollprobanden wird somit verworfen. Weiterhin bestand im EST keine signifikante Interaktion der Gruppe mit Valenz und dem Messzeitpunkt ($F(6,84) = 0.34, p = .912, \eta_p^2 = 0.02$), d.h. die Frühe und Späte Therapiegruppe unterscheiden sich im Post-Test nicht bei agoraphobischen Wörtern (Hypothese 2 hinsichtlich eines höheren Therapieeffektes der Späten als Frühen Therapiegruppe im EST ist verworfen).

Therapieresonanz interagierte im EST signifikant mit Valenz und dem Messzeitpunkt ($F(3,19) = 3.30, p = .043, \eta_p^2 = 0.34$), siehe Abbildung 8.

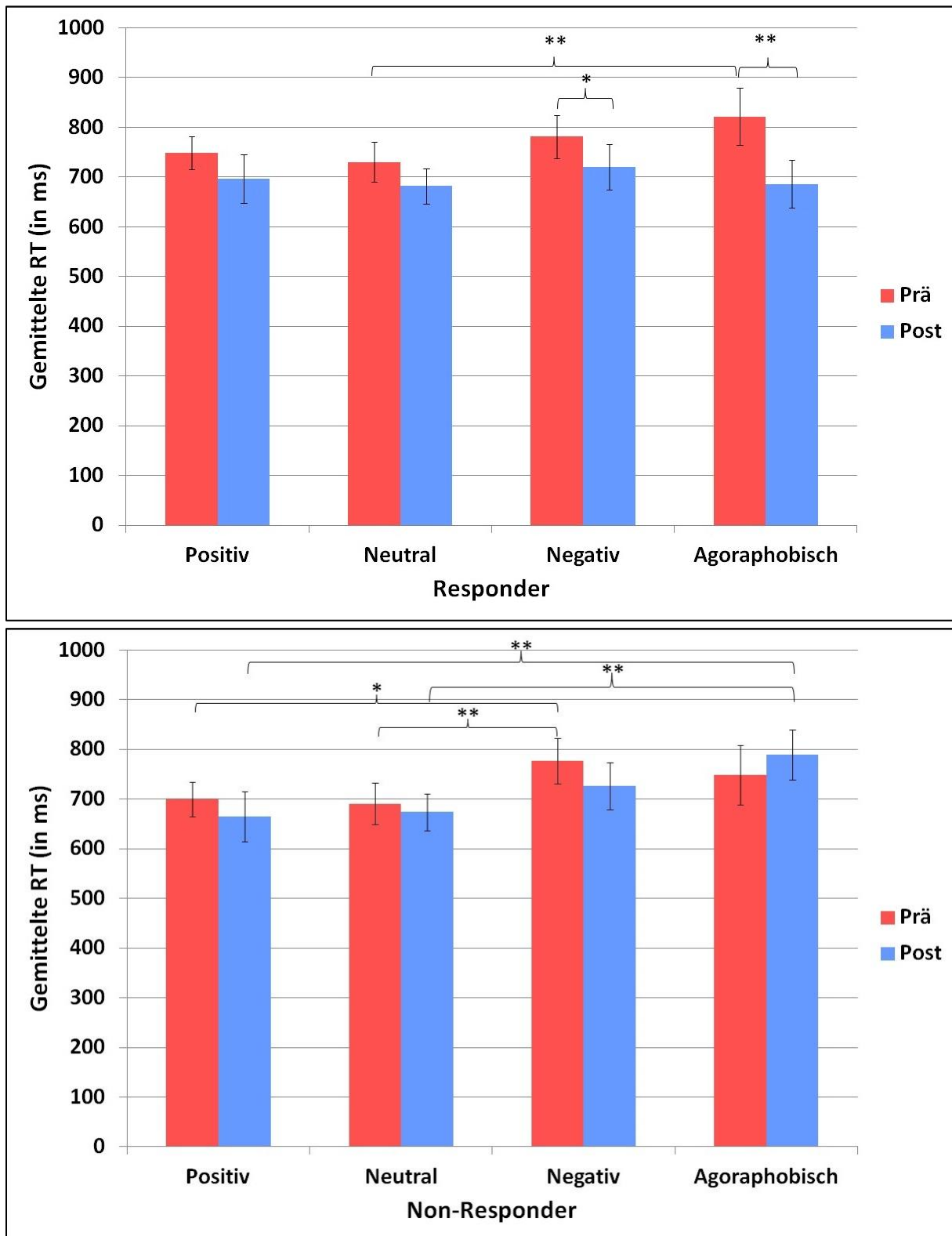


Abbildung 8: Gemittelte Reaktionszeiten (RT, in ms) im Emotionalen Stroop-Test dargestellt für Responder (oberes Bild) und Non-Responder (unteres Bild). Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler (SE) dar. t-tests: * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$.

Laut t-Tests bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern. Hingegen zeigten Prä-Post Vergleiche nur bei Respondern signifikant schnellere RT im Post- als Prä-Test für negative ($t(11) = 2.21, p = .049, d = 0.64$) und agoraphobische Wörter ($t(11) = 3.53, p = .005, d = 1.02$), während bei Non-Respondern für agoraphobische Wörter ein augenscheinlicher Anstieg der RT vom Prä- zum Post-Test bestand. Vergleiche zwischen Valenzkategorien pro Gruppe zeigten, dass Responder im Prä-Test auf agoraphobische Wörter signifikant langsamer reagierten als auf neutrale Wörter ($t(11) = -3.34, p = .007, d = -0.96$), während sich RT zwischen beiden Kategorien im Post-Test nicht signifikant unterschieden ($t(11) = 0.15, p = .881, d = 0.04$) und Non-Responder im Post-Test auf agoraphobische Wörter signifikant langsamer reagierten als auf positive ($t(10) = -4.52, p = .001, d = 1.36$) und neutrale Wörter ($t(10) = -3.42, p = .007, d = 1.03$). Hypothese 3b eines größeren Therapieeffektes für Responder als Non-Responder im EST wird bei Gruppenvergleichen verworfen, jedoch durch Prä-Post Vergleiche und Vergleiche zwischen Valenzkategorien pro Gruppe indirekt bestätigt.

Während der Faktor Diagnose im IAT keine Signifikanz erreichte ($F(1,44) = 1.35, p = .252, \eta_p^2 = 0.03$), zeigte sich bei weiterer Differenzierung ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Phobieschwere ($F(2,40) = 4.04, p = .025, \eta_p^2 = 0.17$). Patienten mit schweren agoraphobischen Kognitionen (-0.24 ± 0.18) reagierten auf die Assoziation „Angst + Selbst“ signifikant schneller als Patienten mit leichten agoraphobischen Kognitionen ($-0.94 \pm 0.18; t(21) = -2.40, p = .026, d = 0.10$) und Kontrollprobanden ($-0.70 \pm 0.14; t(30) = 2.31, p = .028, d = 0.08$), wobei sich letztere nicht unterschieden ($t(29) = -1.07, p = .293, d = 0.04$). Hypothese 1c schnellerer RT von PSA-Patienten als Kontrollprobanden wird somit ausschließlich für PSA-Patienten mit schweren agoraphobischen Kognitionen bestätigt. Es bestand keine signifikante Interaktion der Gruppe mit dem Messzeitpunkt ($F(2,43) = 0.10, p = .906, \eta_p^2 = 0.00$), d.h. auch im IAT unterscheiden sich Frühe und Späte Therapiegruppe im Post-Test nicht (Hypothese 2d hinsichtlich eines höheren Therapieeffektes der Späten als Frühen Therapiegruppe im IAT ist verworfen).

Für Therapieesonanz bestand im IAT eine signifikante Interaktion mit dem Messzeitpunkt ($F(1,21) = 10.11, p = .005, \eta_p^2 = 0.33$), siehe Abbildung 9. Im Prä-Test reagierten Non-Responder (Prä: -1.10 ± 0.23 , Post: -0.50 ± 0.27) signifikant schneller auf die Assoziation „Angst + Selbst“ als Responder (Prä: -0.21 ± 0.22 , Post: -0.53 ± 0.26), $t(21) = 2.82, p = .010, d = 1.18$. Im Post-Test jedoch reagierten Responder auf die Assoziation „Angst + Selbst“ signifikant langsamer ($t(11) = 2.20, p = .050, d = 0.64$) und Non-Responder signifikant schneller ($t(10) = -2.33, p = .042, d = -0.70$) als in ihrem Prä-Test. Hypothese 3c eines höheren Thera-

pieeffektes für Responder als Non-Responder im IAT wird bei Gruppenvergleichen verworfen, jedoch durch Prä-Post Vergleiche und Vergleiche zwischen Valenzkategorien pro Gruppe indirekt bestätigt.

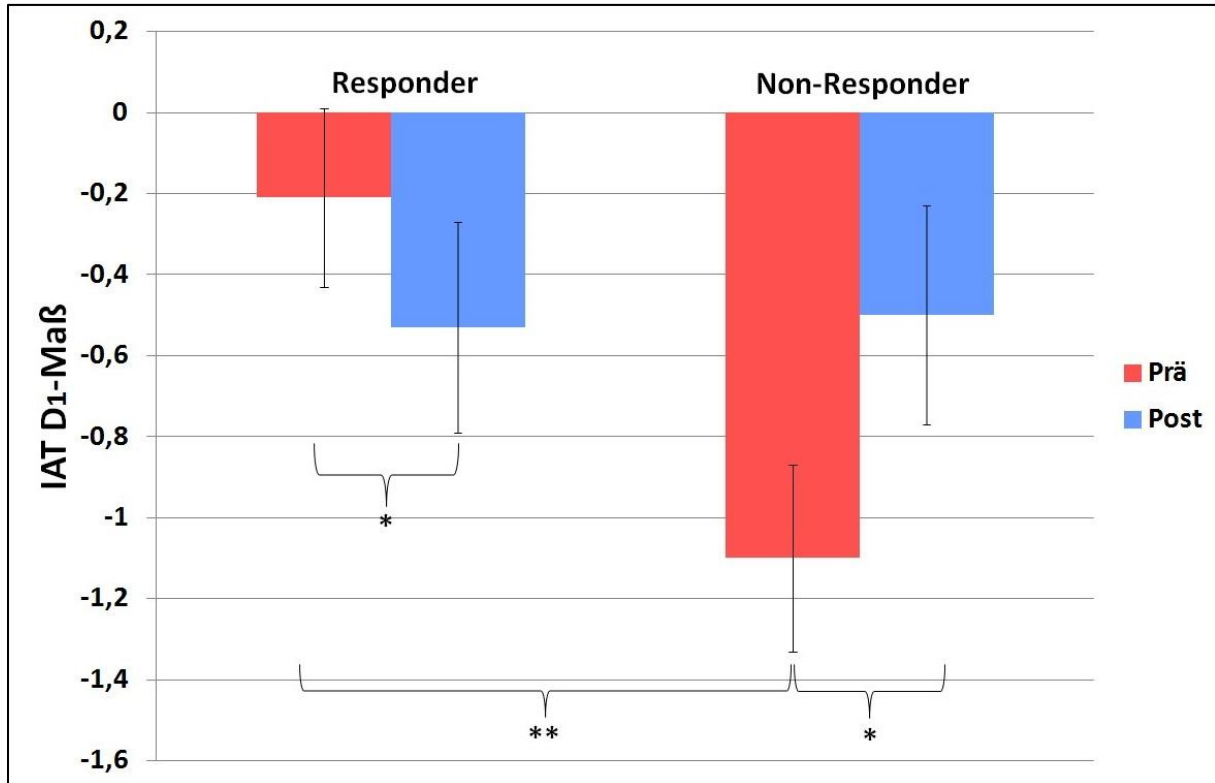


Abbildung 9: Interaktion des Faktors Therapieresonanz mit dem Messzeitpunkt im Impliziten Assoziationstest (IAT). Ein positiveres D_1 bedeutet schnellere RT für die Assoziation „Angst + Selbst“. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler (SE) dar. t-Tests: * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$.

Es zeigten sich positive Korrelationen zwischen expliziten und impliziten Maßen. Im EST korrelierte Agoraphobisch signifikant positiv mit den Skalen ACQ ($r = .336$, $p = .015$), MIB ($r = .267$, $p = .048$) und MIA ($r = .267$, $p = .046$), während Negativ signifikant positiv mit den Skalen ACQ ($r = .349$, $p = .012$) und BSQ ($r = .257$, $p = .050$) korrelierte. Im IAT korrelierte das D_1 -Maß signifikant mit den Skalen ACQ ($r = .376$, $p = .007$) und MIA ($r = .303$, $p = .027$).

Responder schätzten ihre Angst während der Exposition (7.09 ± 0.47) signifikant höher ein als Non-Responder (5.45 ± 0.57 ; $F(1,15) = 4.94$, $p = .042$, $\eta_p^2 = 0.25$), während keine signifikanten Unterschiede in den Einschätzungen der Therapeuten und keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Früher und Später Gruppe bestanden.

3.2.4 Diskussion

Responder berichteten von signifikant höherer Angst während der Exposition als Non-Responder, unterschieden sich jedoch im AKV nicht signifikant. Im IAT reagierten Patienten mit schweren agoraphobischen Kognitionen auf „Angst + Selbst“ signifikant schneller als Kontrollprobanden. Therapieeffekte zeigten sich mit dem Faktor Therapieresonanz. Dabei bestand für Responder eine signifikante Verbesserung von Prä- zu Post-Test, d.h. im EST schnellere RT auf agoraphobische und negative Wörter sowie im IAT langsamere RT auf die Assoziation „Angst + Selbst“. Bei Non-Respondern hingegen bestand von Prä- zu Post-Test im EST keine Verbesserung (augenscheinliche Verlangsamung der RT auf agoraphobische Wörter) und im IAT eine signifikante Verschlechterung (schnellere RT auf „Angst + Selbst“). AKV-Angstwerte waren signifikant positiv mit RT auf agoraphobische und negative Wörter im EST sowie dem D₁-Maß im IAT korreliert. Ein vorhergesagter größerer Therapieeffekt der Späten als Frühen Therapiegruppe wurde weder in expliziten noch impliziten Maßen nachgewiesen. Mögliche Ursachen des Ausbleibens eines SGE werden für Experiment 1a und 1b zusammen in der Allgemeinen Diskussion erläutert (siehe 4.).

Die Therapieeffekte in explizit gemessener Angstsymptomatik (AKV) allgemein für PSA-Probanden wurden bereits bei Experiment 1a diskutiert (siehe 3.1.4). Zum fehlenden Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern im AKV ist anzumerken, dass die Variable Therapieresonanz auf Grundlage des VEV gebildet wurde, d.h. basierend auf allgemeiner Veränderung und nicht spezifisch PSA-Symptomatik. Gassmann und Grawe (2006) verwendeten den VEV zur Messung von Veränderungen in Emotion und Verhalten als Komponente des Therapieergebnisses. Sie argumentieren, dass ein positives Therapieergebnis durch allgemeine Veränderungsmechanismen bewirkt wird und nicht ausschließlich durch Symptomreduktion.

Der negative Befund, dass PSA-Patienten auf agoraphobische Wörter nicht signifikant langsamer als gesunde Kontrollprobanden reagieren, steht im Widerspruch zur Mehrheit vorheriger EST-Studien (z.B. Ehlers et al., 1988; McNally et al., 1990). Es fanden sich jedoch auch in weiteren EST-Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Panikprobanden und gesunden Kontrollprobanden (De Cort, Hermans, Spruyt, Griez & Schruers, 2008; Kampman, Keijsers, Verbraak, Näring & Hoogduin, 2002), wobei als Ursache die Unterdrückung des emotionalen Stroop-Effektes durch die Aufgabenanforderung („task demand“) schnell zu reagieren genannt wurde. Wenn die Anstrengung erhöht wird, die Farbe der Wörter zu benennen, führte dies zu generell schnelleren RT (Williams et al., 1996). Es wäre anzu-

nehmen, dass PSA-Patienten aufgrund ihrer Ängste Stress empfanden schnell zu reagieren und sich ihre RT verminderten, folglich auch die Diskrepanz zu der Kontrollgruppe.

De Cort et al. (2008) schlussfolgerten aufgrund nicht-signifikanter Gruppenunterschiede, dass keine Evidenz für einen spezifischen Aufmerksamkeitsbias bei Panikprobanden besteht. Der Therapieeffekt bei Respondern in der vorliegenden Arbeit zeigte jedoch eine signifikante Reduktion der RT auf sowohl agoraphobische als auch negative Wörter, was für die Annahme eines generell negativen Aufmerksamkeitsbias spricht (Maidenberg et al., 1996; Wiener et al., 2012). Auch waren RT auf agoraphobische und negative Wörter beide mit dem ACQ signifikant positiv korreliert. Der Annahme eines generellen Aufmerksamkeitsbias entgegen steht jedoch, dass Non-Responder im Prä-Test signifikant langsamer auf negative Wörter und im Post-Test auf agoraphobische Wörter als neutrale reagierten. Ein potentiell PSA-spezifischer Aufmerksamkeitsbias (Pergamin-Hight et al., 2015) könnte sich aufgrund der Korrelation des MI mit RT auf agoraphobische Wörter auf Vermeidungsverhalten beziehen.

PSA-Patienten mit schweren agoraphobischen Kognitionen reagierten im IAT signifikant schneller auf die Assoziation „Angst + Selbst“ als PSA-Patienten mit leichten agoraphobischen Kognitionen und als Kontrollprobanden. Letztere beiden Gruppen unterschieden sich nicht und da die Teilstichproben relativ klein waren, würde dies erklären, weshalb der IAT im Gegensatz zu einigen anderen Studien (z.B. Teachman et al., 2007) nicht generell PSA-Patienten von Kontrollprobanden differenzierte.

Die vorliegende Arbeit zeigt sowohl im EST als auch IAT, dass die Therapieresonanz bei PSA-Patienten mit einem verminderten impliziten Bias auf agoraphobische Stimuli assoziiert ist und dieser bei Respondern durch die Expositionstherapie in größerem Ausmaß reduziert wurde als bei Non-Respondern.

Die laut Selbstbericht signifikant höhere Angst von Respondern während der Exposition sollte laut einem auf Habituation basierenden Ansatz zu höherer Reduktion der Angstsymptomatik führen (Craske et al., 2014), was durch den EST und IAT bestätigt wurde. Es besteht jedoch auch die alternative Annahme, dass Furchtaktivierung ein schwacher Prädiktor für Furchtextinktion ist und stattdessen inhibitorisches Lernen entscheidend wäre (Meuret, Seidel, Rosenfield, Hofmann & Rosenfield, 2012). Kein direkter Effekt des Ausmaßes an Furchtaktivierung während der Exposition würde neben dem Argument, dass im AKV und VEV unterschiedliche Konstrukte gemessen wurden, erklären, weshalb Responder sich nach der Therapie nicht von Non-Respondern in selbstberichteter Angst unterschieden.

Eine vorherige Studie argumentierte hinsichtlich Gedächtnisbias zu emotionalem Lernmaterial bei PSA-Probanden, dass sich explizite und implizite Informationsverarbeitung differenzieren lässt (Lundh, Czyzykow & Öst, 1997). Für PSA-Patienten generell zeigten sich Therapieeffekte in explizit gemessener Angst, jedoch nicht in impliziten Maßen (explizites Extinktionslernen) sowie den umgekehrten Befund für Responder (implizites Extinktionslernen). Diese Befunde und der signifikante Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern im Prä-Test des IAT lassen sich potentiell damit erklären, dass Explizit-Implizit Korrelationen durch Interferenzen höherer Verarbeitung (z.B. Mangel an Spontanität) und niedrige konzeptuelle Übereinstimmung (d.h. Selbstberichte und implizite Messung nur indirekt miteinander assoziiert) reduziert werden können (Hofmann, Gawronski, Gschwendner, Le & Schmitt, 2005). Korrelationen zwischen explizit gemessener Angst mit dem D_1 -Maß und RT im EST waren niedrig bis moderat ausgeprägt. Selbstberichte können durch Bias, z.B. Soziale Erwünschtheit, beeinflusst sein (De Houwer, 2002; Egloff & Schmukle, 2002) und stehen im Kontrast zu spontanen Reaktionen im IAT. Da der VEV wie erwähnt eine breitere Therapieevaluation vornimmt als die spezifische PSA-Symptomatik, ist vermutlich keine hohe konzeptuelle Übereinstimmung gegeben. Laut Egloff und Schmukle (2002) bestanden zudem niedrige oder keine Korrelationen zwischen dem IAT und explizit gemessener Angst.

Als Fazit last sich ziehen, dass der störungsspezifische implizite Bias bei PSA-Probanden durch in-vivo Exposition signifikant reduziert war, wobei die generelle Therapie-*resonanz* (d.h. Veränderung in Emotion und Verhalten) als Mediator identifiziert wurde. Obwohl sich Responder und Non-Responder nicht in explizit gemessener Angst unterschieden, waren der störungsspezifische Aufmerksamkeitsbias im EST und agoraphobische Assoziationen im IAT nur bei Respondern reduziert. Demnach können unterschiedliche Prozesse des Therapieergebnisses unterschieden werden (generelle Veränderung vs. PSA-Symptomatik, explizites vs. implizites Extinktionslernen). Ein förderlicher Einfluss von Schlaf auf Extinktionslernen konnte weder explizit noch implizit nachgewiesen werden.

3.3 Experiment 2: Selektive Steigerung der Verarbeitung negativer Gesichter im Tiefschlaf

3.3.1 Fragestellung und Hypothesen

Mit emotionalem Gedächtnis wurde überwiegend REM-Schlaf in Verbindung gebracht, dennoch besteht Evidenz für einen förderlichen Effekt von NREM-Schlaf (Ackermann & Rasch, 2014; Cellini et al., 2016), auch wurde eine positive Assoziation von deklarativem Gesichtergedächtnis mit NREM-Schlaf nachgewiesen (Clemens et al., 2005; Wagner et al., 2007). Bisherige Studien zu Gesichtserkennung nach Schlaf haben jedoch entweder Valenz nicht variiert (Clemens et al., 2005; Wagner et al., 2002) oder emotional unzureichend intensive Gesichtsausdrücke verwendet (Kashyap, 2014; Wagner et al., 2007). Da negative Stimuli generell besser als positive erinnert werden (Kensinger & Corkin, 2003; Wang, 2013), ist eine bevorzugte Konsolidierung von Gesichtsausdrücken negativer Valenz zu erwarten. Eine positive Assoziation von NREM-Schlaf mit spezifisch negativen Gesichtsausdrücken wurde bislang nicht nachgewiesen. Das Ziel der Studie bestand in der Überprüfung der Fragestellung, ob ein SGE für negative Gesichtsausdrücke und durch Erfassung isolierter Effekte von NREM-Schlaf eine positive Assoziation mit der Gedächtnisleistung nachweisbar sind. Wortstimuli mit variierter Valenz dienten ergänzend als Kontrollaufgabe. Folgende Alternativhypothesen wurden abgeleitet:

1. Negative Gesichter und Wörter werden signifikant besser erinnert als neutrale Gesichter und Wörter (Haupteffekt Valenz).
2. Die Schlafgruppe erinnert signifikant mehr Gesichter und Wörter als die Wachgruppe (SGE).
3. Die Schlafgruppe erinnert signifikant mehr negative Gesichter und negative Wörter als die Wachgruppe (emotionaler SGE).
4. Es besteht eine signifikant positive und lineare Korrelation von NREM-Schlaf mit erinnerten negativen Gesichtern und negativen Wörtern.

3.3.2 Methoden

Es wurden gesunde, deutschsprachige Probanden mit einer Altersbeschränkung von 18-50 Jahren rekrutiert und randomisiert einer Schlaf- ($n = 20$) und Wachbedingung ($n = 20$) zugeteilt.

Aus der Datenbank Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF; Lundqvist, Flykt & Öhman, 1998) wurden ausdrucksstarke, eindeutig in positive, negative und neutrale Valenz

differenzierbare Gesichter ausgewählt. Jeder Proband bekam randomisiert eines von drei Bilder-Sets präsentiert, wobei jedes die gleichen Personen darstellte (jede Person nur einmal gezeigt), sich jedoch in der Valenz der Gesichtsausdrücke unterschieden. Dadurch sollte eine Konfundierung zwischen Identität und Valenz der Gesichtsausdrücke vermieden werden. Die Lernaufgabe umfasste 30 Bilder (10 pro Valenzkategorie, davon 5 männlich und 5 weiblich) mit einer Präsentationszeit und ISI von 1,000 ms. Die Erkennungsaufgabe bestand aus 60 Bildern, d.h. die gleichen 30 vorigen und 30 neue (gleiche Valenz- und Geschlechterverteilung), die nacheinander ohne Zeitbegrenzung als „bekannt“ oder „neu“ kategorisiert werden sollten. Die Reihenfolge der Bilder in den Lern- und Erkennungsaufgaben war randomisiert. Die Erkennungsaufgabe wurde in Übereinstimmung mit vorigen Studien einmal durchgeführt um eine Lernwiederholung durch mehrmalige Präsentation zu vermeiden (Clemens et al., 2005; Wagner et al., 2007).

Eine Liste bestehend aus 30 Wörtern wurde in Valenz variiert mit jeweils 10 positiven, negativen und neutralen Wörtern. Die Wortlänge war zwischen Valenzkategorien gematcht und deren Reihenfolge permutiert. Die Abfrage erfolgte schriftlich durch freie Wiedergabe (free recall). In Übereinstimmung mit vorherigen Studien (z.B. Tucker et al., 2006) wurde die Abfrage direkt nach dem Lernen zur Messung der Gedächtnis-Baseline und nochmals nach dem Retentionsintervall durchgeführt.

Die Zwischensubjektvariable *Gruppe* (Schlaf, Wach) und Innersubjektvariable *Valenz* (positiv, negativ, neutral) wurden variiert. Für die Gesichterlernaufgabe wurde folglich ein 2 (Gruppe) x 3 (Valenz) Zwischensubjekt-Design verwendet. Bei der Wörterlernaufgabe bestand zusätzlich die Innersubjektvariable *Abfrage* (Abfrage 1 nach dem Lernen, Abfrage 2 nach dem Retentionsintervall), daher wurde ein 2 (Gruppe) x 2 (Abfrage) x 3 (Valenz) Zwischen-innersubjekt-Design verwendet. AVs waren die gemittelte Gedächtnisgenauigkeit (Pr, d.h. Hit Rate minus False Alarm Rate) für erkannte Gesichter und die gemittelte Anzahl reproduzierter Wörter.

3.3.3 Ergebnisse

Bei allen 20 Probanden der Schlafgruppe erfolgte der Eintritt in den Schlafzustand, siehe Schlafparameter in Tabelle 3. Die Gesamtschlafzeit betrug 34.84 ± 3.69 Minuten, d.h. über die Hälfte der Bettzeit. Eintritt in N1 erfolgte durchschnittlich nach 10.26 ± 1.99 Minuten. Schlaf wurde dominiert durch N2 (51.70 ± 7.15 %) und SWS (30.74 ± 8.07 %). Zwölf Probanden sind in den SWS eingetreten. Diese Teilstichprobe von SWS > 0 hatte eine höhere Gesamtschlafzeit (46.78 ± 1.39 Minuten), ist früher in N1 eingetreten (5.83 ± 0.89 Minuten)

und deren Schlaf war ebenso durch N2 ($50.32 \pm 7.39 \%$) und SWS ($38.14 \pm 9.60 \%$) dominiert. Keine der Probanden sind in den REM-Schlaf eingetreten.

Tabelle 3: *Schlafparameter von Probanden der Schlafgruppe.*

	All subjects of the sleep group ($n = 20$)		Subjects with SWS > 0 ($n = 12$)	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>
TST	34.84	3.69	46.78	1.39
N1-SOL	10.26	1.99	5.83	0.89
N1 in min	6.12	1.25	5.40	1.87
N1 in %	17.57	3.58	11.54	5.36
N2 in min	18.01	2.49	23.54	2.57
N2 in %	51.69	7.15	50.32	7.39
SWS in min	10.71	2.81	17.84	3.34
SWS in %	30.74	8.07	38.14	9.60

Anmerkungen. TST: Gesamtschlafzeit (total sleep time); N1-SOL: Schlafbeginnlatenz; N1: Schlafstadium 1; N2: Schlafstadium 2; SWS: Slow-Wave Schlaf (Schlafstadium 3), Min.: Minuten.

Hinsichtlich Gesichtserkennung bestand für Pr ein signifikanter Haupteffekt der Valenz ($F(2,37) = 4.41, p = .019, \eta_p^2 = 0.19$). Positive Gesichter (0.50 ± 0.03) wurden signifikant akkurater erkannt als neutrale ($0.40 \pm 0.04; t(39) = 2.90, p = .006, d = 0.46$) und negative Gesichter ($0.40 \pm 0.04; t(39) = 2.50, p = .017, d = 0.40$). Die Erkennung negativer und neutraler Gesichter unterschied sich nicht signifikant ($t(39) = 0.00, p = 1.000, d = 0.00$). Die erste Hypothese, wonach negative Gesichter signifikant besser als neutrale erinnert werden, wird damit verworfen. Es zeigten sich keine signifikanten Effekte der Gruppe ($F(1,38) = 0.00, p = 1.000, \eta_p^2 = 0.00$) und Interaktion mit Valenz ($F(2,37) = 0.48, p = .626, \eta_p^2 = 0.03$). Die zweite und dritte Hypothese von signifikant besserem Gedächtnis generell für Gesichter und spezifisch negativer Gesichter in der Schlafgruppe wird ebenfalls verworfen.

Auch für die Wortwiedergabe bestand ein signifikanter Haupteffekt der Valenz ($F(2,37) = 10.81, p < .001, \eta_p^2 = 0.37$). Verglichen mit neutralen Wörtern (3.84 ± 0.27), wurden positive ($4.94 \pm 0.23; t(39) = 4.16, p < .001, d = 0.66$) und negative Wörter ($4.98 \pm 0.23; t(39) = 4.08, p < .001, d = 0.64$) signifikant besser erinnert, während sich der Abruf der beiden letzteren nicht signifikant unterschied ($t(39) = -0.14, p = .889, d = -0.02$). Die erste Hypothese, wonach negative Wörter signifikant besser erinnert werden als neutrale, wird bestätigt. Der Gruppenfaktor hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Gedächtnisleistung ($F(1,38) = 0.28, p = .598, \eta_p^2 = 0.01$), auch nicht in Interaktion mit der Abfrage ($F(1,38) = 0.03, p = .870, \eta_p^2 = 0.00$), Valenz ($F(2,37) = 0.37, p = .695, \eta_p^2 = 0.02$) oder beiden Variablen ($F(2,37) = 1.34, p = .273, \eta_p^2 = 0.07$). Die zweite und dritte Hypothese, wonach die Schlafgruppe signifikant mehr

Wörter und mehr negative Wörter als die Wachgruppe erinnert, werden somit beide verworfen.

Korrelationen der gemessenen Gedächtnisleistung mit den Schlafparametern sind Tabelle 4 zu entnehmen. Hinsichtlich dem Gesichtergedächtnis korrelierte SWS signifikant positiv mit Pr für negative Gesichter ($r = .598, p = .005$). Für Probanden mit $SWS > 0$ bestand eine höhere signifikante Korrelation ($r = .645, p = .024$), siehe Abbildung 10. Die Wortwiedergabe zeigte wie vorhergesagt eine signifikant positive Korrelation für die Abrufdifferenz negativer Wörter mit der Gesamtschlafzeit, d.h. NREM-Schlaf ($r = .555, p = .011$) und zusätzlich SWS ($r = .510, p = .022$). Für Probanden mit $SWS > 0$ erreichte diese positive Korrelation keine Signifikanz ($r = .331, p = .293$). Die Hypothese einer signifikant linearen positiven Korrelation von erkannten negativen Gesichtern und reproduzierten negativen Wörtern mit NREM-Schlaf wird nur für letzteres bestätigt, aber Erkennung negativer Gesichter war ausschließlich mit SWS signifikant positiv und linear korreliert. Weiterhin zeigte sich bei beiden Lernaufgaben eine signifikant negative Korrelation für den Schlafbeginn (N1-SOS) mit Pr negativer Gesichter ($r = -.536, p = .015$), Pr für alle Gesichter ($r = -.492, p = .028$) und der Abrufdifferenz negativer Wörter ($r = -.565, p = .009$), d.h. früher Schlafbeginn führte zu einem Anstieg der genannten Variablen.

Tabelle 4: Korrelationen (2-seitig) von Gedächtnisgenauigkeit für Gesichter und Wortabruf mit Schlafparametern.

	TST	N1-SOL	N1	N2	SWS	SWS > 0
Pr (Gesichter)						
Positiv	$r = .018$	$r = -.378$	$r = -.021$	$r = -.068$	$r = .092$	$r = .010$
Negativ	$r = .416$	$r = -.536^*$	$r = -.326$	$r = .104$	$r = .598^{**}$	$r = .645^*$
Neutral	$r = .275$	$r = -.376$	$r = -.228$	$r = .083$	$r = .387$	$r = .255$
Gesamt	$r = .279$	$r = -.492^*$	$r = -.226$	$r = .050$	$r = .422$	$r = .361$
A2-A1 (Wörter)						
Positiv	$r = -.100$	$r = -.171$	$r = .149$	$r = -.300$	$r = .068$	$r = .412$
Negativ	$r = .557^*$	$r = -.565^{**}$	$r = .004$	$r = .248$	$r = .510^*$	$r = .331$
Neutral	$r = -.184$	$r = .187$	$r = .055$	$r = -.425$	$r = .110$	$r = .530$
Summe	$r = .270$	$r = -.390$	$r = .088$	$r = -.125$	$r = .426$	$r = .567$

Anmerkungen. Pr: Gedächtnisgenauigkeit (d.h. Hit Rate minus False Alarm Rate); A2-A1: Abrufdifferenz nach Retention (d.h. Abruf 2 nach Retention minus Abruf 1 nach Lernen); TST: Gesamtschlafzeit (total sleep time); N1-SOL: Schlafbeginnlatenz; N1: Schlafstadium 1; N2: Schlafstadium 2; SWS: Slow-Wave Schlaf. * $p < .05$, ** $p < .01$.

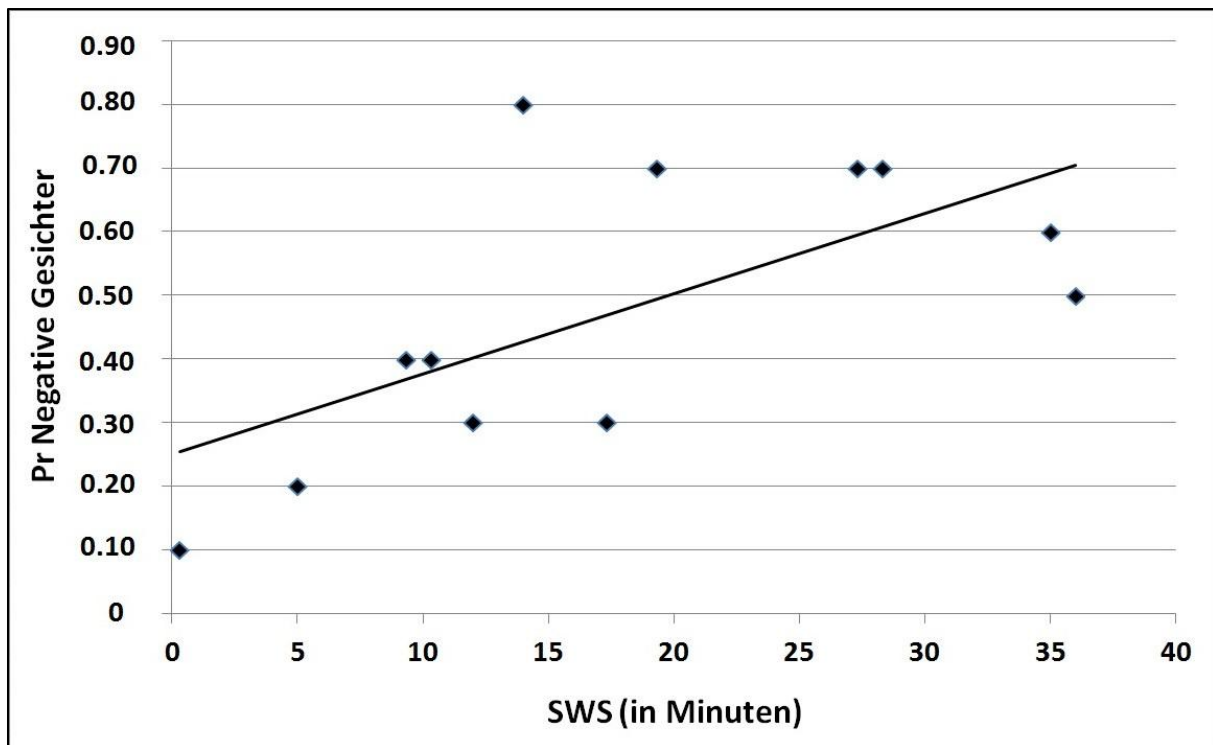


Abbildung 10: Lineare positive Korrelation ($r = .645$, $p = .024$) zwischen Slow-Wave Schlaf (SWS) und Gedächtnisgenauigkeit (Pr) für negative Gesichter bei Probanden der Schlafgruppe mit $SWS > 0$ ($n = 12$).

3.3.4 Diskussion

Entgegen der Vorhersage wurden positive Gesichter signifikant besser erkannt als negative und neutrale Gesichter. Zudem wurden wie vorhergesagt negative Wörter, jedoch auch zusätzlich positive Wörter, signifikant besser reproduziert als neutrale Wörter. Es bestand eine signifikant positive Korrelation der Gedächtnisgenauigkeit negativer Gesichter mit ausschließlich SWS. Die Wiedergabe negativer Wörter korrelierte signifikant positiv mit SWS (nicht jedoch bei der $SWS > 0$ Teilstichprobe) und der Gesamtschlafzeit (d.h. NREM-Schlaf). Die Schlafgruppe zeigte im Vergleich zur Wachgruppe keine signifikant bessere Gedächtnisleistung in Gesichtserkennung und Wortwiedergabe, weder allgemein noch abhängig von Valenz. Mögliche Ursachen des Ausbleibens eines SGE werden für Experiment 2 zusammen mit Experiment 1a und 1b in der Allgemeinen Diskussion erläutert (siehe 4.).

Eine signifikant positive Korrelation von NREM-Schlaf mit Gedächtnisgenauigkeit für Gesichter wurde von Wagner et al. (2007) nachgewiesen, jedoch auch für die Gesamtschlafzeit (inklusive REM-Schlaf) und nicht für spezifische Schlafphasen. Der Befund in der vorliegenden Studie einer signifikant positiven Korrelation von Gedächtnisgenauigkeit negativer Gesichter mit ausschließlich SWS widerlegt die Vermutung von Wagner et al. (2007) sowie Sheth, Nguyen und Janvelyan (2009) einer passiven Interferenzverminderung für verbesserte

Gesichtserkennung durch Schlaf. In letzterer Studie zeigte sich zwar ein negativer Effekt von Wachheit auf das Gesichtergedächtnis, allerdings wurden die Wachheitsaktivitäten experimentell nicht kontrolliert, weswegen eine von den Autoren vermutete Interferenz durch andere Gesichter im Alltag spekulativ ist. Tucker et al. (2006) und Payne et al. (2015) argumentieren, dass eine positive Korrelation zwischen Gedächtnisverbesserung und einer spezifischen Schlafphase eine aktive Gedächtniskonsolidierung demonstriert, wenn eine Korrelation mit der Gesamtschlafzeit ausgeschlossen ist. Die vorliegende Studie konnte diese Evidenz für das Gesichtergedächtnis erbringen, während die Schlussfolgerung aktiver Konsolidierung für Wörtergedächtnis aufgrund der signifikant positiven Korrelation von negativen Wörtern mit der Gesamtschlafzeit zusätzlich zu SWS und der ausbleibenden Signifikanz bei Probanden mit $SWS > 0$ nicht gezogen werden kann.

Ein förderlicher Einfluss von SWS für emotional-deklarative Inhalte wurde nachgewiesen (Ackermann & Rasch, 2014). So wurde in einer Nachtschlafstudie demonstriert, dass SWS ein Prädiktor für verbessertes Gedächtnis für negative Bilder ist (Cairney, Durrant, Power & Lewis, 2015). Auch Payne et al. (2015) zeigten, dass nach 90 Minuten Mittagschlaf eine bessere Konsolidierung für negative als neutrale Objekte mit SWS signifikant positiv korreliert war. Obwohl methodologisch aufgrund von Unterschieden in Schlaflänge und Stimulusmaterial nicht direkt vergleichbar, zeigen die Effekte einen förderlichen Effekt von SWS auf emotionales Gedächtnis. Ein möglicher Einfluss von REM-Schlaf kann ausgeschlossen werden, da keiner der Probanden in dieses Schlafstadium eingetreten ist; auch wenn Hinweise dafür bestehen, dass REM-Schlaf für die Konsolidierung des emotionalen Gedächtnisses bedeutsam ist (Cairney et al. 2015).

Die Korrelation zwischen negativer Gesichtserkennung und SWS weist auf eine elaboriertere Verarbeitung und möglicherweise bessere Langzeitspeicherung für negative Gesichter im SWS hin. Weiterhin konsolidiert SWS selektiv hochsaliente und evolutionär adaptive Stimuli (Payne et al., 2015), was beides insbesondere auf aversive Stimuli wie negative Gesichtsausdrücke zutrifft (Cairney et al., 2014; Wang, 2013). Trotz subjektiver Bevorzugung von positivem sozialen Feedback (Shimamura et al., 2006), besteht eine generelle Negativitätsverzerrung (negativity bias) in der affektiven Informationsverarbeitung (Ito, Larsen, Smith & Cacioppo, 1998), z.B. schnellere Wahrnehmung eines negativen Gesichtes in einer Masse von positiven Gesichtern als umgekehrt (Fox et al., 2000; LoBue, 2009).

Die Schlussfolgerung aktiver Konsolidierung negativer Gesichter aufgrund der Korrelation mit SWS kann jedoch nicht auf andere Stimuli als Gesichter verallgemeinert werden. In einer weiteren Studie (Schickl, Ziberi, Lahl & Pietrowsky, 2011), worin Mittagsschlaf mit

einer dem Schlaf vergleichbaren interferenzarmen Wachbedingung (Entspannung durch Hypnose) verglichen wurde, fand sich in beiden Bedingungen signifikant höheres deklaratives Gedächtnis als in der Wachbedingung, jedoch keinen Unterschied beider interferenzarmen Bedingungen zueinander. Die Autoren führten den SGE auf reduzierte Interferenz während dem Schlaf zurück (Interferenztheorie). Diese Studie umfasste als deklaratives Lernmaterial jedoch emotionsneutrale Wörter und im Schlaf der Probanden bestand kein Anteil an SWS. Während auch für neutrale Wörter kein SGE bestand, kann die gezeigte positive Korrelation von negativen Gesichtern mit ausschließlich SWS nicht durch die Interferenztheorie erklärt werden. Aufgrund des Fehlens einer ähnlich zum Schlaf interferenzarmen Bedingung als Vergleich konnte diese alternative Erklärung jedoch nicht überprüft werden. Die Ansätze passiven Schutzes vor Interferenz und aktiver Konsolidierung schließen sich jedoch nicht gegenseitig aus, so berichten Ellenbogen et al. (2006) von zulassender Konsolidierung („permissive consolidation“), demzufolge Schlaf reduzierte Interferenz ermöglicht, wodurch Konsolidierung erleichtert wird.

Unerwartet wurden positive Gesichter signifikant akkurater als negative und neutrale erkannt. Eine vorige Studie mit diesem Befund gab als Erklärung, dass emotionale Gesichter selbst-relevantes soziales Feedback vermitteln und daher vorzugsweise positive Gesichter verarbeitet werden (D’Argembeau et al., 2003). Weiterhin wurde akkurateres Gedächtnis für positive Gesichter auf das Quellengedächtnis zurückgeführt, z.B. richtet ein wahrgenommenes Lächeln die Aufmerksamkeit auf die Person (d.h. die Quelle), während wütende Gesichter die Aufmerksamkeit auf den Kontext richten (d.h. Ursache der Wut) (Shimamura et al., 2006). Die spezifisch dargestellte negative Emotion ist ebenfalls entscheidend, so wurde für wütende Gesichter, wie in der vorliegenden Arbeit verwendet, schlechteres Gedächtnis als für ängstliche Gesichter nachgewiesen (Wang, 2013).

Als Fazit lässt sich ziehen, dass sich ein „Emotional Enhancement“-Effekt des Gedächtnisses bei der Erkennung positiver Gesichter und bei dem Wortabruf sowohl negativer als auch positiver Wörter zeigt, wobei diese Effekte unabhängig von Schlaf sind. Die Erkennung negativer Gesichter war signifikant positiv mit SWS korreliert, jedoch nicht mit der Gesamtschlafzeit (NREM-Schlaf). Dies kann als Evidenz für eine aktive Funktion von SWS für die selektive Verarbeitung negativer Gesichter oder im weiteren Sinne negativer sozialer Stimuli gewertet werden.

4. ALLGEMEINE DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der SGE für emotional non-deklaratives Gedächtnis (Furchtextinktion) und emotional deklaratives Gedächtnis (Konsolidierung emotionalen Materials) untersucht. Da die Beteiligung des REM-Schlafes für emotionales und non-deklaratives Gedächtnis mehrheitlich belegt ist (z.B. Groch et al., 2013; Wagner et al., 2001) und der SGE mit zunehmender Schlafdauer ansteigt (Diekelmann & Born, 2010), wurde in Experiment 1 der Einfluss von Nachtschlaf nach Expositionstherapie auf das Extinktionslernen bei PSA-Patienten untersucht. Aufgrund von Studien jüngerer Zeit, die dem NREM-Schlaf eine Beteiligung an der Konsolidierung emotional deklarativer Lerninhalte zuschreiben (z.B. Ackermann & Rasch, 2014; Cellini et al., 2016) und eines schlaffördernden Effektes bereits sehr kurzer Schlafepisoden (Lahl et al., 2008), wurden in Experiment 2 die isolierten Effekte des NREM-Schlafes in einer Mittagsschlafstudie untersucht.

In Experiment 1 wurde höhere Angstsymptomatik bei PSA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden durch explizite Selbstberichte (AKV) gemessen, während im EST nur augenscheinlich Reaktionsmuster in diese Richtung bestanden und im IAT signifikant schnellere RT auf die Assoziation „Angst + Selbst“ für PSA-Patienten mit schweren agoraphobischen Kognitionen gemessen wurden. Bei physiologischen Maßen zeigte sich höhere Angst in signifikant schnellerer HR bei PSA-Patienten mit hoher Vermeidung, jedoch kein Unterschied zwischen PSA-Patienten und Kontrollprobanden in EKPs und EDA. Therapieeffekte explizit im AKV zeigten sich generell bei PSA-Patienten und in den Tests impliziter Kognition (EST, IAT) spezifisch bei Respondern, die während der Exposition größere Angst als Non-Responder empfanden. In physiologisch gemessener Angst wurden keine Therapieeffekte erfasst. In Experiment 2 zeigte sich besseres Gedächtnis für positive Gesichter und positive sowie negative Wörter, jedoch korrelierten nur negative Gesichter und Wörter signifikant positiv mit der SWS-Dauer. Ein förderlicher Effekt von Schlaf auf das Gedächtnis konnte trotz mehrdimensionaler Messungen (explizit, implizit, physiologisch) in beiden Experimenten nicht nachgewiesen werden.

Für beide Experimente dieser Arbeit zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Auftreten oder Ausbleiben des SGE durch eine komplexe Konstellation spezifischer psychologischer Bedingungen bedingt ist (Diekelmann et al., 2009), siehe Abbildung 11. Demzufolge umfassen mögliche Einflussfaktoren die Schlafcharakteristika (circadiane Einflüsse, Verzögerung zwischen Lernen und Schlaf, Schlafdauer, Anteil der Schlafstadien), die Stichprobe (Alter, psychische Störungen), das Lernmaterial (deklarativ vs. non-deklarativ, emotional vs. neutral, Aufgabenschwierigkeit), der Lernmodus (explizit vs. implizit, Motivation) und Art

des Abrufs (Wiedergabe / recall vs. Erkennung / recognition). Laut Maquet (2001) wurde die zugrundeliegende Funktion von Schlaf für Lernen und Gedächtnis noch nicht exakt charakterisiert, u.a. besteht noch Konfundierung mit Störvariablen (z.B. circadiane Einflüsse, experimentell induzierter Stress) und die unterschiedlichen Effekte von REM-Schlaf und SWS sind zu differenzieren. Ein förderlicher Einfluss von Schlaf auf das Gedächtnis ist nicht universell anerkannt (Siegel, 2001; Vertes, 2004; Vertes & Siegel, 2005). Laut diesen Autoren besteht aufgrund widersprechender Befunde und Konfundierung keine ausreichende Evidenz, die Gedächtniskonsolidierung zweifelsfrei als Funktion des Schlafes, insbesondere des REM-Schlafes, nachweist. Beispielsweise bestehen auch dann keine nachteiligen Effekte auf Lernen und Gedächtnis, wenn REM-Schlaf durch Schlafdeprivation, Psychopharmaka oder Hirnstammläsionen unterdrückt wird. Ein förderlicher Effekt von Schlaf auf Gedächtniskonsolidierung gilt laut einer Mehrheit der Studien jedoch als bestätigt (z.B. Diekelmann & Born, 2010; Ellenbogen et al., 2006). Im Folgenden sollen mögliche Einflussfaktoren für das Ausbleiben des SGE in den beiden Experimenten diskutiert werden.

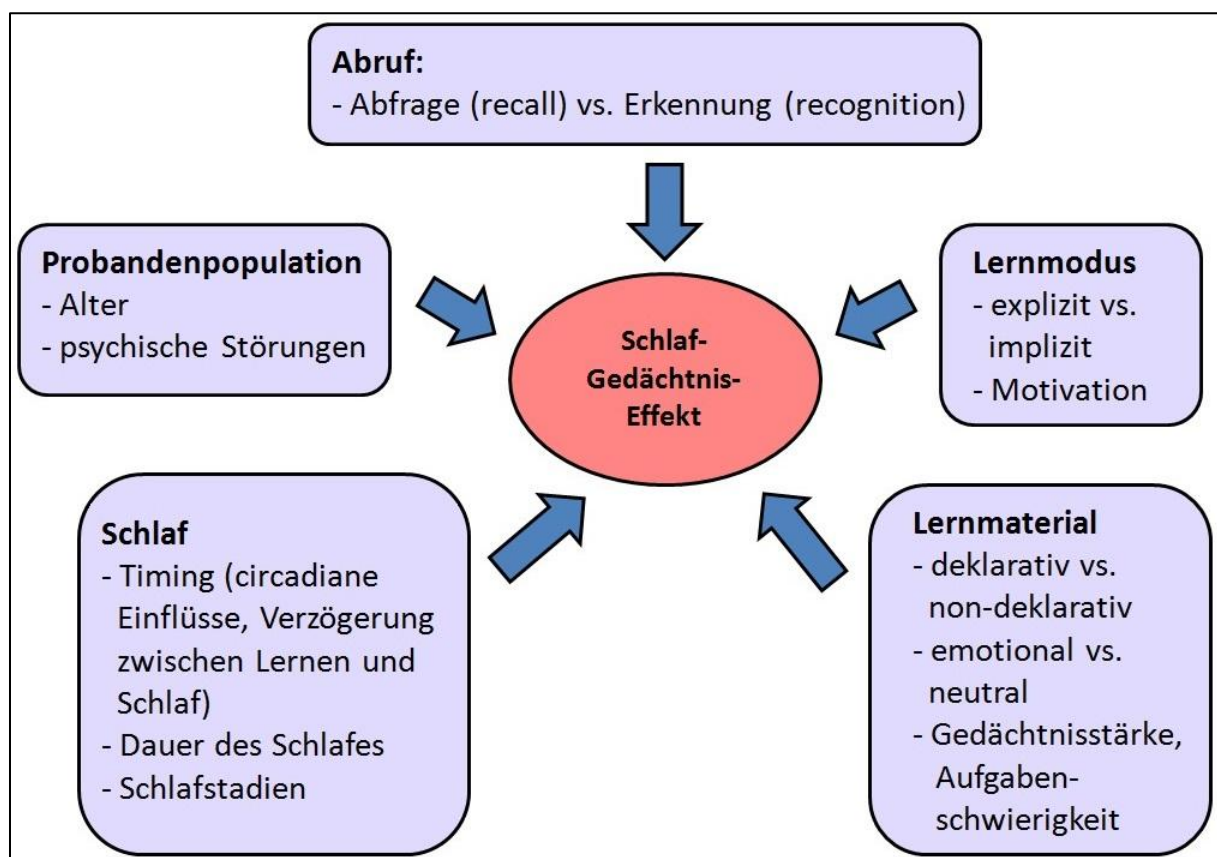


Abbildung 11: Einflussfaktoren auf den Schlaf-Gedächtnis-Effekt (nach: Diekelmann et al., 2009). Gedächtniskonsolidierung im Schlaf wird beeinflusst von Schlafcharakteristika, Stichprobe, Lernmaterial, Lernmodus und Art des Abrufs.

Die Agoraphobie umfasst eine Gruppe von Phobien, während die spezifische Phobie auf ein klar definiertes Objekt oder eine Situation eingegrenzt ist (Falkai & Wittchen, 2015). Laut Ehlers et al. (1993) ist der Begriff „Agoraphobie“ kein präziser Oberbegriff, da von den Betroffenen sehr vielfältige Situationen vermieden werden und deren Gemeinsamkeit weniger offensichtlich ist als bei spezifischer Phobie. Alternative Begriffe wie beispielsweise „Polyphobie“ wurden vorgeschlagen, jedoch bleibt die den diversen Ängsten zugrundeliegende gemeinsame Logik damit weiterhin ungeklärt und nur die „Angst vor der Angst“ als Motiv für Vermeidung angenommen. Aufgrund komplexerer Operationalisierung der Agoraphobie (Wittmann et al., 2011) ist die Vergleichbarkeit zum SGE für Extinktionslernen bei Arachnophobie (Kleim et al., 2014; Pace-Schott et al., 2012) nicht gewährleistet. Es kann angenommen werden, dass der SGE für Extinktionslernen bei Agoraphobie weniger stark ausgeprägt ist als bei klarer eingrenzbarer spezifischen Phobien. Sogar bei der vergleichsweise eng definierten Arachnophobie wurde der SGE von Kleim et al. (2014) nur teilweise nachgewiesen, d.h. für subjektive Selbstberichte, jedoch nicht objektiv in der Distanz der Phobiker zu einer lebenden Spinne.

Trotz klarer Evidenz, dass unmittelbar erfolgreicher Schlaf nach dem Lernen förderlicher auf Gedächtniskonsolidierung wirkt als Wachheit (z.B. Lahl et al, 2008; Plihal & Born, 1997), besteht auch Evidenz für einen vergleichbaren Effekt mit 12 Stunden verzögertem Schlaf für non-deklaratives und episodisches Gedächtnis (Diekelmann et al., 2009; Lahl & Pietrowsky, 2007b). Dies impliziert einen ausreichend großen SGE für die Späte Therapiegruppe, jedoch wären Unterschiede im Extinktionslernen im Vergleich zur Frühen Therapiegruppe als Konsequenz minimiert.

Ebenfalls von Einfluss ist der über den Tagesverlauf schwankende hormonelle Einfluss wie des Stresshormons Cortisol. Die Cortisolkonzentration ist morgens normalerweise erhöht. Befunde deuten darauf hin, dass Glucocorticoide wie Cortisol das Potential haben Extinktionslernen während der Expositionstherapie zu erhöhen (Bentz, Michael, de Quervain & Wilhelm, 2010). In einer Therapiestudie zur Reizüberflutung bei PSA-Patienten (Siegmund et al., 2011) war geringste Cortisolkonzentration während der Exposition mit geringstem Therapieerfolg moderat korreliert, was auf mangelnde Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zurückgeführt wurde. Zudem kann Furchtextinktion aufgrund circadianer und schlaf-homöostatischer Mechanismen morgens effektiver als abends wirken (Pace-Schott et al., 2013; 2015). Infolgedessen hätte höheres Extinktionslernen bei der Frühen Therapiegruppe durch einen SGE potentiell gesteigertes Extinktionslernen der Späten Thera-

pietherapie ausgleichen können. Die Verallgemeinerbarkeit des SGE kann aufgrund circadianer Faktoren bezweifelt werden (Lahl & Pietrowsky, 2006).

PSQI-Scores größer als 5 weisen auf verminderte Schlafqualität hin (Buysse, Reynolds, Monk, Berman & Kupfer, 1989), damit sind sowohl Probanden der Frühen (7.17 ± 1.14) als auch Späten Therapiegruppe (6.75 ± 1.14) im Durchschnitt als schlechte Schläfer zu klassifizieren. Komorbide Schlafstörungen und damit verbundene verminderte Schlafqualität sind bei Betroffenen mit PSA weit verbreitet (Lepola, Koponen & Leinonen, 1994; Overbeek, van Dienst, Schruers, Kruizinga & Griez, 2005). Schlechte Schlafqualität kann die Angstsymptomatik aufrechterhalten, da Konsolidierung und Generalisierung von Extinktionserinnerungen beeinträchtigt werden kann (Pace-Schott et al., 2015). Auch besteht eine wechselseitige Assoziation zwischen Schlaf und Emotionen, wobei Schlafverlust zur Steigerung negativer Affekte, Angst und Depression führen kann (Kahn, Sheppes & Sadeh, 2013). Eine weitere Studie (Ramsawh, Stein, Belik, Jacobi & Sareen, 2009) berichtete für Angststörungen einen zu der Frühen und Späten Therapiegruppe dieser Arbeit nur geringfügig höheren PSQI-Wert von 7.57 ($SD = 4.03$). Beide Therapiegruppen erzielten jedoch relative niedrige Werte der PSQI-Skala (0 bis 21), wobei ein höherer Wert schlechtere Schlafqualität impliziert. Auch gaben beide Therapiegruppen mit durchschnittlich etwa acht Stunden eine relativ lange Schlafdauer an. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Gedächtniskonsolidierung durch mangelnde Schlafqualität erheblich beeinträchtigt worden wäre und höchstens ein minimaler Einfluss wäre anzunehmen.

Es besteht Evidenz, dass ein Abruf konsolidierter Erinnerungen diese zurück in eine instabile Form bringt, weshalb zur erneuten Festigung eine Rekonsolidierung notwendig ist, da die Erinnerung andernfalls zerfällt. Wenn eine solche Rekonsolidierung durch Interferenz blockiert wird, kann die Erinnerung ebenfalls zerfallen. Auch ist die Anfälligkeit der anfänglichen Konsolidierung gegenüber Interferenz von der Intensität des Lernens abhängig (Stickgold & Walker, 2005). Ein Kontrast zu vorigen Studien zum SGE bei Extinktionslernen der Arachnophobie (Kleim et al., 2014; Pace-Schott et al., 2012) war neben dem bereits erwähnten Unterschied in der Syndromkomplexität auch die Dauer der Therapie. Die genannten Studien wandten eine einmalige Expositionssitzung im Labor an, während es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine mehrmonatige reguläre Expositionstherapie und damit eine Feldstudie handelte. Durch die Beschränkung auf eine wöchentliche Doppelstunde der Exposition, bestand im überwiegenden Teil der Zeit jedoch keine Therapie (d.h. geringe Lernintensität) und ist es möglich, dass an den übrigen Tagen agoraphobische Erfahrungen konsolidiert wurden, die mit der Konsolidierung der Extinktionserinnerungen interferierten. Durch unzureichende

Rekonsolidierung der Extinktionserinnerungen aus der Exposition, wurde möglicherweise der Therapieerfolg beeinträchtigt (d.h. keine Veränderung bei der ACQ-Subskala Kontrollverlust und im BSQ, Beschränkung des Therapieeffektes im EST und IAT auf Responder).

Die vorliegende Arbeit illustriert die Schwierigkeit die kognitiven Verzerrungen der PSA-Patienten, wie sie von dem kognitiven Modell zur PSA angenommen und in Tests impliziter Kognition nachgewiesen wurden (z.B. Teachman et al., 2007), physiologisch zu erfassen. Während beim EST und IAT in der vorliegenden Arbeit die Erfassung von Therapieeffekten nachgewiesen wurde, konnten EKPs nicht zwischen PSA-Patienten von Gesunden differenzieren. Es ist nicht anzunehmen, dass eine zu geringe Stichprobe für nicht-signifikante Gruppeneffekte bei EKPs als Hauptgrund verantwortlich ist. Soweit bekannt, sind die insgesamt 36 PSA-Patienten (26 PSA-Patienten ohne Dropouts) der vorliegenden Arbeit die bisher größte Stichprobe für eine mehrmonatige Therapiestudie mit EKP-Messungen, die bei PSA erhoben wurde. Auch sind 18 PSA-Patienten pro Gruppe größer als die einiger anderer EKP-Studien zu PSA, worin signifikante Effekte gemessen wurden, z.B. Clark et al. (1996) mit $n = 14$, Iwanami et al. (1997) mit $n = 12$ und Pauli et al. (1997) mit $n = 15$. Der EST und IAT wurden bereits bei Angststörungen erfolgreich für die Therapieevaluation erprobt (Teachman et al., 2008; Wiener et al., 2012), während die Forschungslage zur P300 bei PSA inkonsistent ist (Hansenne, 2006) und das visuelle Oddball-Paradigma bei PSA-Patienten noch unerprobt war.

Obwohl sich für PSA-Patienten bei EKPs in der vorliegenden Arbeit keine Abweichungen zeigten, wurden neurologische Korrelate zu kognitiven Verzerrungen bei PSA zuvor durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) nachgewiesen. So zeigten sich bei PSA-Probanden in Reaktion auf störungsspezifische Bilder eine erhöhte Aktivität in mit Angst assoziierten Gebieten, u.a. der Amygdala, Insula und Teile des Hippocampus (Engel et al., 2016; Wittmann et al., 2011; 2014). Zum Vergleich von Panikprobanden mit Gesunden wurde der EST mit fMRT kombiniert (Dresler et al., 2012b; Van den Heuvel et al., 2005), dabei zeigte sich zusätzlich zu längeren RT der Panikprobanden auf störungsrelevante Wörter eine erhöhte Aktivität in u.a. der rechten Amygdala und dem Hippocampus. Auch wurden Therapieeffekte nach KVT bei Panikprobanden mit fMRT in mit Angst assoziierten Gebieten erfasst (de Carvalho et al., 2010; Kircher et al., 2013; Lueken et al., 2013). Somit ist fMRT möglicherweise besser zur Erfassung eines durch SGE gesteigerten Therapieeffektes als EKPs geeignet.

Ein möglicher Grund für das Ausbleiben des emotionalen Stroop-Effektes bei PSA-Patienten generell ist geringe Zustandsangst („State Anxiety“), da sich die emotionale Interfe-

renz im EST mit hoher Zustandsangst erhöht (Dresler et al., 2009). Dies wäre vergleichbar mit der Erklärung von niedrigem Arousal zu dem fehlenden Unterschied zwischen PSA-Patienten und Kontrollprobanden in der P300, da Arousal zu größerer P300-Amplitude führen würde (Olofsson et al., 2008). Es bekräftigt die Annahme, dass die Operationalisierung PSA-spezifischer Angststimuli im experimentellen Kontext schwierig ist und oftmals nicht das gleiche Ausmaß von Angst hervorruft wie in der Realität (Engel et al., 2012; Wittmann et al., 2011).

Zum Ausbleiben des SGE bei Experiment 2 ist anzumerken, dass ein förderlicher Effekt von Schlaf auf deklaratives Gedächtnis mit Erkennung (recognition) generell weniger konsistent als mit Abruf (recall) gemessen wird (Diekelmann et al., 2009). Auch der Wortabruf zeigte jedoch keine Steigerung in der Schlafbedingung, was sich potentiell mit einem Langzeiteffekt („long range effect“) des SGE erklären lässt (Lahl & Pietrowsky, 2007b). In der genannten Studie wurde auch nach 7-stündigem Nachtschlaf keine Steigerung des deklarativen Gedächtnisses für Wortwiedergabe gemessen, jedoch bestand Evidenz für verbesserte Konsolidierung nach 72 Stunden. Es wurde vermutet, dass die Konsolidierung auch nach dem Schlaf bis zur Stabilisierung der Gedächtnisspuren fortgesetzt wird sowie die Zeitspanne zwischen Akquisition und Wiedergabe als ein Einflussfaktor angenommen. Letzteres argumentierten auch Hu et al. (2006) für emotionales Gedächtnis, wonach der Effekt von Emotionen auf die Konsolidierung mit zeitlichem Abstand von der Enkodierung zur Testung ansteigt. In der vorliegenden Arbeit ist es plausibel anzunehmen, dass die neu gebildeten Gedächtnisspuren noch fragil und deren Konsolidierung unmittelbar nach dem Retentionsintervall noch nicht abgeschlossen war. Selbst nach mehreren Stunden kann die Konsolidierung des Gelernten noch nicht abgeschlossen sein, da die Effektivität einer Behandlung für die Modulation der Konsolidierung von der genauen Art der Intervention und dem zu diesem Zeitpunkt bestehenden Zustand der Konsolidierung abhängt (McGaugh, 2000). Kleim et al. (2014) haben den SGE in einem Follow-Up Test eine Woche nach der Exposition gemessen, nicht jedoch unmittelbar nach der Exposition. Bei Experiment 1 hingegen erfolgte der Post-Test am Ende einer mehrmonatigen Therapie. Extinktionslernen entwickelt sich kontinuierlich ansteigend über mehrere Expositionssitzungen (Lang et al., 2012; Wittchen & Hoyer, 2011), daher ist eher anzunehmen, dass ein Langzeiteffekt im Anschluss an die achte Expositionswoche erfasst wurde.

Hinsichtlich des ausbleibenden SGE bei Gesichtserkennung, ist die Vergleichbarkeit zu vorigen Studien zum SGE bei Gesichtergedächtnis durch methodologische Unterschiede erschwert, z.B. Nacht- statt Mittagsschlaf, nicht variierte Valenz, implizites Lernen oder reak-

tionszeitbasierte Aufgaben (Clemens et al., 2005; Kashyap, 2014; Wagner et al., 2002; Wagner et al., 2007). Eine relevante Funktion von Schlaf für Gesichtserkennung kann jedoch auch aufgrund von Schlafdeprivationsstudien angenommen werden, wonach Genauigkeit und Geschwindigkeit der Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke nach Schlafdeprivation vermindert waren (de Almondes, Júnior & Alves, 2016; van der Helm, Gujar & Walker, 2010).

Die signifikant positive Korrelation von negativen Gesichtern mit ausschließlich SWS stellt keinen Widerspruch zum Ausbleiben eines SGE dar, denn dieser Effekt wäre durch die Gesamtschlafzeit und Länge des SWS beeinflusst. Obwohl Lahl et al. (2008) einen SGE für Wörter nach kürzerer Gesamtschlafzeit und kürzerem SWS-Anteil fanden, bestehen deutliche methodologische Unterschiede (z.B. Innersubjektdesign, nicht-emotionales Material) und die genannte Studie verweist auf eine positive Assoziation von Gedächtniskonsolidierung mit Gesamtschlafzeit. Bei dem von Wagner et al. (2007) nachgewiesenen SGE für Gedächtnisgenauigkeit zu Gesichtern wurde eine signifikant positive und lineare Korrelation mit der Länge des NREM-Schlaf gemessen. Es ist daher für Experiment 2 anzunehmen, dass 1 Stunde Mittagsschlaf für die Konsolidierung der Gesichtsausdrücke als Gesamtschlafzeit zu kurz war und Befunde zu deklarativer Gedächtnissteigerung durch Mittagsschlaf bzw. einer ultrakurzen Schlafepisode (Lahl et al., 2008) nicht auf Gesichter generalisierbar sind. Ebenfalls keinen SGE für Gesichtserkennung fand eine Studie für emotionsneutrale Gesichter nach mindestens 12 Stunden Nachtschlaf (Sheth et al., 2009). Hierbei wurden allerdings computergenerierte Gesichter ohne kennzeichnende Merkmale verwendet und niedrige Effektstärken deuteten die Autoren als höhere Schwierigkeit bei Gesichtserkennung als gewöhnlich für reale Gesichter.

Trotz des Befundes einer selektiven Verarbeitung von negativen Gesichtern im SWS, kann eine Funktion von REM-Schlaf für emotionale Gesichtsverarbeitung nicht ausgeschlossen werden. So wurde für das Gesichtergedächtnis nachgewiesen, dass REM-Schlaf die emotionale Reaktivität auf negative (wütende und ängstliche) Gesichter vermindert, jedoch auf positive (glückliche) Gesichter steigert (Gujar, McDonald, Nishida, & Walker, 2011). Laut Cairney et al. (2015) wird eine komplementäre Funktion von SWS und REM-Schlaf für emotionales Gedächtnis angenommen, d.h. während SWS die Gedächtnisleistung für negative Gesichter vorhersagte, war REM-Schlaf ein Prädiktor für den Anstieg in hippocampal-neocorticalen Verbindungen, die mit Langzeitgedächtnis assoziiert sind.

Bei einem Vergleich beider Experimente scheint eine bevorzugte Verarbeitung negativer Stimuli verglichen mit positiven und neutralen Stimuli vorzuliegen. So fand sich im EST gemittelt über alle Probanden ein signifikanter Haupteffekt der Valenz, wobei RT für agoraphobische und negative Wörter signifikant schneller waren als für positive und neutrale Wör-

ter. Im IAT erzielten sowohl PSA-Patienten als auch Kontrollprobanden ein negatives D₁-Maß, d.h. reagierten auf die Assoziation „Angst + Selbst“ schneller als auf „Angst + Andere“, vergleichbar zu vorigen Studien (z.B. Teachman et al., 2007). Während bei Experiment 2 zwar positive Gesichter sowie generell emotionale Wörter am besten erinnert wurden, korrelierten nur Gesichter und Wörter negativer Valenz signifikant mit Tiefschlaf. Es bestätigt sich die Annahme des „Emotional Enhancement“ insbesondere für negative Valenz. Auch die Annahme eines Negativity Bias, wonach bevorzugt negative Informationen verarbeitet werden (Ito et al., 1998), wird durch diese Resultate bekräftigt.

Als Fazit lässt sich folgendes festhalten: Die Ergebnisse eines SGE für Extinktionslernen bei Arachnophobie (emotional non-deklaratives Gedächtnis) ließen sich nicht auf die komplexere PSA übertragen. Therapieeffekte wurden jedoch explizit und bei Respondern implizit gemessen, d.h. durch eine Reduktion des implizitem Aufmerksamkeitsbias auf agoraphobische Stimuli und der automatischen agoraphobischen Assoziationen. EKPs, erstmals in einem störungsspezifischen visuellen Oddball-Paradigma gemessen, konnten nicht zwischen PSA-Patienten und Gesunden differenzieren, weswegen deren diagnostische Eignung in Übereinstimmung mit voriger inkonsistenter Befundlage nicht bewiesen ist. Auch hinsichtlich Mittagsschlaf für emotional deklaratives Gedächtnis wurde kein SGE nachgewiesen, jedoch bestand eine signifikant positive Korrelation des SWS-Anteils mit erinnerten negativen Stimuli (Gesichter und Wörter), was für eine aktive Funktion des Schlafes für Gedächtnis spricht. Die Verallgemeinerbarkeit des SGE, dessen Zustandekommen von einer komplexen Konstellation methodischer und psychologischer Bedingungen abhängt, wird hiermit infrage gestellt.

5. AUSBLICK

Das therapeutische Anwendungspotential des SGE zur Steigerung der Therapieeffektivität ist noch weitgehend unerforscht. Da sich positive Befunde zur spezifischen Phobie (Arachnophobie) nicht bei der komplexeren PSA replizieren ließen, ist zu empfehlen den SGE bei einer zur PSA vergleichbaren, jedoch enger definierten Angststörung zu untersuchen. Dazu eignet sich die Sozialphobie. Auch wurden Therapieeffekte bei sozialer Angst und Sozialphobie bereits mit dem EST (Mattia et al., 1993) bzw. IAT (Egloff & Schmukle, 2002; Gamer et al., 2008) erfolgreich erfasst. Bei PSA wirksam ist möglicherweise weniger die Steigerung des Extinktionslernens durch Schlaf, sondern vielmehr die Unterbindung der Konsolidierung agoraphobischer Angstreaktionen durch Schlafentzug. So bestehen Hinweise, dass REM-Schlafdeprivation nach Stress verursachenden Ereignissen die Bildung von Angsterinnerungen, z.B. nach einem Trauma die Entwicklung von PTBS, verhindern könnte (Landmann et al., 2015). Hinsichtlich Depression, die bei PSA oftmals komorbid auftritt (Falkai & Wittchen, 2015), ist die Effektivität einer Schlafdeprivation jedoch noch unzureichend erforscht, da einerseits ein therapeutischer Effekt auf depressive Symptomatik gemessen wurde (Landmann et al., 2015), andererseits Schlafmangel die emotionale Valenz von Erinnerungen, die Wahrnehmung emotionaler Stimuli und die Stimmung negativ beeinflusst (Tempesta et al., 2010; Tempesta, De Gennaro, Natale & Ferrara, 2015).

Gesteigertes Extinktionslernen durch Schlaf bei Arachnophobikern wurde von Kleim et al. (2014) mit einer aktiven Rolle von Schlaf für die Konsolidierung von Extinktionserinnerungen begründet. Eine alternative Erklärung zu dieser Studie besteht jedoch darin, dass es allein ausreicht nach der Exposition eine Reaktivierung der Angst zu vermeiden. Dabei von Bedeutung ist das Konsolidierungsfenster, d.h. die mehrere Stunden andauernde Periode nach Bildung der noch instabilen Extinktionserinnerung (Dardenne, Alanbar, Docteur, Divac & Mirabel-Sarron, 2015). Auf dieses Argument erwidern Kleim et al. (2015), dass im Wachzustand mit höherer Wahrscheinlichkeit extern oder intern ausgelöste Angsterinnerungen reaktiviert werden und diese Interferenz nur im Schlaf reduziert ist. Zur Untersuchung eines SGE bei PSA-Patienten empfiehlt sich wie bei Schichl et al. (2011) zusätzlich zur Schlaf- und Wachbedingung eine mit dem Schlaf vergleichbare interferenzarme Bedingung, damit ein potentieller durch SGE gesteigerter Therapieeffekt auf aktive Konsolidierung oder passiven Schutz vor Interferenz zurückgeführt werden kann.

Weiterhin untersucht werden sollte bei PSA-Patienten, ob eine Funktion des Schlafes darin besteht das Gedächtnis von redundanten und obsoleten Erinnerungen zu bereinigen, was in einer vorigen Studie für inzidentell erlernte aufgabenirrelevante Stimuli bei Gesunden je-

doch nicht bestätigt werden konnte (Lahl & Pietrowsky, 2007a). Panikprobanden richten unverhältnismäßig hohe Aufmerksamkeit auf bedrohungsneutrale Stimuli, weshalb in stimulusreichen Umgebungen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Panikattacke besteht (Wise et al., 2009). Ein potentiell therapeutischer SGE für PSA könnte deshalb auch darin bestehen die Konsolidierung überflüssiger Informationen und damit die Wahrscheinlichkeit einer Panikattacke zu vermindern.

In Experiment 1 ist nicht auszuschließen, dass die negativen Befunde hinsichtlich EKPs bei PSA-Patienten methodisch begründet sind, wie bereits zur Schwierigkeit der Operationalisierung agoraphobischer Reize genannt. Möglicherweise ist daher eine Alternative zum visuellen Oddball-Paradigma zu empfehlen. In einer vorigen Studie (Thomas et al., 2013) wurden EKPs beim EST gemessen, u.a. bei Panikpatienten und Gesunden. Dabei war emotionale Stroop-Interferenz bei Patienten mit erhöhten P100- und P300-Amplituden auf bedrohliche Wortstimuli assoziiert (d.h. früher Aufmerksamkeitsbias). Da sich der EST zur Messung von EKPs bei Panikprobanden eignet, könnte dieser zur Erfassung eines durch SGE gesteigerten Therapieeffektes verwendet werden, wie nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bei Respondern zu erwarten. Auch wäre möglich einen EST mit störungsspezifischen Bildern zu verwenden, da Bildstimuli ebenfalls emotionale Stroop-Interferenz auslösen (Williams et al., 1996). Auch eine Go/NoGo Aufgabe eignet sich zur Erfassung abweichender EKPs bei Panikprobanden und damit potentiell von Therapieeffekten. Bei der Go/NoGo Aufgabe sollen Probanden vergleichbar zur Oddball-Aufgabe auf häufige Go-Stimuli reagieren, jedoch nicht auf seltenere NoGo-Stimuli. Bei Panikprobanden fanden sich inhibitorische Defizite und EKP-Abweichungen verglichen mit Gesunden (Thomas, Gonsalvez & Johnstone, 2014).

Da supraminale Darbietung agoraphobischer Bilder in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Gruppenunterschiede erbrachte, sollten zukünftige Studien eine subliminale Präsentation verwenden. Die tachistoskopische Darbietung eignet sich zur Untersuchung der Identifizierung von Bildern. So wurde bei Gesunden für neutrale Targetbilder (Landschaften) im Vergleich zu inhaltlich bedeutungslosen Bildern u.a. eine vergrößerte P300 vor der Identifikation und eine gesteigerte Slow Wave über die Präsentationen gemessen (Pietrowsky et al., 1996). Denkbar wäre bei PSA-Patienten die Identifizierung von tachistoskopisch präsentierten agoraphobischen Targetbildern mit neutralen Bildern zu vergleichen, wobei eine vergrößerte P300 auf Targetbilder bei PSA-Patienten verglichen mit Gesunden erwartet würde. Auf störungsspezifische Wörter, die tachistoskopisch an der Wahrnehmungsschwelle präsentiert wurden, fanden sich bei Panikprobanden u.a. eine vergrößerte P300 und Slow Wave verglichen mit Gesunden (Pauli et al., 1997; Pauli et al., 2005b).

Obwohl in der vorliegenden Arbeit bei PSA-Patienten keine Hinweise auf eine Abweichung in der Subkomponente P3a bestanden, wird diese jedoch typischerweise auf neuartige oder aufgabenirrelevante, unbeachtete Stimuli in einem 3-Stimulus Oddball-Paradigma gemessen und in einem 2-Stimulus Paradigma von der klassischen P300 verdeckt (Hansenne, 2006). Es wurde zuvor eine vergrößerte frontale P3a bei Panikprobanden gemessen, d.h. dass diese auf neuartige und irrelevante Stimuli abnormal hohe Aufmerksamkeit richten, was insbesondere in stimulusreichen Umgebungen zu Panikattacken führen kann (Clark et al., 1996). Zukünftige Forschung hinsichtlich Furchtextinktion und SGE sollte die P3a bei PSA-Patienten in Reaktion auf visuell emotionale Stimuli in einer 3-Stimulus Oddball-Aufgabe untersuchen (z.B. generell negative, agoraphobische und neutrale Stimuli).

Die Annahme eines automatischen Prozesses im EST wurde infrage gestellt. McKenna und Sharma (2004) argumentieren, dass der emotionale Stroop-Effekt nicht auf schneller Interferenz innerhalb eines Trials, sondern aus langsamen Übertragungseffekten zwischen Trials resultiert. Eine geblockte Präsentation, wie in der vorliegenden Arbeit angewandt, erlaubt den Autoren zufolge größere Interferenzeffekte als gemischte Präsentation, jedoch keine Differenzierung zwischen schnellen und langsamen Komponenten. In einer Meta-Analyse (Phaf & Kan, 2007) wurden Effekte nur unter bewussten Bedingungen gefunden. Dies steht jedoch im Widerspruch zu der durch Lundh et al. (1999) bei PSA-Probanden demonstrierten emotionalen Stroop-Interferenz durch supra- und subliminale Darbietung, letzteres stellt einen präattentiven Bias dar. Zukünftige Forschung sollte den möglichen Einfluss eines langsamen emotionalen Stroop-Effektes genauer untersuchen um Rückschlüsse auf automatische Verarbeitung zu ziehen.

Der bei Angststörungen bestehende Aufmerksamkeitsbias auf phobische Reize ist nicht als kausal anzusehen, sondern kann als bidirektional und sich gegenseitig verstärkend beschrieben werden (van Bockstaele et al., 2014). Die vorliegende Arbeit untersuchte eine Verminderung des impliziten Aufmerksamkeitsbias infolge von therapiebedingter Angstreduktion. Es besteht bei Angststörungen jedoch auch Evidenz, dass umgekehrt eine Modifikation des Aufmerksamkeitsbias zu einer Verminderung der Angstsymptomatik führt (Hakamata et al., 2010). Zukünftige Forschung sollte untersuchen, ob sich der Erfolg dieser Modifikationstherapie durch anschließenden Schlaf steigert lässt.

Die vorliegende Arbeit konnte höheres implizites Extinktionslernen bei Respondern als Non-Respondern messen, wobei Therapieresonanz aufgrund der Veränderungen in Emotion und Verhalten bestimmt wurde. Laut Gassmann und Grawe (2006) misst der VEV jedoch nur einen Teil des Gesamtherapieerfolges. Andere Therapiekomponenten umfassen die Ziel-

erreichung, Veränderungen in wichtigen Beziehungen und Post-Therapie-Evaluationen der Patienten und Therapeuten. Es wäre daher bedeutsam zusätzliche Fragebögen zu erheben, die diese Kriterien erfassen und weitere darauf basierende Faktoren der Therapieresonanz zu bilden. Auf diese Weise könnte untersucht werden, ob sich höheres implizites Extinktionslernen auch bei Respondern nach den weiteren Kriterien des Therapieerfolges zeigt.

IAT-Effekte lassen sich nach dem Figur-Grund-Modell auch mit Salienzasymmetrien erklären, wonach saliente Reize unabhängig von den Assoziationen zweier Konzepte schnellere RT hervorrufen. Salienz wird insbesondere durch negative Valenz und Vertrautheit bedingt (Rothermund & Wentura, 2004). In der vorliegenden Studie ist anzunehmen, dass die Kategorien Angst und Selbst für PSA-Patienten eine höhere Salienz aufwiesen als die Kategorien Gelassenheit und Andere sowie verglichen mit Kontrollprobanden. Laut der Autoren können Salienzasymmetrien der Kategorien unabhängig voneinander beispielsweise mit einer visuellen Suchaufgabe bewertet werden.

Als Weiterführung von Experiment 2, worin der isolierte Effekt von NREM-Schlaf auf das Gesichtergedächtnis erfasst wurde, sollte die Schlafdauer gesteigert werden (z.B. 90-120 Minuten), damit Probanden zusätzlich in den REM-Schlaf eintreten. Da frühere Studien unabhängig von Valenz belegen, dass explizit gemessenes Gesichtergedächtnis mit NREM-Schlaf (Clemens et al., 2005; Wagner et al., 2007) und implizit gemessenes Gesichtergedächtnis mit REM-Schlaf (Wagner et al., 2002) assoziiert ist, empfiehlt sich die Verwendung sowohl expliziter als auch impliziter Messmethoden sowie eine Korrelation der Schlafstadien mit der jeweiligen Gedächtnisleistung.

Im Hinblick auf Experiment 2 sollen noch folgende weitere Anregungen gegeben werden: 1.) Es wird zwischen Erinnerung und vertrautheitsbasiertem Quellengedächtnis (d.h. wissen statt erinnern) unterschieden (Johansson et al., 2004). Die Beteiligung der jeweiligen Gedächtnisformen an einem SGE sollte für das Gesichtergedächtnis näher untersucht werden. So eignet sich, dass Probanden nach der Entscheidung, ob ein gezeigtes Gesicht neuartig oder bekannt ist, bei letzterem die Frage anzuschließen, ob sie sich an das gezeigte Gesicht erinnern, es wissen oder erraten haben (D'Argembeau et al., 2003). 2.) Bei emotionalen Gesichtsausdrücken sollte die individuelle Beteiligung von Valenz und Arousal getrennt werden. Jede dieser beiden Dimensionen verbessert das Gedächtnis, jedoch Arousal in größerem Ausmaß (Kensinger & Corkin, 2003). 3.) Die Einbeziehung unterschiedlich negativer Emotionen der Gesichtsausdrücke würde erlauben potentielle Unterschiede im SGE zu untersuchen. Unabhängig von Schlaf, werden bedrohliche Gesichter (wütende, insbesondere ängstliche) besser erinnert als traurige Gesichter (Wang, 2013). 4.) Gesteigerte Erkennung negativer Gesichts-

ausdrücke wird auf den modulierenden Effekt der Amygdala auf den Hippocampus zurückgeführt (Wang, 2013). Gesteigerte Amygdala Aktivität während dem Schlaf wurde hauptsächlich mit REM-Schlaf assoziiert (Diekelmann et al., 2009), jedoch sollte auch die Amygdala Aktivierung während SWS nach der Enkodierung negativer Gesichtsausdrücke näher untersucht werden.

Eine Verbindung beider Experimente besteht in der Untersuchung des Gesichter-gedächtnisses, potentiell durch SGE gesteigert, bei PSA-Patienten. Mehrere Studien zeigen bei Panikprobanden kognitive und neuronale Abweichungen in Reaktion auf Gesichter im Vergleich zu Gesunden. So zeigte sich ein Erkennungsbias für als „sicher“ eingestufte Gesichter verglichen zu neutralen Gesichtern, d.h. ob sich der Proband auf die gezeigte Person im Falle einer Hilfssituation verlassen könnte. Dieser Bias korrelierte mit der Vermeidung gefürchteter Situationen gemessen durch den MI Fragebogen (Lundh, Thulin, Czyzykow & Öst, 1998). fMRT zeigte bei Panikprobanden verglichen mit Gesunden eine verminderte Aktivität im ventromedialen präfrontalen Cortex in Reaktion auf furchtvolle Gesichter (Killgore et al., 2014), verminderte Aktivität in der Amygdala auf emotionale Gesichter (Demenescu et al., 2013) und erhöhte Aktivität in der rechten Amygdala und Posterior Insula in Reaktion auf emotionale Gesichter (Fonzo et al., 2015). Sogar in Reaktion auf neutrale Gesichter und Orte zeigte sich eine abweichende Aktivität in mit Angst assoziierten Hirngebieten, interpretiert als Schwierigkeit aufgrund angstbedingten Hyper-Arousals den Inhalt der emotionalen Stimuli zu erkennen (Petrowski, Wintermann, Smolka, Huebner & Donix, 2014). Da die Angst vor Menschenmassen und mit Menschen besetzten Orten für die PSA-Symptomatik charakteristisch ist (Wittchen & Hoyer, 2011), besteht die Notwendigkeit die neuronalen und kognitiven Abweichungen in Reaktion auf emotionale Gesichter bei PSA-Patienten näher zu untersuchen.

6. ZUSAMMENFASSENDE THESEN

- Das therapeutische Anwendungspotential des SGE wurde bei spezifischer Phobie (Arachnophobie) nachgewiesen. So führte Schlaf im Anschluss an Exposition in-vivo zu gesteigertem Extinktionslernen, d.h. höherem Therapieerfolg. Es sollte die Übertragbarkeit dieses SGE zur Steigerung der Expositionstherapie bei PSA-Patienten untersucht werden. Furchtextinktion stellt emotional non-deklaratives Lernen dar, das insbesondere durch REM-Schlaf gefördert wird und eine zunehmende Steigerung des SGE mit der Schlafdauer gilt als belegt.
- Einige Studien fanden eine Beteiligung von NREM-Schlaf für emotional deklaratives Gedächtnis, auch steigert bereits eine ultrakurze Schlafepisode die Konsolidierung deklarativen Materials. Generell werden Stimuli negativer Valenz besser als Stimuli positiver und neutraler Valenz erinnert. Für das Gesichtergedächtnis wurde ein SGE nachgewiesen, jedoch unabhängig von Valenz.
- Experiment 1 zu emotional non-deklarativem Gedächtnis untersuchte in einer Therapiefeldstudie, ob Nachtschlaf (optimale Länge von REM-Schlaf und Schlafdauer) das Extinktionslernen in Exposition in-vivo bei PSA-Patienten steigert. Dabei wurde eine Frühe Therapiegruppe (Wachheit nach Exposition) mit einer Späten Therapiegruppe (Schlaf nach Exposition) und gesunden Kontrollgruppe (keine Intervention) verglichen. Da PSA-Patienten behaviorale, kognitive und physiologische Abweichungen zeigen, wurden multidimensionale Messungen erhoben, d.h. neben expliziten Selbstberichten auch (1a) physiologische Maße (EKPs, EDA, HR; erstmalig mit einem PSA-spezifischen visuellen Oddball-Paradigma) und (1b) Tests impliziter Kognition (EST und IAT mit PSA-spezifischen Stimuli).
- Experiment 2 zu emotional deklarativem Gedächtnis untersuchte in einer Gesichterlernaufgabe (per Erkennung) und als Kontrollbedingung in einer Wortlernaufgabe (per Abfrage), ob Mittagsschlaf (isolierte Effekte des NREM-Schlafes) das Gedächtnis für Gesichtsausdrücke und Wörter negativer Valenz verglichen mit einer Wachbedingung steigert und ob eine Korrelation mit dem Anteil an NREM-Schlaf besteht.
- Zu Experiment 1 wurde vorhergesagt, dass PSA-Patienten im Vergleich zu Gesunden neben höherer explizit berichteter Angst auf störungsspezifische Stimuli eine größere P300-Amplitude, größeren agoraphobischen Aufmerksamkeitsbias im EST (langsamere RT) und größere agoraphobische Assoziationen (schnellere RT) aufweisen, kennzeichnend für PSA-Symptomatik. Als Therapieeffekte wurde eine Reduktion der PSA-

Symptomatik erwartet, wobei infolge des SGE eine größere Reduktion bei Später als Früher Therapiegruppe erwartet wurde.

- Zu Experiment 2 wurde vorhergesagt, dass negative Stimuli besser als positive und neutrale Stimuli erinnert werden, Schlaf die Gedächtnisleistung für negative Stimuli erhöht und diese mit NREM-Schlaf positiv korrelieren.
- Die Ergebnisse in Experiment 1 zeigten für PSA-Patienten Therapieeffekte im Prä-Post Vergleich in explizit selbstberichteter Angstsymptomatik (u.a. Vermeidungsverhalten) und der Arousal-Bewertungen agoraphobischer Bilder. Therapieresonanz (Responder vs. Non-Responder) wurde anhand selbstberichteter Veränderungen in Emotion und Verhalten nach der Therapie bestimmt. Für Responder, die während der Exposition höhere Angst als Non-Responder empfanden, bestand verglichen mit Non-Respondern in impliziten Maßen eine Reduktion des Aufmerksamkeitsbias im EST und in agoraphobischen Assoziationen im IAT, jedoch kein Unterschied in explizit gemessener Angst. Es bestand eine schnellere HR für PSA-Patienten mit hohem Vermeidungsverhalten als Kontrollprobanden, jedoch kein Therapieeffekt. EKPs und EDA konnten nicht zwischen PSA-Patienten und Gesunden differenzieren. Es bestand kein SGE, d.h. das Extinktionslernen der Späten Therapiegruppe im Vergleich zur Frühen Therapiegruppe wurde durch Schlaf nicht gesteigert.
- Die Ergebnisse in Experiment 2 zeigten unabhängig über alle Probanden gemittelt eine höhere Gedächtnisgenauigkeit für positive Gesichter als neutrale und negative Gesichter und höheren Abruf für positive und negative Wörter als neutrale Wörter. Es bestand eine signifikant linear positive Korrelation erinnelter negativer Wörter mit der Gesamtschlafzeit (NREM-Schlaf) und SWS, während die Gedächtnisgenauigkeit für negative Gesichter ausschließlich mit SWS signifikant linear positiv korrelierte. Es konnte kein SGE nachgewiesen werden, d.h. Schlaf führte zu keiner Steigerung der Gedächtniskonsolidierung negativer Stimuli.
- Schlussfolgern lässt sich zu Experiment 1 explizites Extinktionslernen generell für PSA-Patienten, während für implizites Extinktionslernen die Therapieresonanz als Mediator identifiziert wurde und unabhängig von explizit gemessener Angst ist. Auch kann bei der Therapieevaluation die generelle Veränderung in Emotion und Verhalten von der PSA-Symptomatik differenziert werden. Ein diagnostischer Nutzen der P300 und anderer EKP-Komponenten konnte in Übereinstimmung mit der inkonsistenten Forschungslage zu EKPs bei PSA nicht nachgewiesen werden.

- Für Experiment 2 lässt sich unerwartet besseres Gedächtnis für positive Gesichter u.a. mit der bevorzugten Verarbeitung von positiv sozialem Feedback erklären. Die Korrelation von erkannten negativen Gesichtsausdrücken mit ausschließlich SWS deutet auf eine aktive Funktion von Schlaf für Gedächtniskonsolidierung hin und auf selektive Steigerung der Verarbeitung negativer Gesichter im SWS (Tiefschlaf).
- Die Verallgemeinerbarkeit des SGE wird hiermit infrage gestellt. Eine mögliche Ursache für das Ausbleiben eines SGE in Experiment 1 ist die höhere Syndromkomplexität der PSA im Vergleich zu der enger definierten Arachnophobie, während in Experiment 2 die Konsolidierung direkt nach dem Retentionsintervall möglicherweise noch nicht abgeschlossen war. Generell zeigt sich der SGE nur unter spezifischen psychologischen Bedingungen und ist daher nicht immer replizierbar.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Ackermann, S. & Rasch, B. (2014). Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14, 1-10.
- Adolphs, R., Cahill, L., Schul, R. & Babinsky, R. (1997). Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygda damage in humans. *Learning & Memory*, 4, 291-300.
- Ambrosini, M.V. & Giuditta, A. (2001). Learning and sleep: The sequential hypothesis. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 477-490.
- Amodio, D.M., Bartholow, B.D. & Ito, T.A. (2014). Tracking the dynamics of the social brain: ERP approaches for social cognitive and affective neuroscience. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9, 385-393.
- Backhaus, J. & Junghanns, K. (2006). Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Medicine*, 7, 508-512.
- Barad, M., Gean, P.-W. & Lutz, B. (2006). The role of the amygdala in the extinction of conditioned fear. *Biological Psychiatry*, 60, 322-328.
- Baran, B., Pace-Schott, E.F., Ericson, C. & Spencer, R.M.C. (2012). Processing of emotional reactivity and emotional memory over sleep. *The Journal of Neuroscience*, 32, 1035-1042.
- Bentz, D., Michael, T., Quervain, D. J.-F. & Wilhelm, F.H. (2010). Enhancing exposure therapy for anxiety disorders with glucocorticoids: From basic mechanisms of emotional learning to clinical applications. *Journal of Anxiety Disorders*, 24, 223-230.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (2010). *Biologische Psychologie (7. Aufl.)*. Berlin: Springer Verlag.
- Bradley, M.M. & Lang, P.J. (1994). Measuring emotion: The Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49-59.
- Buyse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R. & Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31, 551-570.
- Buzsáki, G. (1998). Memory consolidation during sleep: A neurophysiological perspective. *Journal of Sleep Research*, 7, 17-23.

- Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H.J. & McGaugh, J.L. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*, 377, 295-296.
- Cairney, S.A., Durrant, S.J., Power, R. & Lewis, P.A. (2015). Complementary roles of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep in emotional memory consolidation. *Cerebral Cortex*, 25, 1565-1575.
- Cellini, N., Torre, J., Stegagno, L. & Sarlo, M. (2016). Sleep before and after learning promotes the consolidation of both neutral and emotional information regardless of REM presence. *Neurobiology of Learning and Memory*, 133, 136-144.
- Clemens, Z., Fabó, D. & Halász, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132, 529-535.
- Clark, C.R., McFarlane, A.C., Weber, D.L. & Battersby, M. (1996). Enlarged frontal P300 to stimulus change in panic disorder. *Biological Psychiatry*, 39, 845-856.
- Craske, M.G., Treanor, M., Conway, C.C. & Zbozinek, T. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10-23.
- Dardennes, R., Alanbar, N., Docteur, A., Divac, M. & Mirabel-Sarron, C. (2015). Simply avoiding reactivating fear memory after exposure therapy may help to consolidate fear extinction memory. *Psychological Medicine*, 45, 887.
- D'Argenbeau, A., van der Linden, M., Comblain, C. & Etienne, A.-M. (2003). The effects of happy and angry expressions on identity and expression memory for unfamiliar faces. *Cognition & Emotion*, 17, 609-622.
- Davison, G.C., Neale, J.M. & Hautzinger, M. (2007). *Klinische Psychologie (7. Aufl.)*. Weinheim: Beltz Verlag.
- de Almondes, K.M., Júnior, F.W.N.H. & Alves, N.T. (2016). Sleep deprivation and implications for recognition and perception of facial emotions. *Sleep and Biological Rhythms*, 14, 13-22.
- de Carvalho, M.R., Dias, G.P., Cosci, F., de-Melo-Neto, V.L., Bevilaqua, M.C., Gardino, P.F. et al. (2010). Current findings of fMRI in panic disorder: Contributions for the fear neurocircuitry and CBT effects. *Expert Reviews of Neurotherapeutics*, 10, 291-303.
- de Court, K., Hermans, D., Spruyt, A., Griez, E. & Schruers, K. (2008). A specific attentional bias in panic disorder? *Depression and anxiety*, 25, 951-955.
- de Houwer, J. (2002). The Implicit Association Test as a tool for studying dysfunctional associations in psychopathology: strengths and limitations. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 33, 115-133.

- Demenescu, L.R., Kortekaas, R., Cremers, H.R., Renken, R.J., van Tol, M.J., van der Wee, N.J. et al. (2013). Amygdala activation and its functional connectivity during perception of emotional faces in social phobia and panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 1024-1031.
- Diekelmann, S. & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 114-126.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I. & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews*, 13, 309-321.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M.H. (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) - Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Dresler, T., Ehli, A.C., Hindi Attar, C., Ernst, L.H., Tupak, S.V., Hahn, T. et al. (2012a). Reliability of the Emotional Stroop task: An investigation of patients with panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1243-1248.
- Dresler, T., Hindi Attar, C., Spitzer, C., Löwe, B., Deckert, J., Büchel, C. et al. (2012b). Neural correlates of the Emotional Stroop task in panic disorder patients: An event-related fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1627-1634.
- Dresler, T., Mériaux, K., Heekeren, H.R. & van der Meer, E. (2009). Emotional Stroop task: effect of word arousal and subject anxiety on emotional interference. *Psychological Research*, 73, 364-371.
- Ebbinghaus, H. (1971, Original 1885). *Über das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
- Egloff, B. & Schmukle, S.C. (2002). Predictive validity of an Implicit Association Test for assessing anxiety. *Journal of Personality and Social Psychology*, 83, 1441-1455.
- Ehlers, A., Margraf, J. & Chambless (1993). *Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung, AKV*. Weinheim: Beltz Test.
- Ehlers, A., Margraf, J., Davies, S. & Roth, W.T. (1988). Selective processing of threat cues in subjects with panic attacks. *Cognition & Emotion*, 2, 201-219.
- Eide, P., Kemp, A., Silberstein, R.B., Nathan, P.J. & Stough, C. (2002). Test-retest reliability of the Emotional Stroop task: examining the paradox of measurement change. *The Journal of Psychology*, 136, 514-520.
- Ellenbogen, J.M., Payne, J.D. & Stickgold, R. (2006). The role of sleep in declarative memory consolidation: Passive, permissive, active or none? *Current Opinion in Neurobiology*, 16, 716-722.

- Engel, K.R., Bandelow, B., Neumann, C., Obst, K. & Wedekind, D. (2012). Disorder-specific emotional imagery for differential and quantitative assessment of agoraphobia. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 5638-5644.
- Engel, K.R., Obst, K., Bandelow, B., Dechent, P., Gruber, O., Zerr, I. et al. (2016). Functional MRI activation in response to panic-specific, non-panic aversive, and neutral pictures in patients with panic disorder and healthy controls. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266, 557-566.
- Epstein, L. (2010). *Improving Sleep: A Guide to a Good Night's Rest. A Harvard Medical School Special Health Report*. Boston: Harvard Health Publications.
- Falkai, P. & Wittchen, H.U. (2015). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5*. Göttingen: Hogrefe.
- Fehm, H.L., Dodt, C., Kern, W., Pietrowsky, R. & Born, J. (1995). Chronobiologie des Schlafs. *Nervenheilkunde*, 14, 408-414.
- Fonzo, G.A., Ramsawh, H.J., Flagan, T.M., Sullivan, S.G., Letamendi, A., Simmons, A.N. et al. (2015). Common and disorder-specific neural responses to emotional faces in generalised anxiety, social anxiety and panic disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 206, 206-215.
- Fox, E., Lester, V., Russo, R., Bowles, R.J., Pichler, A. & Dutton, K. (2000). Facial expressions of emotion: Are angry faces detected more efficiently? *Cognition and Emotion*, 14, 61-92.
- Gais, S., Lucas, B. & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning & Memory*, 13, 259-262.
- Gamer, J., Schmukle, S.C., Luka-Krausgrill, U. & Egloff, B. (2008). Examining the dynamics of the implicit and explicit self-concept in social anxiety: Changes in the Implicit Association Test-Anxiety and the Social Phobia Anxiety Inventory following treatment. *Journal of Personality Assessment*, 90, 476-480.
- Gassmann, D. & Grawe, K. (2006). General change mechanisms: The relation between problem activation and resource activation in successful and unsuccessful therapeutic interventions. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 13, 1-11.
- Goldstein, A.N. & Walker, M.P. (2014). The role of sleep in emotional brain function. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 679-708.
- Gordeev, S.A. (2008a). Clinical-psychophysiological studies of patients with panic attacks with and without agoraphobic disorders. *Neuroscience and Behavioral Psychology*, 38, 633-637.

- Gordeev, S.A. (2008b). Cognitive functions and the state of nonspecific brain systems in panic disorders. *Neuroscience and Behavioral Psychology*, 38, 707-714.
- Greenwald, A.G., Banaji, M.R. & Nosek, B.A. (2003). Understanding and using the Implicit Association Test: An improved scoring algorithm. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85, 197-216.
- Greenwald, A.G., McGhee, D.E. & Schwartz, J.L.K. (1998). Measuring individual differences in implicit cognition: The Implicit Association Test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74, 1464-1480.
- Groch, S., Wilhelm, I., Diekelmann, S. & Born, J. (2013). The role of REM sleep in the processing of emotional memories: Evidence from behavior and event-related potentials. *Neurobiology of Learning and Memory*, 99, 1-9.
- Gujar, N., McDonald, S.A., Nishida, M. & Walker, M.P. (2011). A role for REM sleep in recalibrating the sensitivity of the human brain to specific emotions. *Cerebral Cortex*, 21, 115-123.
- Hakamata, Y., Lissek, S., Bar-Haim, Y., Britton, J.C., Fox, N.A., Leibenluft, E. et al. (2010). Attention bias modification treatment: a meta-analysis toward the establishment of novel treatment for anxiety. *Biological Psychiatry*, 68, 982-990.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 394-400.
- Hamann, S.B., Ely, T.D., Grafton, S.T. & Kilts, C.D. (1999). Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nature Neuroscience*, 2, 289-293.
- Hanatani, T., Sumi, N., Taguchi, S., Fujimoto, O., Nan-No, H. & Takeda, M. (2005). Event-related potentials in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 83-88.
- Hansenne, M. (2006). Event-related brain potentials in psychopathology: Clinical and cognitive perspectives. *Psychologica Belgica*, 46, 5-36.
- Hofmann, W., Gawronski, B., Gschwendner, T., Le, H. & Schmitt, M. (2005). A meta-analysis on the correlation between the Implicit Association Test and explicit self-report measures. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 31, 1369-1385.
- Howe, A.S., Pinto, A. & De Luca, V. (2014). Meta-analysis of P300 waveform in panic disorder. *Experimental Brain Research*, 232, 3221-3232.
- Hu, P., Stylos-Allan, M. & Walker M.P. (2006). Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. *Psychological Science*, 17, 891-898.

- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. & Quan, S.F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specification*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester.
- Ito, T. A., Larsen, J. T., Smith, N. K. & Cacioppo, J. T. (1998). Negative information weighs more heavily on the brain: The negativity bias in evaluative categorizations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 75, 887-900.
- Iwanami, A., Isono, H., Okajima, Y. & Kamijima, K. (1997). Auditory event-related potentials in panic disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 247, 107-111.
- Jasper, H.H. (1958) The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jenkins, J.G. & Dallenbach, K.M. (1924). Obliviscence during Sleep and Waking. *The American Journal of Psychology*, 35, 606-612.
- Johansson, M., Mecklinger, A. & Treese, A.-C. (2004). Recognition of memory for emotional and neutral faces: An event-related potential study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1840-1853.
- Kahn, M., Sheppes, G., & Sadeh, A. (2013). Sleep and emotions: Bidirectional links and underlying mechanisms. *International Journal of Psychophysiology*, 89, 218-228.
- Kampman, M., Keijsers, G.P.J., Verbraak, M.J.P.M., Näring, G. & Hoogduin, C.A.L. (2002). The Emotional Stroop: a comparison of panic disorder patients, obsessive-compulsive patients, and normal controls, in two experiments. *Anxiety Disorders*, 16, 415-441.
- Kashyap, N. (2014). Is emotion perception relative? Evaluating sleep effects on relativity of emotion perception. *Psychological Studies*, 59, 284-288.
- Kensinger, E.A. (2004). Remembering emotional experiences: the contribution of valence and arousal. *Reviews in the Neurosciences*, 15, 241-251.
- Kensinger, E.A. & Corkin, S. (2003). Memory enhancement for emotional words: Are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Memory & Cognition*, 31, 1169-1180.
- Killgore, W.D., Britton, J.C., Schwab, Z.J., Price, L.M., Weiner, M.R., Gold, A.L. et al. (2014). Cortico-limbic responses to masked affective faces across PTSD, panic disorder, and specific phobia. *Depression and Anxiety*, 31, 150-159.
- Kircher, T., Arolt, V., Jansen, A., Pyka, M., Reinhardt, I., Kellermann, T. et al. (2013). Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. *Biological Psychiatry*, 73, 93-101.

- Kleim, B., Wilhelm, F.H., Temp, L., Margraf, J., Wiederhold, B.K. & Rasch, B. (2014). Sleep enhances exposure therapy. *Psychological Medicine*, 44, 1511-1519.
- Kleim, B., Wilhelm, F.H., Temp, L., Margraf, J., Wiederhold, B.K. & Rasch, B. (2015). Simply avoiding reactivating fear memory after exposure therapy may help to consolidate fear extinction memory - a reply. *Psychological Medicine*, 45, 887-888.
- Kutas, M. & Federmeier, K.D. (2011). Thirty years and counting: Finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annual Review of Psychology*, 62, 621-647.
- Lahl, O. & Pietrowsky, R. (2006). Does the “sleep effect” on memory depend on sleep or on night time? *Sleep and Hypnosis*, 8, 61-69.
- Lahl, O. & Pietrowsky, R. (2007a). Effect of sleep on memory for task-irrelevant stimuli. *Sleep and Biological Rhythms*, 5, 149-152.
- Lahl, O. & Pietrowsky, R. (2007b). The long range effect of sleep on episodic memory. *Sleep and Hypnosis*, 9, 24-29.
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B. & Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of Sleep Research*, 17, 3-10.
- Landmann, N., Kuhn, M., Maier, J.-G., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Frase, L. et al. (2015). REM sleep and memory reorganization: Potential relevance for psychiatry and psychotherapy. *Neurobiology of Learning and Memory*, 122, 28-40.
- Landmann, N., Kuhn, M., Piosczyk, H., Feige, B., Baglioni, C., Spiegelhalder, K. et al. (2014). The reorganisation of memory during sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 18, 531-541.
- Lang, P.J., Bradley, M.M. & Cuthbert, B.N. (2008). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8*. University of Florida, Gainesville, FL.
- Lang, T., Helbig-Lang, S., Westphal, D., Gloster, A.T. & Wittchen, H.U. (2012). *Expositionsbasierte Therapie der Panikstörung mit Agoraphobie. Ein Behandlungsmanual*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Lechner, H.A., Squire, L.R. & Byrne, J.H. (1999). 100 years of consolidation: Remembering Müller and Pilzecker. *Learning & Memory*, 6, 77-87.
- Lepola, U., Koponen, H. & Leinonen, E. (1994). Sleep in panic disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 38, 105-111.
- Leutgeb, V., Schäfer, A. & Schienle, A. (2009). An event-related potential study on exposure therapy for patients suffering from spider phobia. *Biological Psychology*, 82, 293-300.

- LoBue, V. (2009). More than just another face in the crowd: superior detection of threatening facial expressions in children and adults. *Developmental Science*, 12, 305-313.
- Lueken, U., Straube, B., Konrad, C., Wittchen, H.-U., Ströhle, A., Wittmann, A. et al. (2013). Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. *American Journal of Psychiatry*, 170, 1345-1355.
- Lundh, L.-G., Czyzykow, S. & Öst, L.-G. (1997). Explicit and implicit memory bias in panic disorder with agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*, 35, 1003-1014.
- Lundh, L.-G., Thulin, U., Czyzykow, S. & Öst, L.-G. (1998). Recognition bias for safe faces in panic disorder with agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*, 36, 323-337.
- Lundh, L.-G., Wikström, J., Westerlund, J. & Öst, L.-G. (1999). Preattentive bias for emotional information in panic disorder with agoraphobia. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 222-232.
- Lundqvist, D., Flykt, A. & Öhman, A. (1998). *The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF* [CD-ROM]. Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, Stockholm.
- Maidenberg, E., Chen, E., Craske, M., Bohn, P. & Bystritsky, A. (1996). Specificity of attentional bias in panic disorder and social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 10, 529-541.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294, 1048-1052.
- Mattia, J.I., Heimberg, R.G. & Hope, D.A. (1993). The revised Stroop color-naming task in social phobics. *Behaviour Research and Therapy*, 31, 305-313.
- McGaugh, J.L. (2000). Memory - a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- McGaugh, J.L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 1-28.
- McKenna, F.P. & Sharma, D. (2004). Reversing the emotional Stroop effect reveals that it is not what it seems: the role of fast and slow components. *Journal of Experimental Psychology*, 30, 382-392.
- McNally, R.J., Amir, N., Louro, C.E., Lukach, B.M., Riemann, B.C. & Calamari, J.E. (1994). Cognitive processing of idiographic emotional information in panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 32, 119-122.
- McNally, R.J., Riemann, B.C. & Kim, E. (1990). Selective processing of threat cues in panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 28, 407-412.
- Mednick, S., Nakayama, K. & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: A nap is as good as a night. *Nature Neuroscience*, 6, 697-698.

- Menz, M.M., Rihm, J.S. & Büchel, C. (2016). REM sleep is casual to successful consolidation of dangerous and safety stimuli and reduces return of fear after extinction. *The Journal of Neuroscience*, 36, 2148-2160.
- Meuret, A.E., Seidel, A., Rosenfield, B., Hofmann, S.G. & Rosenfield, D. (2012). Does fear reactivity during exposure predict panic symptom reduction? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 80, 773-785.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R.L. & Walker, M.P (2009). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral Cortex*, 19, 1158-1166.
- Olofsson, J.K., Nordin, S., Sequeira, H. & Polich, J. (2008). Affective picture processing: An integrative review of ERP findings. *Biological Psychology*, 77, 247-265.
- Overbeek, T., van Diest, R., Schruers, K., Kruizinga, F. & Griez, E. (2005). Sleep complaints in panic disorder patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 488-493.
- Pace-Schott, E.F., Germain, A. & Milad, M.R. (2015). Effects of sleep on memory for conditioned fear and fear extinction. *Psychological Bulletin*, 141, 835-857.
- Pace-Schott, E.F., Milad, M.R., Orr, S.P., Rauch, S.L., Stickgold, R. & Pitman, R.K. (2009). Sleep promotes generalization of extinction of conditioned fear. *Sleep*, 32, 19-26.
- Pace-Schott, E.F., Spencer, R.M.C., Vijayakumar, S., Ahmed, N.A.K., Verga, P.W., Orr, P.W. et al. (2013). Extinction of conditioned fear is better learned and recalled in the morning than in the evening. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 1776-1784.
- Pace-Schott, E.F., Verga, P.W., Bennett, T.S. & Spencer, R.M.C. (2012). Sleep promotes consolidation and generalization of extinction learning in simulated exposure therapy for spider fear. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1036-1044.
- Pauli, P., Amrhein, C., Mühlberger, A., Dengler, W. & Wiedemann, G. (2005a). Electro-cortical evidence for an early abnormal processing of panic-related words in panic disorder patients. *International Journal of Psychophysiology*, 57, 33-41.
- Pauli, P., Dengler, W. & Wiedemann, G. (2005b). Implicit and explicit memory processes in panic patients as reflected in behavioral and electrophysiological measures. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 36, 111-127.
- Pauli, P., Dengler, W., Wiedemann, G., Montoya, P., Birbaumer, N., Flor, H. et al. (1997). Behavioral and neurophysiological evidence for altered processing of anxiety-related words in panic disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 213-220.
- Payne, J.D., Kensinger, E.A., Wamsley, E.J., Spreng, R.N., Alger, S.E., Gibler, K. et al. (2015). Napping and the selective consolidation of negative aspects of scenes. *Emotion*, 15, 176-186.

- Pergamin-Hight, L., Naim, R., Bakermans-Kranenburg, M.J., van Ijzendoorn, M.H. & Bar-Haim, Y. (2015). Content specificity of attention bias to threat in anxiety disorders: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 35, 10-18.
- Petrowski, K., Wintermann, G., Smolka, M.N., Huebner, T. & Donix, M. (2014). The neural representation of emotionally neutral faces and places in patients with panic disorder with agoraphobia. *Journal of Affective Disorders*, 152-154, 454-461
- Phaf, R.H. & Kan, K.-J. (2007). The automaticity of emotional Stroop: a meta-analysis. *Journal of Behavior Therapy*, 38, 184-199.
- Phelps, E.A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 198-202.
- Phelps, E.A. (2006). Emotion and cognition: Insights from studies with the human amygdala. *Annual Reviews Psychology*, 57, 27-53.
- Phelps, E.A. & Anderson A.K. (1997). Emotional memory: What does the amygdala do? *Current Biology*, 7, 311-314.
- Pietrowsky, R., Kuhmann, W., Krug, R., Mölle, M., Fehm, H. L. & Born, J. (1996). Event-related brain potentials during identification of tachistoscopically presented pictures. *Brain and Cognition*, 32, 416-428.
- Plihal, W. & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 534-547.
- Ramsawh, H.J., Stein, M.B., Belik, S.-L., Jacobi, F. & Sareen, J. (2009). Relationship of anxiety disorders, sleep quality, and functional impairment in a community sample. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 926-933.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington: Public Health Service Publications.
- Riemann, D. & Backhaus, J. (1996). Pittsburgh Sleep Quality Index. In CIPS (Hrsg.), *Internationale Skalen für Psychiatrie (5. Aufl.)*. Weinheim: Beltz Test.
- Rodenbeck, A. (2013). Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, 17, 122-130.
- Rothermund, K. & Wentura, D. (2004). Underlying processes in the Implicit Association Test: Dissociating salience from associations. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133, 139-165
- Rozenkrants, B. & Polich, J. (2008). Affective ERP processing in a visual oddball task: Arousal, valence, and gender. *Clinical Neurophysiology*, 119, 2260-2265.

- Ruhmland, M. & Margraf, J. (2001). Effektivität psychologischer Therapien von Panik und Agoraphobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie*, 11, 41-53.
- Schichl, M., Ziberi, M., Lahl, O. & Pietrowsky, R. (2012). The influence of midday naps and relaxation-hypnosis on declarative and procedural memory performance. *Sleep and Hypnosis*, 13, 7-14.
- Schmidt-Traub, S. (2014). *Panikstörung und Agoraphobie: Ein Therapiemanual (4. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Schneider, S. & Margraf, J. (1998). *Agoraphobie und Panikstörung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Sheth, B.R., Nguyen, N. & Janvelyan, D. (2009). Does sleep really influence face recognition memory? *PLoS One*, 4, 1-11.
- Shimamura, A.P., Ross, J.G. & Bennett, H.D. (2006). Memory for facial expressions: The power of a smile. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13, 217-222.
- Siegel, J.M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 294, 1058-1063.
- Siegmund, A., Köster, L., Meves, A.M., Plag, J., Stoy, M. & Ströhle, A. (2011). Stress hormones during flooding therapy and their relationship to therapy outcome in patients with panic disorders and agoraphobia. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 339-346.
- Squire, L.R. & Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 13515-13522.
- Stickgold, R. & Walker, M.P. (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends in Neurosciences*, 28, 408-415.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Teachman, B.A., Marker, C.D. & Smith-Janik, S.B. (2008). Automatic associations and panic disorder: Trajectories of change over the course of treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 988-1002.
- Teachman, B.A., Smith-Jannik, S.B. & Saporito, J. (2007). Information processing biases and panic disorder: Relationships among cognitive and symptom measures. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 1791-1811.
- Teachman, B.A. & Woody, S.R. (2003). Automatic processing in spider phobia: Implicit fear associations over the course of treatment. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 100-109.

- Teachman, B.A. & Woody, S.R. (2004). Staying tuned to research in implicit cognition: Relevance for clinical practice with anxiety disorders. *Cognitive and Behavioral Practice*, 11, 149-159.
- Tempesta, D., Couyoumdjian A., Curcio G., Moroni F., Marzano C., De Gennaro L. et al. (2010). Lack of sleep affects the evaluation of emotional stimuli. *Brain Research Bulletin*, 82, 104-108.
- Tempesta, D., De Gennaro L., Natale V. & Ferrara M. (2015). Emotional memory processing is influenced by sleep quality. *Sleep Medicine*, 16, 862-870.
- Thomas, S.J., Gonsalvez, C.J. & Johnstone, S.J. (2013). Neural time course of threat-related attentional bias and interference in panic and obsessive-compulsive disorders. *Biological Psychology*, 94, 116-129.
- Thomas, S.J., Gonsalvez, C.J. & Johnstone, S.J. (2014). How specific are inhibitory deficits to obsessive-compulsive disorder? A neurophysiological comparison with panic disorder. *Clinical Neurophysiology*, 125, 463-475.
- Tucker, M.A., Hirota, Y., Wamsley, E.J., Lau, H., Chaklader, A. & Fishbein, W. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 241-247.
- Turan, T., Esel, E., Karaaslan, F., Basturk, M., Oguz, A. & Yabanoglu, I. (2002). Auditory event-related potentials in panic and generalised anxiety disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 123-126.
- van Bockstaele, B., Verschuere, B., Tibboel, H., de Houwer, J., Crombez, G. & Koster, E.H. (2014). A review of current evidence for the causal impact of attentional bias on fear and anxiety. *Psychological Bulletin*, 140, 682-721.
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Witter, M.P., Merkelbach, J., Cath, D.C. et al. (2005). Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry*, 62, 922-933.
- van der Helm, E., Gujar, N. & Walker, M.P. (2010). Sleep deprivation impairs the accurate recognition of human emotions. *Sleep*, 33, 335-342.
- van der Helm, E. & Walker, M.P. (2011). Sleep and emotional memory processing. *Sleep Medicine Clinics*, 6, 31-43.
- Vertes, R.P. (2004). Memory consolidation in sleep: Dream or reality. *Neuron*, 44, 135-148.
- Vertes, R.P. & Siegel, J.M. (2005). Time for the sleep community to take a critical look at the purported role of sleep in memory processing. *Sleep*, 28, 1228-1229.

- Wagner, U., Gais, S. & Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & Memory*, 8, 112-119.
- Wagner, U., Hallschmid, M., Rasch, B. & Born, J. (2006). Brief sleep after learning keeps emotional memories alive for years. *Biological Psychiatry*, 60, 788-790.
- Wagner, U., Hallschmid, M., Verleger, R. & Born, J. (2002). Signs of REM sleep dependent enhancement of implicit face memory: A repetition priming study. *Biological Psychology*, 62, 197-210.
- Wagner, U., Kashyap, N., Diekelmann, S. & Born, J. (2007). The impact of post-learning sleep vs. wakefulness on recognition memory with different facial expressions. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 679-687.
- Walker, M.P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Annals of the New York Academy of Science*, 1156, 168-197.
- Walker, M.P. & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44, 121-133.
- Walker, M.P. & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135, 731-748.
- Wang, B. (2013). Facial expression influences recognition memory for faces: Robust enhancement effect of fearful expression. *Memory*, 21, 301-314.
- Wang, J., Miyazato, H., Randall, M., Hokama, H., Hiramatsu, K.-I. & Ogura, C. (2003). The N200 abnormalities of auditory event-related potentials in patients with panic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 1013-1021.
- Westphal, C.F.O. (1872). Die Agoraphobie, eine neuropathische Erscheinung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 3, 138-161.
- Wiener, C., Perloe, A., Whitton, S. & Pincus, D. (2012). Attentional bias in adolescents with panic disorder: Changes over an 8-day intensive treatment program. *Behavioural and cognitive psychotherapy*, 40, 193-204.
- Williams, J.M.G., Mathews, A. & MacLeod, C. (1996). The Emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, 120, 3-24.
- Wise, V., McFarlane, A.C., Clark, C.R. & Battersby, M. (2009). Event-related potential and autonomic signs of maladaptive information processing during an auditory oddball task in panic disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 74, 34-44.
- Wittchen, H.-U. & Hoyer, J. (2011). *Klinische Psychologie & Psychotherapie (2. Aufl.)*. Berlin: Springer Verlag.

- Wittmann, A., Schlagenhauf, F., Guhn, A., Lucken, U., Gaehlsdorf, C., Stoy, M et al. (2014). Anticipating agoraphobic situations: the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *Psychological Medicine*, 44, 2385-2396.
- Wittmann, A., Schlagenhauf, F., John, T., Guhn, A., Rehbein, H., Siegmund, A. et al. (2011). A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261, 185-194.
- Wixted, J.T. (2004). The psychology and neuroscience of forgetting. *Annual Review of Psychology*, 55, 235-269.
- Zielke, M. & Kopf-Mehnert, C. (1978). *Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (VEV). Manual*. Weinheim: Beltz Test Gesellschaft.

8. EINZELARBEITEN

Symptomatology, event-related potentials and the sleep-memory-effect in naturalistic exposure therapy in patients with panic disorder with agoraphobia.....	78
Implicit extinction learning and the sleep-memory-effect in naturalistic exposure therapy in patients with panic disorder with agoraphobia.....	109
Selective enhancement of processing of negative faces during slow-wave sleep.....	142

Symptomatology, event-related potentials and the sleep-memory-effect in naturalistic exposure therapy in patients with panic disorder with agoraphobia

SIMON BARTON and REINHARD PIETROWSKY

Institute of Experimental Psychology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Running Head: Event-related potentials in panic disorder with agoraphobia

Total number of words: 6138 (excluding abstract, references, tables and figures), references: 39

The authors declare no conflicts of interest.

Author contributorship: Simon Barton (study protocol, writing of the manuscript),

Reinhard Pietrowsky (study protocol, manuscript editing)

Correspondence:

Simon Barton

University of Düsseldorf

Institute for Experimental Psychology

Clinical Psychology

Universitätsstr. 1

40225 Düsseldorf, Germany

Phone: *49-211-8112140

Fax: *49-211-8114261

E-Mail: Simon.Barton@hhu.de

ABSTRACT

Objective and background: Enhancement of extinction learning by sleep in specific phobia and sensitivity of event-related potentials (ERPs) to emotional information processing have been demonstrated. The present study aimed to clarify contradictory findings regarding P300 deviations in panic disorder with agoraphobia (PDA) and their hypothesized normalization by sleep-enhanced fear extinction.

Methods: PDA subjects received cognitive-behavioral therapy with eight in-vivo exposure sessions (each 2 h) either early in the day (staying awake afterwards, $n = 18$) or late in the day (sleeping shortly afterwards, $n = 18$), while a healthy control group ($n = 20$) did not receive intervention. For the first time a PDA-specific visual oddball paradigm was applied. Extinction learning was assessed by ERPs and autonomic measures, in addition to self-reports.

Results: Self-reported anxiety (avoidance behavior, physical concerns) and arousal ratings of agoraphobic pictures in PDA patients were significantly reduced at post-treatment independently of the sleep condition. PDA patients and controls did not differ in the P300 and other ERP components to agoraphobic pictures, while PDA patients scoring high in avoidance had a significantly faster heart rate than healthy controls.

Conclusions: While a therapy effect was demonstrated for explicit measures, it could not be substantiated physiologically and was not enhanced by sleep in contrast to previous research for specific phobia. These results affirm a lack of diagnostic suitability of the P300 in PDA subjects and no difference between immediate and delayed sleep after exposure therapy on extinction learning.

Key words: agoraphobia, panic, extinction learning, sleep, event-related potentials.

1. INTRODUCTION

Sleep after learning has long been demonstrated to improve memory consolidation (Diekelmann, Wilhelm, & Born, 2009). During REM sleep hippocampus-dependent memory strength consolidates and amygdala-dependent emotional reactivity diminishes, therefore REM sleep functions as overnight “affective therapy” (Walker & van der Helm, 2009). REM sleep also promotes memory reorganization, therefore REM sleep following psychotherapy could stabilize or even augment therapeutic effects (Landmann et al., 2015; Pace-Schott, Germain, & Milad, 2015). Extinction learning in exposure therapy is effective in reducing phobic symptomatology and enhancement of extinction learning by sleep has been demonstrated in arachnophobics by a decrease in subjective phobia-related anxiety, assumingly by strengthening non-fearful memories from therapy (Kleim et al., 2014; Pace-Schott, Verga, Bennett, & Spencer, 2012). In the latter study, sleep-related enhancement of the therapy was also shown by a decrease in skin conductance (SC) and heart rate (HR).

Event-related potentials (ERPs) offer a means to explore information processing with latency reflecting processing speed and amplitude reflecting resource allocation. The P300, a positive deflection approximately 300 ms after stimulus presentation, is interpreted as representing higher-order cognitive processing and contextual evaluation (Hansenne, 2006; Howe, Pinto, & De Luca, 2014). An enhanced P300 to a stimulus is an indicator of emotional significance and attention allocation (Leutgeb, Schäfer, & Schienle, 2009). The oddball paradigm offers a means to evaluate information processing as subjects have to differentiate infrequent targets from frequent standard stimuli. Subjects with panic disorder show a reduced ability to discriminate relevant (target) stimuli among irrelevant (standard) stimuli in the oddball paradigm (Wise, McFarlane, Clark, & Battersby, 2009).

Results of P300 research in panic subjects are contradictory, as some studies found deviations in panic subjects and others no difference to healthy controls (Hansenne, 2006). A meta-analysis (Howe et al., 2014) regarding panic subjects concluded no robust evidence

for P300 latency deviations, but only reduced amplitudes at Pz. However, most of the included studies applied an auditory oddball task and the few studies applying visual emotional stimuli found significantly enlarged P300 amplitudes in panic subjects to panic-relevant stimuli, i.e., to body-related words (Pauli et al., 1997) and to threat words (Thomas, Gonsalvez, & Johnstone, 2013).

Disorder-specific pictures for panic disorder with agoraphobia (PDA) were rated as significantly more fear eliciting by panic subjects than healthy controls and assumed to elicit psychophysiological reactions similar to actual exposure (Engel, Bandelow, Neumann, Obst, & Wedekind, 2012). In response to PDA-specific pictures compared to neutral pictures, brain imaging showed greater neural activation in fear networks in PDA subjects (Engel et al., 2016; Wittmann et al., 2011). The former study stresses the necessity to use panic-specific stimulus material, as activation to generally negative pictures matched in content did not differ between PDA subjects and healthy controls. Visual oddball tasks have been used to evaluate affective processing in healthy subjects (e.g., Rozenkrants & Polich, 2008).

Previous studies did not evaluate extinction learning in PDA via ERPs, which could yield physiological evidence of therapy-induced changes in information processing. The present study is, to our knowledge, the first to apply an agoraphobia-specific visual oddball paradigm and to explore sleep-related extinction enhancement with ERPs in PDA subjects. The purpose of the study was to investigate the research question if ERP deviations to agoraphobic stimuli are present in PDA subjects and if sleep-enhanced extinction of phobic symptoms is accompanied by normalization of deviant ERPs. In addition, autonomic measures and self-reports were assessed. The present study thus served to replicate findings for ERPs in PDA subjects with agoraphobia-specific visual stimuli and to investigate the effects of sleep following exposure therapy on treatment efficiency, i.e., PDA symptomatology and ERP measures. As previous research did not produce consistent results for P300 latencies, the pre-

diction regarding the P300, based on studies using emotional visual stimuli, refers to peak amplitudes. The following hypotheses are stated:

1. PDA patients relative to healthy controls show significantly
 - a. higher explicitly measured anxiety (i.e., higher scores in self-reported anxiety, agoraphobic pictures rated as more negative and arousing)
 - b. enlarged P300 peak amplitudes to agoraphobic pictures
 - c. enhanced autonomic measures (i.e., faster HR, larger SC)
2. At post-treatment,
 - a. PDA patients show a significant reduction of the above named measures of phobia (i.e., decreased PDA-symptomatology by therapy)
 - b. the reduction in PDA-symptomatology is again significantly stronger in PDA patients receiving late therapy and sleeping shortly afterwards compared to PDA patients receiving early therapy and staying awake afterwards (i.e., decreased PDA-symptomatology by a sleep-memory-effect).

2. METHODS

2.1 Subjects

Fifty-six subjects were recruited with age restricted to 18-65 years. Sociodemographic data are presented in Table 1. Agoraphobic patients were randomly assigned to an early therapy group (ETG, $n = 18$) and a late therapy group (LTG, $n = 18$), while healthy subjects were assigned to the control group ($n = 20$). Subjects were recruited at the university's clinical ambulance, clinics and via public announcements (e.g., flyers). All subjects were fluent in the German language. Inclusion criterion for patients was a diagnosed PDA and for control subjects an absence of anxiety disorders. Exclusion criteria for all subjects were sleep disorders, neurological disorders, brain injuries, alcohol addiction, substance abuse, posttraumatic stress

disorder, dissociative disorders, obsessive-compulsive disorders, schizophrenia and psychosis. All patients were diagnosed with PDA and all controls were free of mental disorders. Anxiety-related medication served as exclusion criterion, but 15 patients (+ 5 dropouts) took other medication (e.g., L-thyroxine, antidepressants). On the day of testing subjects were instructed not to drink beverages containing caffeine or alcohol. Patients were compensated with exposure therapy, while control subjects received financial compensation or credit points. The study was approved by the local ethics-committee and written informed consent was obtained from all participants.

Table 1

2.2 Materials and measurements

2.2.1 Picture rating task

The rating task consisted of 60 pictures depicting typical agoraphobic situations: *public transport outside* (e.g., train platform), *public transport inside* (e.g., bus), *crowds* (e.g., concert), *narrow places* (e.g., elevator), *wide places* (e.g., museum), *cars* (e.g., traffic in tunnel), *high altitude* (e.g., freeclimbing) and *medical emergency* (e.g., reanimation). Categories were selected based on Wittmann et al. (2011) and Engel et al. (2012). Pictures were acquired from the International Affective Picture System (IAPS; Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008) and from an Internet search. Subjects rated each picture on 9-point Valence and Arousal Likert scales from the Self-Assessment Manikin (SAM; Bradley & Lang, 1994). Based on the above referred studies, the most aversively rated pictures were selected, i.e., of the 60 agoraphobic pictures, the 40 pictures rated lowest on Valence and highest on Arousal were used in the oddball task and a second picture rating task.

2.2.2 Visual oddball task

The oddball task consisted of 200 trials of agoraphobic target pictures and neutral standard pictures, with a ratio of 1:5. Agoraphobic pictures were each presented once (40 trials), while 55 neutral pictures identical for all subjects were presented randomly (160 trials). Neutral pictures were selected from the IAPS and depicted household objects (e.g., shoes, lamp, button). Picture presentation time was 1,000 ms. Order of pictures and interstimulus intervals (ISIs: 1,000; 1,500; 2,000 ms) were randomized. Subjects had to react to target pictures by pressing a key, while not reacting to standard pictures. Measures during the oddball task included ERPs, HR, SC and RT.

2.2.3 Questionnaires

For anxiety measurement, the validated German version of the *Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ)*, *Body Sensations Questionnaire (BSQ)* and *Mobility Inventory (MI)* was applied (Chambless, Caputo, Bright, & Gallagher, 1984; Ehlers, Margraf, & Chambless, 1993). The MI consists of the subscales Avoidance Accompanied (MIB) and Avoidance Alone (MIA). The ACQ can be divided into the subscales Physical Concerns (PC) and Loss of Control (LC). Sleep quality for the night following exposure was measured with the German Sleep Questionnaire (SF-A; Görtelmeyer, 2005). Sleep quality over four weeks was measured twice by using a validated German version of the *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989; Riemann & Backhaus, 1996).

2.3 Design

The study design included the between-subjects variable *group* (ETG, LTG, and controls) and the within-subjects variable *time* (pre-test and post-test). Additionally in the oddball task, the within-subjects variable *valence* (agoraphobic and neutral) was varied. A 3 (group) x 2 (time) x 2 (valence) between-within-subjects design was implemented.

Dependent variables were the ERP components P100, N100, P200, N200, P300, N400 and Late Positive Potential (LPP) (peak latencies in ms, peak amplitudes in μV), heart rate (HR; in beats per minute, bpm), SC (in μS), RT (in ms) and the self-report measures (ACQ / BSQ / MI scores, SAM picture ratings, SF-A and PSQI sleep quality).

2.4 Procedure

Testing took place in an electrical and sound attenuated 2.44 x 3.46 m booth. Distance between face and computer monitor was 68 cm. The oddball task and picture ratings were programmed and presented with Inquisit 3. A 28" monitor with 1440 x 900 resolution was used.

At the first appointment, potential participants received general information. The second appointment consisted of a structured clinical interview (German version of the SCID; Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz, & Zaudig, 1997) by a therapist to clarify inclusion criteria. Subjects who fulfilled criteria gave written informed consent and were assigned to an experimental condition. Patients received group-specific instructions (i.e., time of exposure sessions, staying awake or going to sleep). Subjects then gave sociodemographic information. For the picture rating task, subjects were instructed to imagine themselves in the depicted situations and to rate the pictures.

The pre-test at the third appointment began with EEG electrodes being placed on the subjects (see 2.5) and SC / HR sensors were placed on the index and middle fingers of the non-dominant hand (software BioTrace+ for NeXus-10). HR was measured via the blood

volume pulse. For the oddball task, subjects were instructed to respond to pictures depicting an anxiety-provoking or uncomfortable situation by pressing the key as fast as possible, but not to react to neutral pictures. After the oddball task was completed, electrodes were removed and subjects were presented two disorder-related reaction time tasks (results not reported here). Finally, subjects completed scoring on the ACQ / BSQ / MI.

While control subjects did not receive an intervention, patients received cognitive-behavioral therapy (CBT). Patients were gradually exposed to their individual agoraphobic situations under supervision of their therapist in eight in-vivo exposure sessions (each 2 h). The ETG received exposure between 8:30 AM and 2:00 PM and was instructed to stay awake over the day. The LTG received exposure at 7:00 PM or later and was instructed to go to sleep at the latest 1 h after arriving home. Patients documented their sleep the following morning (SF-A for each session, PSQI once after the first month of therapy and again after the second month of therapy). After the eighth (final) exposure session and for controls after approximately 10 weeks of normal everyday activities, the post-test was completed, which was identical to the pre-test, and was subsequently followed by the second picture rating task. Subjects were debriefed and control subjects compensated for participation.

2.5 EEG recording and analysis

For EEG measurement, the skin on the head was prepared with an abrasive cleaning emulsion and isopropanol (70 %). Sixteen Ag/AgCl electrodes filled with conductive paste were used for measurement. Electrodes were placed according to the international 10/20 system. Head electrodes were placed at F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz and P4, reference electrodes at the mastoids, ground electrode at the forehead, and electrooculogram (EOG) electrodes for measurement of vertical (VEOG, lateral of the left eye) and horizontal (HEOG, above and below the right eye) eye movements. ERP measurement was conducted with the

bio-amplifier “SynAmps” (Neuroscan Inc.). A sampling rate of 500 Hz with online filters of 0.05 Hz (high-pass) and 30 Hz (low-pass) were applied. Impedance was kept below 5 kOhm.

ERPs were analyzed with the software Vision Analyzer 1.05. Data were filtered offline with a high-pass filter of 0.1 Hz. After DC-Detrend, data were segmented based on the markers of agoraphobic and neutral pictures with all following steps conducted separately. Ocular artifact correction was applied according to Gratton, Coles and Donchin (1983). During artifact rejection, all amplitudes outside the range of $\pm 40 \mu\text{V}$ were automatically excluded. Each segment was manually inspected and visible artifacts were excluded. A baseline correction was applied with 100 ms before picture presentation being the baseline. Finally, segments were averaged and grand averages computed. ERP components were computed from the following latency windows and averaged over the following electrodes: P100 (50-150 ms, parietal), N100 (50-150 ms, fronto-central), P200 (150-275 ms, central), N200 (150-400 ms, fronto-central), P300 (250-500 ms, parietal), N400 (200-600 ms, parietal) and LPP (500-800 ms, parietal). Only the P300 is reported, as no significant group effects for other components were found. One pre-test of the LTG was excluded from analysis due to artifacts.

2.6 Statistical data analysis

Statistical analysis was conducted with SPSS Statistics 24 for Windows. All analyses were two-sided and had a significance level of $p \leq .05$. Variance is indicated by the standard error (*SE*). Effect sizes are indicated with partial Eta-squared (for analysis of variance, ANOVA) and Cohen’s *d* (for t-test). Besides *group* (ETG, LTG, and control), additional independent variables were used (*n* not counting dropouts): First, *sleep condition* compared the ETG (*n* = 14) to the LTG (*n* = 11) to assess sleep quality during therapy. Second, *diagnosis* compared PDA patients (*n* = 25) to healthy controls (*n* = 20). Third, as avoidance is predominant in agoraphobia (American Psychiatric Association, 2013), PDA patients were

divided into high vs. low behavioral avoidance groups according to their pre-test MIA score in relation to the reference score for PDA subjects (Ehlers et al., 1993). *Avoidance severity* compared PDA patients high in avoidance ($\geq$ reference 3.03; $n = 10$) with PDA patients low in avoidance ($<$ reference 3.03; $n = 11$) and healthy controls ($n = 20$). Differing group sizes are the result of dropouts and several incompletely filled out questionnaires.

The averaged SF-A scales and global PSQI score were each evaluated by independent samples t-tests with the between-subjects variable sleep condition (ETG and LTG). Valence ratings, Arousal ratings, ACQ / BSQ / MI scales, ERP peak latencies, ERP peak amplitudes, HR, SC and RT were separately evaluated via repeated measures ANOVAs consisting of the between-subjects variable of either diagnosis (PDA patients and controls), avoidance severity (high avoidance, low avoidance, and controls) or group (ETG, LTG, and controls), the within-subjects variable time (pre-test and post-test) and for ERPs, RT, SC and HR in addition the second within-subjects variable valence (agoraphobic and neutral). Pearson correlation coefficients (one-sided) were computed for correlating picture rating scales with the ACQ / BSQ / MI scales (both averaged over pre- and post-test).

For each ANOVA, significant interactions were specified with follow-up t-tests. The factor avoidance severity and the main effect of group are reported only for significant effects not found in the general comparison of PDA patients to controls. Across all subjects refers to PDA patients and controls together.

3. RESULTS

3.1 Explicit measures

3.1.1 ACQ / BSQ / MI scores

Significant differences between PDA patients and controls for the main effect of diagnosis in the ACQ / BSQ / MI are shown in Table 2. PDA patients scored significantly higher

on each scale than controls. Hypothesis 1a of significantly higher anxiety scores for PDA patients than controls is confirmed.

Table 2

As seen in Table 2, the diagnosis interacted significantly with time for the scales PC, MIB and MIA, i.e., anxiety scores of PDA patients significantly decreased from pre- to post-test in the PC ($t(22) = 3.40, p = .003, d = 0.71$), MIB ($t(21) = 3.18, p = .005, d = 0.68$) and MIA ($t(21) = 4.43, p < .001, d = 0.95$), but not of controls (PC: ($t(18) = 0.72, p = .482, d = 0.17$; MIB: $t(17) = -1.36, p = .190, d = -0.32$; MIA: $t(18) = -1.46, p = .161, d = -0.34$). For the ACQ, there was a tendency for significance for the interaction of diagnosis with time ($F(1,40) = 3.31, p = .076, \eta_p^2 = 0.08$), i.e., there was a trend for anxiety scores to decrease in PDA patients (pre: 2.30 ± 0.10 , post: 2.05 ± 0.10), but anxiety scores remained relatively unchanged in controls (pre: 1.37 ± 0.11 , post: 1.34 ± 0.11). The interaction of diagnosis with time was not significant for the scales LC ($F(1,40) = 1.53, p = .233, \eta_p^2 = 0.04$) and BSQ ($F(1,40) = 0.01, p = .934, \eta_p^2 = 0.00$). Hypothesis 2a regarding significantly lower anxiety scores of PDA patients after treatment is confirmed for the scales PC, MIB and MIA.

The interaction of group with time did not reach significance for ACQ ($F(2,39) = 1.62, p = .212, \eta_p^2 = 0.08$), LC ($F(2,39) = 0.75, p = .481, \eta_p^2 = 0.04$) and BSQ ($F(2,39) = 0.09, p = .914, \eta_p^2 = 0.01$). Significance for this interaction was reached for PC ($F(2,39) = 3.77, p = .032, \eta_p^2 = 0.16$), MIB ($F(2,37) = 4.69, p = .015, \eta_p^2 = 0.20$) and MIA ($F(2,38) = 9.58, p < .001, \eta_p^2 = 0.34$). However, pairwise comparisons between the ETG and LTG at post-treatment were not significant (PC: $t(23) = -0.25, p = .803, d = 0.01$; MIB: $t(23) = 0.26, p = .796, d = 0.01$; MIA: $t(22) = -0.89, p = .381, d = 0.04$). Hypothesis 2b regarding a significantly stronger therapy effect of the LTG than ETG in anxiety scores is rejected.

There was a significant main effect of time across all subjects with a decrease in anxiety scores from pre- to post-test for the ACQ (pre: 1.83 ± 0.07 , post: 1.70 ± 0.07 ; $F(1,40) = 5.10$, $p = .029$, $\eta_p^2 = 0.11$), PC (pre: 1.82 ± 0.10 , post: 1.57 ± 0.09 ; $F(1,40) = 10.14$, $p = .003$, $\eta_p^2 = 0.20$), BSQ (pre: 2.41 ± 0.11 , post: 2.22 ± 0.10 ; $F(1,40) = 5.22$, $p = .028$, $\eta_p^2 = 0.12$) and MIA (pre: 2.22 ± 0.12 , post: 2.03 ± 0.14 ; $F(1,39) = 7.63$, $p = .009$, $\eta_p^2 = 0.16$), but not for the LC ($F(1,39) = 2.20$, $p = .146$, $\eta_p^2 = 0.05$) and MIB ($F(1,37) = 3.74$, $p = .061$, $\eta_p^2 = 0.09$).

3.1.2 Picture ratings

There were significant main effects of the diagnosis for the scales Valence ($F(1,44) = 33.20$, $p < .001$, $\eta_p^2 = 0.43$) and Arousal ($F(1,44) = 38.20$, $p < .001$, $\eta_p^2 = 0.47$). As predicted, PDA patients rated the agoraphobic pictures as more negative (2.42 ± 0.19) and arousing (7.09 ± 0.29) compared to controls (Valence: 4.05 ± 0.21 , Arousal: 4.34 ± 0.34). Hypothesis 1a of significantly more negative and arousing rated agoraphobic pictures in PDA patients than controls is confirmed.

For the Valence scale, there was a tendency for significance for the interaction of diagnosis with time ($F(1,44) = 3.56$, $p = .066$, $\eta_p^2 = 0.08$), i.e., there was a trend for PDA patients rating the pictures as more positive at post- (2.83 ± 0.23) than pre-test (2.01 ± 0.18), while for controls the change to more positive ratings in the post- (4.19 ± 0.27) than pre-test (3.92 ± 0.21) was less pronounced. For the Arousal scale, the diagnosis significantly interacted with time ($F(1,44) = 9.09$, $p = .004$, $\eta_p^2 = 0.17$), i.e., PDA patients rated agoraphobic pictures as significantly less arousing at post- (6.53 ± 0.33) than pre-test (7.65 ± 0.30 ; $t(25) = 5.00$, $p < .001$, $d = 0.98$), while controls did not significantly differ (pre: 4.41 ± 0.34 , post: 4.26 ± 0.37 ; $t(19) = 0.69$, $p = .498$, $d = 0.16$). Hypothesis 2a of significantly less negative and arousing rated agoraphobic pictures in PDA patients after treatment is rejected for valence, but confirmed for arousal.

For the Valence scale, the interaction of group with time did not reach significance ($F(2,43) = 1.75, p = .186, \eta_p^2 = 0.08$). For the Arousal scale, there was a significant interaction of group with time ($F(2,43) = 4.45, p = .018, \eta_p^2 = 0.17$), but the ETG and LTG did not significantly differ at post-treatment ($t(24) = -0.12, p = .906, d = 0.01$). Therefore, hypothesis 2b of a significantly stronger therapy effect of the LTG than the ETG in picture ratings is rejected.

Main effects of time were significant across all subjects for the scales Valence ($F(1,43) = 18.40, p < .001, \eta_p^2 = 0.30$) and Arousal ($F(1,43) = 23.44, p < .001, \eta_p^2 = 0.35$), i.e., at post-test, Valence ratings were higher (pre: 2.65 ± 0.14 , post: 3.29 ± 0.18) and Arousal ratings lower (pre: 6.57 ± 0.23 , post: 5.77 ± 0.25) than at pre-test.

As seen in Table 3, there were significant negative correlations of Valence and significant positive correlations of Arousal with the anxiety scales of the ACQ / BSQ / MI (i.e., the higher PDA-symptomatology, the more negative and arousing agoraphobic pictures were rated). Correlations were highest for the MIA scale, i.e., avoidance behavior when alone.

Table 3

3.1.3 Sleep characteristics

Time in bed following exposure (ETG: 7.99 ± 0.41 h, LTG: 8.43 ± 0.39 h; $t(19) = 0.77, p = .451, d = 0.03$) and the global PSQI score (ETG: 7.17 ± 1.19 , LTG: 6.75 ± 1.09 ; $t(16) = -0.26, p = .800, d = 0.01$) did not significantly differ between both therapy groups. Regarding the SF-A, the LTG (3.14 ± 0.17) reported higher sleep quality than the ETG (2.48 ± 0.19), $t(20) = 2.59, p = .018, d = 0.11$.

3.2 P300

In Fig. 1, the grand average ERP on parietal sites for PDA patients and controls is depicted. For peak amplitudes, the main effect of diagnosis did not reach significance

($F(1,44) = 0.83, p = .367, \eta_p^2 = 0.02$). Hypothesis 1b of significantly enlarged P300 peak amplitudes for agoraphobic pictures in PDA patients relative to controls is rejected.

There was no significant interaction of the diagnosis with time ($F(1,44) = 0.20, p = .660, \eta_p^2 = 0.00$), valence ($F(1,44) = 0.00, p = .981, \eta_p^2 = 0.00$) or both variables ($F(1,44) = 0.01, p = .913, \eta_p^2 = 0.00$). Hypothesis 2a of significantly reduced P300 peak amplitudes to agoraphobic pictures in PDA patients after treatment is also rejected.

For peak latencies, there was no significance of the main effect of diagnosis ($F(1,44) = 0.01, p = .908, \eta_p^2 = 0.00$) and of the interaction of diagnosis with time ($F(1,44) = 0.19, p = .669, \eta_p^2 = 0.00$), valence ($F(1,44) = 0.13, p = .719, \eta_p^2 = 0.00$) or both variables ($F(1,44) = 0.18, p = .671, \eta_p^2 = 0.00$).

Fig. 1

For peak amplitudes, group did not interact significantly with time ($F(2,43) = 0.14, p = .872, \eta_p^2 = 0.01$), valence ($F(2,43) = 0.15, p = .860, \eta_p^2 = 0.01$) or both variables ($F(2,43) = 1.11, p = .339, \eta_p^2 = 0.05$). Hypothesis 2b of a significantly stronger therapy effect of the LTG than ETG in P300 amplitudes is rejected.

Likewise for peak latencies, group did not interact significantly with time ($F(2,43) = 0.29, p = .750, \eta_p^2 = 0.01$), valence ($F(2,43) = 1.87, p = .166, \eta_p^2 = 0.08$) or both variables ($F(2,43) = 1.25, p = .296, \eta_p^2 = 0.06$).

Significant main effects of valence across all subjects were measured for peak amplitudes ($F(1,43) = 32.63, p < .001, \eta_p^2 = 0.43$) and peak latencies ($F(1,43) = 54.45, p < .001, \eta_p^2 = 0.56$). For agoraphobic pictures compared to neutral pictures, amplitudes were larger (agoraphobic: $9.53 \pm 0.54 \mu\text{V}$, neutral: $6.36 \pm 0.53 \mu\text{V}$) and latencies were slower (agoraphobic: $419.16 \pm 9.06 \text{ ms}$, neutral: $347.62 \pm 8.60 \text{ ms}$). For the main effect of time across all subjects, there was a significance for peak amplitudes ($F(1,43) = 10.06, p = .003, \eta_p^2 = 0.19$) and a

tendency for significance for peak latencies ($F(1,43) = 3.24, p = .079, \eta_p^2 = 0.07$), i.e., amplitudes were significantly larger at post- ($8.65 \pm 0.51 \mu\text{V}$) than pre-test ($7.23 \pm 0.52 \mu\text{V}$) and there was a trend for the latencies to be slower at post- ($389.48 \pm 7.88 \text{ ms}$) than pre-test ($377.30 \pm 8.35 \text{ ms}$). The interaction of valence with time across all subjects was significant for peak amplitudes ($F(1,43) = 7.01, p = .011, \eta_p^2 = 0.14$) with larger amplitudes for agoraphobic pictures at post- ($10.69 \pm 0.63 \mu\text{V}$) than pre-test ($8.21 \pm 0.59 \mu\text{V}$; $t(45) = -3.92, p < .001, d = -0.58$), but did not reach significance for peak latencies ($F(1,43) = 0.02, p = .891, \eta_p^2 = 0.00$).

3.3 Autonomic measures and RT

For HR, a tendency for significance is observed for the main effect of diagnosis ($F(1,42) = 3.51, p = .068, \eta_p^2 = 0.08$) with a trend for HR to be faster in PDA patients ($75.32 \pm 1.86 \text{ bpm}$) than controls ($70.16 \pm 2.03 \text{ bpm}$). There was a significant main effect of avoidance severity ($F(2,37) = 3.41, p = .044, \eta_p^2 = 0.16$) with faster HR of PDA patients high in avoidance ($79.43 \pm 3.01 \text{ bpm}$) than controls ($70.16 \pm 1.91 \text{ bpm}$, $t(26) = 2.60, p = .015, d = 1.17$), while PDA patients low in avoidance ($72.16 \pm 2.46 \text{ bpm}$) did not significantly differ from controls ($t(30) = 0.63, p = .533, d = 0.23$). For SC, no significant main effect of diagnosis was found ($F(1,42) = 2.59, p = .115, \eta_p^2 = 0.06$). Hypothesis 1c of significantly enhanced autonomic measures in PDA patients than controls is confirmed for HR in patients high in avoidance and is rejected for SC.

For HR the diagnosis did not interact significantly with valence ($F(1,42) = 0.09, p = .771, \eta_p^2 = 0.00$), time ($F(1,42) = 2.75, p = .105, \eta_p^2 = 0.06$) or both variables ($F(1,42) = 1.83, p = .183, \eta_p^2 = 0.04$). For SC there was no significant interaction of the diagnosis with time ($F(1,42) = 0.28, p = .597, \eta_p^2 = 0.01$), valence ($F(1,42) = 0.35, p = .559, \eta_p^2 = 0.01$) or both variables ($F(1,42) = 0.37, p = .545, \eta_p^2 = 0.01$). Hypothesis 2a of significantly decreased autonomic measures in PDA patients after treatment is rejected.

For HR, group did not significantly interact with valence ($F(2,41) = 0.16, p = .850, \eta_p^2 = 0.01$), time ($F(2,41) = 1.34, p = .272, \eta_p^2 = 0.06$) or both variables ($F(2,41) = 1.53, p = .230, \eta_p^2 = 0.07$). Likewise for SC, group did not significantly interact with valence ($F(2,41) = 1.08, p = .349, \eta_p^2 = 0.05$), time ($F(2,41) = 0.44, p = .645, \eta_p^2 = 0.02$) or both variables ($F(2,41) = 0.25, p = .780, \eta_p^2 = 0.01$). Hypothesis 2b of a significantly stronger therapy effect in the LTG than ETG in autonomic measures is rejected.

The main effect of time across all subjects reached significance ($F(1,41) = 4.62, p = .038, \eta_p^2 = 0.10$) with slower HR at post- (72.61 ± 1.39 bpm) than pre-test (74.54 ± 1.60 bpm), but was not significant for SC ($F(1,41) = 0.61, p = .438, \eta_p^2 = 0.02$). The main effect of valence did not reach significance for HR ($F(1,41) = 1.75, p = .193, \eta_p^2 = 0.04$) and SC ($F(1,41) = 0.13, p = .718, \eta_p^2 = 0.00$).

Regarding RT, there was a tendency for significance for the main effect of diagnosis ($F(1,42) = 2.98, p = .092, \eta_p^2 = 0.07$) with a trend for RT to be faster in PDA patients (586.99 ± 19.49 ms) than controls (639.57 ± 23.42 ms). The interaction of time with diagnosis ($F(1,42) = 1.53, p = .223, \eta_p^2 = 0.04$) or group ($F(2,41) = 1.18, p = .319, \eta_p^2 = 0.05$) did not reach significance. The main effect of time ($F(1,41) = 0.54, p = .467, \eta_p^2 = 0.01$) likewise turned out not significant.

4. DISCUSSION

As expected PDA patients scored significantly higher on all anxiety scales and rated agoraphobic pictures as significantly more negative and arousing than controls. HR was significantly faster for PDA patients scoring high in avoidance compared to controls. Significant group differences in ERP components, SC and RT were not found. Therapy effects were detected on self-reported behavioral avoidance and physical concerns as well as arousal ratings of agoraphobic pictures, while sleep did not enhance these therapy effects.

A therapy effect on anxiety scales mostly for behavioral avoidance is consistent with the focus of the applied therapy, i.e., agoraphobic avoidance during exposure. While Wittmann et al. (2011) found significant correlations of anxiety self-reports to picture arousal ratings, but not to valence, the present study found anxiety self-reports significantly correlated with both dimensions. However, as a therapy effect was found only in arousal ratings, the depicted agoraphobic situations are still perceived as negative by the PDA patients after treatment, but as less arousing assumingly due to habituation by exposure therapy. Although a general beneficial effect of the exposure therapy could be shown, the supposed effect of immediate sleep after the exposure therapy could not be verified.

Lack of evidence for P300 latency deviations in panic subjects is in accordance with previous research. While reduced P300 amplitudes in panic subjects compared to healthy controls were evident in most studies using an auditory oddball paradigm (Howe et al., 2014), the present study was the first to apply a PDA-specific visual oddball task making comparisons methodologically difficult. In panic subjects, P300 amplitude deviations yielded contradictory results, therefore its diagnostic usefulness has been questioned (Hansenne, 2006). Some studies using the auditory oddball paradigm did not find any deviations in P300 amplitudes (Hanatani et al., 2005; Turan et al., 2002) as well as P300 latencies (Iwanami, Isono, Okajima, & Kamijima, 1997; Wang et al., 2003) in panic subjects compared to healthy controls. Pauli, Dengler and Wiedemann (2005) applied panic-relevant vs. neutral word stimuli and as in the present study, no general group differences in ERPs were found between panic subjects and healthy controls. While some studies using word stimuli found ERP deviations in panic subjects, different paradigms were applied, e.g., presentation at perception threshold (Pauli, Amrhein, Mühlberger, Dengler, & Wiedemann, 2005) and an implicit task (Thomas et al., 2013).

ERPs have been demonstrated to differentiate stimulus meaning and affective valence. Arousal-related ERP modulation has been previously found and especially late ERP positivity

covaries with subjective arousal (Olofsson, Nordin, Sequeira, & Polich, 2008). Furthermore, the P300 amplitude is associated with subjective stimulus relevance and affective valence of stimuli (Pauli et al., 1997). Emotional valence generally produces enlarged P300 amplitudes (Howe et al., 2014), e.g., Rozenkrants and Polich (2008) found evidence in a visual oddball task that high-arousal IAPS pictures produced larger P300 amplitudes than low-arousal pictures in healthy subjects. Although pictures were rated as more negative and arousing by PDA subjects than controls, this higher subjective emotionality could not be confirmed implicitly by ERPs.

The following explanations can be given for the discrepancy between subjective picture ratings and lack of enlarged P300 amplitudes to these pictures in PDA subjects. *First*, regarding agoraphobic stimuli, Engel et al. (2012) point out that similarity of reactions to virtual and actual exposure is lower in complex anxiety disorders as PDA than specific phobia. Therefore it is more difficult to elicit authentic reactions to virtual exposure in PDA, which would diminish both potential ERP deviations and a sleep-enhanced therapy effect. *Second*, it is possible that at the picture rating tasks, which were without time limitation, subjects elaborated past fearful experiences. In contrast, ERPs reflect the change in brain activity in response to the stimulus at the moment of the presentation (Hansenne, 2006). *Third*, the unpredictable nature of panic assumingly influences physiological measurements of anxiety. Grillon et al. (2008) found increased anxiety (by startle reflex) in panic subjects compared to controls to aversive auditory stimuli occurring unpredictably, while both groups did not differ when these stimuli occurred predictably (i.e., signaled by a cue). As the testing in the present experiment occurred in a highly controlled setting and patients were familiar with the stimuli from the previous picture rating task, no unpredictable events could provoke feelings of panic. Hansenne (2006) suggests that the size of the P300 amplitude could be unpredictable in panic subjects.

Across all subjects, there were larger amplitudes for agoraphobic than neutral pictures, pointing to a deeper processing and evaluation of agoraphobic pictures. However, this deeper processing is unlikely to be influenced by emotional valence as a lower frequency of target than standard stimuli elicits larger amplitudes (Hansenne, 2006). The increase in amplitudes of the P300 from the pre- to post-test over all subjects may be attributed to more controlled attention allocation as argued by Leutgeb et al. (2009) for enhanced LPP to disorder-specific stimuli in arachnophobics at post-treatment, both components being indicators of emotional significance. The authors argue that subjects were trained to direct their attention to phobic stimuli during therapy. Similarly, subjects in the present study were trained in the pre-test to attend to the presented stimuli. At post-test the same stimuli were presented again and the task was familiar to subjects from before, therefore the enhanced amplitudes at post-test may likewise reflect enhanced directed attention.

As PDA patients high in avoidance had significantly faster HR than controls, but both groups did not differ to PDA patients low in avoidance, the latter may explain why there was only a tendency for a significance of faster HR in PDA patients overall than controls. Engel et al. (2016) did not find a difference between PDA subjects and controls in HR before and after presentation of agoraphobic pictures. According to the authors, this may reflect comparable autonomic arousal between both groups. In contrast to Pace-Schott et al. (2012) regarding fear extinction in arachnophobics, the present study did not find a decrease in HR and SC at post-test, though this may be attributed to operationalization (static agoraphobic pictures vs. videos of a living spider, the latter being more realistic).

No group differences in RT to agoraphobic stimuli were found. Results of RT in auditory oddball studies are not consistent as some found no differences in RT between panic subjects and healthy controls (e.g., Iwanami et al., 1997), while others found slower RT for panic subjects (e.g., Wise et al., 2009).

An enhancing effect of immediate sleep after exposure therapy on extinction learning was found neither in self-reports nor in physiological measures. Several explanations can be assumed: *First*, previous results of sleep-enhanced extinction learning in arachnophobia (Kleim et al., 2014; Pace-Schott et al., 2012) are not comparable to the considerably more complex and variable PDA, which differs from specific phobias in syndrome complexity (Engel et al., 2012). As Wittmann et al. (2011) pointed out, specific phobia is simple to operationalize due to its clear definition, while developing PDA-specific stimuli in an experimental setting is more complex. It can be assumed that the sleep-memory-effect is not as strongly as in specific phobias. Even for arachnophobia, Kleim et al. (2014) found an enhancing effect of sleep only in self-reports, but not objectively in the distance subjects approached a living spider. *Second*, experimental control over sleep was minimized as a consequence of the study's naturalistic experimental design. Although there is clear evidence that immediate sleep after learning is superior to wakefulness after learning for memory consolidation (Lahl, Wispel, Willigens, & Pietrowsky, 2008; Plihal & Born, 1997), there is also evidence that sleep periods immediately following learning and delayed by 12 h had a comparable effect on non-declarative or episodic memory (Diekelmann et al., 2009; Lahl & Pietrowsky, 2007). While this implicates a sufficient effect of sleep for the LTG, differences between the LTG and ETG would be minimized as a consequence. *Third*, both therapy groups scored higher than 5 on the PSQI, which according to Buysse et al. (1989), classifies subjects as poor sleepers. Sleep disturbances are common in panic subjects and may impair consolidation of extinction memories (Pace-Schott et al., 2015). However, both therapy groups scored relatively low (at most 7.17 ± 1.14 on average) on the PSQI ranging from 0-21 with lower scores indicating better sleep quality. Both groups also reported long amounts of time spent in bed, with approximately 8 h or more. Therefore it is unlikely that sleep quality had a major effect on consolidation during sleep. *Fourth*, cortisol concentration is normally elevated in the morning. Low cortisol concentration during flooding exposure to PDA subjects was found to moderately correlate to

low therapy outcome (Siegmund et al., 2011). Elevated cortisol concentrations in the morning could have had a major influence on extinction memory in the ETG and could have potentially offset a beneficial sleep-memory-effect in the LTG. Even when circadian influences are held constant across experimental conditions, e.g., nocturnal sleep compared with nocturnal wakefulness, there can be a lack of a sleep-memory-effect and possibly influenced by a factor depending on circadian timing (Lahl & Pietrowsky, 2006).

In conclusion, while a beneficial effect of exposure therapy was obtained via self-reports (i.e., avoidance behavior, physical concerns) and arousal ratings of agoraphobic pictures, this effect could not be substantiated by implicit measures (ERPs). Also, no sleep-memory-effect on extinction learning by exposure therapy in a natural therapeutic setting could be shown, questioning the generalizability of the sleep-memory-effect.

REFERENCES

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Bradley, M.M., & Lang, P.J. (1994). Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49-59.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index - a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Chambless, D.L., Caputo, G.C., Bright, P., & Gallagher, R. (1984). Assessment of fear of fear in agoraphobics: The body sensations questionnaire and the agoraphobic cognitions questionnaire. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 1090-1097.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews*, 13, 309-321.
- Ehlers, A., Margraf, J., & Chambless (1993). *Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung, AKV [Questionnaire for body-related anxieties, cognitions and avoidance, AKV]*. Weinheim: Beltz Test.
- Engel, K.R., Bandelow, B., Neumann, C., Obst, K., & Wedekind, D. (2012). Disorder-specific emotional imagery for differential and quantitative assessment of agoraphobia. *Current Pharmaceutical Design*, 18, 5638-5644.
- Engel, K.R., Obst, K., Bandelow, B., Dechent, P., Gruber, O., Zerr, I., ... Wedekind, D. (2016). Functional MRI activation in response to panic-specific, non-panic aversive, and neutral pictures in patients with panic disorder and healthy controls. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266, 557-566.

- Görtelmeyer, R. (2005). Schlafragebogen A und B [Sleep Questionnaire A and B]. In: Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum, CIPS (Eds.), *Internationale Skalen für Psychiatrie (5th ed.)*. Göttingen: Beltz Test.
- Gratton, G., Coles, M.G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 55, 468-484.
- Grillon, C., Lissek, S., Rabin, S., McDowell, D., Dvir, S., & Pine, D.S. (2008). Increased anxiety during anticipation of unpredictable but not predictable aversive stimuli as a psychophysiologic marker of panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 898-904.
- Hanatani, T., Sumi, N., Taguchi, S., Fujimoto, O., Nan-No, H., & Takeda, M. (2005). Event-related potentials in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 83-88.
- Hansenne, M. (2006). Event-related brain potentials in psychopathology: Clinical and cognitive perspectives. *Psychologica Belgica*, 46, 5-36.
- Howe, A.S., Pinto, A., & De Luca, V. (2014). Meta-analysis of P300 waveform in panic disorder. *Experimental Brain Research*, 232, 3221-3232.
- Iwanami, A., Isono, H., Okajima, Y., & Kamijima, K. (1997). Auditory event-related potentials in panic disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 247, 107-111.
- Kleim, B., Wilhelm, F.H., Temp, L., Margraf, J., Wiederhold, B.K., & Rasch, B. (2014). Sleep enhances exposure therapy. *Psychological Medicine*, 44, 1511-1519.
- Lahl, O., & Pietrowsky, R. (2006). Does the “sleep effect” on memory depend on sleep or on night time? *Sleep and Hypnosis*, 8, 61-69.
- Lahl, O., & Pietrowsky, R. (2007). The long range effect of sleep on episodic memory. *Sleep and Hypnosis*, 9, 24-29.

- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B., & Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of Sleep Research*, 17, 3-10.
- Landmann, N., Kuhn, M., Maier, J.-G., Spiegelhalder, K., Baglioni, C., Frase, L., ... Nissen, C. (2015). REM sleep and memory reorganization: Potential relevance for psychiatry and psychotherapy. *Neurobiology of Learning and Memory*, 122, 28-40.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (2008). *International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8*. University of Florida, Gainesville, FL.
- Leutgeb, V., Schäfer, A., & Schienle, A. (2009). An event-related potential study on exposure therapy for patients suffering from spider phobia. *Biological Psychology*, 82, 293-300.
- Olofsson, J.K., Nordin, S., Sequeira, H., & Polich, J. (2008). Affective picture processing: An integrative review of ERP findings. *Biological Psychology*, 77, 247-265.
- Pace-Schott, E.F., Germain, A., & Milad, M.R. (2015). Effects of sleep on memory for conditioned fear and fear extinction. *Psychological Bulletin*, 141, 835-857.
- Pace-Schott, E.F., Verga, P.W., Bennett, T.S., & Spencer, R.M.C. (2012). Sleep promotes consolidation and generalization of extinction learning in simulated exposure therapy for spider fear. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1036-1044.
- Pauli, P., Amrhein, C., Mühlberger, A., Dengler, W., & Wiedemann, G. (2005). Electrocortical evidence for an early abnormal processing of panic-related words in panic disorder patients. *International Journal of Psychophysiology*, 57, 33-41.
- Pauli, P., Dengler, W., & Wiedemann, G. (2005). Implicit and explicit memory processes in panic patients as reflected in behavioral and electrophysiological measures. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 36, 111-127.

- Pauli, P., Dengler, W., Wiedemann, G., Montoya, P., Birbaumer, N., Flor, H., & Buchkremer, G. (1997). Behavioral and neurophysiological evidence for altered processing of anxiety-related words in panic disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 213-220.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 534-547.
- Riemann, D., & Backhaus, J. (1996). Pittsburgh Sleep Quality Index. In: CIPS (Ed.), *Internationale Skalen für Psychiatrie (5th ed.)*. Weinheim: Beltz Test.
- Rozenkrants, B., & Polich, J. (2008). Affective ERP processing in a visual oddball task: Arousal, valence, and gender. *Clinical Neurophysiology*, 119, 2260-2265.
- Siegmund, A., Köster, L., Meves, A.M., Plag, J., Stoy, M., & Ströhle, A. (2011). Stress hormones during flooding therapy and their relationship to therapy outcome in patients with panic disorders and agoraphobia. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 339-346.
- Thomas, S.J., Gonsalvez, C.J., & Johnstone, S.J. (2013). Neural time course of threat-related attentional bias and interference in panic and obsessive-compulsive disorders. *Biological Psychology*, 94, 116-129.
- Turan, T., Esel, E., Karaaslan, F., Basturk, M., Oguz, A., & Yabanoglu, I. (2002). Auditory event-related potentials in panic and generalised anxiety disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 123-126.
- Walker, M.P., & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135, 731-748.
- Wang, J., Miyazato, H., Randall, M., Hokama, H., Hiramatsu, K.-I., & Ogura, C. (2003). The N200 abnormalities of auditory event-related potentials in patients with panic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27, 1013-1021.
- Wise, V., McFarlane, A.C., Clark, C.R., & Battersby, M. (2009). Event-related potential and autonomic signs of maladaptive information processing during an auditory oddball task in panic disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 74, 34-44.

Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV* [Structured Clinical Interview for DSM-IV]. Göttingen:

Hogrefe.

Wittmann, A., Schlagenhauf, F., John, T., Guhn, A., Rehbein, H., Siegmund, A., ... Ströhle, A. (2011) A new paradigm (Westphal-paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261, 185-194.

Table 1: *Sociodemographic data of the participants.*

	ETG	LTG	Control
Sample size	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 20
Mean age (<i>SD</i>) in years	42.44 (14.52)	37.39 (15.22)	33.85 (13.42)
Males	3	4	5
Females	15	14	15
Dropouts (only pre-test completed)	4	6	0
Comorbid depression	5	4	0
Medication (not anxiety-related)	8 + 3 dropouts	7 + 2 dropouts	4
University-entrance diploma	7	8	15

Notes. ETG: early therapy group, LTG: late therapy group. Group differences in age were not significant ($F(2,53) = 1.70, p = .192, \eta_p^2 = 0.06$), while there was a tendency of significance for group differences in the university-entrance diploma ($\chi^2(2) = 4.86, p = .088, \eta_p^2 = 0.03$).

Table 2: *ANOVA results for self-reported anxiety of PDA patients and healthy controls.*

		PDA pa- tients (n = 26)	Controls (n = 20)	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2
Diagnosis main effect							
ACQ		2.18 ± 0.90	1.36 ± 0.10	1,40	38.18	< .001	0.49
PC		2.27 ± 0.12	1.12 ± 0.13	1,40	41.43	< .001	0.51
LC		2.24 ± 0.13	1.55 ± 0.14	1,40	13.66	.001	0.26
BSQ		2.92 ± 0.13	1.71 ± 0.14	1,40	39.56	< .001	0.50
MIB		2.12 ± 0.13	1.24 ± 0.15	1,38	20.08	< .001	0.35
MIA		2.94 ± 0.17	1.31 ± 0.18	1,39	45.00	< .001	0.54
Diagnosis x time							
PC	pre	2.50 ± 0.14	1.14 ± 0.15	1,40	7.72	.008	0.16
	post	2.04 ± 0.12	1.11 ± 0.14				
MIB	pre	2.33 ± 0.14	1.13 ± 0.15	1,38	9.62	.004	0.20
	post	1.90 ± 0.16	1.35 ± 0.18				
MIA	pre	3.18 ± 0.16	1.25 ± 0.17	1,39	18.90	< .001	0.33
	post	2.70 ± 0.18	1.36 ± 0.20				

Notes. PDA: panic disorder with agoraphobia, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, PC: Physical Concerns (ACQ subscale), LC: Loss of Control (ACQ subscale), BSQ: Body Sensations Questionnaire, MIB: Avoidance Accompanied, MIA: Avoidance Alone, pre: pre-test, post: post-test.

Table 3: *Correlations between ratings of agoraphobic pictures and self-reported anxiety across all subjects.*

	ACQ	PC	LC	BSQ	MIB	MIA
Valence	-.622**	-.658**	-.478**	-.616**	-.674**	-.779**
Arousal	.660**	.688**	.500**	.628**	.717**	.807**

Notes. Valence: valence rating of agoraphobic pictures, Arousal: arousal rating of agoraphobic pictures, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, PC: Physical Concerns (ACQ subscale), LC: Loss of Control (ACQ subscale), BSQ: Body Sensations Questionnaire, MIB: Avoidance Accompanied, MIA: Avoidance Alone. * < .05, ** < .01.

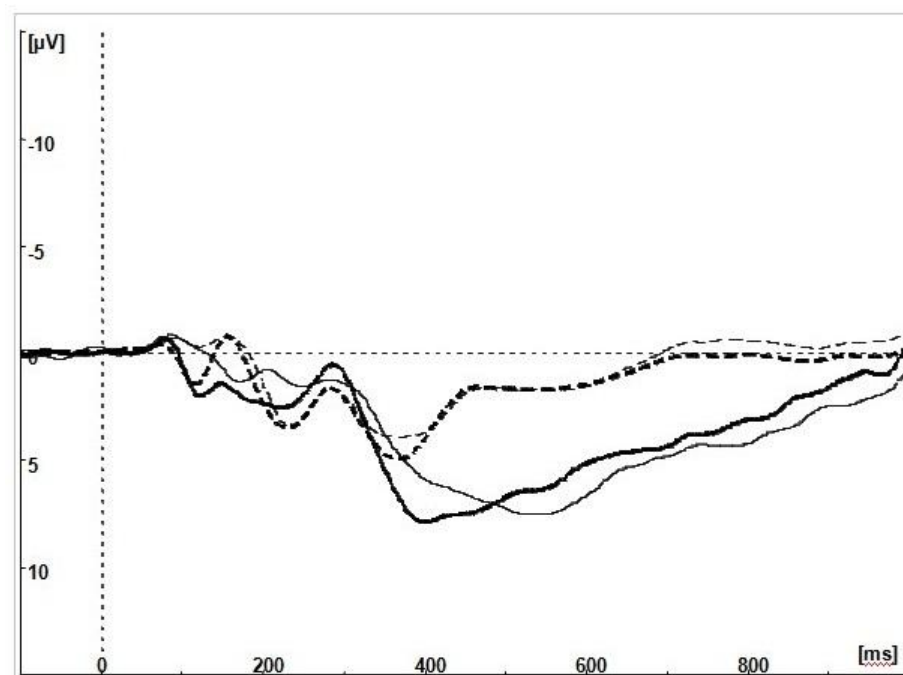


Fig. 1: Grand Average ERP in PDA patients ($n = 25$) and controls ($n = 20$) averaged over P3, Pz and P4. Negative polarity is upward. Thick solid line: ERP for PDA patients to agoraphobic pictures. Thick dotted line: ERP for PDA patients to neutral pictures. Thin solid line: ERP for controls to agoraphobic pictures. Thin dotted line: ERP for controls to neutral pictures. Visible is a clear difference in P300 and Slow Wave between stimuli, but not between PDA patients and controls.

Implicit extinction learning and the sleep-memory-effect in naturalistic exposure therapy in patients with panic disorder with agoraphobia

SIMON BARTON and REINHARD PIETROWSKY

Institute of Experimental Psychology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Running Head: Implicit memory and extinction learning in agoraphobia

Total number of words: 5996 (excluding abstract, references, tables and figures), references: 30

The authors declare no conflicts of interest.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributorship: Simon Barton (study protocol, writing of the manuscript), Reinhard Pietrowsky (study protocol, manuscript editing)

Correspondence:

Simon Barton

University of Düsseldorf

Institute for Experimental Psychology

Clinical Psychology

Universitätsstr. 1

40225 Düsseldorf, Germany

Phone: *49-211-8112140

Fax: *49-211-8114261

E-Mail: Simon.Barton@hhu.de

ABSTRACT

The current study investigated if sleep enhances fear extinction in panic disorder with agoraphobia (PDA) and evaluated therapy response (i.e., general emotional and behavioral changes). PDA subjects received cognitive-behavioral therapy with eight in-vivo exposure sessions (each 2 h) early in the day (staying awake afterwards, $n = 18$) or late in the day (sleeping shortly afterwards, $n = 18$), while a healthy control group ($n = 20$) did not receive intervention. Implicit phobia-related bias was assessed by the Emotional Stroop Test (EST) and Implicit Association Test (IAT). While an effect of sleep on extinction learning was not found, pre-post comparisons showed a significant decrease in agoraphobia-related attentional bias in the EST (faster RT) and in agoraphobic associations in the IAT (slower RT) for responders, but not for non-responders. Both groups did not differ in anxiety self-reports. In conclusion, the effect of extinction learning on phobia-related implicit bias in PDA was mediated by general therapy response and is separate from explicitly measured anxiety.

Keywords: panic disorder, agoraphobia, extinction learning, sleep, Implicit Association Test, Emotional Stroop

1. INTRODUCTION

Sleep after learning has a beneficial effect on declarative, non-declarative and emotional memory consolidation (Diekelmann & Born, 2010), this finding will be referred to as the sleep-memory-effect. Notably, REM sleep provides optimal prerequisites for overnight “affective therapy” as the hippocampus-related strength of memories consolidates, while amygdala-related emotional reactivity reduces (Walker & van der Helm, 2009). Reduction of conditioned fear can be achieved by extinction learning and its clinical proxy exposure therapy, i.e., repeated presentation of a fear-related stimulus becomes associated with an absence of danger (Craske, Treanor, Conway, & Zbozinek, 2014). Anxiety memories and extinction learning are both consolidated in sleep (Pace-Schott, Germain, & Milad, 2015). Enhanced extinction learning by sleep has been demonstrated for phobic anxiety in arachnophobics (i.e., those with a phobic fear of spiders). Pace-Schott, Verga, Bennett and Spencer (2012) simulated exposure by presenting short videos depicting spiders. Only subjects after 12 h sleep showed better extinction retention and generalization with significant decreases in subjective negative ratings and physiological measures to novel spider videos. Kleim et al. (2014) applied virtual reality exposure to spiders with subsequent 90 min sleep or wakefulness. After 1 week, the sleep group showed larger reductions in self-reported fear and spider-related cognitions to a living spider.

It is unknown if sleep enhances extinction learning in panic disorder with agoraphobia (PDA). The cognitive model of panic assumes information processing biases (Teachman, Smith-Janik, & Saporito, 2007). The *Emotional Stroop Test (EST)* measures attentional bias based on the assumption that reaction time (RT) to threat-associated words is slower, because their semantic content causes interference with word color naming (Dresler et al., 2012). Panic subjects generally exhibit the longest RT to panic-relevant words (Pergamin-Hight, Naim, Bakermans-Kranenburg, van Ijzendoorn, & Bar-Haim, 2015). Wiener, Perloe, Whitton and Pincus (2012) found attentional bias to panic-relevant stimuli in adolescent panic subjects

before treatment, but no longer after 8-day cognitive-behavioral therapy (CBT). The *Implicit Association Test (IAT)* is assumed to measure implicit associations based on underlying automatic evaluations (Greenwald, McGhee, & Schwartz, 1998). Subjects classify stimuli faster when paired categories match their associations and panic subjects show faster RT to the “anxiety + self” association relative to healthy controls (Teachman et al., 2007). Panic associations changed over the course of a 12-week CBT and were correlated with symptom reduction (Teachman, Marker, & Smith-Janik, 2008).

On the basis of sleep-related enhancement of extinction learning in specific phobia (i.e., arachnophobia), the current study is, to our knowledge, the first to investigate a therapeutic application of sleep for extinction in PDA. Panic disorder is especially impairing when accompanied by agoraphobia (Wiener et al., 2012), therefore the latter was required as an inclusion criterion. As some panic subjects do not benefit from exposure therapy (Craske et al., 2014), general therapy response was also evaluated. The following hypotheses are stated as follows:

1. PDA patients compared to healthy controls show significantly
 - a. higher scores on self-reported anxiety
 - b. slower RT to agoraphobic words (EST)
 - c. faster RT to the “anxiety + self” association (IAT)(i.e., indicating PDA-symptomatology)
2. At post-treatment, PDA patients show significantly
 - a. lower scores on self-reported anxiety
 - b. faster RT to agoraphobic words (EST)
 - c. slower RT to the “anxiety + self” association (IAT)

These changes are again hypothesized to be significantly stronger in PDA patients receiving late therapy and sleeping shortly afterwards compared to PDA patients

receiving early therapy and staying awake afterwards (i.e., decreased PDA-symptomatology by therapy and by a sleep-memory-effect).

3. At post-treatment, therapy responders compared to non-responders show significantly
 - a. lower scores on self-reported anxiety
 - b. faster RT to agoraphobic words (EST)
 - c. slower RT to the “anxiety + self” association (IAT)

2. METHODS

2.1 Subjects

Fifty-six subjects were recruited with age restricted to 18-65 years. An overview of sociodemographic data can be seen in Table 1. Agoraphobic patients were randomly assigned to an early therapy group (ETG, $n = 18$) and late therapy group (LTG, $n = 18$), while healthy subjects were assigned to the control group ($n = 20$). Subjects were recruited at the university's clinical ambulance, clinics and via public announcements. All subjects were either native or fluent German speakers. Inclusion criterion for patients was a diagnosed agoraphobia and for controls an absence of anxiety disorders. Exclusion criteria for all subjects were sleep disorders, neurological disorders, brain injuries, alcohol addiction, substance abuse, posttraumatic stress disorder, dissociative disorders, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia and psychosis. All patients were diagnosed with PDA and all control subjects were free of mental disorders. Anxiety-related medication additionally served as exclusion criterion, but 15 patients (+ 5 dropouts) took other medication (e.g., L-thyroxine, antidepressants). Level of education was comparable in the therapy groups, while the portion of controls with a university-entrance diploma (German “Abitur”) was higher. For the day of testing, subjects were instructed not to drink beverages containing caffeine or alcohol. Patients were compensated by fast admission to therapy, while controls received financial compensation or credit

points. The study was approved by the local ethics committee and written informed consent was obtained from all participants.

Table 1

2.2 Materials and measurements

2.2.1 Questionnaires

For anxiety measurement, the validated German version of the *Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ)*, *Body Sensations Questionnaire (BSQ)* and *Mobility Inventory (MI)* was applied (Chambless, Caputo, Bright, & Gallagher, 1984; Ehlers, Margraf, & Chambless, 1993). The MI consists of the subscales Avoidance Accompanied (MIB) and Avoidance Alone (MIA). The ACQ is divided into the subscales Physical Concerns (PC) and Loss of Control (LC). Anxiety during exposure was estimated by the patient on a 9-point Likert scale. The German *Emotional and Behavioral Changes in Psychotherapy Questionnaire (VEV)*; Zielke & Kopf-Mehnert, 1978) allows measuring the efficacy of therapeutic interventions. Sleep quality was measured twice over four weeks by a validated German version of the *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*; Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989; Riemann & Backhaus, 1996).

2.2.2 EST-Agoraphobia

The EST consisted of the valence categories positive (e.g., pleasure, love), neutral (e.g., paper, button), negative (e.g., violence, torture) and agoraphobic (e.g., crowd, elevator), with each of the 10 words displayed in each color (red, blue, green, yellow), i.e., 40 trials per category and 160 trials in total. Before test trials, 15 practice trials with different words were presented. An idiographic stimulus selection was applied for words of the agoraphobic category, i.e., subjects chose ten words from a list of 31 situations (generated from the MI) they

were most anxious about. Words for the other three categories (generated from EST studies, e.g., Wiener et al., 2012) were identical for all subjects. Order of categories and words were randomized. Words displayed in black on a white background were each presented with an interstimulus interval (ISI) of 500 ms in the center of the screen and subjects had to verbally name the color of the word. Verbal responses were recorded via headset microphone. After each category a pause screen appeared and subjects had to press a button to continue.

2.2.3 IAT-Agoraphobia

The IAT consisted of target categories “self” (e.g., I, me) and “others” (e.g., you, them) as well as attribute categories “anxiety” (e.g., nausea, dizziness) and “calmness” (e.g., relief, rest), each with five words. Target words were identical for all subjects. “Anxiety” words were ideographically selected with subjects choosing five body symptoms most prevalent during their anxiety from a word list of 30 words, while words for the category “calmness” were matched in content and length (generated from IAT studies, e.g., Teachman et al., 2007). Order of IAT blocks was counterbalanced and subjects were randomly assigned to one of these two conditions (see Table 2). Words were displayed in green on a black background in the center of the screen in randomized order (ISI 250 ms). When pressing the correct key, the next stimulus appeared. When giving a false response, subjects received feedback by a red cross appearing in the center of the screen, and after pressing the correct key continued the trials.

Table 2

2.3 Design

The study design included the between-subjects variable *group* (ETG, LTG, and controls) and the within-subjects variable *time* (pre-test and post-test). In addition for the EST, the within-subjects variable *valence* (positive, neutral, negative, and agoraphobic) was varied. The between-subjects variable *IAT block order* (order 1 and order 2) compared counterbalanced key assignments. Between-within-subjects designs, i.e., 3 (group) x 2 (time) x 4 (valence) for the EST and 3 (group) x 2 (time) for the IAT, were implemented. Dependent variables were the averaged RTs.

2.4 Procedure

Testing took place in an electrical and sound attenuated 2.44 x 3.46 m booth. Distance between the 28" computer monitor (1440 x 900 resolution) and face was 68 cm. The EST and IAT were programmed and presented with Inquisit 3.

At the first appointment, subjects received general information. The second appointment consisted of a structured clinical interview (German version of the SCID; Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz, & Zaudig, 1997) by a therapist to clarify inclusion criteria. Subjects who fulfilled criteria gave informed written consent and were assigned to an experimental condition. Patients received group-specific instructions (i.e., time of exposure, sleep onset). Subjects then gave sociodemographic information and selected their personal phobia-related words. The pre-test at the third appointment consisted of a visual oddball-task (results not reported here), EST, IAT and scoring on the ACQ / BSQ / MI. For the EST, subjects were instructed to verbally name the color of displayed words as fast as possible and to ignore word meaning. For the IAT, subjects were instructed to place their index fingers on the "E" and "I" keys of the keyboard and to react as fast as possible by pressing one of the two keys depending on their choice.

While controls did not receive intervention, patients received CBT and were gradually exposed to individual agoraphobic situations under supervision of their therapist in eight in-vivo exposure sessions (each 2 h). The ETG received exposure between 8:30 AM and 2:00 PM and was instructed to stay awake over the day. The LTG received exposure at 7:00 PM or later and was instructed to go to sleep at the latest 1 h after arriving home. Patients estimated their anxiety during exposure at the end of each session and documented their sleep the following morning (PSQI after the fourth and eighth session). After the eighth exposure session and approximately 10 weeks later for controls, the post-test was completed, which was identical to the pre-test and in addition included scoring on the VEV. Subjects were debriefed and controls compensated for participation.

2.5 Data analysis

Statistical analysis was conducted with the software SPSS Statistics 24. All analyses were two-sided with a significance level of $p \leq .05$. Variance is indicated with the standard error (*SE*). Effect sizes are indicated with partial Eta-squared (for analysis of variance, ANOVA) and Cohen's *d* (for t-test). Additional independent variables were used (*n* excluding dropouts): First, *sleep condition* compared the ETG ($n = 14$) to the LTG ($n = 12$) on questionnaires exclusive to these therapy groups. Second, *diagnosis* compared PDA patients ($n = 26$) to healthy controls ($n = 20$). Furthermore, PDA patients were divided into groups with high vs. low agoraphobic cognitions according to their pre-test scores in the ACQ in relation to the reference scores for panic subjects (Ehlers, Margraf, & Chambless, 1993). *Phobia severity*, which is reported only for significant effects not found in the general comparison of PDA patients to healthy controls, compared PDA patients high in agoraphobic cognitions ($\geq$ reference 2.19, $n = 12$) with PDA patients low in agoraphobic cognitions ($<$ reference 2.19, $n = 11$) and healthy controls ($n = 20$). Phobia severity based either on BSQ or MIA is not reported as no significant effects were found. Third, *therapy response* based on the VEV with PDA pa-

tients classified therapy responders (≥ 187 score, $n = 12$) vs. non-responders (< 187 score, $n = 11$), according to Kopf-Mehnert and Zielke (1978). Lower group sizes resulted from dropouts and unreturned questionnaires.

For the EST, recorded verbal responses were manually inspected and error latencies excluded (e.g., wrong color named). Mean response latencies were reported as higher reliability was demonstrated than for interference scores (e.g., Dresler et al., 2012). The IAT effect was computed according to the D_1 measure (Greenwald, Banaji, & Nosek, 2003). The higher (i.e., more positive) the D_1 , the faster the RT are to “anxiety + self”, indicating higher agoraphobic associations.

The averaged PSQI and anxiety during exposure rating were evaluated by independent samples t-tests each with the between-subjects variable sleep condition (ETG and LTG) and therapy response (responders and non-responders). For the ACQ / BSQ / MI, EST and IAT, repeated measures ANOVAs were implemented and either included the between-subjects variable diagnosis (PDA patients and controls), phobia severity (high agoraphobic cognitions, low agoraphobic cognitions, and controls), group (ETG, LTG, and controls) and therapy response (responders and non-responders). Furthermore included was the within-subjects variable time (pre-test and post-test) and additionally for the EST the within-subjects variable valence (positive, neutral, negative, and agoraphobic). In addition for the IAT, an independent samples t-test included the between-subjects variable IAT block order (order 1 and order 2). For each ANOVA, follow-up t-tests were used to specify significant interactions. For exploratory reasons, Pearson correlation coefficients (one-sided) were used to correlate explicit (ACQ / BSQ / MI) with implicit (EST, IAT) measures averaged over the pre- and post-test. Across all subjects refers to PDA patients and controls together.

3. RESULTS

3.1 Self-report results

3.1.1 ACQ / BSQ / MI scores

Significant group differences for the main effect of diagnosis in the ACQ / BSQ / MI are shown in Table 3. PDA patients scored significantly higher on each scale than controls. Hypothesis 1a of significantly higher anxiety scores for PDA patients than controls is confirmed.

Table 3

Diagnosis interacted significantly with time for the scales PC, MIB and MIA (see Table 3), i.e., anxiety scores of PDA patients significantly decreased from pre- to post-test in the PC ($t(22) = 3.40, p = .003, d = 0.71$), MIB ($t(21) = 3.18, p = .005, d = 0.68$) and MIA ($t(21) = 4.43, p < .001, d = 0.95$), but not of controls (PC: ($t(18) = 0.72, p = .482, d = 0.17$; MIB: $t(17) = -1.36, p = .190, d = -0.32$; MIA: $t(18) = -1.46, p = .161, d = -0.34$). For the ACQ, there was a tendency for significance for the interaction of diagnosis with time ($F(1,40) = 3.31, p = .076, \eta_p^2 = 0.08$), i.e., there was a trend for anxiety scores to decrease in PDA patients (pre: 2.30 ± 0.10 , post: 2.05 ± 0.10), but anxiety scores remained relatively unchanged in controls (pre: 1.37 ± 0.11 , post: 1.34 ± 0.11). The interaction of diagnosis with time was not significant for the scales LC ($F(1,40) = 1.53, p = .233, \eta_p^2 = 0.04$) and BSQ ($F(1,40) = 0.01, p = .934, \eta_p^2 = 0.00$). Hypothesis 2a regarding significantly lower anxiety scores of PDA patients after treatment is confirmed for the scales PC, MIB and MIA.

The interaction of group with time did not reach significance for ACQ ($F(2,39) = 1.62, p = .212, \eta_p^2 = 0.08$), LC ($F(2,39) = 0.75, p = .481, \eta_p^2 = 0.04$) and BSQ ($F(2,39) = 0.09, p = .914, \eta_p^2 = 0.01$). Significance for this interaction was reached for PC ($F(2,39) = 3.77, p = .032, \eta_p^2 = 0.16$), MIB ($F(2,37) = 4.69, p = .015, \eta_p^2 = 0.20$) and MIA ($F(2,38) = 9.58, p < .001$,

$\eta_p^2 = 0.34$). However, pairwise comparisons between the ETG and LTG at post-treatment were not significant (PC: $t(23) = -0.25, p = .803, d = 0.01$; MIB: $t(23) = 0.26, p = .796, d = 0.01$; MIA: $t(22) = -0.89, p = .381, d = 0.04$). Hypothesis 2a regarding a significantly stronger therapy effect of the LTG than ETG in anxiety scores is rejected.

The main effect of therapy response did not reach significance for all scales, i.e., ACQ ($F(1,21) = 0.50, p = .486, \eta_p^2 = 0.02$), PC ($F(1,21) = 0.07, p = .793, \eta_p^2 = 0.00$), LC ($F(1,21) = 0.86, p = .365, \eta_p^2 = 0.04$), BSQ ($F(1,21) = 0.09, p = .764, \eta_p^2 = 0.00$), MIB ($F(1,20) = 0.02, p = .888, \eta_p^2 = 0.00$) and MIA ($F(1,20) = 0.46, p = .508, \eta_p^2 = 0.02$). Likewise, the interaction of therapy response with time was not significant for all scales, i.e., ACQ ($F(1,21) = 0.07, p = .802, \eta_p^2 = 0.00$), PC ($F(1,21) = 0.77, p = .392, \eta_p^2 = 0.04$), LC ($F(1,21) = 0.00, p = .976, \eta_p^2 = 0.00$), BSQ ($F(1,21) = 0.10, p = .760, \eta_p^2 = 0.01$), MIB ($F(1,20) = 0.26, p = .618, \eta_p^2 = 0.01$) and MIA ($F(1,20) = 0.21, p = .650, \eta_p^2 = 0.01$). Hypothesis 3a of significantly lower anxiety in responders than non-responders after treatment is rejected.

There was a significant main effect of time across all subjects with a decrease in anxiety scores from pre- to post-test for the ACQ (pre: 1.83 ± 0.07 , post: 1.70 ± 0.07 ; $F(1,40) = 5.10, p = .029, \eta_p^2 = 0.11$), PC (pre: 1.82 ± 0.10 , post: 1.57 ± 0.09 ; $F(1,40) = 10.14, p = .003, \eta_p^2 = 0.20$), BSQ (pre: 2.41 ± 0.11 , post: 2.22 ± 0.10 ; $F(1,40) = 5.22, p = .028, \eta_p^2 = 0.12$) and MIA (pre: 2.22 ± 0.12 , post: 2.03 ± 0.14 ; $F(1,39) = 7.63, p = .009, \eta_p^2 = 0.16$), but not for the LC ($F(1,39) = 2.20, p = .146, \eta_p^2 = 0.05$) and MIB ($F(1,37) = 3.74, p = .061, \eta_p^2 = 0.09$).

3.1.2 Anxiety during exposure scores

There was no significant difference in rated anxiety during exposure between the LTG (6.51 ± 0.26) and ETG (6.47 ± 0.74), $t(17) = 0.05, p = .960, d = 0.00$. However, anxiety during exposure was rated significantly higher by responders (7.09 ± 0.38) than non-responders (5.45 ± 0.71), $t(15) = 2.22, p = .042, d = 0.11$.

3.1.3 Sleep characteristics

Time in bed following exposure (ETG: 7.99 ± 0.41 h, LTG: 8.43 ± 0.39 h; $t(19) = 0.77$, $p = .451$, $d = 0.03$) and the global PSQI score (ETG: 7.17 ± 1.19 , LTG: 6.75 ± 1.09 ; $t(16) = -0.26$, $p = .800$, $d = 0.01$) did not significantly differ between both therapy groups. Likewise, there were no significant differences between responders (8.37 ± 0.44 h) and non-responders (7.94 ± 0.43 h) in time in bed ($t(17) = 0.68$, $p = .506$, $d = 0.03$), also responders (6.42 ± 1.08) and non-responders (7.63 ± 1.32) did not significantly differ in the global PSQI score ($t(15) = -0.71$, $p = .486$, $d = 0.04$).

3.2 EST results

The diagnosis as a main effect was not significant ($F(1,44) = 1.18$, $p = .282$, $\eta_p^2 = 0.03$), but interacted significantly with valence ($F(3,42) = 2.99$, $p = .042$, $\eta_p^2 = 0.18$) for PDA patients (positive: 691.30 ± 23.70 ms, neutral: 685.67 ± 22.87 ms, negative: 737.51 ± 27.30 ms, agoraphobic: 740.74 ± 29.30 ms) and controls (positive: 657.36 ± 27.02 ms, neutral: 675.50 ± 26.07 ms, negative: 678.33 ± 31.12 ms, agoraphobic: 681.18 ± 33.41 ms). T-test group comparisons per valence category did not reach significance for positive ($t(44) = 0.94$, $p = .350$, $d = 0.28$), neutral ($t(44) = 0.29$, $p = .771$, $d = 0.09$), negative ($t(44) = 1.43$, $p = .160$, $d = 0.43$) and agoraphobic words ($t(44) = 1.34$, $p = .187$, $d = 0.41$). As PDA patients reacted only non-significantly slower to agoraphobic words than controls, hypothesis 1b of significantly slower RT to agoraphobic words in PDA patients than controls is rejected.

Diagnosis in interaction with valence and time was not significant ($F(3,42) = 0.59$, $p = .624$, $\eta_p^2 = 0.04$). Hypothesis 2b regarding significantly faster RT to agoraphobic words for PDA patients after treatment is rejected.

There was no significant main effect of group ($F(2,43) = 0.59$, $p = .561$, $\eta_p^2 = 0.03$), also the interaction of group with valence ($F(6,84) = 1.75$, $p = .120$, $\eta_p^2 = 0.11$) or of both variables with time ($F(6,84) = 0.34$, $p = .912$, $\eta_p^2 = 0.02$) did not reach significance. A tendency

for significance for the interaction of group with time was found ($F(2,43) = 2.94, p = .064, \eta_p^2 = 0.12$), i.e., a trend for a more pronounced decrease in RT from pre- to post-test of the LTG (pre: 740.18 ± 38.20 , post: 680.77 ± 36.97) than ETG (pre: 729.33 ± 35.37 , post: 703.98 ± 34.23) and controls (pre: 678.37 ± 29.59 , post: 667.82 ± 28.64). Hypothesis 2b regarding a significantly stronger therapy effect of the LTG than ETG in the EST is rejected.

Therapy response as a main effect ($F(1,21) = 0.04, p = .838, \eta^2 = 0.00$) and its interaction with valence did not reach significance ($F(3,19) = 1.23, p = .327, \eta^2 = 0.16$), but therapy response interacted significantly with time ($F(1,21) = 5.43, p = .030, \eta_p^2 = 0.21$), i.e., a larger decrease in RT from pre- to post-test of responders (pre: 770.36 ± 40.05 ms, post: 696.01 ± 41.92 ms; $t(11) = 3.25, p = .008, d = 0.94$) than non-responders (pre: 728.48 ± 41.83 ms, post: 713.93 ± 43.78 ms; $t(10) = 1.50, p = .164, d = 0.45$). The interaction of the therapy response with time and valence reached significance ($F(3,19) = 3.30, p = .043, \eta^2 = 0.34$). Group comparisons per valence category at the post-test were not significant (positive: $t(21) = 0.45, p = .658, d = 0.04$; neutral: $t(21) = 0.16, p = .874, d = 0.02$; negative: $t(21) = -0.10, p = .918, d = 0.01$; agoraphobic: $t(21) = -1.49, p = .152, d = 0.63$). Mean RT and test-statistics for pre-post comparisons are shown in Fig. 1 and Table 4. Faster RT at post- rather than at pre-test reached significance only for responders to negative ($t(11) = 2.21, p = .049, d = 0.64$) and agoraphobic words ($t(11) = 3.53, p = .005, d = 1.02$). In contrast, in the non-responders, even RT to agoraphobic words at post-test increased, which however did not reach significance ($t(10) = -1.59, p = .144, d = -0.48$). Furthermore, comparisons of valence categories per group showed that responders at pre-test reacted significantly slower to agoraphobic than neutral words ($t(11) = -3.34, p = .007, d = -0.96$), while RT between both categories at post-test did not significantly differ ($t(11) = 0.15, p = .881, d = 0.04$). Non-responders at pre-test reacted significantly slower to negative than positive ($t(10) = -2.84, p = .018, d = 0.86$) and neutral words ($t(10) = -3.59, p = .005, d = 1.08$), while at post-test, RT was significantly slower to agoraphobic words than positive ($t(10) = -4.52, p = .001, d = 1.36$) and neutral words ($t(10) = -3.42, p =$

.007, $d = 1.03$). Hypothesis 3b of significantly faster RT to agoraphobic words of responders than non-responders after treatment is rejected for group comparisons, but the hypothesis is indirectly confirmed by a significant therapy effect only for responders in pre-post comparisons and in comparisons of valence categories per group.

There were significant main effects of time ($F(1,43) = 14.45, p < .001, \eta_p^2 = 0.25$) and valence ($F(3,41) = 8.59, p < .001, \eta_p^2 = 0.39$) across all subjects. Subjects reacted significantly faster at post- (684.19 ± 19.32 ms) than pre-test (715.96 ± 19.96 ms). Furthermore, RT to agoraphobic words (720.37 ± 22.76 ms) was significantly slower than for positive (679.59 ± 18.42 ms; $t(45) = -3.81, p < .001, d = -0.56$) and neutral words (682.10 ± 17.79 ms; $t(45) = -3.02, p = .004, d = -0.45$) as well as RT to negative words (718.24 ± 21.21 ms) was significantly slower than for positive ($t(45) = -3.63, p = .001, d = -0.54$) and neutral words ($t(45) = -3.12, p = .003, d = -0.46$).

Fig. 1

Table 4

3.3. IAT results

While there was no significant main effect of diagnosis ($F(1,44) = 1.35, p = .252, \eta_p^2 = 0.03$), the main effect of phobia severity turned out to be significant ($F(2,40) = 4.04, p = .025, \eta_p^2 = 0.17$). PDA patients high in agoraphobic cognitions reacted significantly faster to “anxiety + self” (-0.24 ± 0.19) than PDA patients low in agoraphobic cognitions (-0.94 ± 0.23 ; $t(21) = -2.40, p = .026, d = 0.10$) and controls (-0.70 ± 0.11 ; $t(30) = 2.31, p = .028, d = 0.08$), while the two latter groups did not differ ($t(29) = -1.07, p = .293, d = 0.04$). Hypothesis 1c of significantly faster RT to “anxiety + self” of PDA patients than controls is confirmed for PDA patients high in agoraphobic cognitions, though not PDA patients in general.

There was no significant interaction of time with diagnosis ($F(1,44) = 0.02, p = .879, \eta_p^2 = 0.00$) or phobia severity ($F(2,40) = 0.07, p = .935, \eta_p^2 = 0.00$). Hypothesis 2c regarding significantly slower RT to “anxiety + self” for PDA patients after treatment is rejected.

The main effect of group ($F(2,43) = 0.67, p = .519, \eta_p^2 = 0.03$) and interaction of group with time ($F(2,43) = 0.10, p = .906, \eta_p^2 = 0.00$) did not reach significance. Hypothesis 2c regarding a significantly stronger therapy effect of the LGT than ETG in the IAT is rejected.

While therapy response as a main effect had no significant impact on D_1 ($F(1,21) = 1.85, p = .189, \eta_p^2 = 0.08$), there was a significant interaction with time ($F(1,21) = 10.11, p = .005, \eta_p^2 = 0.33$) as shown in Fig. 2. At pre-test, responders (-0.21 ± 0.23) reacted significantly faster to “anxiety + self” than non-responders ($-1.10 \pm 0.22, t(21) = 2.82, p = .010, d = 1.18$), while both groups did not differ significantly at the post-test ($t(21) = -0.08, p = .941, d = 0.00$). However, responders reacted significantly slower ($-0.53 \pm 0.26, t(11) = 2.20, p = .050, d = 0.64$) and non-responders significantly faster ($-0.50 \pm 0.27, t(10) = -2.33, p = .042, d = -0.70$) to “anxiety + self” at post- rather than at pre-test. Hypothesis 3c of significantly slower RT to “anxiety + self” of responders than non-responders after treatment is rejected for group comparisons, but the hypothesis is indirectly confirmed by a significant therapy effect only for responders in pre-post comparisons.

There were was a significant main effect of IAT block order ($t(43) = 2.63, p = .012, d = 0.08$), i.e., subjects reacted faster to “anxiety + self” when presented before “anxiety + others” (order 1: -0.34 ± 0.13) than vice versa (order 2: -0.85 ± 0.14).

Fig. 2

3.4 Explicit-implicit correlations

The positive correlations between self-reported anxiety (ACQ / BSQ / MI) and implicit measures (EST, IAT) are shown in Table 5. Regarding the EST, ACQ significantly correlated with positive, negative and agoraphobic words. BSQ correlated significantly with negative words, while MIB and MIA with agoraphobic words. Regarding the IAT, the D₁ measure correlated significantly with ACQ and MIA.

Table 5

4. DISCUSSION

As expected, PDA patients scored significantly higher on all anxiety scales (ACQ / BSQ / MI) than controls. A therapy effect was evident for physical concerns (PC) and avoidance (MI). Anxiety scores were significantly and positively correlated with RT to agoraphobic and negative words in the EST and D₁ measure in the IAT. While responders reported higher anxiety during exposure than non-responders, both groups did not differ significantly in the ACQ / BSQ / MI. In the IAT, PDA patients with high agoraphobic cognitions reacted significantly faster to the association “anxiety + self” than controls. Therapy effects in implicit tests were observed with the factor therapy response. For responders a significant improvement from pre- to post-test was found, i.e., faster RT to agoraphobic and negative words in the EST and slower RT to the association “anxiety + self” in the IAT. Non-responders did not show improvement in the EST and performed significantly worse in the IAT (i.e., faster RT to “anxiety + self” from pre- to post-test). Improvement of responders in the EST was also shown by significantly slower RT to agoraphobic words than neutral words at the pre-test, which turned out not significant in the post-test in contrast to non-responders. The ETG and LTG did not differ significantly, neither in explicit nor implicit measures.

Teachman et al. (2008) likewise showed a decrease of symptom concerns and phobic avoidance in panic subjects by CBT. Perception of body sensations (BSQ) in the present study did not improve in contrast to body vigilance after two days of therapy (Deacon & Abramowitz, 2006), possibly indicating greater efficacy of consecutive days of therapy. Despite responders and non-responders not significantly differing in anxiety scores (ACQ / BSQ / MI) after treatment, the rating of therapy response is based on general change as assessed by the VEV. Gassmann and Grawe (2006) also used the VEV to measure emotional and behavioral changes as a component of therapy outcome. They stress that a positive therapy outcome is determined by general change mechanisms, and not only by symptom reduction. The present study shows that general change and PSA-symptomatology may be different, thus are not necessarily coinciding measures of therapy outcome. Responders reporting higher anxiety during exposure than non-responders according to an habituation-based approach of exposure therapy leads to more fear reduction (Craske et al, 2014), hence therapy efficacy.

In the EST, the negative result of PDA patients not reacting significantly slower to agoraphobic words than healthy controls, stands in contradiction to a majority of previous EST studies (e.g., McNally, Riemann & Kim, 1990; Teachman et al., 2007). However, some EST studies also found no significant group differences (De Cort, Hermans, Spruyt, Griez, & Schruers, 2008; Kampman, Keijsers, Verbraak, Näring, & Hoogduin, 2002). The authors attributed the non-significant group differences to a suppression of the emotional Stroop effect by external factors (e.g., stress) and the task demand to react as fast as possible. When the task demand is enhanced, this resulted in generally faster RT (Williams, Mathews, & MacLeod, 1996). It can be assumed that PDA patients experienced anxiety-related stress to react quickly and therefore their RT accordingly diminished the difference to the control group.

Based on non-significant group differences, De Cort et al. (2008) concluded that there is no evidence for a specific attentional bias in panic subjects. The therapy effect for respond-

ers showed a significant reduction in RT to agoraphobic as well as negative words, which points to a general attentional bias (e.g., Maidenberg, Chen, Craske, Bohn, & Bystritsky, 1996; Wiener et al., 2012). However, slower RT of non-responders to negative words at pre-test and to agoraphobic words at post-test contradicts the assumption of a general attentional bias. Furthermore, while RT to agoraphobic and negative words was both positively correlated with agoraphobic cognitions (ACQ), only RT to agoraphobic words positively correlated to behavioral avoidance (MI), i.e., a potential phobia-related specificity of attention (Pergamin-Hight et al., 2015) to agoraphobic stimuli could correspond to avoidance behavior. It is unclear why RT to negative words was positively correlated to the BSQ, possibly body sensations are less specific to PDA.

The attentional bias of responders in the EST assumingly reduced to a larger extent (significantly faster to agoraphobic words at post- rather than at pre-test) than of non-responders. For social phobics after treatment, Mattia, Heimberg and Hope (1993) likewise showed a significant decrease in RT for responders to social threat words in contrast to non-responders. The present study demonstrated that therapy response is associated with decreased implicit bias to agoraphobic stimuli in PDA subjects. As no difference between responders and non-responders was measured in anxiety self-reports, but in interference of agoraphobic stimuli, implicit therapy effects (implicit extinction learning) can be differentiated from explicit therapy effects (explicit extinction learning).

Regarding the discrepancies in results of responders to PDA patients in general and significant differences between responders and non-responders in the pre-test of the IAT, the factor therapy response is based on explicit self-reports. Explicit-implicit correlations can be reduced by higher order inferences (i.e., lack of spontaneity) and lack of conceptual correspondence (i.e., self-report measure only indirectly related to the implicit measure) (Hofmann, Gawronski, Gschwendner, Le, & Schmitt, 2005). Correlation coefficients of explicitly measured anxiety with the D_1 in the IAT and RT in the EST were at a low to

moderate level. Self-reports can be influenced by bias (Egloff & Schmukle, 2002), which also stand in contrast to the spontaneous reactions in the EST and IAT. As therapy response was a broader evaluation than specifically PDA symptomatology, assumingly conceptual correspondence was diminished.

Averaged over valence categories in the EST, RT was significantly faster in the post- than pre-test across all subjects. McNally et al. (1990) report that the magnitude of emotional Stroop interference declined over trials and explain this decrease as a practice effect based on habituation to the semantic content of the stimuli, which could also account to the present study.

While PDA patients high in agoraphobic cognitions in the IAT reacted significantly faster to “anxiety + self” than PDA patients low in agoraphobic cognitions and controls, the latter did not significantly differ, which may explain why the IAT did not generally differentiate PDA patients from controls. Differentiation of agoraphobic cognitions and correlation of D_1 with ACQ confirms the IAT as a test of implicit cognition as stated by Greenwald et al. (1998). The degree of explicit-implicit correlations is comparable with results of Hofmann et al. (2005), which were highest for idiographic stimuli. After treatment, RT to “anxiety + self” was significantly slower in responders and faster in non-responders. In accordance with another study (Gamer, Schmukle, Luka-Krausgrill, & Egloff, 2008) investigating socially anxious subjects, a more negative D_1 at post-treatment, i.e., slower RT to “anxiety + self”, is a measure of therapy efficacy.

There was a significant effect of IAT block order with subjects reacting faster to “anxiety + self” when presented before “anxiety + others”. According to Greenwald et al. (1998), IAT effects tend to be slightly larger when an evaluative compatible combination precedes an evaluative incompatible one. This was the case in the present study as the majority of subjects were PDA patients for which “anxiety + self” is the compatible combination and “anxiety + others” the incompatible one.

Enhancement of extinction learning by sleep was found neither in explicit nor implicit measures. The sleep-memory-effect is not replicable under all conditions and depends on specific conditions of learning and time of sleep (Diekelmann & Born, 2010). According to the PSQI, subjects in both therapy groups can be on average classified as poor sleepers (Buysee et al., 1989), although subjects slept relatively long. Sleep disturbances, which are common in panic subjects, may maintain anxiety as extinction memories are not consolidated. Furthermore, fear extinction can be more effective in the morning than evening due to circadian factors and sleep-homeostatic mechanisms (Pace-Schott et al., 2015), possibly offsetting a sleep-memory-effect of the LTG.

A naturalistic design was applied to assess the effect of sleep on consolidation of exposure treatment (i.e., exposure in public environments, regular sleep habits) allowing stimulus variability and multiple contexts, which offset context renewal effects and generalize learning (Craske et al., 2014). This therapeutic gain comes at the expense of experimental control over sleep time. However, non-declarative memory is improved when sleep takes place on the same day as learning (Diekelmann & Born, 2010), i.e., even a longer delay between learning and sleep would suffice, thus minimizing the differences between the ETG and the LTG on extinction learning.

5. CONCLUSIONS

The implicit bias was significantly reduced by exposure therapy in PDA subjects, with therapy response mediating the effect of extinction learning on phobia-related implicit bias. While responders and non-responders did not differ in self-reported anxiety, phobia-related attentional bias in the EST and agoraphobic associations in the IAT were reduced only in responders. The study shows different, but not coinciding processes of therapy outcome (general changes vs. PDA-symptomatology, explicit vs. implicit extinction learning). Previous

evidence of extinction learning enhanced by sleep in arachnophobics was not demonstrated in PDA, questioning the generalizability of the sleep-memory-effect.

REFERENCES

- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index - a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Chambless, D.L., Caputo, G.C., Bright, P., & Gallagher, R. (1984). Assessment of fear of fear in agoraphobics: The body sensations questionnaire and the agoraphobic cognitions questionnaire. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 1090-1097.
- Craske, M.G., Treanor, M., Conway, C.C., & Zbozinek, T. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10-23.
- Deacon, B., & Abramowitz, J. (2006). A pilot of two-day cognitive-behavioral therapy for panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 807-817.
- De Court, K., Hermans, D., Spruyt, A., Griez, E. & Schruers, K. (2008). A specific attentional bias in panic disorder? *Depression and anxiety*, 25, 951-955.
- Diekelmann, S. and Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 114-126.
- Dresler, T., Ehlis, A.C., Hindi Attar, C., Ernst, L.H., Tupak, S.V., Hahn, T., ..., & Fallgatter, A.J. (2012). Reliability of the emotional Stroop task: An investigation of patients with panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1243-1248.
- Egloff, B., & Schmukle, S.C. (2002). Predictive validity of an Implicit Association Test for assessing anxiety. *Journal of Personality and Social Psychology*, 83, 1441-1455.
- Ehlers, A., Margraf, J., & Chambless (1993). *Fragebogen zu körperbezogenen Ängsten, Kognitionen und Vermeidung, AKV. [Questionnaire for body-related anxieties, cognitions and avoidance, AKV.]* Weinheim: Beltz Test.
- Gamer, J., Schmukle, S.C., Luka-Krausgrill, U., & Egloff, B. (2008). Examining the dynamics of the implicit and explicit self-concept in social anxiety: Changes in the Implicit Asso-

- ciation Test-Anxiety and the Social Phobia Anxiety Inventory following treatment. *Journal of Personality Assessment*, 90, 476-480.
- Gassmann, D. & Grawe, K. (2006). General change mechanisms: The relation between problem activation and resource activation in successful and unsuccessful therapeutic interventions. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 13, 1-11.
- Greenwald, A.G., Banaji, M.R., & Nosek, B.A. (2003). Understanding and using the Implicit Association Test: An improved scoring algorithm. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85, 197-216.
- Greenwald, A.G., McGhee, D.E., & Schwartz, J.L.K. (1998). Measuring individual differences in implicit cognition: The Implicit Association Test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 74, 1464-1480.
- Hofmann, W., Gawronski, B., Gschwendner, T., Le, H., & Schmitt, M. (2005). A meta-analysis on the correlation between the Implicit Association Test and explicit self-report measures. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 31, 1369-1385.
- Kampman, M., Keijsers, G.P.J., Verbraak, M.J.P.M., Näring, G., & Hoogduin, C.A.L. (2002). The emotional Stroop: a comparison of panic disorder patients, obsessive-compulsive patients, and normal controls, in two experiments. *Anxiety Disorders*, 16, 415-441.
- Kleim, B., Wilhelm, F.H., Temp, L., Margraf, J., Wiederhold, B.K., & Rasch, B. (2014). Sleep enhances exposure therapy. *Psychological Medicine*, 44, 1511-1519.
- Maidenberg, E., Chen, E., Craske, M., Bohn, P., & Bystritsky, A. (1996). Specificity of attentional bias in panic disorder and social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 10, 529-541.
- Mattia, J.I., Heimberg, R.G., & Hope, D.A. (1993). The revised Stroop color-naming task in social phobics. *Behaviour Research and Therapy*, 31, 305-313.
- McNally, R., Riemann, B.C., & Kim, E. (1990). Selective processing of threat cues in panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 28, 407-412.

- Pace-Schott, E.F., Germain, A., & Milad, M.R. (2015). Effects of sleep on memory for conditioned fear and fear extinction. *Psychological Bulletin*, 141, 835-857.
- Pace-Schott, E.F., Verga, P.W., Bennett, T.S., & Spencer, R.M.C. (2012). Sleep promotes consolidation and generalization of extinction learning in simulated exposure therapy for spider fear. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1036-1044.
- Pergamin-Hight, L., Naim, R., Bakermans-Kranenburg, M.J., van Ijzendoorn, M.H., & Bar-Haim, Y. (2015). Content specificity of attention bias to threat in anxiety disorders: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 35, 10-18.
- Riemann, D., & Backhaus, J. (1996). Pittsburgh Sleep Quality Index. In: CIPS (Ed.), *Internationale Skalen für Psychiatrie (5. ed.)*. Weinheim: Beltz Test.
- Teachman, B.A., Smith-Jannik, S.B., & Saporito, J. (2007). Information processing biases and panic disorder: Relationships among cognitive and symptom measures. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 1791-1811.
- Teachman, B.A., Marker, C.D., & Smith-Janik, S.B. (2008). Automatic associations and panic disorder: Trajectories of change over the course of treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 988-1002.
- Walker, M.P., & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135, 731-748.
- Wiener, C., Perloe, A., Whitton, S., & Pincus, D. (2012). Attentional bias in adolescents with panic disorder: Changes over an 8-day intensive treatment program. *Behavioural and cognitive psychotherapy*, 40, 193-204.
- Williams, J.M.G., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The Emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological Bulletin*, 120, 3-24.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft*. [Structured

Clinical Interview for DSM-IV. Axis I: Psychological disorders, Interview book]. Göttingen: Hogrefe.

Zielke, M., & Kopf-Mehnert, C. (1978). *Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (VEV)*. [*Emotional and Behavioral Changes in Psychotherapy Questionnaire, VEV*] *Manual*. Weinheim: Beltz Test Gesellschaft.

Table 1: *Sociodemographic data of the participants.*

	ETG	LTG	Control
Sample size	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 20
Mean age (<i>SD</i>) in years	42.44 (14.52)	37.39 (15.22)	33.85 (13.42)
Males	3	4	5
Females	15	14	15
Dropouts (only pre-test completed)	4	6	0
Comorbid depression	5	4	0
Medication (not anxiety-related)	8 + 3 dropouts	7 + 2 dropouts	4
University-entrance diploma	7	8	15

Notes. ETG: early therapy group, LTG: late therapy group. Group differences in age were not significant ($F(2,53) = 1.70, p = .192, \eta_p^2 = 0.06$), while there was a tendency for significance for group differences in the university-entrance diploma ($\chi^2(2) = 4.86, p = .088, \eta_p^2 = 0.03$).

Table 2: *IAT-Agoraphobia with counterbalanced key assignments.*

	block 1	block 2	block 3	block 4	block 5
	target discrimi- nation	attribute discrimi- nation	initial combined task	reversed attribute discrimination	reversed combined task
block order 1					
Left key (E)	self	anxiety	anxiety / self	calmness	calmness / self
Right key (I)	others	calmness	calmness / others	anxiety	anxiety / others
block order 2					
Left key (E)	self	calmness	calmness / self	anxiety	anxiety / self
Right key (I)	others	anxiety	anxiety / others	calmness	calmness / others
	20 TT	20 TT	20 PT, 60 TT	20 TT	20 PT, 60 TT

Notes. TT: test trials; PT: practice trials.

Table 3: *ANOVA results for self-reported anxiety of PDA patients and healthy controls.*

		PDA patients (n = 26)	Controls (n = 20)	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2
Diagnosis main effect							
ACQ		2.18 ± 0.90	1.36 ± 0.10	1,40	38.18	< .001	0.49
PC		2.27 ± 0.12	1.12 ± 0.13	1,40	41.43	< .001	0.51
LC		2.24 ± 0.13	1.55 ± 0.14	1,40	13.66	.001	0.26
BSQ		2.92 ± 0.13	1.71 ± 0.14	1,40	39.56	< .001	0.50
MIB		2.12 ± 0.13	1.24 ± 0.15	1,38	20.08	< .001	0.35
MIA		2.94 ± 0.17	1.31 ± 0.18	1,39	45.00	< .001	0.54
Diagnosis x time							
PC	pre	2.50 ± 0.14	1.14 ± 0.15	1,40	7.72	.008	0.16
	post	2.04 ± 0.12	1.11 ± 0.14				
MIB	pre	2.33 ± 0.14	1.13 ± 0.15	1,38	9.62	.004	0.20
	post	1.90 ± 0.16	1.35 ± 0.18				
MIA	pre	3.18 ± 0.16	1.25 ± 0.17	1,39	18.90	< .001	0.33
	post	2.70 ± 0.18	1.36 ± 0.20				

Notes. PDA: panic disorder with agoraphobia, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, PC: Physical Concerns (ACQ subscale), LC: Loss of Control (ACQ subscale), BSQ: Body Sensations Questionnaire, MIB: Avoidance Accompanied, MIA: Avoidance Alone, pre: pre-test, post: post-test.

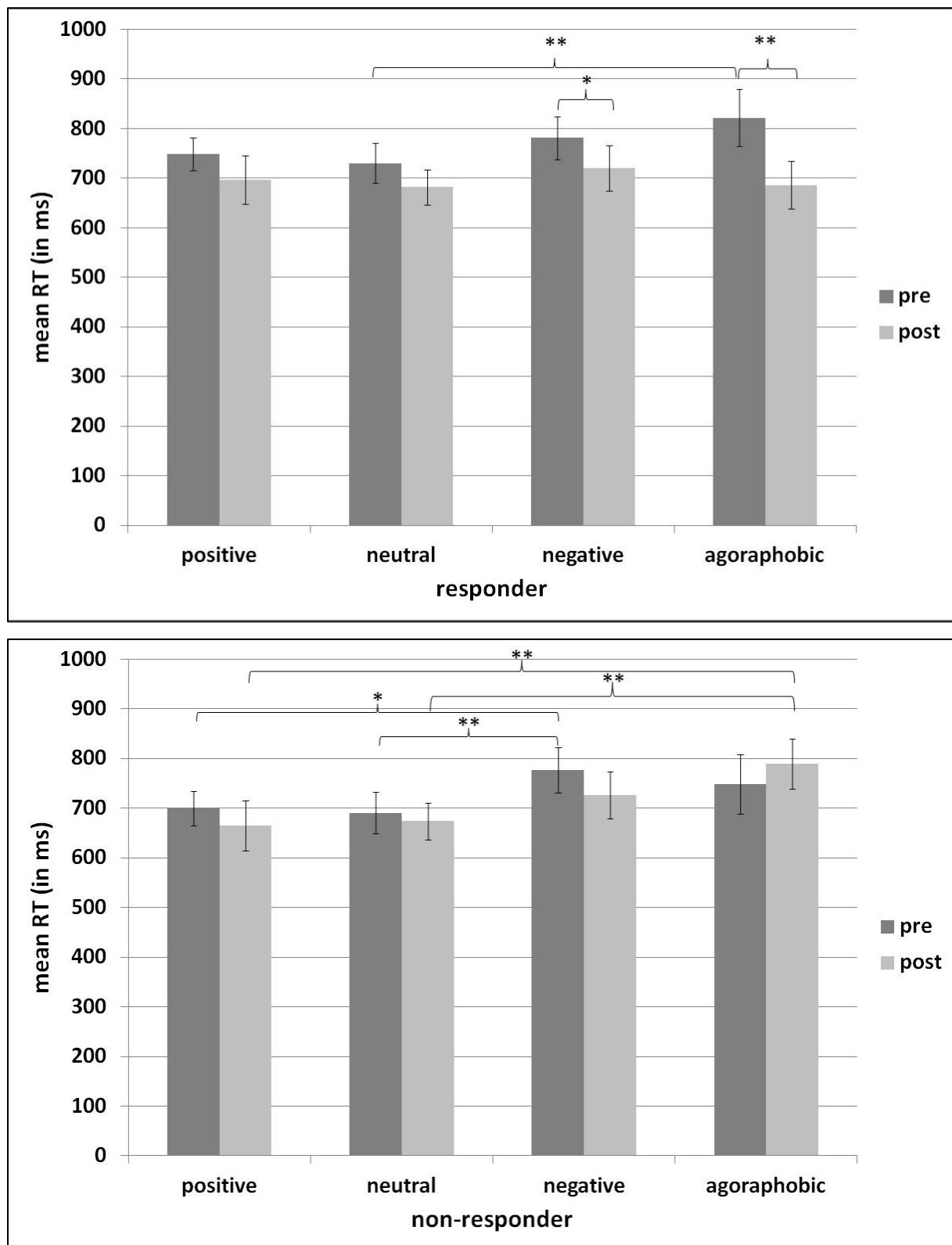


Fig. 1: Mean response latencies (in ms) in the Emotional Stroop Test for responders (upper panel) and non-responders (lower panel). Error bars depict the standard error (SE). t-tests: * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$.

Table 4: Mean reaction time (in ms) in the Emotional Stroop Test for the interaction of therapy response with time and valence including pre-post comparisons.

			$M \pm SE$	$t(df)$	p	d
responders ($n = 12$)	positive	pre	748.67 $\pm$ 32.98	1.31(11)	.216	0.38
		post	696.10 $\pm$ 48.68			
	neutral	pre	729.88 $\pm$ 40.01	1.63(11)	.132	0.47
		post	681.83 $\pm$ 35.98			
	negative	pre	781.14 $\pm$ 43.55	2.21(11)	.049	0.64
		post	720.02 $\pm$ 45.67			
non-responders ($n = 11$)	positive	pre	699.22 $\pm$ 34.45	1.80(10)	.103	0.54
		post	665.22 $\pm$ 50.85			
	neutral	pre	690.41 $\pm$ 41.79	0.77(10)	.459	0.23
		post	673.68 $\pm$ 37.58			
	negative	pre	776.55 $\pm$ 45.49	2.04(10)	.069	0.62
		post	726.85 $\pm$ 47.38			
	agoraphobic	pre	747.73 $\pm$ 59.79	-1.59(10)	.144	-0.48
		post	789.98 $\pm$ 50.43			

Notes. pre: pre-test, post: post-test.

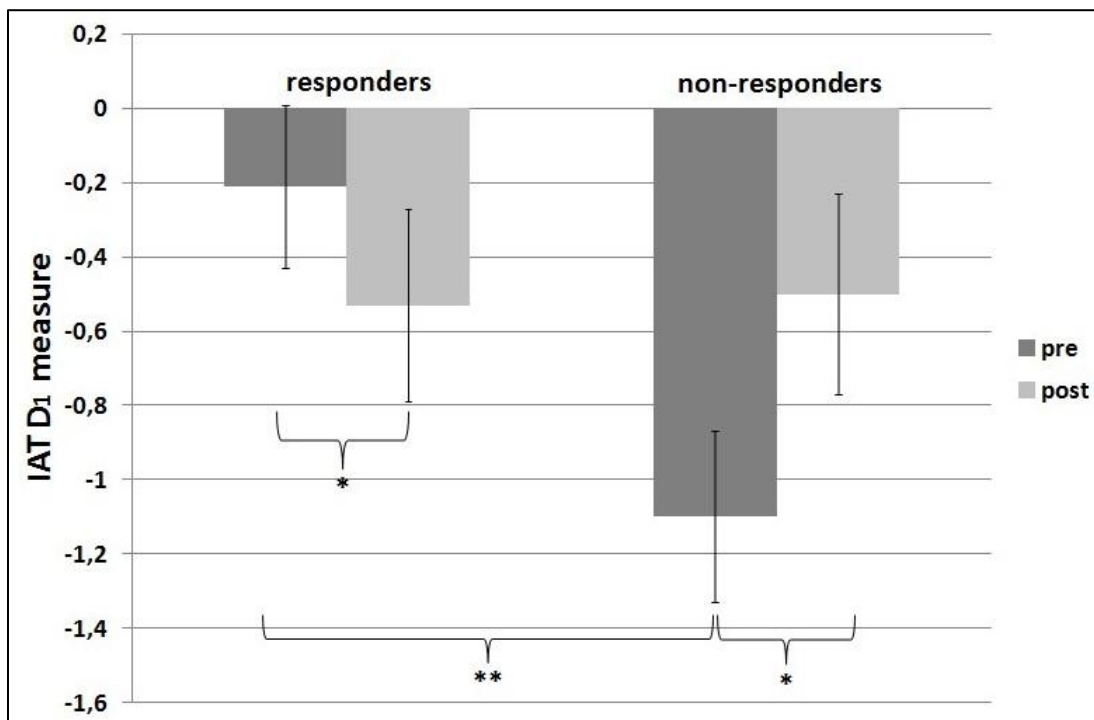


Fig. 2: Interaction of therapy response with time in the Implicit Association Test (IAT). A more positive D_1 indicates faster RT to “anxiety + self”. Error bars depict the standard error (SE). t-tests: * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$.

Table 5: *Pearson correlation coefficients (one-sided) for the association between self-reported anxiety and implicit (EST, IAT) measures.*

		ACQ (<i>n</i> = 42)	LC (<i>n</i> = 42)	PC (<i>n</i> = 42)	BSQ (<i>n</i> = 42)	MIB (<i>n</i> = 40)	MIA (<i>n</i> = 41)
EST Positive	<i>r</i>	.282*	.146	.338*	.171	.131	.120
	<i>p</i>	.035	.178	.014	.140	.210	.227
EST Neutral	<i>r</i>	.227	.127	.281*	.125	.177	.068
	<i>p</i>	.074	.212	.036	.215	.138	.337
EST Negative	<i>r</i>	.349*	.281*	.364**	.257*	.217	.220
	<i>p</i>	.012	.036	.009	.050	.090	.083
EST Agoraphobic	<i>r</i>	.336*	.250	.339*	.192	.267*	.267*
	<i>p</i>	.015	.055	.014	.111	.048	.046
IAT D₁	<i>r</i>	.376**	.293*	.361**	.229	.228	.303*
	<i>p</i>	.007	.030	.009	.072	.079	.027

Notes. EST: Emotional Stroop Test, IAT: Implicit Association Test, ACQ: Agoraphobic Cognitions Questionnaire, PC: Physical concerns (ACQ subscale), LC: Loss of control (ACQ subscale), BSQ: Body Sensations Questionnaire, MIB: Avoidance accompanied, MIA: Avoidance alone. * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$.

Selective enhancement of processing of negative faces during slow-wave sleep

SIMON BARTON and REINHARD PIETROWSKY

Institute of Experimental Psychology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Running Head: SWS and memory for negative faces

Total number of words: 4789 (excluding abstract, references, figures and tables), references: 33

The authors do not declare any conflict of interest.

The authors declare that the current study was not financially supported by any institution or organization.

Author contributorship: Simon Barton (study protocol, writing of the manuscript), Reinhard Pietrowsky (study protocol, manuscript editing)

Correspondence:

Simon Barton

University of Düsseldorf

Institute for Experimental Psychology

Clinical Psychology

Universitätsstr. 1

40225 Düsseldorf, Germany

Phone: *49-211-8112140

Fax: *49-211-8114261

E-Mail: Simon.Barton@hhu.de

SUMMARY

The association between napping and consolidation of emotional face memory is still not well understood. In the present study, subjects of a nap and wake condition (each $n = 20$) were presented pictures of facial expressions in a declarative memory task and word learning was used as a control task, whereby emotional valence was varied. Hypothesized was better memory performance for negative than neutral stimuli after a 1 h nap as well as a positive association between negative stimuli and non-rapid eye movement (NREM) sleep. Memory performance was evaluated via face recognition (old/new discrimination) and free recall of words. No enhancement by sleep was found. However, while recall of negative words positively correlated with NREM sleep (i.e., total sleep time), the positive and linear association for recognition of negative faces was limited to slow-wave sleep (SWS). Selective enhancement of negative facial processing by SWS can be concluded.

KEYWORDS: face memory, nap, emotional enhancement, NREM sleep, slow-wave sleep

1. INTRODUCTION

Sleep following learning has a beneficial effect on memory consolidation (Diekelmann, Wilhelm, & Born, 2009), which will in the present study be referred to as the sleep-memory-effect. Sleep is distinguished between rapid eye movement (REM) sleep and non-REM (NREM) sleep, with the latter comprising the stages N1, N2 and N3. The deepest NREM sleep stage N3 is also named slow-wave sleep (SWS) because of its large-amplitude, low-frequency oscillations, while REM sleep is characterized by low-amplitude, high-frequency activity (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007; Maquet, 2001). It is assumed that SWS primarily benefits hippocampus-dependent declarative memory, while REM sleep primarily benefits non-declarative memory (Plihal & Born, 1997). A nap of 60 min has been shown to improve declarative memory for word pairs and word recall correlated with NREM sleep (Tucker et al., 2006). Even an ultra-short 6 min nap improves word recall (Lahl, Wispel, Willigens, & Pietrowsky, 2008).

“Emotional enhancement” refers to the finding that memory consolidation is superior for emotional rather than neutral information (Wagner, Kashyap, Diekelmann, & Born, 2007), especially information with a negative valence, e.g., negatively arousing words compared to neutral words (Kensinger & Corkin, 2003). Sleep especially benefits the consolidation of emotionally arousing declarative memories, e.g., emotional pictures (Hu, Stylos-Allan, & Walker, 2006). Research has long argued for an association of this effect with REM sleep (e.g., Diekelmann et al., 2009; Groch, Wilhelm, Diekelmann, & Born, 2013). After a 90 min nap, memory consolidation for negative, but not for matched neutral pictures was enhanced and positively correlated with the amount of REM sleep, while subjects in the wake condition did not show any enhancement (Nishida, Pearsall, Buckner, & Walker, 2009). However, another study (Cellini, Torre, Stegagno, & Sarlo, 2016) demonstrated enhanced memory consolidation for emotional and neutral pictures independent of REM sleep after a 90-120 min nap before and after learning. The authors suggested that NREM sleep promotes emotional

memory formation. According to Ackermann and Rasch (2014), NREM sleep is involved in the consolidation of emotional memories.

Superior memory for faces has been found for negative facial expressions (Johansson, Mecklinger, & Treese, 2004; Wang, 2013) and positive faces (D'Argenbeau, Van der Linden, Comblain, & Etienne, 2003; Shimamura, Ross, & Bennett, 2006). So far, little research regarding the sleep-memory-effect for face recognition has been done. A repetition priming study comparing reaction time (RT) after SWS-rich early night and REM-rich late night found non-declarative face memory enhanced by REM sleep (Wagner, Hallschmid, Verleger, & Born, 2002). A declarative face-name association task found face recognition positively correlated with NREM sleep after night sleep (Clemens, Fabó, & Halász, 2005). Wagner et al. (2007) investigated memory consolidation for declaratively learned facial expressions (happy, angry, and neutral) after nocturnal sleep. Face recognition after two days was more accurate in the sleep condition, though independent of valence. NREM sleep was positively correlated with memory accuracy for emotional faces and REM sleep with speeded responding. As a possible reason for the absence of emotional enhancement, the authors suggested that the utilized face stimuli had only moderate emotional impact and valence effects may be revealed by stronger emotional expressions. Kasyhap (2014) found more accurate identification of emotional (happy and sad) than neutral faces after nocturnal sleep compared to wakefulness. In general, negative faces are better recognized than positive and neutral faces, especially angry and fearful expressions (Wang, 2013).

Although there is evidence that NREM sleep plays a critical role in emotional declarative memory and declarative face memory, previous studies have not yet found a beneficial effect of NREM sleep for memory consolidation of emotional faces. However, in previous studies, valence was either not varied (Clemens et al., 2005; Wagner et al., 2002) or emotional faces were presumably not sufficiently arousing (Kashyap, 2014; Wagner et al., 2007). Superior memory for negative over positive content is generally assumed (Kensinger & Corkin,

2003; Wang, 2013). The purpose of the present study was to explore the isolated effects of NREM sleep during a nap for memory of negative faces in a declarative recognition task with emotional facial expressions. Word learning was additionally tested as a control condition to verify a sleep-memory-effect since a sleep-induced enhancement for word recall is more firmly established (Lahl et al., 2008; Tucker et al., 2008). Hypotheses were the following:

1. Across all subjects, negative faces and words are significantly better remembered than neutral ones, respectively (main effect of valence).
2. Following sleep, significantly more faces and words are remembered than following wakefulness (sleep-memory-effect).
3. Following sleep, significantly more negative faces and negative words are remembered than following wakefulness (emotional sleep-memory-effect).
4. There is a significant linear positive correlation between NREM sleep and memory for negative faces as well as negative words, respectively.

2. METHODS

2.1 Subjects

The sample consisted of 40 subjects, who were randomly assigned to either the sleep condition ($n = 20$) or the wake condition ($n = 20$). Subjects were recruited at the university and most were students ($n = 34$). All subjects were either native German speakers or fluent in the German language. Exclusion criteria were sleep disorders, prosopagnosia, mental disorders, intake of drugs and neurological disorders. Age was restricted to 18-50 years. Subjects received financial compensation or credit points for participation. The sleep group consisted of 12 males and 8 females aged 25.05 ± 6.88 years, while the wake group consisted of 6 males and 14 females aged 27.05 ± 6.82 years. For the day of testing, subjects were instructed to refrain from sleeping past 8:00 AM and from drinking beverages containing caffeine or alcohol later than 6:00 PM on the day before, which they documented in a sleep diary. The study

was approved by the local ethics-committee and written informed consent was obtained from all participants.

2.2 Materials and measurements

2.2.1 Face recognition task

Pictures depicting especially intensive facial expressions were chosen from the Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) database (Lundqvist, Flykt, & Öhman, 1998). Each picture could be unambiguously categorized as either positive (laughing), negative (angry) or neutral valence. During the learning session, 30 pictures were presented (10 per valence, with each valence containing 5 male and 5 female faces). Each displayed was presented only once. Presentation time and the interstimulus interval (ISI) were both set to 1,000 ms. Order of pictures was counterbalanced between subjects. Different numbers of pictures, presentation times and ISIs were tested in a prestudy ($n = 12$). A presentation time and ISI longer than 1,000 ms as well as less than 30 learning pictures made the task too undemanding with most pictures being correctly recognized; therefore, a shorter presentation time was used than by Wagner et al. (2007). The recognition task (after the retention interval) consisted of 60 pictures: the previously shown 30 pictures (identical valence expressions) and 30 novel pictures (also 10 per valence, with each valence containing 5 male and 5 female). Pictures were presented consecutively without time limitation. Subjects had to choose if the presented picture was familiar or new. Order of pictures in both the learning session and recognition task was randomized. Visual recognition can be tested only once for the same material in order to prevent relearning (Clemens et al., 2005; Wagner et al., 2007).

2.2.2 Word recall task

Subjects were given a list of 30 German nouns of positive (e.g., love, smile), negative (e.g., murder, tumor) and neutral (e.g., building, event) valence with 10 from each valence

category, generated from previous studies using emotional words as in the Emotional Stroop Test (e.g., Richards, French, Johnson, Naparstek, & Williams, 1992). Words between valence categories were matched in length (1-3 syllables) and concreteness. Order of words was counterbalanced between subjects. Memory performance was tested via free recall where subjects had to write down the memorized words. The recall task was conducted immediately after learning to determine memory baseline and after the retention interval in accordance with previous research (e.g., Tucker et al., 2006). Learning time as well as number and difficulty of words were tested before in a prestudy ($n = 12$), where a learning time longer than 2 min and very short words (1 syllable) resulted in a too low difficulty level with most words recalled.

2.2.3 Computer and EEG material

The face recognition task was presented on a 28" monitor with a 1440 x 900 resolution. The operating system was Windows 7 and the picture task was programmed and presented with Inquisit 3. During the preparation, the skin on the head of each subject was cleaned with an abrasive cleaning emulsion and isopropanol (70 %). Ten Ag/AgCl chloride electrodes filled with conductive paste were used for EEG measurement. Sleep-EEG was measured via the portable device SOMNOscreen and evaluated with DOMINO 2.6.0 software.

2.3 Design

The between-subjects variable *group* (nap and wake during the retention interval) and within-subjects variable *valence* (positive, negative, and neutral) were varied across pictures and words. Additionally, the word recall task included the within-subjects variable *recall* (after learning and after the retention interval). For the face recognition task, a 2 (group) x 3 (valence) between-subjects design was implemented (as a within-subjects design would produce familiarity with the stimulus material, therefore possibly obscuring an effect of sleep), while the word recall task consisted of a 2 (group) x 2 (recall) x 3 (valence) between-within-

subjects design. Dependent variables were the average number of recognized faces and recalled words.

2.4 Procedure

The experiment started either at midday or in the early afternoon. Testing took place in an electrical and sound attenuated 2.44 x 3.46 m booth. After giving general information about the experiment, clarifying exclusion criteria and receiving written consent, the subjects were randomly assigned to either the sleep or wake condition. Subjects then gave sociodemographic information. For the sleep group, EEG electrodes were placed according to the international 10/20 system. Head electrodes were placed at C3, Cz and C4, reference electrodes on the mastoids, ground electrode on the forehead, and EMG electrode on the chin. EOG electrodes were used for measurement of vertical (VEOG, lateral of the left eye) and horizontal (HEOG, above and below the right eye) eye movements. Impedance was kept below 5 kOhm.

For the learning session, subjects were placed in front of the computer with a distance of 68 cm between the face and monitor. Subjects received intentional learning instructions, i.e., they were informed that memory tests would follow. First, subjects were presented the faces in a learning session and instructed to memorize each picture. Second, they were given the word list with 2 min time to memorize as many words as possible regardless of the word order. Afterwards, subjects were instructed to write down all the memorized words. Recall time was limited to 10 min.

The subsequent 1 h retention interval always took place between 1:00 - 4:00 PM to control for circadian effects. Subjects of the sleep group laid on a bed provided to them in the booth. Sleep was recorded by polysomnography and monitored online throughout the retention interval. Subjects of the wake group watched television episodes depicting animal puppets (i.e., no human faces) and were constantly monitored to stay awake. After 1 h of time in bed, subjects of the sleep group were awakened. Subjects of the sleep group waited 5 min

until fully being awake. During this time, the electrodes were removed, while subjects of the wake group waited the same amount of time for comparison.

For the face recognition task, subjects were instructed to decide for each picture whether it was “old” (previously seen in the learning session) or “new” (seen for the first time). Subjects made their choice via a computer mouse. Immediately afterwards, a second free recall of words took place with 2 minutes time to write the recalled words down as before. Finally subjects received compensation for participation.

2.5 Data Analysis

Statistical analysis was conducted with SPSS Statistics 24. All analyses were two-sided and had a significance level of $p \leq .05$. Variances are indicated with standard error (*SE*). Effect sizes are indicated with partial Eta-squared (for analysis of variance, ANOVA) and Cohen’s *d* (for t-test).

For the face recognition task, recognition memory was calculated as memory accuracy [$Pr = HR - FAR$] by subtracting the false alarm rate [$FAR =$ proportion of new faces falsely categorized as “old”] from the hit rate [$HR =$ proportion of old faces correctly categorized as “old”]. In addition, the response bias [$Br = FAR / (1 - Pr)$] was computed, i.e., the general tendency to classify stimuli as familiar despite uncertainty (Snodgrass & Corwin, 1988; Wagner et al., 2007). An ANOVA was conducted including the between-subjects variable group (nap and wake) and the within-subjects variable valence (positive, negative, and neutral). Significant effects were specified by follow-up t-tests. For exploratory reasons, the RT during face recognition was analyzed, because a faster RT to learned stimuli (“old” pictures) is indicative of sleep effects (Wagner et al., 2007). For RT, an ANOVA included the between-subjects variable group (nap and wake) as well as the within-subjects variables old/new (old faces and new faces) and valence (positive, negative, and neutral). The dependent variables were *Pr* per valence category.

For the word recall task, a repeated measures ANOVA was calculated including the between-subjects variable group (nap and wake) as well as the within-subjects variables recall (after learning and after the retention interval) and valence (positive, negative, and neutral). Follow-up t-tests were applied to specify significant effects. The dependent variables were the averaged number of recalled words per valence category.

Sleep parameters were scored manually according to standard criteria (Iber et al., 2007). Pearson correlation coefficients (two-tailed) were calculated for the relation of sleep parameters (time in min as applied by Lahl et al., 2008) with face recognition as well as word recall, respectively. Regarding word recall, the difference in memory performance between both recall tasks was computed, i.e., recall after learning was subtracted from recall after the retention interval for each valence category. A negative prefix indicates a decline in memory performance with fewer reproduced words in the second recall, while a positive prefix indicates an increase. Across all subjects refers to subjects of the sleep and wake group together.

3. RESULTS

3.1 Sleep parameters

The sleep EEG showed that all 20 subjects of the sleep group were able to fall asleep. Sleep parameters are presented in Table 1. Total sleep time (TST) was on average 34.84 ± 3.69 min, thus slightly more than half the time spent in bed. Subjects entered N1 sleep on average after 10.26 ± 1.99 min. Sleep was dominated by N2 sleep (51.69 ± 7.15 %) and SWS (30.74 ± 8.07 %). Twelve subjects entered SWS. These subjects with SWS > 0 had a higher TST with an average of 46.78 ± 1.39 min and entered N1 sleep earlier on average after 5.83 ± 0.89 min. For this subsample, sleep was also dominated by N2 sleep (50.32 ± 7.39 %) and SWS (38.14 ± 9.60 %). None of the subjects entered REM sleep. Eight subjects of the sleep group admitted to be habitual midday sleepers, though only infrequently. Time in bed during night before the experiment was 7.55 ± 0.23 h for the sleep group and 7.29 ± 0.55 h for the

wake group, which did not significantly differ ($t(25) = 0.43, p = .673, d = 0.02$). All subjects indicated to be awake before 8:00 AM.

Table 1

3.2 Analysis of the face recognition task

The main effect of valence for Pr across all subjects was significant ($F(2,37) = 4.41, p = .019, \eta_p^2 = 0.19$) with positive faces (0.50 ± 0.03) being significantly more accurately recognized than neutral faces ($0.40 \pm 0.04; t(39) = 2.90, p = .006, d = 0.46$) and negative faces ($0.40 \pm 0.04; t(39) = 2.50, p = .017, d = 0.40$), while recognition between the latter two valences did not differ ($t(39) = 0.00, p = 1.000, d = 0.00$). The first hypothesis of better recognized negative faces than neutral faces is rejected.

The results of the face recognition task for both groups are shown in Table 2. For Pr, there was neither a significant main effect of group ($F(1,38) = 0.00, p = 1.000, \eta_p^2 = 0.00$) nor an interaction with valence ($F(2,37) = 0.48, p = .626, \eta_p^2 = 0.03$). The second and third hypotheses of generally better memory recognition for faces and specifically, better recognition of negative faces in the sleep group are both rejected.

For Br, there were no significant effects for valence ($F(2,37) = 1.49, p = .240, \eta_p^2 = 0.07$), group ($F(1,38) = 0.00, p = .999, \eta_p^2 = 0.00$) and their interaction ($F(1,37) = 0.61, p = .549, \eta_p^2 = 0.03$).

With respect to RT during face recognition, there were no significant main effects of valence ($F(2,37) = 0.80, p = .456, \eta_p^2 = 0.04$), the group ($F(1,38) = 0.75, p = .393, \eta_p^2 = 0.02$) and old/new ($F(1,38) = 1.09, p = .304, \eta_p^2 = 0.03$). The group did not significantly interact with valence ($F(2,37) = 0.38, p = .687, \eta_p^2 = 0.02$), old/new ($F(1,38) = 0.06, p = .805, \eta_p^2 = 0.00$) or both variables ($F(2,37) = 1.30, p = .286, \eta_p^2 = 0.07$).

Table 2

3.3 Analysis of the word recall task

For the recall difference, a significant main effect of valence across all subjects was found ($F(2,37) = 10.81, p < .001, \eta_p^2 = 0.37$). Compared to neutral words (3.84 ± 0.27), positive ($4.94 \pm 0.23; t(39) = 4.16, p < .001, d = 0.66$) and negative words ($4.98 \pm 0.23; t(39) = 4.08, p < .001, d = 0.64$) were significantly better recalled, while recall of positive and negative valence words did not significantly differ ($t(39) = -0.14, p = .889, d = -0.02$). The first hypothesis of better remembered negative words than neutral words is confirmed.

Memory performance in both recall conditions as well as the recall difference for each group is shown in Table 3. There was a significant main effect of recall across all subjects ($F(1,38) = 65.26, p < .001, \eta_p^2 = 0.63$) with on average more words remembered at recall after learning (4.99 ± 0.19) than after the retention interval (4.18 ± 0.20). Recall did not significantly interact with valence ($F(2,37) = 0.98, p = .386, \eta_p^2 = 0.05$). The factor group did not exert an influence on memory performance ($F(1,38) = 0.28, p = .598, \eta_p^2 = 0.01$), and did not interact with recall ($F(1,38) = 0.03, p = .870, \eta_p^2 = 0.00$), valence ($F(2,37) = 0.37, p = .695, \eta_p^2 = 0.02$) or both variables ($F(2,37) = 1.34, p = .273, \eta_p^2 = 0.07$). The second and third hypotheses of generally better memory for words and specifically memory for negative words in the sleep group are both rejected.

Table 3

3.4 Correlations between memory performance and sleep parameters

Correlations between memory performance and sleep parameters are shown in Table 4. For face recognition, Pr for negative faces significantly and positively correlated with SWS ($r = .598, p = .005$). This positive correlation was significantly higher for the $SWS > 0$ sub-

sample ($r = .645, p = .024$), as shown in Fig. 1. Furthermore, there were significant negative correlations between sleep onset latency and Pr for negative faces ($r = -.536, p = .015$) as well as Pr for all faces ($r = -.492, p = .028$), i.e., early sleep onset led to an increase in memory accuracy for faces, especially negative faces. For word recall, there was a significant positive correlation between recall difference for negative words with TST ($r = .555, p = .011$) and SWS ($r = .510, p = .022$). For $SWS > 0$, this positive correlation did not reach significance ($r = .331, p = .293$). There was also a negative correlation between sleep onset latency and recall difference for negative words ($r = -.565, p = .009$), i.e., early sleep onset, which resulted in an increased TST, led to an increase in negative words being recalled. The hypothesis of a linear positive correlation of NREM sleep with recognition of negative faces and recall of negative words is only confirmed for the latter, while there is a linear positive correlation of recognition of negative faces only with SWS.

Table 4

Fig. 1

4. DISCUSSION

Unexpectedly, positive faces were significantly better recognized than negative and neutral faces, while negative and positive words both were significantly better recalled than neutral words. The sleep group did not significantly differ in face recognition and word recall from the wake group, neither independently of valence nor specifically for negative valence. Memory accuracy for negative faces significantly and positively correlated only with SWS, while the recall of negative words significantly and positively correlated with TST (NREM sleep). A significant positive correlation between recall of negative words and SWS was observed for all subjects of the sleep group, but not for the $SWS > 0$ subsample.

Due to the short sleeping time as a nap, no REM sleep occurred during TST. The results of a more accurate recognition of negative faces correlating exclusively with SWS refute Wagner et al. (2007) in that the contribution of SWS to declarative learning would not apply to memory for faces and passive interference reduction as a possible explanation for improved face recognition after sleep. A positive correlation between NREM sleep and memory accuracy for faces was found by Wagner et al. (2007), though also for TST (including REM sleep) and not for specific sleep stages. Tucker et al. (2006) and Payne et al. (2015) argue that a positive correlation between memory improvement and a specific sleep stage, but not TST, demonstrates active memory consolidation. The present study supports this assumption by evidence of a positive correlation between SWS and negative face recognition.

The conclusion regarding active consolidation can only be drawn for negative facial expressions. A previous study (Schichl, Ziberi, Lahl, & Pietrowsky, 2011) compared a midday nap with a comparable low interference condition (relaxation-hypnosis). While both conditions showed higher declarative memory compared to wakefulness, the nap and relaxation-hypnosis groups did not significantly differ from each other. However, this study did not include emotional stimuli and subjects did not enter SWS. While the present study did not found a sleep-memory-effect for neutral stimuli, the correlation of SWS with recognition of negative faces cannot be explained by interference theory.

The isolated effects of SWS show a significant positive association with negative faces. This association does not stand in contradiction to the absence of a sleep-memory-effect as memory enhancement by sleep would be the result of TST, hence the length of SWS. Although Lahl et al. (2008) found an effect of sleep for words after shorter TST and SWS, there were differences in methodology (within-subject design, group size, and non-emotional material) and the authors point to a positive association between memory consolidation and TST. The length of the nap and SWS in the present study was not sufficient to enhance face recognition and word recall, but shows selective and more elaborate processing of negative

faces. As the association between SWS and negative face memory is correlative, causal conclusions cannot be drawn.

There is evidence in previous research for a positive association between emotional memory and SWS (Ackermann & Rasch, 2014). SWS selectively consolidated negative information (Payne et al, 2015) and positively correlated with the behavioral consolidation of negative images (Cairney, Durrant, Power, & Lewis, 2015). While methodologically not directly comparable because of differences in stimulus material and TST, the effects point to the direction of SWS enhancing emotional memory. A possible influence of REM sleep for declarative face memory can be excluded as none of the subjects in the present study entered this sleep stage. However, a complementary function of SWS and REM sleep for emotional memory consolidation can be assumed (Cairney et al., 2015).

The correlation between negative face recognition and SWS points to more elaborate processing, and possibly better long-term storage for negative faces. SWS selectively consolidates highly salient stimuli, which are most adaptive to remember (Payne et al., 2015). Aversive stimuli tend to be the most salient (Cairney et al., 2015) and especially recognition of negative faces has an evolutionarily adaptive value (Wang, 2013). Despite a preference for positive social feedback by most people (Shimamura et al., 2006), there is a general negativity bias in affective processing (Ito, Larsen, Smith, & Cacioppo, 1998), e.g., faster detection of a negative face in a crowd of happy faces than vice versa (LoBue, 2009).

A beneficial effect of sleep on declarative memory is measured less consistently with recognition than recall (Diekelmann et al., 2009), which could explain the lack of a sleep-memory-effect for face memory. However, also no sleep benefit was found for word recall, therefore the length of the 1 h nap was possibly insufficient despite high occurrence of SWS. This stands in contradiction to the argument of Payne et al. (2015) that sleep improves emotional memory as effectively after a nap as at night. The results also contradict Lahl et al. (2008) of a beneficial effect of short sleep on declarative word learning. Even for word recall

sleep sometimes only has a “long range effect” (after 72 h) as consolidation after post-learning sleep continues until memory traces stabilize (Lahl & Pietrowsky, 2007). In addition, the effect of emotion on memory is time-dependent as it increases with the delay between encoding and testing (Hu et al., 2006). It is plausible that memory consolidation in the present study was not completed at retrieval time, thus memory traces may have still been fragile.

Superior memory for negative than neutral words was demonstrated by Kensinger and Corkin (2003), though these authors did not compare positive words. There is evidence for better recall for positive as well as negative than neutral words based on their emotionality (Ferré, Fraga, Comesaña, & Sánchez-Casas, 2015). Walker and Stickgold (2006) showed in accordance with the present results that both positive and negative words consolidated better by sleep than neutral words, though they had in their study a 36 h sleep deprivation condition instead of regular wake as comparison.

Regarding the result that positive faces were most accurately recognized, D’Argembeau et al. (2003) likewise found better memory for intentionally learned positive faces in old/new face discrimination. The authors argue that emotional faces convey self-relevant social feedback and are preferentially processed when positive (e.g., social approval). Although research mostly shows best memory for negative words and pictures, most of the stimulus material used did not convey social feedback. Shimamura et al. (2006) attributes better memory for incidentally learned positive expressions to source monitoring, i.e., smiling directs attention to the person (source), while angry faces direct attention to the context (cause of anger). Contradictory results of superior memory for negative faces can be attributed to methodological differences, such as negative valence, e.g., fearful faces were shown to be remembered best (Wang, 2013). No difference in RT to faces was expected, as none of the subjects entered REM sleep, which is associated with faster responses (Wagner et al., 2007).

While there is an uneven gender distribution between groups, another study found no gender differences in recognition of highly expressive faces as utilized in the present study,

but only with subtle low-intensity facial expressions were women more accurate (Hoffmann, Kessler, Eppel, Rukavina, & Traue, 2010).

Suggestions for future research include: 1.) The function of sleep could be “permissive consolidation”, i.e., sleep facilitates consolidation by reducing interference (Ellenbogen, Payne, & Stickgold, 2006). The inclusion of relaxation-hypnosis as a low interference wake condition would allow comparisons to reduced interference during sleep (Schichl et al., 2011). 2.) A second testing after approx. 72-h to clarify a potential long range effect of sleep on memory consolidation (Lahl & Pietrowsky, 2007), especially for more elaborately processed negative faces. 3.) It should be specified whether face recognition after sleep depends on recollection (“remembering”) or familiarity-based source memory (“knowing”) (Johansson et al., 2004). 4.) Inclusion of different negative expressions is needed to investigate potential different sleep-memory-effects. Without sleep, threat-related faces (angry, especially fearful ones) are remembered better than sad faces (Wang, 2013). 5.) Individual contributions of valence and arousal need to be separated. Each dimension improves memory, although arousal does so to a larger extent (Kensinger & Corkin, 2003). 6.) Enhanced recognition of negative facial expressions is attributed to the modulating effect of the amygdala on the hippocampus (Wang, 2013). While enhanced amygdala activity during sleep has primarily been associated with REM sleep (Diekelmann et al., 2009), amygdala activation during SWS after encoding of negative faces should be investigated.

In conclusion, the present results showed better memory for positive faces and for emotional (i.e., positive and negative) words independent of sleep. Recognition for negative faces was positively and linearly correlated with SWS, which is evidence for an active function of SWS for faces of negative valence. Elaborate processing of selectively negative faces in SWS could possibly be explained by high salience for adaptiveness and a negativity bias in affective processing.

REFERENCES

- Ackermann, S., & Rasch, B. (2014). Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14, 1-10.
- Cairney, S.A., Durrant, S.J., Power, R., & Lewis, P.A. (2015). Complementary roles of slow-wave sleep and rapid eye movement sleep in emotional memory consolidation. *Cerebral Cortex*, 25, 1565-1575.
- Cellini, N., Torre, J., Stegagno, L., & Sarlo, M. (2016). Sleep before and after learning promotes the consolidation of both neutral and emotional information regardless of REM presence. *Neurobiology of Learning and Memory*, 133, 136-144.
- Clemens, Z., Fabó, D., & Halász, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, 132, 529-535.
- D'Argenbeau, A., Van der Linden, M., Comblain, C., & Etienne, A.-M. (2003). The effects of happy and angry expressions on identity and expression memory for unfamiliar faces. *Cognition & Emotion*, 17, 609-622.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Medicine Reviews*, 13, 309-321.
- Ellenbogen, J.M., Payne, J.D., & Stickgold, R. (2006). The role of sleep in declarative memory consolidation: Passive, permissive, active or none? *Current Opinion in Neurobiology*, 16, 716-722.
- Ferré, P., Fraga, I., Comesaña, M., & Sánchez-Casas, R. (2015). Memory for emotional words: The role of semantic relatedness, encoding task and affective valence. *Cognition & Emotion*, 29, 1401-1410.
- Groch, S., Wilhelm, I., Diekelmann, S., & Born, J. (2013). The role of REM sleep in the processing of emotional memories: Evidence from behavior and event-related potentials. *Neurobiology of Learning and Memory*, 99, 1-9.

- Hoffmann, H., Kessler, H., Eppel, T., Rukavina, S., & Traue, H.C. (2010). Expression intensity, gender and facial emotion recognition: Women recognize only subtle facial emotions better than men. *Acta Psychologica*, 135, 278-283.
- Hu, P., Stylos-Allan, M., & Walker M.P. (2006). Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. *Psychological Science*, 17, 891-898.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S.F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specification*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester.
- Ito, T. A., Larsen, J. T., Smith, N. K., & Cacioppo, J. T. (1998). Negative information weighs more heavily on the brain: The negativity bias in evaluative categorizations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 75, 887-900.
- Johansson, M., Mecklinger, A., & Treese, A.-C. (2004). Recognition of memory for emotional and neutral faces: An event-related potential study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1840-1853.
- Kashyap, N. (2014). Is emotion perception relative? Evaluating sleep effects on relativity of emotion perception. *Psychological Studies*, 59, 284-288.
- Kensinger, E.A., & Corkin, S. (2003). Memory enhancement for emotional words: Are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Memory & Cognition*, 31, 1169-1180.
- Lahl, O., & Pietrowsky, R. (2007). The long range effect of sleep on episodic memory. *Sleep and Hypnosis*, 9, 24-29.
- Lahl, O., Wispel, C., Willigens, B., & Pietrowsky, R. (2008). An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *Journal of Sleep Research*, 17, 3-10.
- LoBue, V. (2009). More than just another face in the crowd: superior detection of threatening facial expressions in children and adults. *Developmental Science*, 12, 305-313.

- Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (1998). *The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF* [CD-ROM]. Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, Stockholm.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294, 1048-1052.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R.L., & Walker, M.P. (2009). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral Cortex*, 19, 1158-1166.
- Payne, J.D., Kensinger, E.A., Wamsley, E.J., Spreng, R.N., Alger, S.E., Gibler, K., ..., & Stickgold, R. (2015). Napping and the selective consolidation of negative aspects of scenes. *Emotion*, 15, 176-186.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 534-547.
- Richards, A., French, C.C., Johnson, W., Naparstek, J., & Williams, J. (1992). Effects of mood manipulation and anxiety on performance of an emotional Stroop task. *British Journal of Psychology*, 83, 479-491.
- Schichl, M., Ziberi, M., Lahl, O., & Pietrowsky, R. (2012). The influence of midday naps and relaxation-hypnosis on declarative and procedural memory performance. *Sleep and Hypnosis*, 13, 7-14.
- Shimamura, A.P., Ross, J.G., & Bennett, H.D. (2006). Memory for facial expressions: The power of a smile. *Psychonomic Bulletin & Review*, 13, 217-222.
- Snodgrass, J.G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117, 34-50.
- Tucker, M.A., Hirota, Y., Wamsley, E.J., Lau, H., Chaklader, A., & Fishbein, W. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 241-247.

- Wagner, U., Hallschmid, M., Verleger, R., & Born, J. (2002). Signs of REM sleep dependent enhancement of implicit face memory: A repetition priming study. *Biological Psychology*, 62, 197-210.
- Wagner, U., Kashyap, N., Diekelmann, S., & Born, J. (2007). The impact of post-learning sleep vs. wakefulness on recognition memory with different facial expressions. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 679-687.
- Walker, M.P., & Stickgold, R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annual Review of Psychology*, 57, 139-166.
- Wang, B. (2013). Facial expression influences recognition memory for faces: Robust enhancement effect of fearful expression. *Memory*, 21, 301-314.

Table 1: *Sleep parameters for subjects of the sleep group.*

	All subjects of the sleep group ($n = 20$)		Subjects with SWS > 0 ($n = 12$)	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>
TST	34.84	3.69	46.78	1.39
N1-SOL	10.26	1.99	5.83	0.89
N1 in min	6.12	1.25	5.40	1.87
N1 in %	17.57	3.58	11.54	5.36
N2 in min	18.01	2.49	23.54	2.57
N2 in %	51.69	7.15	50.32	7.39
SWS in min	10.71	2.81	17.84	3.34
SWS in %	30.74	8.07	38.14	9.60

Note. TST: Total sleep time; N1-SOL: stage 1 sleep onset latency; N1: stage 1; N2: stage 2; SWS: slow-wave sleep, SWS > 0 : subjects who entered SWS, min: minutes.

Table 2: *Recognized faces of sleep and wake groups.*

	Sleep group (<i>n</i> = 20)		Wake group (<i>n</i> = 20)	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>
Hit Rate (HR)				
Positive faces	0.70	0.04	0.66	0.04
Negative faces	0.65	0.04	0.66	0.05
Neutral faces	0.61	0.05	0.63	0.05
All faces	0.65	0.04	0.65	0.03
False alarm rate (FAR)				
Positive faces	0.20	0.04	0.17	0.03
Negative faces	0.25	0.04	0.27	0.04
Neutral faces	0.23	0.05	0.22	0.03
All faces	0.22	0.03	0.22	0.03
Memory accuracy (Pr)				
Positive faces	0.51	0.05	0.49	0.04
Negative faces	0.41	0.05	0.39	0.05
Neutral faces	0.38	0.05	0.42	0.06
All faces	0.43	0.04	0.43	0.04
Response Bias (Br)				
Positive faces	0.40	0.08	0.33	0.05
Negative faces	0.40	0.06	0.43	0.05
Neutral faces	0.31	0.06	0.36	0.05
All faces	0.38	0.05	0.38	0.04

Note. HR: proportion of old faces correctly categorized as “old”; FAR: proportion of new faces falsely categorized as “old”, Pr: memory accuracy [$\text{Pr} = \text{HR} - \text{FAR}$], Br: response bias [$\text{Br} = \text{FAR} / (1 - \text{Pr})$]

Table 3: *Recalled words of sleep and wake group.*

	Sleep group (<i>n</i> = 20)		Wake group (<i>n</i> = 20)	
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>
R1				
Positive words	5.20	0.38	5.45	0.32
Negative words	5.45	0.34	5.50	0.28
Neutral words	4.00	0.40	4.35	0.41
Sum of words	14.65	0.93	15.30	0.68
R2				
Positive words	4.60	0.31	4.50	0.36
Negative words	4.45	0.40	4.50	0.36
Neutral words	3.20	0.41	3.80	0.39
Sum of words	12.25	0.87	12.80	0.81
R2-R1				
Positive words	-0.60	0.18	-0.95	0.19
Negative words	-1.00	0.30	-1.00	0.23
Neutral words	-0.80	0.17	-0.55	0.26
Sum of words	-2.40	0.43	-2.50	0.43

Note. R1 = recall after learning, R2 = recall after retention, R2-R1: recall difference (a negative prefix means a decline in word recall from R1 to R2).

Table 4: *Correlations (two-tailed) between memory performance and sleep parameters (in min).*

	TST	N1-SOL	N1	N2	SWS	SWS > 0
Pr (faces)						
Positive	$r = .018$	$r = -.378$	$r = -.021$	$r = -.068$	$r = .092$	$r = .010$
Negative	$r = .416$	$r = -.536^*$	$r = -.326$	$r = .104$	$r = .598^{**}$	$r = .645^*$
Neutral	$r = .275$	$r = -.376$	$r = -.228$	$r = .083$	$r = .387$	$r = .255$
Total	$r = .279$	$r = -.492^*$	$r = -.226$	$r = .050$	$r = .422$	$r = .361$
R2-R1 (words)						
Positive	$r = -.100$	$r = -.171$	$r = .149$	$r = -.300$	$r = .068$	$r = .412$
Negative	$r = .557^*$	$r = -.565^{**}$	$r = .004$	$r = .248$	$r = .510^*$	$r = .331$
Neutral	$r = -.184$	$r = .187$	$r = .055$	$r = -.425$	$r = .110$	$r = .530$
Sum	$r = .270$	$r = -.390$	$r = .088$	$r = -.125$	$r = .426$	$r = .567$

Note. Pr: memory accuracy; R2-R1: recall difference; TST: total sleep time; N1-SOL: stage 1 sleep onset latency; N1: stage 1 sleep; N2: stage 2 sleep; SWS: slow-wave sleep. * $p < .05$, ** $p < .01$.

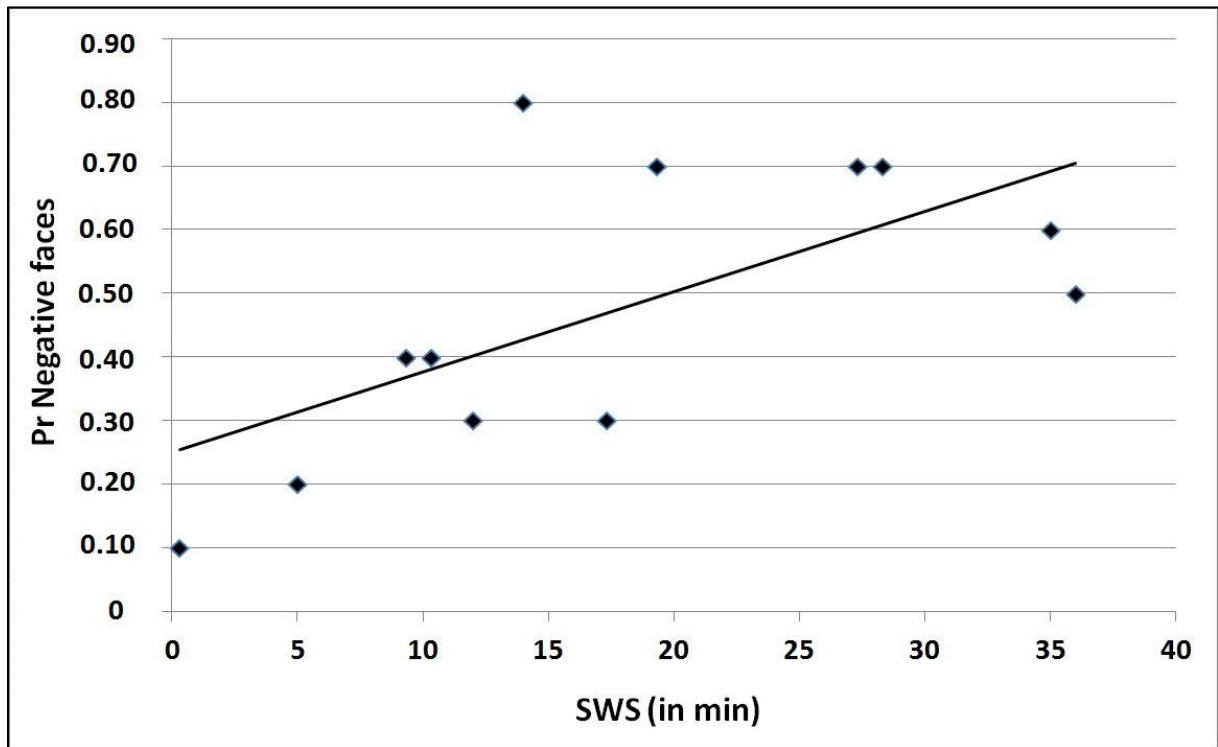


Fig. 1: The linear positive correlation ($r = .645$, $p = 0.24$) between slow-wave sleep (SWS) and memory accuracy (Pr) for negative faces depicted for subjects of the sleep group with $SWS > 0$ ($n = 12$).

Beschreibung meines Anteiles an den Publikationen

Mein Anteil an den Publikationen meiner kumulativen Dissertation unter Betreuung meines Doktorvaters Herr Prof. Dr. Pietrowsky umfasste die eigenständige Durchführung folgender Aufgaben:

Literaturrecherche in Fachdatenbanken zur theoretischen Fundierung. Erstellung der Studienprotokolle zur Durchführung der empirischen Studien, u.a. Beschreibung des Forschungsstandes, Ableitung der Fragestellungen und Hypothesen, Entwicklung des Studiendesigns, Planung der Interventionen und experimentellen Durchführung, Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien, Ausarbeitung der Messinstrumente, Definition der zu untersuchenden Variablen und Beschreibung der statistischen Auswertungsmethoden.

Erstellung des Stimulus- und Fragebogenmaterials (u.a. Recherche validierter Fragebögen, Erstellung von eigenem Fragebogen- und Informationsmaterial, Auswahl der Stimuli aus Datenbanken). Programmierung der computergestützten Testaufgaben (d.h. Formulierung und Eingabe des Quelltextes). Verfassung der Ethikanträge.

Rekrutierung der Probanden, u.a. Durchführung von Informationsgesprächen für Interessenten. Betreuung der Probanden und kooperierenden Therapeuten. Durchführung der Datenerhebung, u.a. der Fragebögen, computergestützten Aufgaben und EEG-Messungen.

Statistische Datenauswertung mit entsprechender Software, d.h. Auswertung der Fragebögen und der computergestützten Aufgaben. Weiterhin polysomnographisches Scoring der Schlafstadien und Auswertung ereigniskorrelierter Potentiale mit anschließender statistischer Analyse.

Eigenständige Verfassung der drei Publikationen zur Einreichung bei wissenschaftlichen Fachzeitschriften sowie Verfassung meiner Dissertation.

Weiterhin Betreuung von Diplom-, Bachelor- und Master-Arbeiten zum Thema der Publikationen meiner Dissertation.

Düsseldorf, den 27.09.2018

Simon Barton

Versicherung an Eides statt

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Düsseldorf, den 27.09.2018

Simon Barton