

Aus der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. J. Kornhuber

- ADHS im Erwachsenenalter -
Klinische Charakterisierung und die Rolle der
Sauren Sphingomyelinase

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades Dr.med.

vorgelegt von

Sophie Friederike Bartak

Als Dissertation genehmigt
von der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2022

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Markus F. Neurath

Gutachterinnen: PD Dr. med. Andrea Rotter-Neubert
PD Dr. rer. nat. Christiane Mühle

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	4
1.1	Hintergrund und Zielsetzung	4
1.2	Methoden	4
1.3	Ergebnisse und Beobachtungen	5
1.4	Schlussfolgerungen	6
1	Abstract	7
1.1	Background and Aims	7
1.2	Methods	7
1.3	Results and Observations	8
1.4	Conclusions	9
2	Einleitung	10
2.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter	10
2.1.1	Allgemeine Definition und Klassifikation der ADHS	10
2.1.2	Epidemiologie der ADHS im Erwachsenenalter	11
2.1.3	Klinik bei ADHS im Erwachsenenalter	12
2.1.4	Komorbidität und soziale Beeinträchtigungen bei adulter ADHS	13
2.1.5	Neurobiologie und Pathomechanismen bei ADHS	14
2.2	Saure Sphingomyelinase (ASM)	17
2.2.1	Sphingolipide und ihre Funktion	17
2.2.2	Die Familie der Sphingomyelinasen	19
2.2.3	ASM und Pathologien	22
2.2.3.1	ASM-Aktivität bei Alkoholabhängigkeit und Depression	22
3	Material, Probanden und Methoden	24
3.1	Klinischer Studienteil	24

3.1.1	Studiendesign	24
3.1.2	Demographie und Lifestyle	25
3.1.3	Neuropsychologische Testung.....	26
3.1.3.1	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	26
3.1.3.2	Wender Utah Rating Scale (WURS-k)	27
3.1.3.3	ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB).....	29
3.1.3.4	Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)	30
3.1.3.5	Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S).....	31
3.2	Experimenteller Studienteil	32
3.2.1	Aktivitätsmessung der Sekretorischen Sauren Sphingomyelinase ...	32
3.2.1.1	Prinzip	32
3.2.1.2	Probengewinnung und Asservierung	33
3.2.1.3	Durchführung	33
4	Ergebnisse	35
4.1	Kollektiv	35
4.2	Neuropsychologische Testung.....	39
4.2.1	ADHS-Symptomatik.....	39
4.2.2	Depressive Symptomatik	45
4.2.3	Schlafqualität bei ADHS	49
4.3	Enzymaktivität der S-ASM	51
5	Diskussion	57
5.1	Neuropsychologische Testung.....	57
5.2	Aktivität der Sauren Sphingomyelinase bei ADHS im Erwachsenenalter ...	60
5.3	Limitationen	63
5.4	Ausblick	64
6	Literaturverzeichnis	66
7	Anhang	76

7.1 Abbildungsverzeichnis	76
7.2 Tabellenverzeichnis	77
7.3 Abkürzungsverzeichnis	78

Erklärung

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit sind zur Veröffentlichung in einer einschlägigen wissenschaftlichen Fachzeitschrift vorgesehen. Zur Vermeidung von Konflikten in Bezug auf die Verwertungsrechte dieser Veröffentlichung wurde die Publikation der vorliegenden Dissertation nach Abschluss des Prüfungsverfahrens und nach Genehmigung durch das zuständige Promotionsorgan bis nach Erfolgen der o.g. Veröffentlichung verzögert.

1 Zusammenfassung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Bereits in den 1980er Jahren kam man zu der Erkenntnis, dass die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) nicht nur eine reine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters ist, sondern bis ins Erwachsenenalter persistieren kann. Trotz ihrer hohen Prävalenz ist die Pathogenese noch weitgehend unverstanden. Neuronale Plastizität sowie der Reifungsprozess des Gehirns scheinen an der Krankheitsentstehung beteiligt zu sein.

Ziel dieser Dissertation ist, die klinische Ausprägung der adulten ADHS auch im Hinblick auf einen Zusammenhang zu häufigen Komorbiditäten wie Schlaf- und depressiven Störungen zu charakterisieren, sowie die Enzymaktivität der Sauren Sphingomyelinase (acid sphingomyelinase = ASM), einem zentralen Enzym des Ceramid-Stoffwechsels, bei erwachsenen ADHS-Patienten zu untersuchen.

Die ASM spaltet Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphorylcholin und ist somit für apoptotische Prozesse und Zelldifferenzierung im zentralen Nervensystem maßgeblich. Sie weist bei einer Vielzahl von Erkrankungen u.a. bei häufigen Komorbiditäten der ADHS wie z.B. Major Depression eine dysregulierte Aktivität auf.

1.2 Methoden

Für unsere Studie wurde ein Probandenkollektiv bestehend aus insgesamt 58 Probanden zwischen 18 und 65 Jahren rekrutiert. Gruppe 1 A umfasste 20 leitliniengerecht diagnostizierte ADHS-Patienten, die zum Rekrutierungszeitpunkt noch keiner medikamentösen Therapie zugeführt worden waren. In Gruppe 1 B befanden sich 18 ebenfalls leitliniengerecht diagnostizierte ADHS-Patienten, bei denen allerdings eine Pharmakotherapie mit Methylphenidat oder Atomoxetin seit mindestens 3 Wochen bestand. Gruppe 2 schloss gesunde Kontrollprobanden ein, die an die Probanden der Gruppe 1 A angepasst wurden, sodass Alter (+/- 5 Jahre) und Geschlecht übereinstimmten.

Pro Studienteilnehmer fand ein Untersuchungstermin statt, der eine Blutentnahme zur Probengewinnung sowie die Bearbeitung einer Testbatterie aus neuropsychologischen Fragebögen zu Schlafverhalten (*SF-A/R*, *SF-B/R*, *D-MEQ*,

ESS, PSQI, visuelle Analogskala), ADHS-Symptomatik (WURS-k, ADHS-SB) und depressiver Symptomatik (BDI-II) beinhaltet. Am Ende der Studienvisite erfolgte die Beurteilung der Symptomschwere der ADHS-Patienten durch den durchführenden Rater mittels Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S). Im experimentellen Studienteil wurde die Enzymaktivität der S-ASM (sekretorische Form der ASM) im Probandenserum mittels fluoreszenzmarkiertem Sphingomyelin als Substrat und der Dünnschichtchromatographie als Verfahren zur Abtrennung des Reaktionsprodukts Ceramid gemessen.

1.3 Ergebnisse und Beobachtungen

Wir konnten bei der medikamentös behandelten ADHS-Gruppe eine deutlich geringere subjektiv wahrgenommene ADHS-Symptomschwere feststellen als bei den Patienten ohne ADHS-Medikation ($p=0,020$). Im Gegensatz zu den untersuchten ADHS-Hauptsymptomen „Aufmerksamkeit“ und „Impulsivität“ wies das Merkmal „Überaktivität“ jedoch keine signifikante Veränderung durch eine erkrankungsspezifische Pharmakotherapie auf ($p=0,267$). Trotz medikamentöser ADHS-Therapie konnte keine vollständige Angleichung der subjektiv wahrgenommenen Krankheitssymptome an die Test-Scores der gesunden Kontrollprobanden erreicht werden ($p<0,001$). Das Gleiche traf auf die depressive Symptomatik der ADHS-Patienten zu, die zwar durch eine ADHS-Medikation gebessert, aber nicht vollständig an das Niveau der gesunden Kontrollen angeglichen werden konnte ($p(1A-1B)=0,010$; $p(1A-2)<0,001$; $p(1B-2)=0,001$). Erstmalig konnte in dieser Studie eine gesteigerte Enzymaktivität der S-ASM bei erwachsenen ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gezeigt werden ($p<0,001$). Bei männlichen ADHS-Patienten ergab sich unter medikamentöser Therapie eine signifikant niedrigere Aktivität der S-ASM als bei Patienten ohne etablierte Pharmakotherapie ($p=0,030$). Auf das Gesamtkollektiv sowie auf weibliche ADHS-Patientinnen traf dies nicht zu (Gesamt: $p=0,172$; Weiblich: $p=0,310$). Mit zunehmendem subjektiv wahrgenommenem Schweregrad der ADHS-Symptomatik stieg auch die Enzymaktivität der S-ASM ($p=0,004$; $r=0,385$) . Bei Studienteilnehmern mit gesundem Schlafverhalten konnten wir eine geringere ASM-Aktivität feststellen als bei Probanden mit einer schlechten

Schlafqualität ($p=0,009$). Ein Zusammenhang zwischen der S-ASM-Aktivität und depressiver Symptomatik konnte nicht beobachtet werden ($p=0,101$).

1.4 Schlussfolgerungen

Nicht nur die ADHS-Symptomatik, sondern auch die Ausprägung depressiver Merkmale wird durch eine adäquate Pharmakotherapie gelindert und kann somit die alltägliche Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen verbessern. Eine vollständige Remission wird unter einer ADHS-Medikation z.B. mit Methylphenidat oder Atomoxetin allerdings nicht erreicht.

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die ASM mit ihrer regulatorischen Funktion im Ceramid-Metabolismus eine Rolle bei der Pathogenese der ADHS zu spielen scheint und von einer adäquaten Pharmakotherapie im Sinne einer Down-Regulation beeinflusst werden könnte. Aufgrund der Korrelation ihrer Enzymaktivität mit der Symptomschwere der ADHS könnte sie sich als Biomarker eignen und als Ansatzpunkt für neue Therapieoptionen dienen.

1 Abstract

1.1 Background and Aims

Already in the 1980's, it was discovered that attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is not only a disease of childhood and adolescence but can persist into adulthood. Despite its high prevalence, the pathogenesis still is not sufficiently understood. Neuronal plasticity as well as the maturation process of the brain seem to be involved in the development of this disease.

The aim of this dissertation is to characterize the clinical manifestation of adult ADHD with regard to frequent comorbidities such as sleep and depressive disorders, and, furthermore, to investigate the enzyme activity of the acid sphingomyelinase (ASM), a central enzyme of the ceramide metabolism in adult ADHD patients.

The ASM hydrolyses sphingomyelin to ceramide and phosphorylcholine and is therefore highly relevant for apoptotic processes and cell differentiation in the central nervous system. In numerous diseases, including frequent comorbidities of ADHD such as major depression, it shows a dysregulated activity.

1.2 Methods

We recruited a total amount of 58 subjects between 18 and 65 years of age. Group 1 A consisted of 20 ADHD patients diagnosed on the basis of guidelines who had not yet received any ADHD medication at the time of recruitment. Group 1 B comprised of 18 ADHD patients, also with a guideline-based diagnose, who had been receiving pharmacotherapy with methylphenidate or atomoxetine for at least 3 weeks. Group 2 included healthy controls who were matched to subjects of Group 1A according to age (+/- 5 years) and gender.

For each participant, we scheduled one study appointment in order to collect a blood sample for further analysis as well as to process neuropsychological testing by several questionnaires on sleep behavior (SF-A/R, SF-B/R, D-MEQ, ESS, PSQI, visual analog scale), ADHD symptoms (WURS-k, ADHD-SB) and depressive symptoms (BDI-II). Finally, the symptom severity of the ADHD patients was assessed by the rater using the Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

In the experimental part of the study, the enzyme activity of S-ASM (secretory form of ASM) was measured in the subjects' serum using fluorescence-labeled sphingomyelin as substrate and thin-layer chromatography as a method for the separation of reaction product ceramide.

1.3 Results and Observations

In our study we were able to determine a significantly lower subjectively perceived ADHD symptom severity in the drug-treated ADHD group than in patients without medication ($p=0.020$). In contrast to the two main ADHD symptoms, "attention" and "impulsiveness", the third main symptom, "hyperactivity", showed no significant change under disease-specific drug treatment ($p=0.267$). Furthermore, despite receiving drug-based therapy, the subjectively perceived symptoms of ADHD patients could not be improved to test results of the healthy controls ($p<0.001$).

The same finding could be applied to depressive symptoms of ADHD patients, which, although allayed by pharmacotherapy, could not be completely adjusted to the level of the healthy control subjects ($p(1A-1B)=0.010$; $p(1A-2)<0.001$; $p(1B-2)=0.001$).

For the first time, this study showed an increased enzyme activity of S-ASM in adult ADHD patients compared to healthy control subjects ($p<0.001$). In male subjects, drug-treated ADHD patients showed a significantly lower activity of the S-ASM than the untreated collective ($p=0.030$). This did not apply to the total collective or to female ADHD patients (total: $p = 0.172$; female: $p = 0.310$). Furthermore, we found a positive correlation between disease severity of ADHD and the enzyme activity of the S-ASM. This means that aggravated subjectively perceived ADHD symptoms coincide with an increased activity of the S-ASM ($p=0.004$; $r=0.385$). In participants with healthy sleep behavior, we were able to determine a lower enzyme activity than in subjects with poor sleep quality ($p = 0.009$). A connection between S-ASM activity and depressive symptoms could not be observed ($p=0.101$).

1.4 Conclusions

This dissertation demonstrates that not only ADHD symptoms, but also the expression of depressive characteristics is alleviated by adequate pharmacotherapy and can thus improve the patients' quotidian capability and quality of life. However, complete remission is not achieved by ADHD medication, such as methylphenidate or atomoxetine.

Moreover, this thesis shows that the ASM and its regulatory function in the ceramide metabolism seem to play a role in pathogenesis of ADHD and could be influenced by an adequate pharmacotherapy in terms of a down-regulation. Due to the correlation of its enzyme activity and the symptom severity of ADHD, ASM could be suitable as a biomarker and serve as a starting point for new therapy options.

2 Einleitung

2.1 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter

2.1.1 Allgemeine Definition und Klassifikation der ADHS

Die Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bezeichnet eine der häufigsten chronischen neuropsychiatrischen Störungen der Kindheit, die bei über der Hälfte der Betroffenen bis ins Erwachsenenalter persistiert (Cunill und Castells 2015; Faraone und Biederman 2005).

Allgemein gekennzeichnet ist dieses Störungsbild durch die Trias *Unaufmerksamkeit*, *Hyperaktivität* und *Impulsivität*. Im Rahmen zahlreicher Studien konnte allerdings beobachtet werden, dass die Merkmale *Hyperaktivität* und *Impulsivität* meist gemeinsam auftreten, sodass sie in der klinischen Diagnostik zu einem Hyperaktivitäts-Impulsivitäts-Komplex zusammengefasst werden, der dem singulären Konstrukt *Unaufmerksamkeit* gegenübersteht (Gawrilow 2016; Nigg et al. 2002).

Die diagnostischen Klassifikationssysteme DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) fußen ebenfalls auf dieser Annahme, sodass sich folgende Einteilung in Subtypen ergibt (Gawrilow 2016):

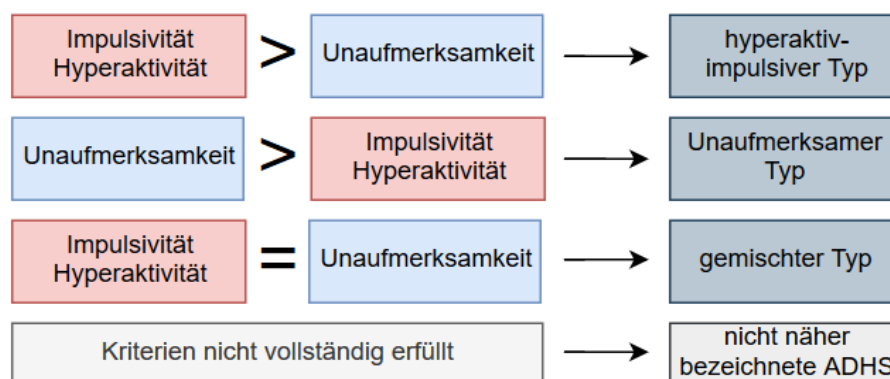


Abbildung 1: ADHS-Subtypen nach DSM-5

2.1.2 Epidemiologie der ADHS im Erwachsenenalter

Lange Zeit galt die ADHS als eine reine Störung des Kindes- und Jugendalters. Bereits in den 1980er Jahren kam allerdings die von Paul H. Wender geprägte Hypothese auf, eine ADHS könne bei einem Teil der Patienten bis ins Erwachsenenalter bestehen (Wender et al. 2001).

Durch Follow-Up-Studien an ADHS-erkrankten Kindern, Querschnittstudien mit hohen Teilnehmerzahlen und vergleichenden Studien innerhalb von Familien konnte diese Persistenz bestätigt werden.

Während die Prävalenz der ADHS im Kindesalter in der Literatur zwischen ca. 5 % (Huss et al. 2008) und 10 % (Faraone et al. 2003) liegt, beläuft sie sich im Erwachsenenalter nur noch auf etwa 1 bis 6 % (Fayyad et al. 2007). Schon im Jahr 1994 traf die American Psychiatric Association im DSM-4 eine Unterscheidung zwischen strengen, komplett erfüllten und gelockerten, nur partiell erfüllten Diagnosekriterien des adulten ADHS. Daraus resultierte die Differenzierung zwischen vollständiger Remission, Teilremission und vollständiger Persistenz bis ins Erwachsenenalter (Faraone und Biederman 2005). Auf dieser Basis konnte Faraone et al. 2005 in einer Metaanalyse Prävalenzen von 32 % für die *vollständige* und 60 % für die *partielle* ADHS-Persistenz ermitteln (Faraone und Biederman 2005).

Beim Übergang vom Kindes- bzw. Jugendalter ins Erwachsenenalter erfährt das Geschlechterverhältnis eine ausgeprägte Veränderung. So ist der Anteil von betroffenen Mädchen zu Jungen mit 1:6 bis 1:10 beziffert, wohingegen sich das Verhältnis bei der adulten ADHS auf etwa 1:2 angleicht (Davies 2014; Fayyad et al. 2007; Willcutt 2012). Darüber hinaus zeigte sich, dass sich das Geschlechterverhältnis bei der adulten ADHS mit zunehmender Strenge der Diagnosekriterien mehr und mehr angleicht (Faraone und Biederman 2005). Eine Begründung für die Angleichung des Geschlechterverhältnisses stellt u.a. die ADHS-Subtypenverteilung bei Männern und Frauen dar. Weibliche Betroffene gehören eher dem unaufmerksamen Subtyp an und legen daher seltener ein hyperaktives, disruptives Verhalten an den Tag als männliche (Derks et al. 2007; Lauth G. 2009). Somit wirken sie häufig weniger verhaltensauffällig und werden erst zu einem späteren Zeitpunkt einer ADHS-Diagnostik zugeführt. Ein weiterer Aspekt könnte die frühere Reifeentwicklung bei Mädchen sein, die möglicherweise die

ADHS-Symptome abmildert und dadurch eine spätere Diagnosestellung als beim männlichen Geschlecht zur Folge hat (Nussbaum 2012).

Prävalenzunterschiede bezüglich der geographischen Lage rücken zunehmend in den Fokus der Epidemiologieforschung bei ADHS, da sich in Metaanalysen verschiedene Ergebnisse präsentierten. So zeigte Fayyad et al. in weniger entwickelten Ländern geringere ADHS-Prävalenzen als in höher entwickelten Industrienationen (Fayyad et al. 2007), während Polanczyk und Kollegen die höchsten Prävalenzraten in Südamerika und Afrika ausmachten (Polanczyk et al. 2007). In weiteren Studien konnten teilweise keinerlei signifikante Differenzen zwischen soziokulturell verschiedenen Regionen gefunden werden (Polanczyk und Rohde 2007). Zunehmend wird die Meinung vertreten, dass die geographische Lage nicht mit Prävalenzunterschieden der ADHS zusammenhängt, sondern diese durch methodische Aspekte z.B. bei der Datenerhebung und Probandenrekrutierung hervorgerufen werden (Polanczyk et al. 2014).

2.1.3 Klinik bei ADHS im Erwachsenenalter

Die Erstmanifestation einer ADHS tritt bereits in der Kindheit oder Jugend auf. Jedoch unterscheiden sich die Symptome im Kindes- und Jugendalter deutlich von denen des Erwachsenenalters, sodass ein anderes Symptombild dominiert und eine ADHS im Erwachsenenalter daher schwieriger zu diagnostizieren ist (Gawrilow 2016). Zur besseren Detektion betroffener Erwachsener wurden die international etablierten Wender-Utah-Kriterien entwickelt, die sich explizit auf die adulte ADHS beziehen. Sie geben die auch für das Kindesalter typischen Symptome „*Aufmerksamkeitsstörung*“ und „*motorische Hyperaktivität*“ zur Diagnosestellung als obligat vor (Gross et al. 2015). Die Aufmerksamkeitsstörung zeichnet sich bei erwachsenen ADHS-Patienten, ähnlich wie im Kindesalter, beispielsweise durch erhöhte Ablenkbarkeit, Vergesslichkeit im Alltag, Konzentrationsschwierigkeiten, aber auch durch den für die adulte ADHS typischen Hyperfokus aus. Letzterer ist durch gesteigerte, lang anhaltende, hochfokussierte Aufmerksamkeitsepisoden charakterisiert, bei der alles andere ringsum völlig ausgeblendet und sogar vergessen wird (Hupfeld et al. 2018).

Die klassische, von außen beobachtbare motorische Hyperaktivität zeigt sich nach dem Übergang vom Kindes- ins Erwachsenenalter nur noch bei 30 – 60 % der Betroffenen (Gawrilow 2016) und weicht viel eher einer inneren Unruhe, der Unfähigkeit sich zu entspannen und einer dysphorischen Stimmungslage bei Inaktivität (Wender 1995).

Weitere Wender-Utah-Kriterien, von denen - zusätzlich zu *Hyperaktivität* und *Aufmerksamkeitsstörung* - zwei der folgenden zur Diagnosestellung erfüllt sein müssen:

- Affektlabilität - meist im schnellen Wechsel zwischen normaler und unzufriedener, gelangweilter Stimmung
- desorganisiertes Verhalten einschließlich schlechten Zeitmanagements
- gestörte Affektkontrolle im Rahmen permanenter Reizbarkeit und geringer Frustrationstoleranz
- emotionale Überreagibilität
- Impulsivität - oftmals durch Wutausbrüche, gesteigertes Redebedürfnis, schnelles Sprechen sowie häufige Wechsel von Partnerschaften und Arbeitsstellen charakterisierbar

(Gawrilow 2016; Wender 1995). Meist präsentiert sich die Impulsivität als das Symptom, das in der Selbstbeurteilung am zuverlässigsten erfasst werden kann, da das Feedback aus der Umgebung d.h. durch Mitmenschen diesbezüglich am stärksten ausgeprägt ist. Das Erscheinungsbild der adulten ADHS zieht teilweise massive Beeinträchtigungen im sozialen und gesundheitlichen Kontext nach sich, auf die nachfolgend weiter eingegangen wird.

2.1.4 Komorbidität und soziale Beeinträchtigungen bei adulter ADHS

Die Komorbiditätsrate der ADHS ist mit etwa 77 % bis 88 % sehr hoch (Sobanski et al. 2008). Angststörungen insbesondere die soziale Phobie, Substanzmissbrauch und depressive Störungen treten bei etwa 30 bis 60 % der erwachsenen ADHS-Patienten auf und sind somit die häufigsten Begleiterkrankungen (Bernardi et al. 2012; Gross-Lesch et al. 2016; Sobanski et al. 2008). Weiterhin zählen Essstörungen, Tic-Störungen, Persönlichkeitsstörungen wie z.B. die dissoziale und die emotional-instabile, Teilleistungsstörungen wie Legasthenie und Dyskalkulie,

sowie Schlafstörungen (Gawrilow 2016; Lin et al. 2016) hinzu. Mit Ausnahme der spezifischen Phobien tritt in der Regel zuerst die ADHS auf und erst im weiteren Krankheitsverlauf die entsprechenden Begleiterkrankungen (Gross-Lesch et al. 2016). Somit spielen Komorbiditäten vor allem bei der adulten ADHS eine bedeutende Rolle. Zwischen den einzelnen ADHS-Subtypen ließen sich bisher keine prägnanten Komorbiditätsunterschiede feststellen (Sobanski et al. 2008).

Im Gegensatz dazu bestehen jedoch deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen. So scheinen ADHS-Patientinnen generell eine vulnerablere Gruppe gegenüber Begleiterkrankungen darzustellen (Ottosen et al. 2019). Ein möglicher Erklärungsansatz lautet, dass Frauen oftmals eine spätere Diagnostik und Therapie ihrer ADHS zuteilwerden. Dies führt verstärkt zu Kompensationsmechanismen im Alltag, die sich wiederum als Komorbiditäten wie z.B. depressiven Episoden und Panikattacken manifestieren können (Gawrilow 2016).

Wie auch in der Allgemeinbevölkerung ist unter den ADHS-Patienten eher das weibliche Geschlecht von affektiven Störungen, Angststörungen und Essstörungen betroffen (Gross-Lesch et al. 2016). Allerdings sind bei den Essstörungen vorwiegend die impulsiven Varianten wie die Bulimia nervosa und die Binge-Eating-Störung unter den ADHS-Patienten vertreten und nur selten die restriktiven, da die ADHS meist mit einer beeinträchtigten Impulskontrolle einhergeht (Sobanski et al. 2008).

Zudem scheinen weibliche ADHS-Patientinnen auch von weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Autismus-Spektrum-Störungen eher als männliche Patienten betroffen zu sein (Ottosen et al. 2019). Männer mit ADHS hingegen neigen deutlich häufiger zu Substanzmissbrauch und -abhängigkeit, insbesondere von Alkohol, Cannabis, Amphetaminen und Halluzinogenen (Gross-Lesch et al. 2016).

2.1.5 Neurobiologie und Pathomechanismen bei ADHS

Auf neurobiologischer Ebene der ADHS sind noch zahlreiche Fragen unbeantwortet. Dies ist zum einen ihrer klinischen Heterogenität, zum anderen der komplexen Verknüpfung von Genetik, Umweltfaktoren und funktionellen Netzwerken des Zentralen Nervensystems geschuldet.

Die Heritabilität der ADHS ist in zahlreichen Zwillingsstudien mit etwa 74 % sehr hoch und daher im Interesse genetischer Forschung. Nach aktuellem Wissensstand scheint es sich um eine polygenetische Erkrankung zu handeln, bei der multiple Genvarianten mit jeweils schwachen Effekten gemeinsam zum Phänotyp der ADHS führen (Faraone und Larsson 2018). Diese vielfältigen Möglichkeiten genetischer Konstellationen könnten die ausgeprägten Divergenzen der Klinik und Symptomschwere der ADHS erklären. Während Untersuchungen einzelner Gene in Metaanalysen zumeist keinen signifikanten Zusammenhang zur ADHS ergaben, stellte sich in einer Studie von *Bralten et al.* jedoch die Kombination vieler verschiedener Genvarianten aus neurobiologischen Stoffwechselwegen als ADHS-assoziiert heraus. Die drei untersuchten Stoffwechselwege - das *dopaminerge/noradrenerge System*, das *serotonerge System* und das *neuritische Wachstum* - wiesen alle sowohl einzeln als auch in Kombination eine Assoziation zu hyperaktiven/impulsiven Symptomen bei ADHS-Patienten auf (Bralten et al. 2013). Zu Symptomen des Merkmals „Unaufmerksamkeit“ bestand jedoch kein Zusammenhang, was folglich aber die Sinnhaftigkeit der Subtypen-Einteilung durch die Klassifikationssysteme auch auf ätiologischer Ebene unterstreicht.

Aus den beschriebenen Erkenntnissen zur Genetik der ADHS lässt sich ableiten, dass nicht nur ein einziges, isoliertes Transmittersystem für eine ADHS-Erkrankung verantwortlich ist, sondern ein multidimensionales Zusammenspiel verschiedenster Faktoren das Krankheitsbild bestimmt. ADHS-pathogenetisch besonders eng verknüpft scheinen das dopaminerge/noradrenerge sowie das serotonerge System zu sein.

Durch die heutigen Möglichkeiten funktioneller Bildgebungsverfahren rücken zunehmend zentrale funktionelle Regelkreise in den Fokus der ADHS-Forschung und lassen dabei singuläre Veränderungen anatomischer Hirnstrukturen in den Hintergrund treten (Alexander und Farrelly 2018). Die bei der ADHS beeinträchtigten Regelkreise regulieren sowohl exekutive Funktionen und Timing als auch Belohnungsverhalten und temporale Informationsverarbeitung (Faraone und Larsson 2018). Zum besseren Verständnis ist ein Überblick über die bisher bekannten, betroffenen Netzwerke in Tabelle 1 dargestellt:

	Anatomisches Korrelat / Beteiligte Strukturen	Funktion	Dysfunktion
Exekutives Netzwerk	- Präfrontaler Kortex	- Organisation - Planung - Entscheidungsfindung	- desorganisiertes Verhalten - gestörtes Zeitmanagement
Aufmerksamkeitsnetzwerk (AN) - Ventral (VAN) - Dorsal (DAN)	VAN - Temporoparietale Junction - Gyrus supramarginalis - Frontales Operculum - Anteriore Insula DAN - Sulcus intraparietalis - Frontales Augenfeld	VAN - Aufmerksamkeitslenkung - Unterdrückung irrelevanter Stimuli DAN - Selektion externer Stimuli	- leichte Ablenkbarkeit - Aufmerksamkeitsstörung
Belohnungs-Netzwerk	- Striatum - Anteriorer cingulärer Kortex - Orbitofrontaler Kortex - Amygdala - Nucleus accumbens	- Belohnungsbewertung - Balance zwischen kurz- und langfristigen Belohnungen	- Impulsivität - emotionale Dysregulation - Aufmerksamkeitsstörung
Ruhezustands-Netzwerk (Default Mode Network) *	- Präfrontaler Kortex - Posteriorer cingulärer Kortex - Medialer Temporallappen	- Gedankenabschweifen - Tagträumen - Selbstreflexion - Reizunabhängiges Denken	- Konzentrationsprobleme - Aufmerksamkeitsstörung

Tabelle 1: Neurobiologie der ADHS - gestörte funktionelle Netzwerke
* (Horn et al. 2014)

Hier wird die enge Vernetzung der beeinträchtigten Regelkreise sowie der anatomischen Strukturen des ZNS deutlich. Es zeigt sich, dass sowohl kortikale als

auch subkortikale Areale betroffen sind. Daraus lässt sich ableiten, dass bei der ADHS nicht nur Befehle höherer, kortikaler Hirnstrukturen an untergeordnete Areale gestört sind, sondern auch fehlerhafte Feedback-Mechanismen von subkortikalen an kortikale ZNS-Anteile vorliegen müssen. In der unterschiedlichen funktionellen und anatomischen Ausprägung der ADHS könnte der Schlüssel zu der Frage liegen, warum die ADHS bei einem Teil der Patienten eine vollständige Remission erreicht und bei dem anderen Teil bis ins hohe Alter persistiert (Alexander und Farrelly 2018).

Die pathogenetische Rolle von Umweltfaktoren bei der ADHS ist umstritten:

Einerseits erwies sich in Adoptionsstudien, dass Adoptivgeschwister bzw. -eltern ADHS-kranker Kinder dasselbe Risiko einer Erkrankung trugen wie die Verwandten von gesunden Kontrollen (Sprich et al. 2000). Andererseits liegt die Heritabilität in Studien mit eineiigen Zwillingen, wie oben genannt, bei etwa 70 bis 80 % und nicht bei 100%, sodass neben rein genetisch bedingten Veränderungen auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen müssen. Vor diesem Hintergrund wird in der Literatur häufig von multifaktoriellen „Umwelt-Gen-Interaktionen“ berichtet (Faraone und Larsson 2018). Als generell protektiver Umweltfaktor gilt ein unterstützendes, strukturiertes familiäres bzw. soziales Umfeld (Renner 2008).

2.2 Saure Sphingomyelinase (ASM)

2.2.1 Sphingolipide und ihre Funktion

Neben Cholesterin und Phospholipiden stellen *Sphingolipide* einen essentiellen Bestandteil der Zellmembran von Säugetieren dar (Singer und Nicolson 1972).

Sie sind zusammen mit Cholesterin zu sogenannten „Lipid rafts“ organisiert (Simons und Ikonen 1997). Hierbei handelt es sich um Mikrodomänen, also funktionelle Einheiten der Zellmembran, die für deren Ordnung sowie für weitere hoch relevante Aufgaben wie Signaltransduktion, Polaritätsaufbau und Transport bzw. Distribution von Membranproteinen innerhalb der Biomembran verantwortlich sind (An et al. 2011; Lingwood und Simons 2010):

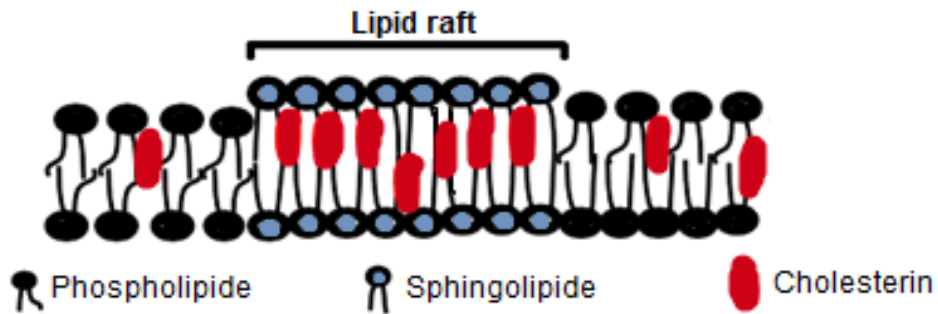


Abbildung 2: Schematischer Aufbau von „Lipid rafts“ in der Zellmembran

(Abb. nach An et al., 2011)

Besonders das Sphingolipid *Sphingomyelin* spielt eine wichtige Rolle beim Aufbau der „Lipid Rafts“, in deren Außenseite es vorkommt. Zytosolseitig befinden sich hingegen Phospholipide wie z.B. Phosphatidylserin, während Cholesterin die Zwischenräume auskleidet (Simons und Ikonen 1997).

Zentrales Molekül des Sphingolipid-Stoffwechsels ist *Ceramid*, das zusammen mit seinen Metaboliten maßgeblich an vielzähligen zellulären Prozessen wie Apoptose, Autophagie, Zelldifferenzierung und -alterung, Infektions- und Entzündungsprozessen sowie Angiogenese und Zellproliferation beteiligt ist (Carpinteiro et al. 2008; Gulbins und Li 2006; Hannun und Obeid 2008; Ogretmen und Hannun 2004; Pettus et al. 2004).

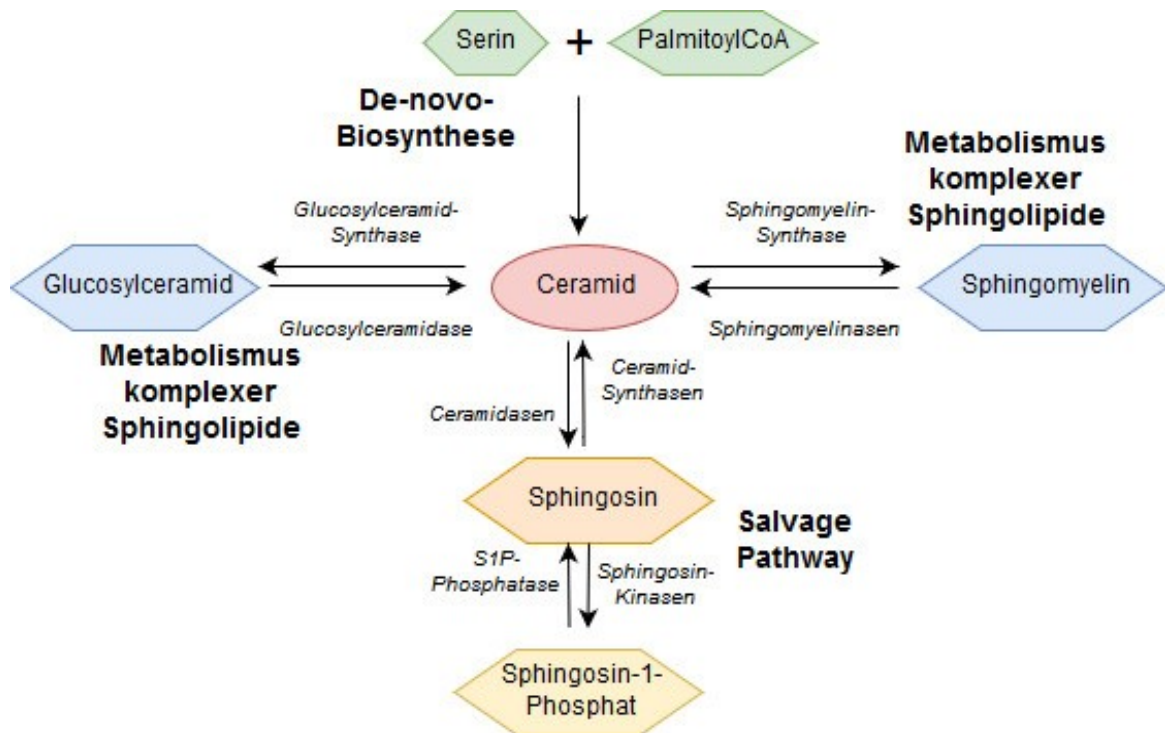


Abbildung 3: Sphingolipid-Metabolismus (Abb. nach Tew & Fisher, 2013)

Wie in Abbildung 3 verdeutlicht kann *Ceramid* sowohl de novo aus *Serin* und *PalmitoylCoA* synthetisiert werden, als auch durch den Katabolismus komplexer Sphingolipide wie *Sphingomyelin* gewonnen werden. Außerdem existiert noch der „Salvage Pathway“, bei dem freies *Sphingosin*, ein ungesättigter C18-Aminoalkohol, durch Synthasen zu *Ceramid* acyliert wird (Tew und Fisher 2013). Innerhalb dieses Salvage Pathways existiert ein sensibles Gleichgewicht zwischen dem Apoptose einleitenden *Ceramid* und seinem phosphorylierten Metaboliten *Sphingosin-1-Phosphat*, das die Zellproliferation stimuliert (Spiegel et al. 1998).

2.2.2 Die Familie der Sphingomyelinasen

Der Familie der Sphingomyelinasen (= SMasen) kommt eine wichtige Rolle als Regulatoren des Sphingolipid-Metabolismus zu: die hydrolytische Spaltung von *Sphingomyelin* in *Ceramid* und *Phosphorylcholin* (Jenkins et al. 2009).

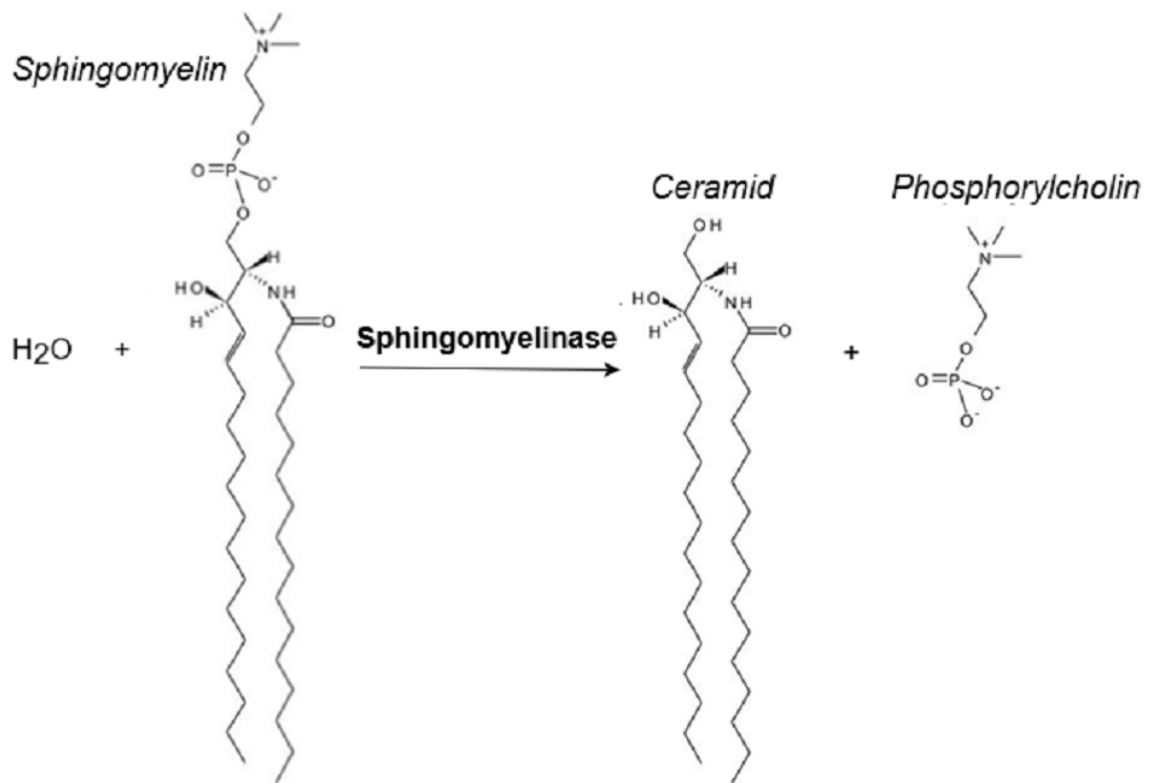


Abbildung 4: Spaltung von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphorylcholin (Abb. nach Jenkins et al., 2009)

Zwar katalysieren alle Sphingomyelinasen die in Abbildung 4 gezeigte Reaktion, dennoch unterscheiden sie sich in wesentlichen Punkten. Die Unterscheidung wird anhand ihres pH-Optimums vorgenommen, sodass in die sauren, die neutralen und in die alkalische Sphingomyelinase eingeteilt wird (Goni und Alonso 2002). Die neutralen Sphingomyelinasen existieren in Magnesium-abhängiger und Magnesium-unabhängiger Form, wobei die abhängige Form nahezu ubiquitär in Säugetierzellen, besonders jedoch in Neuronen des zentralen Nervensystems zu finden ist (Bernardo et al. 2000). Zudem stellen die neutralen bakteriellen Sphingomyelinasen, die als Virulenzfaktoren fungieren, eine eigenständige Gruppe dar, der beispielsweise das alpha-Toxin von *Clostridium perfringens* angehört (Titball 1993).

Die alkalische Form mit ihrem pH-Optimum von 9,0 bis 9,5 wird durch Gallensalze aktiviert, ist für die Verdauung von exogen zugeführtem Sphingomyelin zuständig

und liegt daher nur im Gastrointestinaltrakt vor (Cheng et al. 2002; Nyberg et al. 1996) .

Im Fokus dieser Dissertation steht allerdings die *saure Sphingomyelinase* (ASM = Acid Sphingomyelinase). Ihr pH-Optimum befindet sich im sauren Milieu bei 4,5 bis 5 (Goni und Alonso 2002). Aus ihrem codierenden Gen *SMPD1* (Sphingomyelin-Phosphodiesterase 1) auf Chromosom 11p15.1 - p15.411 können zwei verschiedene Enzymvarianten, die *sekretorische* und die *lysosomale ASM*, entstehen (Jenkins et al. 2009). Nach der Prozessierung eines gemeinsamen Vorläuferproteins im Golgi-Apparat wird die lysosomale Form (L-ASM) innerhalb der Zelle ins saure Lysosom transportiert, die sekretorische Variante (S-ASM) wird hingegen nach extrazellulär ausgeschleust (Jenkins et al. 2010; Rhein et al. 2014; Schissel et al. 1996). In vivo sezernieren insbesondere Endothelzellen aber auch humane Makrophagen und Fibroblasten der Haut die S-ASM (Schissel et al. 1996). Auch hinsichtlich biochemischer Aspekte unterscheiden sich beide Formen, wie beispielsweise durch ihren Zink-Bedarf für eine adäquate Aktivität. Während die L-ASM im Lysosom genug Zink speichern kann, benötigt die S-ASM zusätzliche exogen zugeführte Mengen, um aktiviert zu werden (Schissel et al. 1998).

Eine besondere Relevanz wird der ASM bei der zellulären Antwort auf Stressoren zuteil. Hierzu zählen Infektionen durch verschiedenste Pathogene, UV-Strahlung, Chemotherapeutika und die Bindung von Todesrezeptoren (Gulbins und Li 2006; Smith und Schuchman 2008). In entsprechenden Stresssituationen z.B. durch Interleukin-1-Stimulation konnte eine funktionelle Interaktion zwischen den beiden ASM-Varianten festgestellt werden. Die lysosomale Enzymform kann demnach als Reaktion auf einen Stressstimulus via Membranfusion an die äußere Zellmembran befördert werden und dort die sekretorische Funktion übernehmen, durch die es aufgrund von Ceramid-Entstehung zur Apoptose der Zelle kommt (Zeidan und Hannun 2007). Folglich wird die S-ASM einerseits durch diese Weise aus der L-ASM generiert, sowie andererseits durch ihren alternativen, posttranslationalen Transport nach extrazellulär.

2.2.3 ASM und Pathologien

Bekannt wurde die saure Sphingomyelinase durch ihren Zusammenhang mit der lysosomalen Speicherkrankheit Morbus Niemann-Pick, die durch einen rezessiv vererbten Gendefekt im SMPD1-Gen (s. Kapitel 2.2.2) mit folglich herabgesetzter bzw. verllorener ASM-Aktivität verursacht wird. Die daraus resultierende lysosomale Akkumulation von Sphingomyelin bewirkt bei den Betroffenen sowohl neurodegenerative Prozesse als auch viszerale Organdysfunktionen. Darüber hinaus konnte eine gesteigerte ASM-Aktivität bei zahlreichen weiteren Erkrankungen nahezu aller Organsysteme nachgewiesen werden: Hierunter fallen kardiovaskuläre Erkrankungen wie die Atherosklerose (Schissel et al. 1998) und die chronische Herzinsuffizienz (Doehner et al. 2007), Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus (Gorska et al. 2003) und Morbus Wilson (Lang et al. 2007), pulmonale Erkrankungen wie die Cystische Fibrose (Becker et al. 2010), maligne Tumorerkrankungen wie Harnblasen- und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Kachler et al. 2017; Kumagai et al. 2012), Infektionskrankheiten und Sepsis (Chung et al. 2016; Li et al. 2019), bis hin zu neurologischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose (Leurs et al. 2019) und Morbus Alzheimer (Lee et al. 2015).

2.2.3.1 ASM-Aktivität bei Alkoholabhängigkeit und Depression

Bei alkoholabhängigen Probanden zeigte sich neben einer - im Vergleich zu gesunden Kontrollen - gesteigerten Aktivität der S-ASM auch eine positive Korrelation mit Entzugsschwere und etablierten Biomarkern wie CDT (Carbohydrate-deficient Transferrin). Auch eine Reduktion der ASM-Aktivität nach Alkoholentzug konnte statuiert werden (Mühle et al. 2018).

Bei Patienten mit schwerer depressiver Episode, die seit mindestens 10 Tagen keine medikamentöse Therapie mehr erhielten, gelang es Kornhuber et al., eine erhöhte ASM-Aktivität gegenüber gesunden Kontrollen zu demonstrieren. Zudem wurde eine Aktivitätsreduktion durch die Langzeiteinnahme von Antidepressiva nachgewiesen (Gulbins et al. 2013; Kornhuber et al. 2005). Zu den Antidepressiva, die im therapeutischen Konzentrationsbereich in der Lage sind, die ASM zu modulieren bzw. zu inhibieren, zählen tricyclische wie Amitriptylin und Imipramin, sowie selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) wie Fluoxetin (Schneider-

Schaulies und Beyersdorf 2018). Als möglicher pathogenetischer Faktor depressiver Störungen konnte im Mausmodell neben der apoptotischen Wirkung von *Ceramid* auch ein Effekt auf striatale Dopamin-Transporter nachgewiesen werden. Zugunsten eines gesteigerten *Serotonin*-Reuptakes durch *Dopamin*-Transporter wurde hingegen die *Dopamin*-Aufnahme in die Präsynapse herabgesetzt. Eine Milderung dieses Effekts konnte durch die Gabe von Methylphenidat, dem wichtigsten Vertreter medikamentöser ADHS-Therapeutika, erreicht werden (Riddle et al. 2003).

3 Material, Probanden und Methoden

3.1 Klinischer Studienteil

3.1.1 Studiendesign

Bei der CHRON-A-Studie handelt sich um eine randomisierte, vergleichende Studie. Das untersuchte Kollektiv bestand aus 58 Probanden, die in 3 Gruppen unterteilt wurden. Gruppe 1A umfasst 20 Patienten, bei denen im Rahmen einer leitliniengerechten Testung ein ADH-Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom) diagnostiziert, jedoch diesbezüglich noch keine medikamentöse Therapie eingeleitet worden war. Gruppe 1B schließt 18 ebenfalls leitliniengerecht diagnostizierte ADHS-Patienten ein, die allerdings eine medikamentöse Therapie in Form von Methylphenidat oder Atomoxetin erhalten. Gruppe 2 umfasst 20 gesunde Kontrollprobanden. Diese wurden jeweils in Bezug auf Geschlecht (männlich – weiblich) und Alter (± 5 Jahre) auf die ADHS-Patienten aus Gruppe 1A gematcht. Ein entsprechendes Matching wurde bei Gruppe 1B nicht vorgenommen. Dennoch wurde eine gute Vergleichbarkeit mit den anderen beiden Gruppen forciert. Um Tageszeitschwankungen der untersuchten Parameter zu minimieren, fand die Studienteilnahme jedes Probanden morgens zwischen 7.30 und 10.00 Uhr statt. Sie beinhaltete die neuropsychologische Testung, die Abnahme von Probenmaterial sowie dessen Asservierung zur späteren Analyse. Zudem erfolgte an diesem Termin auch die Aufklärung und Einwilligung der Probanden, sowie die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme. Die Einschlusskriterien erfüllten geschäftsfähige Frauen und Männer im Alter von 18 bis 65 Jahren, die sich nach ausführlicher Aufklärung über Nutzen, Risiken, Ziele, Hintergründe und Datenschutz mit einer Unterschrift zur freiwilligen Teilnahme bereitklärten. Für Probanden der Gruppe 1 (Gruppe 1A und 1B) war zusätzlich noch das Vorliegen einer gesicherten ADHS-Diagnose nach ICD-10-Kriterien zum Studieneinschluss erforderlich.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit schwerwiegenden psychiatrischen bzw. neurologischen Komorbiditäten wie beispielsweise Suchterkrankungen, schweren affektiven Störungen, Psychosen oder dementiellen Erkrankungen. Weitere Ausschlusskriterien stellten Schwangerschaft und Stillzeit,

schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie gravierende sonstige somatische Erkrankungen dar.

Die Studie gliedert sich in einen klinischen und einen experimentellen Teil. Im klinischen Abschnitt untersuchten wir Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den 3 Gruppen auf neuropsychologischer Ebene mithilfe verschiedener etablierter Fragebögen. Der experimentelle Teil der Studie behandelt die Aktivitätsmessung der sauren Sphingomyelinase (ASM) durch Fluoreszenzmarkierung des Reaktionsprodukts im Probandenserum.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS von IBM.

3.1.2 Demographie und Lifestyle

Zu Beginn der Datenerhebung wurde von den Studienteilnehmern ein Fragebogen bearbeitet, welcher verschiedene Items zu Demographie und Lifestyle beinhaltet:

Demographie

- Geschlecht
- Alter
- Bisherige Diagnosen
- Aktuelle Medikation
- Größe (in cm)
- Gewicht (in kg)
- Ethnische Zugehörigkeit
- Ausbildung
- Familienstand

Lifestyle

- Tabakkonsum (Dauer, Menge)
- Alkoholkonsum (Abhängigkeit, Menge)
- Koffein-/ Theinkonsum (Menge)
- Drogenkonsum (Substanz, Menge)
- Sport (Sportart)

3.1.3 Neuropsychologische Testung

Für die neuropsychologische Testung erstellten wir eine Testbatterie, die Tests zu ADHS- und depressiver Symptomatik sowie einige Fragebögen zu Schlaf und Chronobiologie für weitere Forschungsthemen inkludierte. Die Durchführung der Tests durch die Probanden erfolgte ebenfalls computergestützt an dem dafür vorgesehenen Studien-Laptop. Innerhalb der Testbatterie wurde die vorher festgelegte Reihenfolge der Tests bei allen Studienvisiten beibehalten. Der exakte Ablaufplan ist der folgenden Auflistung zu entnehmen, wobei nicht alle der hier aufgeführten Tests in diese Arbeit einbezogen wurden:

1) Tests zu Schlaf und Chronobiologie

- SF-A/R
- SF-B/R
- D-MEQ
- ESS
- PSQI

2) ADHS-Testung

- WURS-k
- ADHS-SB

3) Depressionskriterien

- BDI-II

3.1.3.1 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

3.1.3.1.1 Prinzip

Mithilfe des PSQI lässt sich die Schlafqualität der letzten vier Wochen evaluieren. In die Auswertung fließen 19 Selbstbeurteilungs-Items ein, die zu sieben Komponenten zusammengefasst werden: Schlafqualität, Einschlaf latenz, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und Tagesmüdigkeit. Fünf weitere Fragen dienen zur Fremdbeurteilung durch den Partner bzw.

Nebenschläfer, gehen aber nicht in die Auswertung mit ein. Die sieben errechneten Komponenten können jeweils eine Punktzahl von 0 bis 3 annehmen, wobei die Schlafqualität mit steigender Punktzahl abnimmt. Durch Addition der Komponenten lässt sich ein Gesamtscore errechnen, der in die Kategorien „gesunder Schläfer“, „schlechter Schläfer“ und „chronische Schlafstörung“ untergliedert (Buysse et al. 1989).

Kategorie	Punktwert
Gesunder Schläfer	0 - 5
Schlechter Schläfer	6 - 10
Chronische Schlafstörung	11 - 21

Tabelle 2: Kategorien des PSQI

3.1.3.1.2 Durchführung

Der PSQI kam als fünfter und damit letzter Fragebogen der Schlaf-Testung zum Einsatz. In dieser Arbeit wurde allerdings aus thematischen Gründen auf die weiteren Tests zu Schlaf und Chronobiologie verzichtet. Aufgrund seiner allgemeinen Aussagekraft zur Schlafqualität und des längsten Beurteilungszeitraums der erhobenen Schlaffragebögen bietet es sich jedoch an, den PSQI in die statistische Auswertung dieser Dissertation miteinzubeziehen.

Die Bearbeitungsdauer der hier eingesetzten deutschen Version der PSQI-Originalausgabe beläuft sich auf ungefähr fünf bis zehn Minuten.

3.1.3.2 Wender Utah Rating Scale (WURS-k)

3.1.3.2.1 Prinzip

WURS-k bezeichnet die 25 Items umfassende Kurzform der Wender Utah Rating Scale. Diese ist ein Selbstbeurteilungstest, der eine Bearbeitungsdauer von etwa 10 min in Anspruch nimmt und ADHS-assozierte Auffälligkeiten und Symptome des Kindesalters zwischen 8 und 10 Jahren abfragt. Die WURS-k setzt sich aus den folgenden 21 Items zur ADHS-Symptomatik und vier Kontrollitems zur Analyse des Ausfüllverhaltens des Getesteten zusammen:

1. Konzentrationsprobleme	14. Kontrollitem
2. Zappelig, nervös	15. Tendenz zur Unreife
3. Unaufmerksam, verträumt	16. Verlust der Selbstkontrolle
4. Kontrollitem	17. Tendenz, unvernünftig zu sein
5. Wutanfälle, Gefühlsausbrüche	18. Probleme mit anderen Kindern
6. Geringes Durchhaltevermögen	19. Angst, Selbstkontrolle zu verlieren
7. Oft traurig, depressiv, unglücklich	20. Von Zuhause fortgelaufen
8. Ungehorsam, rebellisch, aufsässig	21. Raufereien
9. Geringes Selbstwertgefühl	22. Schwierigkeiten mit Autoritäten
10. Leicht zu irritieren	23. Ärger mit der Polizei
11. Starke Stimmungsschwankungen	24. Schlechte(r) Schüler*in
12. Kontrollitem	25. Kontrollitem
13. Ärgerlich oder verärgert	

Tabelle 3: Gemessene Items bei der WURS-k

Der Proband stuft hierbei retrospektiv den Schweregrad seiner Symptomatik anhand von fünf Antwortmöglichkeiten zu jedem einzelnen Item ein: „nicht oder ganz gering ausgeprägt“ (= 0 Punkte), „gering ausgeprägt“ (= 1 Punkt), „mäßig ausgeprägt“ (= 2 Punkte), „deutlich ausgeprägt“ (= 3 Punkte) und „stark ausgeprägt“ (= 4 Punkte). Zur Ermittlung des Ergebnisses wird unter Ausschluss der Kontrollitems die Summe aller Einzelpunkte gebildet, die dementsprechend Punktwerte zwischen 0 und 84 annehmen kann. Zusätzlich kann ein Summenscore der vier Kontrollitems errechnet werden, welcher bei zuverlässiger Beantwortung des Tests eine negative Korrelation mit dem WURS-k-Score aufweisen soll. Der Vergleich der beiden Scores gibt einen Hinweis auf eine mögliche unsorgfältige Bearbeitung und ein damit einhergehendes, nicht verwertbares Ergebnis. Als Cut-Off-Wert der deutschen Variante der WURS-k wurde ein erreichter Score von 30 Punkten festgelegt. Ein entsprechender oder darüber liegender Wert stellt einen Indikator für eine in der Kindheit bestehende Psychopathologie hinsichtlich ADHS dar (Rösler 2012).

3.1.3.2.2 Durchführung

Im Anschluss an den Komplex der Schlaf-Fragebögen wurde die WURS-k als erstes Instrument zur ADHS-Testung innerhalb der Testbatterie von Gruppe 1A (medikamentös unbehandelte ADHS-Patienten) und 2 (gematchte Kontrollprobanden) bearbeitet. Wir verwendeten die Vorlage von Beltz Test GmbH in Göttingen.

3.1.3.3 ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB)

3.1.3.3.1 Prinzip

Als wichtiges Instrument der ADHS-Diagnostik dient die an DSM-5 und ICD-10 angelehnte Selbstbeurteilungsskala ADHS-SB (SB = Selbstbeurteilung). 18 der 22 im Test abgefragten Items entsprechen den von der ICD-10 vorgegebenen Forschungskriterien, die zusätzlich an die Lebensbezüge Erwachsener adaptiert wurden. Zudem wurden ergänzend vier weitere Kriterien zu Krankheitsbeginn, Symptomgeneralisierung hinsichtlich verschiedener Lebensbereiche und subjektives Leiden in den ADHS-SB integriert. Die hier verwendete Skalierung mit einem Skalenniveau von vier (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer) ermöglicht im Gegensatz zu den dichotomen Bewertungskriterien der ICD-10 bzw. DSM-5 eine Abstufung der Merkmalsausprägung der ADHS-Symptomatik und somit eine Schweregradbestimmung. Dank dieser Graduierung kann durch Addieren der Punktwerte jeder ausgewählten Antwort die Bildung eines Syndromscores für jeden einzelnen der drei ADHS-Symptombereiche (Unaufmerksamkeit, Impulsivität, Hyperaktivität) sowie eines Summenwerts für die Gesamtskala vorgenommen werden. Bezüglich der Interpretation des Testungsinstruments ist die Unterscheidung zwischen Schweregradbestimmung und klassifikatorischer Diagnostik vorzunehmen. Normierte Cut-Off-Werte existieren für diesen Fragebogen aktuell noch nicht, sodass die Orientierung an Referenzwerten notwendig sein kann. Da unsere Probanden aus den ADHS-Gruppen 1A und 1B bereits leitliniengerecht ausdiagnostiziert waren, konnten wir auf Cut-Off-Referenzen verzichten und die erreichten Syndromscores innerhalb der

einzelnen Probandengruppen und des Gesamtkollektivs analysieren und vergleichen.

3.1.3.3.2 Durchführung

Alle Studienteilnehmer bearbeiteten die ADHS-Selbstbeurteilungsskala. Vorgelegt wurde der Fragebogen aus den Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene des Hogrefe-Verlags.

3.1.3.4 Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)

3.1.3.4.1 Prinzip

Bei dem BDI-II handelt es sich um die revidierte Version des Beck-Depressions-Inventars, die als Selbstbeurteilungsinstrument zur Bestimmung der Schwere depressiver Symptomatik fungiert. Hierbei werden während der etwa 10-minütigen Bearbeitungszeit 21 Fragen, die sich von den im Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM-5, APA 1994) aufgeführten Depressionskriterien ableiten, von den Probanden selbst beantwortet (Hautzinger Juli 2006). Durch die im Test gestellten Fragen werden folgende Items behandelt:

1. Traurigkeit	8. Selbstvorwürfe	15. Energieverlust
2. Pessimismus	9. Selbstmordgedanken	16. Schlafgewohnheiten
3. Versagensgefühle	10. Weinen	17. Reizbarkeit
4. Verlust von Freude	11. Unruhe	18. Appetit
5. Schuldgefühle	12. Interessensverlust	19. Konzentrationsprobleme
6. Bestrafungsgefühle	13. Entschlussunfähigkeit	20. Ermüdung/Erschöpfung
7. Selbstablehnung	14. Wertlosigkeit	21. Sexuelles Interesse

Tabelle 4: Gemessene Items im BDI-II

Zum Einsatz kommt der BDI-II bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen. Auf einer vierstufigen Skala mit den Punktwerten von 0 bis 3 (*0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung, 2 = mäßige Ausprägung, 3 = starke Ausprägung*) wird jedes einzelne der 21 Items gemessen, indem der Proband die für ihn aktuell am ehesten zutreffende Aussage ankreuzt. Nach abgeschlossener Bearbeitung des BDI-II wird der Summenwert der Einzelpunkte errechnet und anhand einer normierten

Auswertungsskala eingeordnet. Dieser Gesamtwert kann zwischen 0 und 63 Punkten betragen und wird mithilfe folgender Cut-Off-Scores bewertet (Hautzinger Juli 2006):

Kategorie	Punktwert
Keine Depression	0 – 8
Minimale Depression	9 – 13
Leichte Depression	14 – 19
Mittelschwere Depression	20 – 28
Schwere Depression	29 – 63

Tabelle 5: Cut-Off-Werte im BDI-II

3.1.3.4.2 Durchführung

Der BDI-II wurde von unseren Teilnehmern als letzter Test bearbeitet. Dabei kam die Vorlage von Pearson Assessment GmbH (Frankfurt am Main) zum Einsatz.

3.1.3.5 Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)

3.1.3.5.1 Prinzip

Die Symptomschwere psychiatrischer Krankheitsbilder kann mittels CGI-Severity Scale durch einen Rater eingeschätzt werden. Hierzu ist, im Gegensatz zur CGI-Improvement Scale, lediglich ein einzeitiger Kontakt mit dem Patienten erforderlich, bei dem eine Punktzahl zwischen 0 und 7 je nach Krankheitsausprägung vergeben wird.

Punktwert	Kategorie
1	Nicht krank
2	Grenzfall
3	Leicht krank
4	Mäßig krank
5	Deutlich krank
6	Schwer krank
7	Extrem schwer krank

Tabelle 6: Kategorien der CGI-S

3.1.3.5.2 Durchführung

Während des Rekrutierungstermins verschaffte sich der Rater durch ausführliche Befragung und Beobachtung der Patienten aus Gruppe 1A und 1B ein Bild über die Symptomschwere der ADHS, um eine möglichst zutreffende Beurteilung abzugeben. Die gesunde Kontrollgruppe 2 wurde natürlich keiner CGI-S-Bewertung unterzogen.

Alle Rater befanden sich im klinischen Abschnitt des Medizinstudiums und verfügten über besondere Kenntnisse des Krankheitsbilds der ADHS.

3.2 Experimenteller Studienteil

3.2.1 Aktivitätsmessung der Sekretorischen Sauren Sphingomyelinase

3.2.1.1 Prinzip

Die Enzymaktivität spiegelt die Geschwindigkeit einer katalytischen Reaktion wider und definiert sich als die durch ein Enzym von Substrat zu Produkt umgesetzte Stoffmenge pro Zeit (Adolph 1978):



Zur Aktivitätsbestimmung der S-ASM (Sekretorische Saure Sphingomyelinase) wird ein fluoreszenzmarkiertes Substrat (*Sphingomyelin*) genutzt, welches durch die S-ASM hydrolytisch in das fluoreszenzmarkierte Produkt *Ceramid* und das nicht-markierte *Phosphorylcholin* gespalten wird.

Mithilfe der Dünnschichtchromatographie (TLC), einem chemisch-physikalischen Trennverfahren, können das fluoreszenzmarkierte Substrat und Produkt voneinander getrennt werden. Die Signalintensität des entstandenen fluoreszierenden Produkts *Ceramid* kann anschließend gemessen und in eine Stoffmenge umgerechnet werden. Diese wird wiederum mit der Stoffmenge des Ausgangssubstrats *Sphingomyelin* ins Verhältnis gesetzt, sodass die Aktivität der S-ASM in $\text{fmol/h}/\mu\text{l}_{\text{Probe}}$ berechnet werden kann (Mühle und Kornhuber 2017).

3.2.1.2 Probengewinnung und Asservierung

Als Probenmaterial der Aktivitätsmessung der S-ASM wurde Probandenserum verwendet. Zu dessen Gewinnung erfolgte eine Blutentnahme in ein Serumröhrchen (7,5 ml, #227632, Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) durch Punktion einer peripheren Vene im Rahmen unserer Studienvsiste. Anschließend wurde das Serumröhrchen bei Raumtemperatur für 10 Minuten zentrifugiert und zur weiteren Verarbeitung sofort bei -80°C weggefroren. Alle Blutproben wurden zwischen 7.30 und 9.30 Uhr morgens gesammelt und innerhalb von zwei Stunden weiterverarbeitet.

3.2.1.3 Durchführung

Zunächst wurde der Reaktionspuffer vorbereitet, der sich aus den folgenden Komponenten zusammensetzt:

- 200 mM Natriumacetat-Puffer (pH 5,0)
- 500 mM NaCl
- 0,2 % IGEPAL® CA-630 (Nonidet P-40)
- 500 μM ZnCl_2

Der Reaktionsmix wurde aus 50 μL Pufferlösung und 58 pmol fluoreszenzmarkiertem Substrat BODIPY-FL- C_{12} -Sphingomyelin (N-Sphingosyl-Phosphocholin, D 7711, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) hergestellt und mithilfe einer Multichannel-Pipette auf einer 96-well-Mikrotiterplatte auf Eis verteilt. Die zu untersuchende Probe, das Probandenserum, wurde im Verhältnis von 1:10 mit 154 mM NaCl verdünnt, wovon 6 μL zum Start der enzymatischen Reaktion zum Reaktionsmix hinzugegeben wurden. Verschluss mit einer EASYseal-Abdeckfolie (Greiner Bio-One) wurden die Reaktionsassays bei 37°C 24 Stunden inkubiert. Anschließend wurde die Reaktion durch Wegfrieren bei -20°C gestoppt und bis zur Anwendung des chromatographischen Trennverfahrens bei dieser Temperatur aufbewahrt.

Um schließlich die TLC (thin layer chromatography) durchzuführen, mussten die Reaktionsassays zunächst gut aufgetaut werden. Im Anschluss wurden hiervon 1,5 μL als Spots mit einer Multichannel-Pipette auf Silicagel-Platten

(ALUGRAM SIL G, 818232, Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) platziert und etwa 5 Minuten trocknen gelassen.

Durch Zugabe des Laufmittels Ethylacetat mit 1%iger Essigsäure wurden die Phasen von nicht-umgesetztem Substrat (*Sphingomyelin*) und entstandenem Reaktionsprodukt (*Ceramid*) voneinander getrennt. Nach einem weiteren Trocknungsprozess wurden die Signalintensitäten der fluoreszenzmarkierten Moleküle mittels Typhoon Trio Scanner erfasst. Auf Basis dieses Scans konnte die Enzymaktivität schließlich durch die ImageQuant-Software (GE Healthcare Life Sciences, Buckinghamshire, UK) errechnet werden (Mühle et al. 2018).

4 Ergebnisse

4.1 Kollektiv

Im Rahmen unserer Studie wurden insgesamt 58 Probanden rekrutiert, davon 20 in Gruppe 1A (unbehandelte ADHS-Patienten), 18 in Gruppe 1B (behandelte ADHS-Patienten) und 20 in Gruppe 2 (Kontrollgruppe).

Um eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen zu erreichen, matchten wir die Kontrollprobanden aus Gruppe 2 mit den Probanden aus Gruppe 1A auf Geschlecht und Alter +/- 5 Jahre.

Aufgrund eines technischen Problems war die neuropsychologische Testung bei einem Probanden aus Gruppe 1A und einem anderen aus Gruppe 1B nicht gespeichert worden, sodass wir die beiden Teilnehmer sowie den entsprechenden Match aus Gruppe 2 aus der Auswertung ausschlossen. Somit verbleiben in Gruppe 1A und Gruppe 2 noch jeweils 19, in Gruppe 1B noch 17 Teilnehmer in der Auswertung. Damit inkludiert unsere Studie effektiv 55 Probanden.

In der folgenden Tabelle ist eine ausführliche soziodemographische Beschreibung des Gesamtkollektivs für eine übersichtliche Vergleichbarkeit dargestellt.

Parameter	Gesamt	1A	1B	2
<u>Alter</u> – Mittelwert [Jahre]	37,8	37,8	37,5	38,1
<u>BMI</u>				
– Mittelwert [kg/m ²]	26,25	27,7	26,0	25,0
– Minimum		21,2	19,7	19,2
– Maximum		39,9	37,2	41,2
<u>Geschlechtsverteilung</u>				
Männlich	65,5%	13	10	13
Weiblich	34,5%	6	7	6
<u>Familienstand</u>				
Ledig	54,5%	11	9	10
Verheiratet	30,9%	6	3	8
Feste Lebensgemeinschaft	1,8%	0	1	0
Geschieden	12,7%	2	4	1

<u>Nikotinkonsum</u>				
Raucher	23,6%	4	6	3
Ex-Raucher	16,4%	3	1	5
<u>Alkoholkonsum</u>				
Früherer Drogenkonsum	16,4%	3	3	3
Hochschulabschluss	32,7%	5	5	8
<u>Berufstätigkeit</u>				
Nicht berufstätig	18,2%	2	3	5
< 10h/Woche	3,6%	0	1	1
11 – 30 h/Woche	27,3%	7	2	6
31 – 42 h/Woche	38,2%	6	10	5
> 42 h/Woche	12,7%	4	1	2

Tabelle 7: Gruppenvergleich - Demographie und Lifestyle

Aus den in Tabelle 7 dargestellten Werten lässt sich ein Geschlechterverhältnis von etwa 2:1 (männlich:weiblich) errechnen.

Aufgrund der geringen Kollektivgröße nahmen wir keine weitere statistische Analyse des Probandenkollektivs bezüglich der demographischen Daten und der Lifestyle-Faktoren vor.

In ihrer Krankengeschichte wiesen - nach eigenen Angaben - etwa die Hälfte unserer Probanden weitere Diagnosen, exklusive der ADHS, auf. Von neuropsychiatrischen Krankheitsbildern waren ausschließlich Studienteilnehmer der beiden ADHS-Gruppen 1A und 1B betroffen.

In der gesunden Kontrollgruppe lagen nur bei etwa einem Viertel der Probanden weitere Diagnosen vor, wovon jedoch keine aus dem neuropsychiatrischen Bereich stammte. Unter den psychiatrischen Erkrankungen war die depressive Störung das häufigste Krankheitsbild innerhalb unseres Kollektivs. Eine Auflistung der in unserem Gesamtkollektiv vorkommenden Krankheitsbilder ist der nachfolgenden Tabelle 8 zu entnehmen.

		Häufigkeit insgesamt	1A	1B	2
Nebendiagnosen insgesamt		28	11	12	5
Psychiatrische Erkrankungen	GESAMT	12	5	7	0
	Depression	10	4	6	0
	Essstörungen				
	- Bulimie	2	0	2	0
	Persönlichkeitsakzentuierung	2	1	1	0
	PTBS	1	0	1	0
	Anpassungsstörung	1	1	0	0
Asperger-Syndrom	1	0	1	0	
Somatische Erkrankungen	GESAMT	23	8	10	5
	Stoffwechselerkrankungen				
	- Diabetes mellitus	2	1	1	0
	- Hypothyreose	4	2	1	1
	- Hypercholesterinämie	1	0	0	1
	- Gicht	1	1	0	0
	Obstruktive Atemwegserkrankung	5	1	4	0
	Arterielle Hypertonie	7	2	5	0
	Neoplasien				
	- Cervixkarzinom	1	0	0	1
	- benigner Nierentumor	1	1	0	0
	- Schilddrüsen-Knoten	1	0	0	1
	Haut-/Systemerkrankungen				
	- Psoriasis vulgaris	1	0	0	1
	- Alopecia areata	1	1	0	0
- Neurodermitis	1	0	0	1	

Tabelle 8: Vorliegende Erkrankungen im Gesamtkollektiv

Insgesamt besteht bei 23 der 55 Studienteilnehmer eine regelmäßige Medikamenteneinnahme neben der ADHS-Medikation, die wie folgt verteilt ist:

Häufigkeit (n)		Gesamt- kollektiv	1A	1B	2
ADHS-Medikation	<i>Methylphenidat</i>	15	0	15	0
	<i>Atomoxetin</i>	2	0	2	0
Psychopharmaka	<i>Antidepressiva</i>	10	2	8	0
	<i>Antipsychotika</i>	4	1	3	0
L-Thyroxin		4	3	1	0
Antihypertensiva		7	2	5	0
Sonstige		9			

Tabelle 9: Übersicht über die Medikation im Studienkollektiv

Hinsichtlich der Vormedikation gilt zu beachten, dass zahlreiche Medikamente die Aktivität der Sauren Sphingomyelinase (ASM), vor allem *inhibierend*, beeinflussen. Einige davon sind in unserem Kollektiv vertreten und daher nachfolgend dargestellt (siehe Tabelle 10).

ASM-stimulierende Präparate wie beispielsweise Chemotherapeutika wurden in unserer Studienkohorte laut Probandenangaben nicht eingenommen.

Medikament	Häufigkeit im Kollektiv	S-ASM-Akt. [fmol/h/ μ l _{Probe}]	Abweichung vom Gruppenmittelwert
Amlodipin	1	53,9 (1B-010)	- 13,03
Fluoxetin	1	123,6 (1B-012)	+ 56,62
Loratadin	1	60,6 (1A-014)	- 25,46
Sertralin	2	53,9 (1B-010)	- 13,03
		129,5 (1B-06)	+ 62,52

Tabelle 10: Übersicht über ASM-beeinflussende Medikamente in der Studienkohorte (Kornhuber et al. 2013)

Diejenigen Studienteilnehmer, die funktionelle ASM-Inhibitoren (FIASMA) einnehmen und sich mit ihrer ASM-Aktivität *unterhalb* des Gruppendurchschnitts befinden, liegen dennoch innerhalb der gruppenspezifischen Standardabweichung vom Mittelwert von 40,95 fmol/h/µl in Gruppe 1A und 41,15 fmol/h/µl in Gruppe 1B.

4.2 Neuropsychologische Testung

4.2.1 ADHS-Symptomatik

Zur Beurteilung der ADHS-Symptomatik verwendeten wir drei separate Tests: den ADHS-SB zur Selbstbeurteilung aktueller ADHS-Symptome, den CGI-S zur Fremdbeurteilung der Symptomschwere und den WURS-k zur Analyse der ADHS-Symptomatik in der Kindheit.

In unsere statistische Testung bezogen wir sowohl den Gesamtscore des ADHS-SB als auch die Symptomscores der ADHS-definierenden Items *Aufmerksamkeit*, *Überaktivität* und *Impulsivität* mit ein. Aufgrund von Problemen bei der Ergebnisspeicherung entfällt die ADHS-SB-Testung eines Probanden in unserer Auswertung.

Aus dem ADHS-Manual der Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene (HASE) übernahmen wir einen Cut-Off-Wert von 15, der mit einer Spezifität von 75 % und einer Sensitivität von 77 % einhergeht (Rösler 2012). Bei Anwendung dieses Cut-Offs erreichten alle Probanden der unbehandelten (Gruppe 1A) sowie der behandelten ADHS-Gruppe (Gruppe 1B) ein auffälliges Ergebnis. Erwartungsgemäß überwiegt in der Kontrollgruppe die Zahl der unauffälligen Testergebnisse deutlich.

Im Gruppenvergleich der errechneten Mittelwerte des ADHS-SB mittels ANOVA stellten sich sowohl beim Gesamtscore als auch bei den drei Symptom-Scores höchst signifikante Unterschiede (jeweils $p < 0,001$) dar, wie Tabelle 11 und Abbildung 5 demonstrieren:

Mittelwerte	1A	1B	2
Gesamt (max. 66 Pkt)	37,78	30,24	11,16
Aufmerksamkeit (max. 27 Pkt)	17,61	12,94	4,68
Überaktivität (max. 15 Pkt)	7,00	5,71	2,68
Impulsivität (max. 12 Pkt)	5,89	3,76	2,26

Tabelle 11: Mittelwerte des ADHS-SB

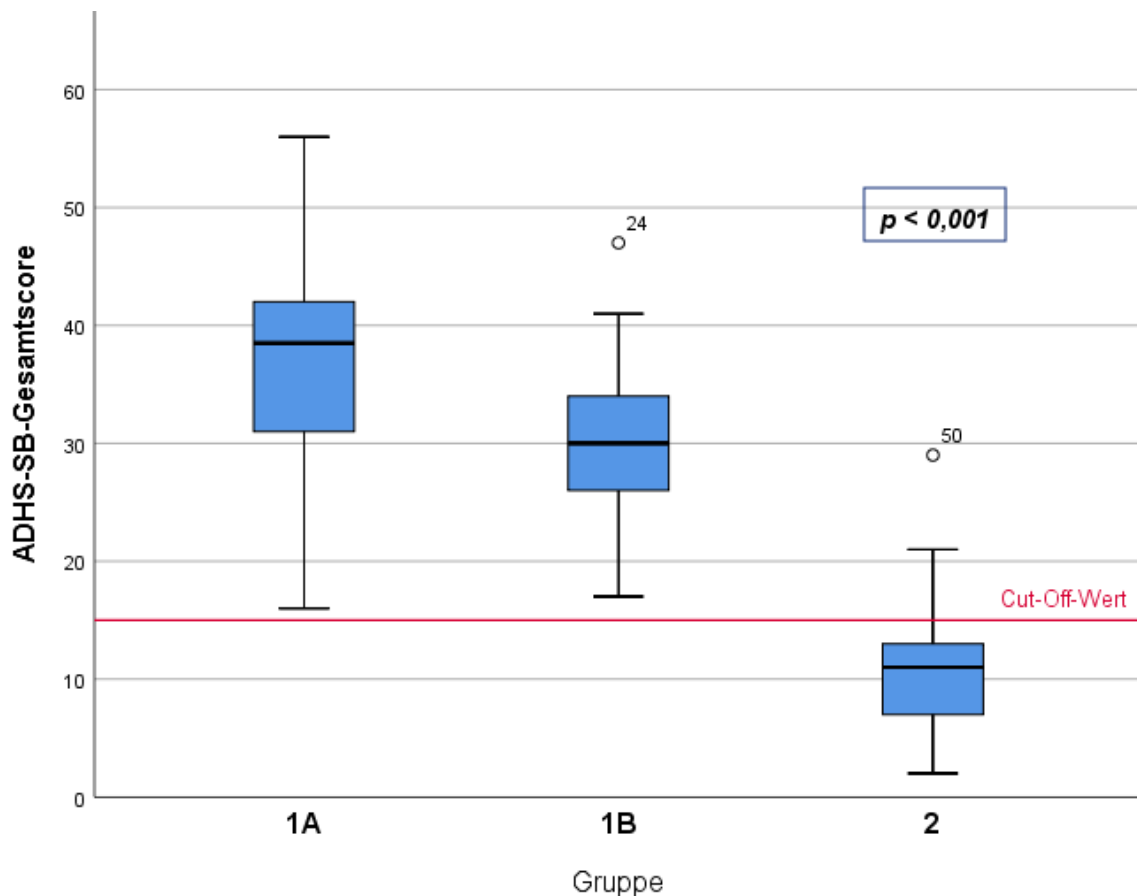


Abbildung 5: Boxplot ADHS-SB-Gesamtscores der Gruppen

Im direkten Vergleich der ADHS-SB-Scores von zwei Gruppen durch den T-Test für unabhängige Stichproben ergaben sich folgende p-Werte (*in Tabelle 12 von links nach rechts*: ADHS-Patienten mit versus ohne medikamentöse Therapie ; unbehandelte ADHS-Patienten versus gesunde Kontrollprobanden ; medikamentös behandelte ADHS-Patienten versus gesunde Kontrollprobanden):

<i>ADHS-SB-Items</i>	<i>p (1A-1B)</i>	<i>p (1A-2)</i>	<i>p (1B-2)</i>
<i>Gesamt</i>	0,020	<0,001	<0,001
<i>Aufmerksamkeit</i>	0,004	<0,001	<0,001
<i>Überaktivität</i>	0,267	<0,001	0,001
<i>Impulsivität</i>	0,036	<0,001	0,065

Tabelle 12: Gruppenvergleich der ADHS-SB-Scores durch T-Test für unabhängige Stichproben

Hierbei kommt zur Darstellung, dass die allgemeine ADHS-Symptomatik ebenso wie die Hauptsymptome Unaufmerksamkeit und Impulsivität bei ADHS-Patienten mit bestehender medikamentöser Therapie geringer ausgeprägt sind als bei ADHS-Patienten ohne Medikation. Auf das Item Überaktivität trifft dies jedoch nicht zu. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, sodass dieses Symptom von einer Pharmakotherapie weitgehend unbeeinflusst erscheint.

Trotz der oben genannten Beschwerdebesserung durch eine ADHS-Medikation ergibt sich zwischen den gesunden Kontrollprobanden und den medikamentös behandelten ADHS-Patienten ein statistisch eindeutiger Unterschied der krankheitsspezifischen Symptomatik. Eine vollständige Angleichung an die Ergebnisse gesunder Probanden besteht für ADHS-Patienten trotz medikamentöser Therapie also nicht.

Da bei der Einteilung der ADHS häufig der Überaktivitäts-Impulsivitäts-Komplex dem Item Aufmerksamkeit gegenübergestellt wird, ermittelten wir mithilfe des Spearman-Rho-Tests die Korrelation zwischen den beiden Symptomblöcken.

Im Gesamtkollektiv ergab sich ein höchst signifikanter, positiver Zusammenhang ($p < 0,001$; $r = 0,548$). Demnach steigt, wie erwartet, die Schwere der Unaufmerksamkeit mit der Schwere der Hyperaktivität/Impulsivität und umgekehrt.

In der Fremdbeurteilung der ADHS-Kohorte durch den CGI-S ergaben sich folgende Durchschnittswerte :

	Gruppe 1A	Gruppe 1B
Mittelwert CGI-S	4,47	3,53

Tabelle 13: Gruppenvergleich der Mittelwerte im CGI-S

Eine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen dem CGI-S-Wert und dem ADHS-SB-Einzelscore „Aufmerksamkeit“ ($p=0,042$; $r=0,367$).

Hieraus könnte man ableiten, dass die subjektiv wahrgenommenen Aufmerksamkeitsprobleme unserer ADHS-Kohorte während der Studienvsiste durch den Rater am zuverlässigsten beobachtet und beurteilt werden konnten. Hier stimmt Fremd- und Selbstbeurteilung wahrscheinlich am ehesten überein.

Die WURS-k zur Erfassung von ADHS-Symptomen in der Kindheit wurde von der unbehandelten ADHS-Gruppe und den gesunden Kontrollen bearbeitet. Anhand eines Cut-Off-Werts teilten wir die WURS-k-Scores in auffällige und unauffällige Resultate ein. Ein auffälliges Ergebnis bedeutet hier, dass der entsprechende Proband im Alter von 8 bis 10 Jahren ADHS-typische Kindheitssymptome präsentierte.

Bei einem Cut-Off-Wert von 30 zeigte sich in der Kontrollgruppe kein einziges pathologisches Testergebnis, wohingegen zwei Drittel der ADHS-Patienten ohne medikamentöse Therapie auffällige Test-Scores lieferten.

	Gruppe 1A	Gruppe 2
Mittelwert WURS-k	36,44	11,11
Anzahl auffälliger Ergebnisse (>30 Pkt)	12 (n=18)	0 (n=19)

Tabelle 14: Gruppenvergleich der WURS-k-Ergebnisse

Der bereits bei Betrachtung der Mittelwerte (siehe Tabelle 14) auffallende Gruppenunterschied bestätigte sich im T-Test für unabhängige Stichproben mit einem höchst signifikanten Ergebnis ($p<0,001$). Dementsprechend wiesen die

gesunden Kontrollprobanden im deutlichen Gegensatz zu den ADHS-Patienten aus Gruppe 1A kein ADHS-typisches Verhalten in der Kindheit auf.

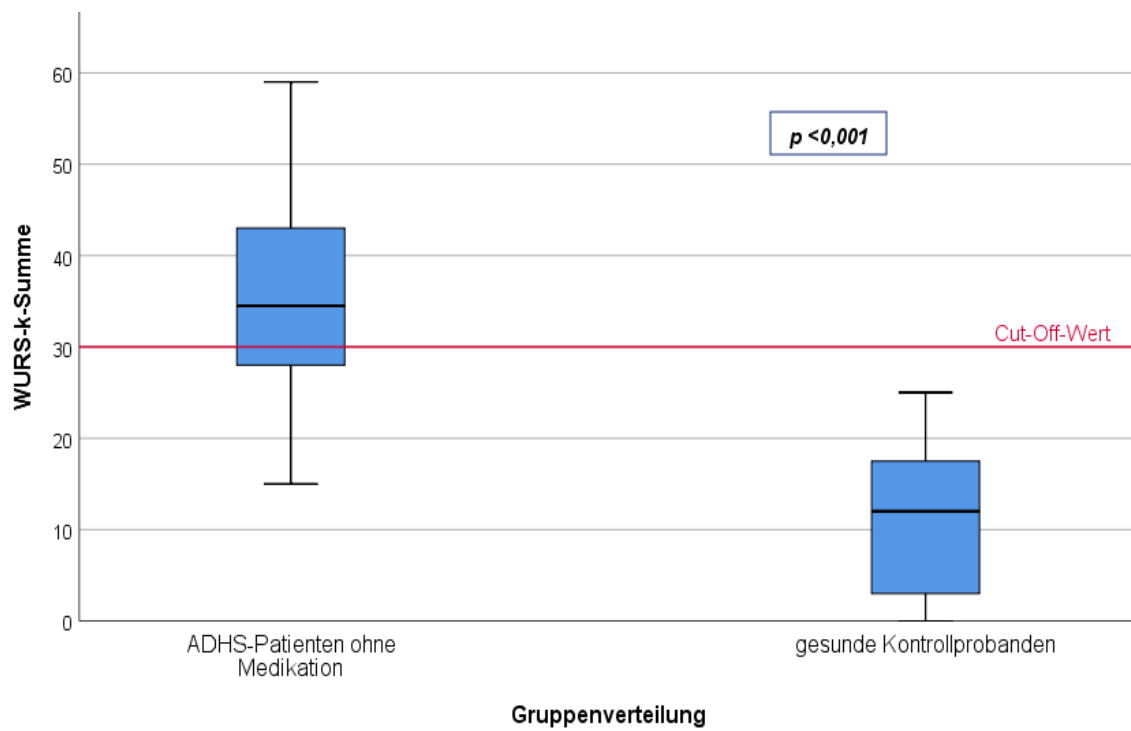


Abbildung 6: Boxplot WURS-k-Ergebnisse der Gruppen

Zwischen den in der WURS-k gemessenen Kindheits-Symptomen und dem aktuellen Symptomschweregrad im ADHS-SB stellte sich folgender stark positiv gerichteter, höchst signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$; $r = 0,886$) dar:

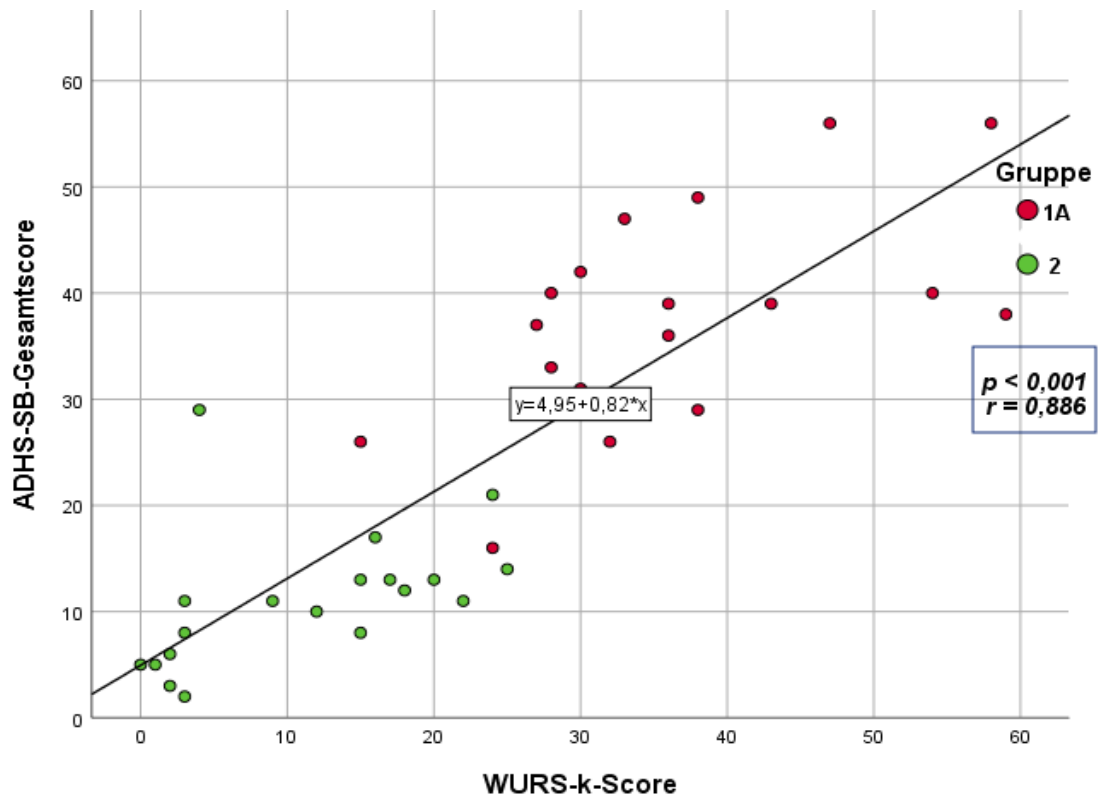


Abbildung 7: Korrelation ADHS-SB-Gesamtscore und WURS-k-Score

Je ausgeprägter unsere Studienteilnehmer ihre im Kindesalter auftretenden ADHS-typischen Verhaltensweisen bewerteten, desto gravierender beschrieben sie auch ihre aktuellen ADHS-Symptome. Dies gilt sowohl für die aktuelle ADHS-Symptomatik in ihrer Gesamtheit als auch für die einzelnen Diagnosekriterien „Überaktivität/Impulsivität“ und „Aufmerksamkeit“ (siehe Tabelle 15; p jeweils $< 0,001$).

Korrelation mit WURS-k	ADHS-SB: Gesamtscore	ADHS-SB: Überaktivität/ Impulsivität	ADHS-SB: Aufmerksamkeit
Korrelationskoeffizient r	0,886	0,810	0,752

Tabelle 15: Korrelation von WURS-k-Score und ADHS-SB-Gesamtscore

4.2.2 Depressive Symptomatik

Zur Ermittlung depressiver Symptome unserer Probanden integrierten wir den BDI-II in unsere neuropsychologische Testbatterie. Wir verglichen die Durchschnitts-Scores der drei Gruppen mittels ANOVA, wobei sich ein statistisch höchst signifikanter Unterschied der folgenden Mittelwerte ergab ($p < 0,001$) :

Mittelwert	Gesamt	1A	1B	2
Alle Probanden	12,73	21,32	12,00	4,79
Probanden ohne Antidepressivum		20,82	12,56	4,79
Minimum		3	4	1
Maximum		45	27	14

Tabelle 16: Mittelwerte der erreichten BDI-II-Scores

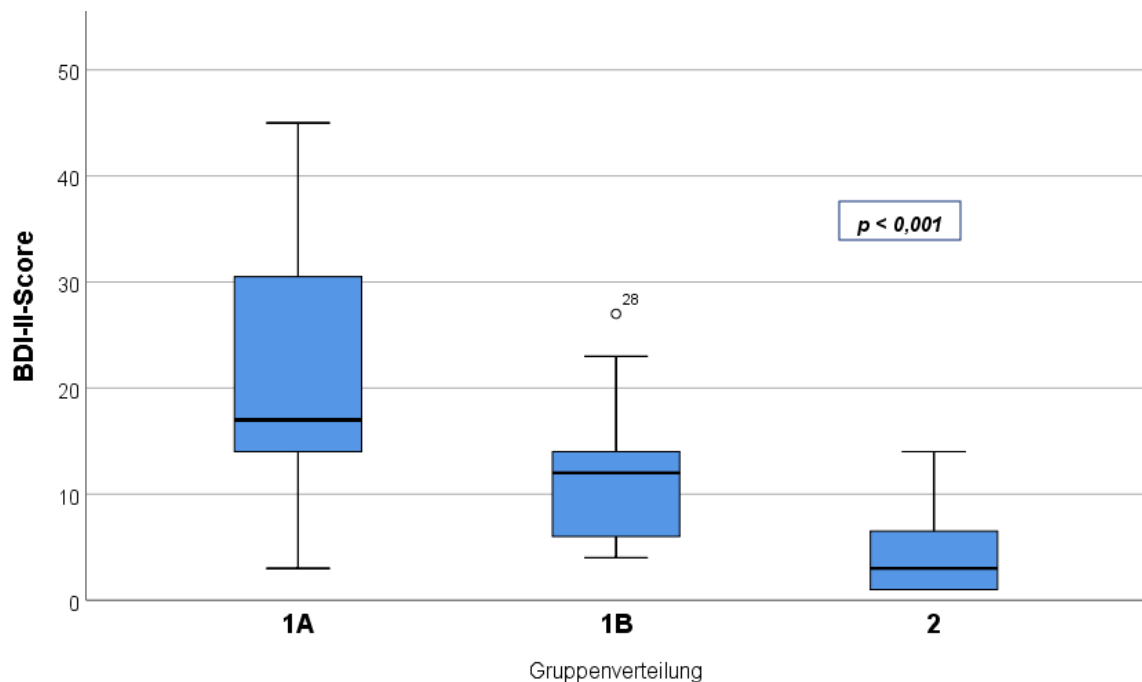


Abbildung 8: Boxplot der BDI-II-Scores im Gruppenvergleich

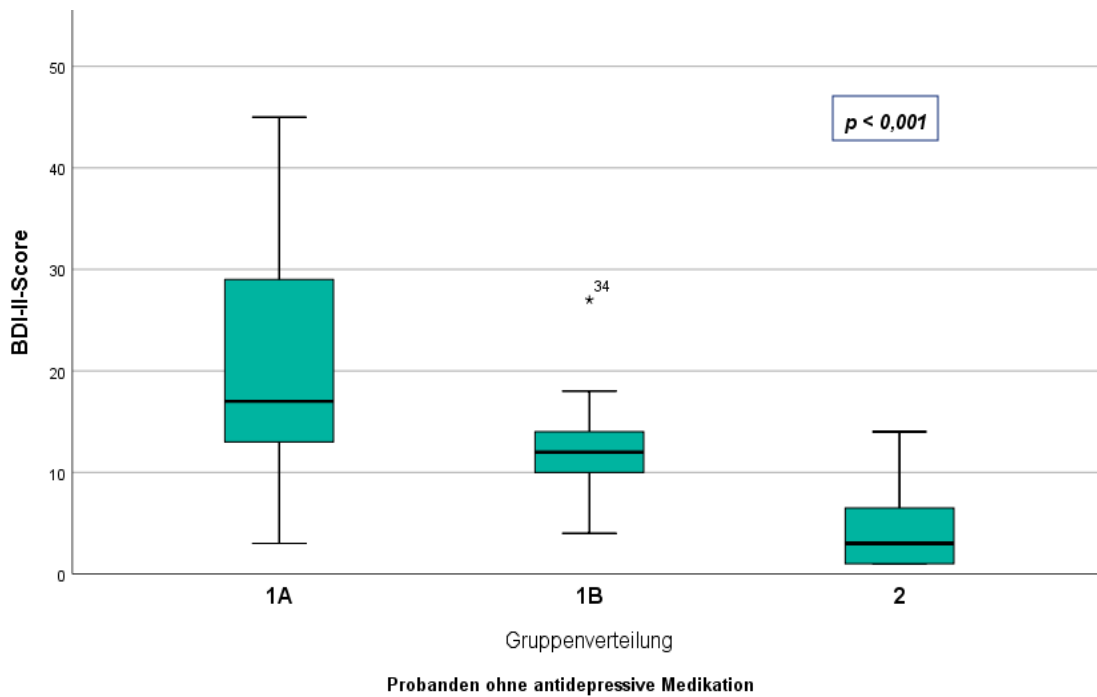


Abbildung 9: Boxplot der BDI-II-Scores unter Ausschluss von Patienten mit antidepressiver Medikation

Im Vergleich der unbehandelten (1A) und der medikamentös behandelten ADHS-Gruppe (1B) zeigte sich im Gruppendurchschnitt eine Abnahme der Depressionssymptomatik bei Patienten mit ADHS-Medikation.

Dennoch wiesen die ADHS-Patienten unter laufender Pharmakotherapie weiterhin ausgeprägtere depressive Merkmale auf als die gesunden Kontrollprobanden.

Auch nach Ausschluss der Probanden mit antidepressiver Vormedikation (z.B. Sertralin oder Fluoxetin) blieb die statistische Signifikanz der oben genannten Ergebnisse bestehen. Die Berechnungen erfolgten mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. Die p-Werte der jeweiligen Gruppenvergleiche sind der folgenden Tabelle (Tabelle 17) zu entnehmen.

	p (1A-1B)	p (1A-2)	p (1B-2)
Alle Probanden	0,010	<0,001	0,001
Nur Probanden <u>ohne</u> Antidepressiva	0,042	<0,001	0,001

Tabelle 17: Gruppenvergleich der BDI-II-Scores durch T-Test für unabhängige Stichproben

Unter Anwendung des Spearman-Rho-Tests stellte sich eine deutliche Korrelation zwischen der Schwere depressiver und ADHS-typischer Symptome unserer Studienteilnehmer dar ($p < 0,001$; $r = 0,625$).

Das Item „Aufmerksamkeit“ korreliert wie erwartet besonders deutlich mit depressiven Symptomen ($p < 0,001$; $r = 0,703$).

Der Hyperaktivitäts-/Impulsivitäts-Komplex ergibt zwar ebenfalls eine signifikante, aber deutlich schwächere Korrelation ($p = 0,001$; $r = 0,425$) .

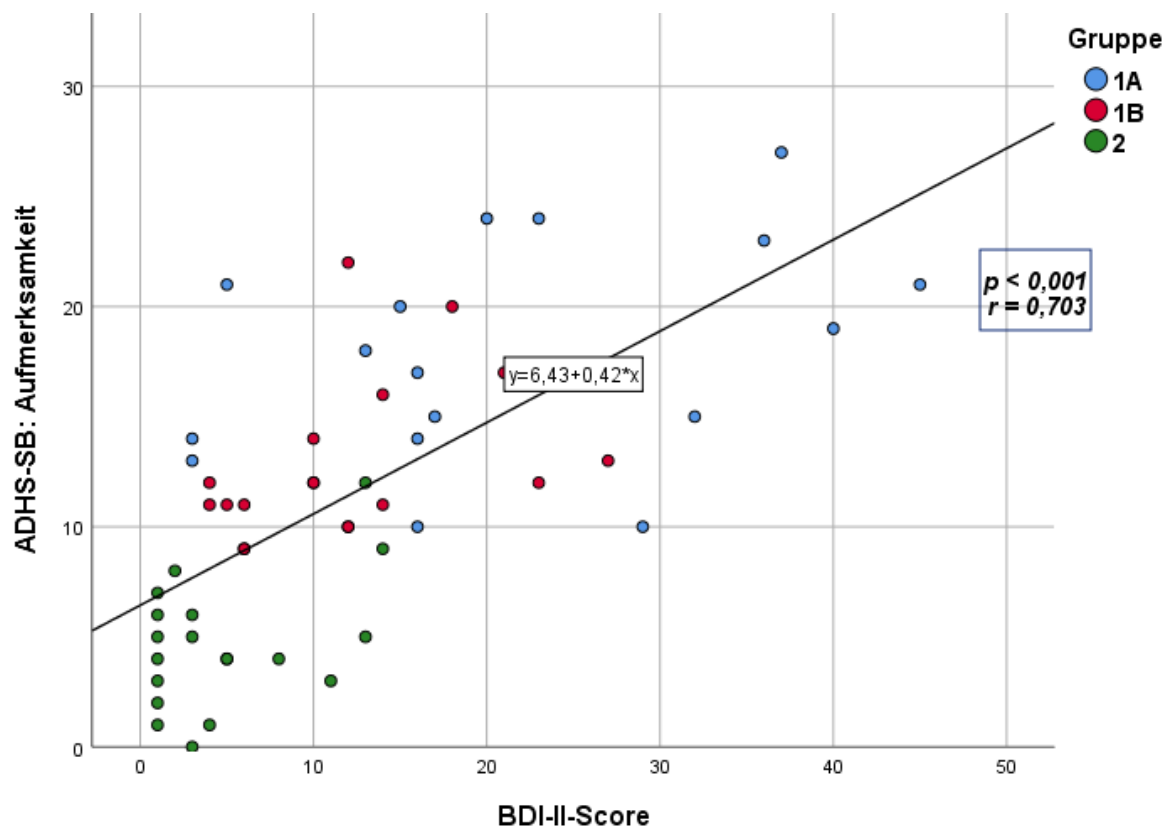


Abbildung 10: Korrelation von BDI-II-Score und ADHS-SB-Item "Aufmerksamkeit"

Auch die in der WURS-k gemessene Symptomschwere der Kindheit korrelierte mit der Ausprägung aktueller depressiver Merkmale ($p < 0,001$; $r = 0,683$).

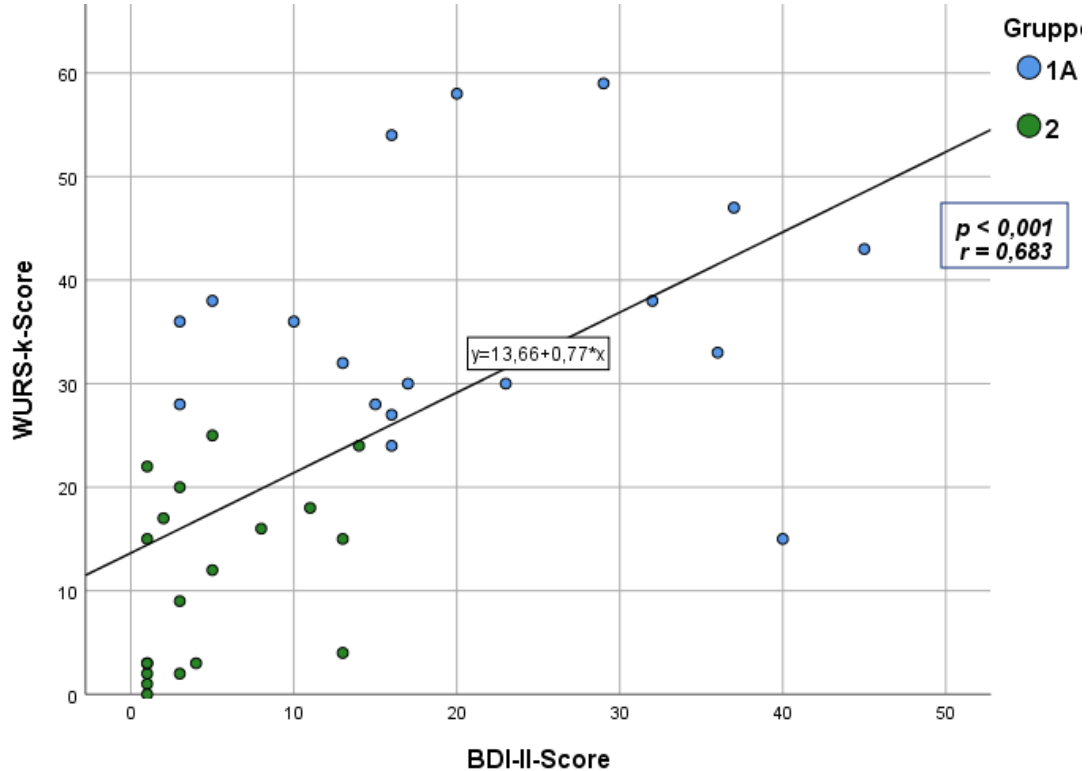


Abbildung 11: Korrelation von WURS-k- und BDI-II-Score

Im Vergleich der Depressionssymptomatik zwischen den Geschlechtern erzielten die weiblichen Probanden zwar durchweg höhere BDI-II-Scores als die männlichen, dennoch zeigte sich im T-Test für unabhängige Stichproben kein signifikanter Unterschied (Gruppe 1A: $p = 0,102$; Gruppe 1 B: $p = 0,299$; Gruppe 2: $p = 0,703$; Gesamt: $p = 0,185$).

	Gesamt	1A	1B	2
Weiblich	15,47	28,33	14,14	4,17
Männlich	11,28	18,08	10,5	5,08

Tabelle 18: BDI-II-Scores nach Geschlecht

4.2.3 Schlafqualität bei ADHS

Mit Hilfe des PSQI wurde die Schlafqualität unserer Studienteilnehmer ermittelt. Aufgrund einer missglückten Testspeicherung fehlt leider das Ergebnis eines Teilnehmers.

Anhand des PSQI-Ergebnisses konnten wir die Probanden in „gesunde Schläfer“, „schlechte Schläfer“ und Personen mit „chronischer Schlafstörung“ einteilen (siehe Tabelle 19). Für die so entstehenden Kategorien errechneten wir den durchschnittlich erzielten ADHS-SB-Score. Hier ergab sich, dass „schlechte Schläfer“ ausgeprägtere ADHS-Symptome aufweisen als „gesunde Schläfer“ ($p < 0,001$).

Schlafqualität nach PSQI-Ergebnis	Anzahl im Gesamtkollektiv (n)	ADHS-SB-Mittelwert
<i>Gesunder Schläfer</i>	19	13,8
<i>Schlechter Schläfer</i>	29	31,1
<i>Chronische Schlafstörung</i>	6	39,8

Tabelle 19: ADHS-SB-Mittelwerte nach Kategorien der Schlafqualität im PSQI

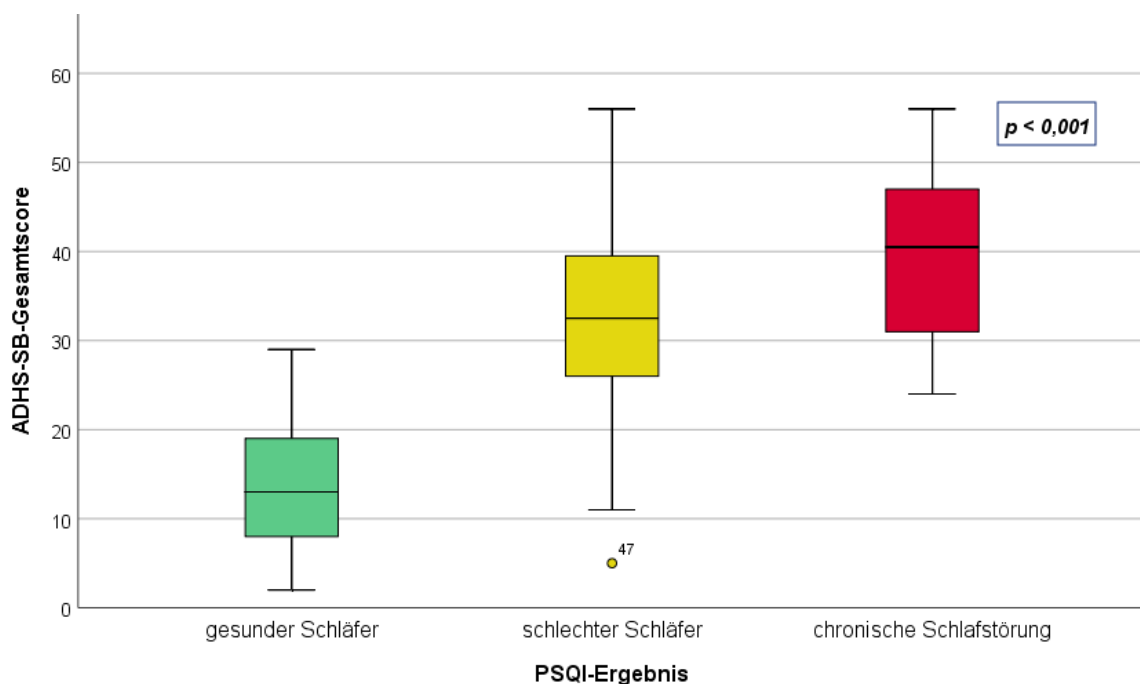


Abbildung 12: Boxplot ADHS-SB-Gesamtscore nach Schlafqualität im PSQI (ANOVA)

Zwischen der ADHS-Symptomschwere, sowohl zum aktuellen Zeitpunkt (ADHS-SB) als auch im Kindesalter (WURS-k), und der allgemeinen Schlafqualität (PSQI) stellte sich mittels Spearman-Rho-Test eine signifikante Korrelation dar. Je ausgeprägter die Symptomatik der ADHS, desto schlechter scheint die Schlafqualität der Probanden zu sein (beide $p < 0,001$; $r(\text{ADHS-SB} - \text{PSQI}) = 0,714$; $r(\text{WURS-k} - \text{PSQI}) = 0,649$).

4.3 Enzymaktivität der S-ASM

Bereits bei Betrachtung der Mittelwerte fallen deutliche Unterschiede der S-ASM-Aktivität zwischen der unbehandelten, der medikamentös-behandelten ADHS-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe auf (siehe Tabelle 20).

S-ASM – Aktivität [fmol/h/ μ l _{Probe}]	Gesamt	1A	1B	2
Mittelwert	65,059	86,083	66,983	42,314

Tabelle 20: Mittelwerte der S-ASM-Aktivität

In der ANOVA bestätigt sich dieser erste Eindruck eines signifikanten Gruppenunterschieds ($p=0,001$), der im folgenden Boxplot-Diagramm noch einmal verdeutlicht wird.

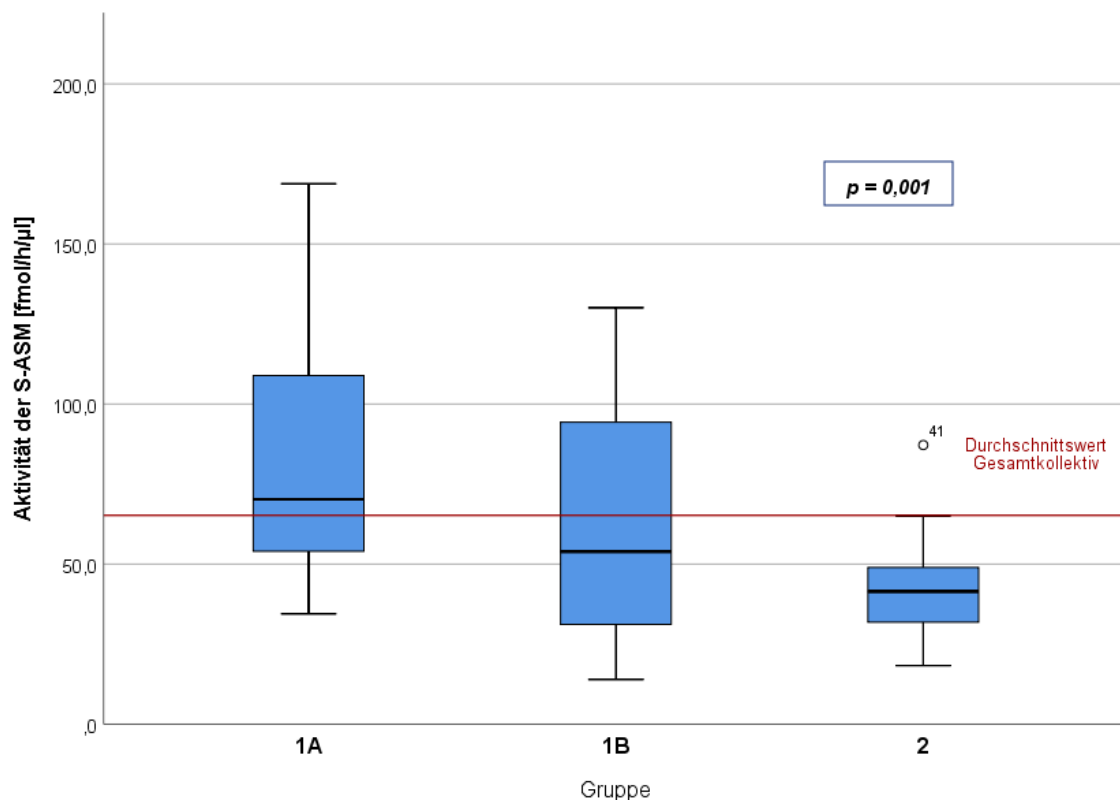


Abbildung 13: Boxplot Aktivität der S-ASM im Gruppenvergleich

Des Weiteren konnten wir mittels T-Test für unabhängige Stichproben demonstrieren, dass die S-ASM-Aktivität gesunder Probanden signifikant niedriger

liegt als die sowohl der medikamentös behandelten als auch der unbehandelten ADHS-Patienten (T-Test(1A-2): $p < 0,001$; T-Test(1B-2): $p = 0,031$; T-Test(1A&1B - 2): $p < 0,001$).

Zwischen ADHS-Patienten ohne Pharmakotherapie und jenen unter laufender Pharmakotherapie besteht im Gesamtkollektiv allerdings kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Enzymaktivität der S-ASM ($p = 0,172$).

Während sich bei den teilnehmenden Frauen ($n = 19$) kein statistisch aussagekräftiger Unterschied zwischen den drei Gruppen verzeichnen lässt (ANOVA: $p = 0,189$; T-Test(1A-2): $p = 0,401$; T-Test(1B-2): $p = 0,401$; T-Test(1A-1B): $p = 0,310$), besteht bei den Männern hinsichtlich der S-ASM-Aktivität ein deutlicher , statistisch relevanter Unterschied (siehe Abbildung 14).

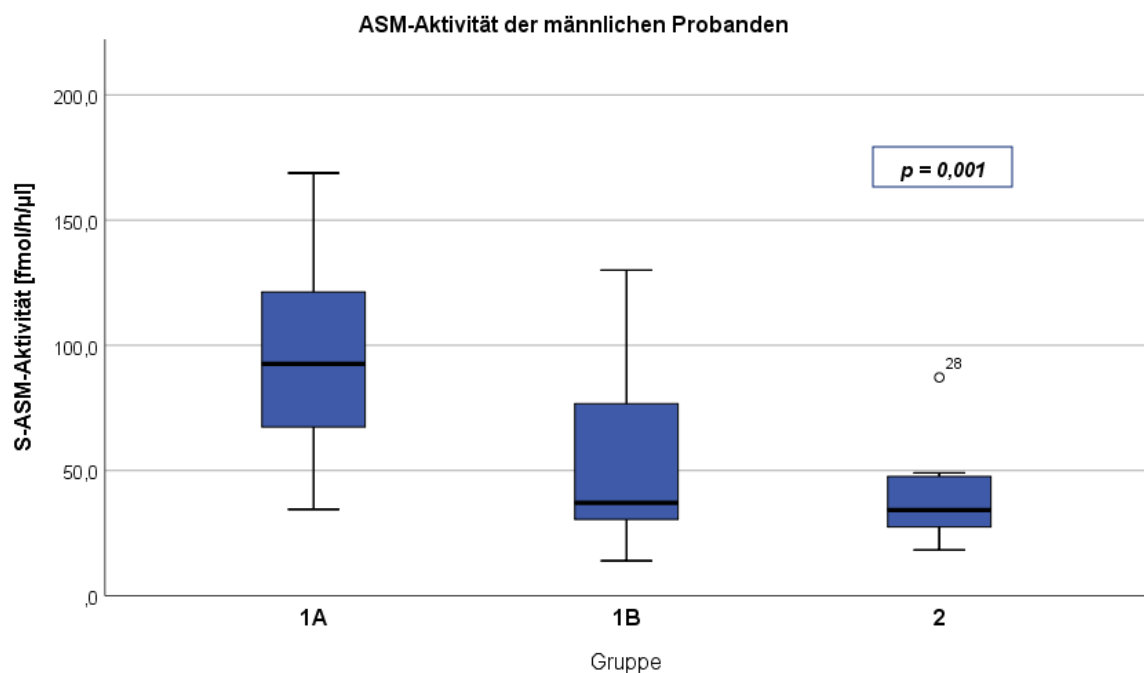


Abbildung 14: Boxplot S-ASM-Aktivität der männlichen Probanden nach Gruppen

Signifikante Unterschiede der S-ASM-Aktivität waren im T-Test für unabhängige Stichproben zwischen den männlichen Probanden der unbehandelten und der medikamentös behandelten ADHS-Gruppe ($p(1A-1B) = 0,030$) zu beobachten sowie zwischen den gesunden Kontrollen und der unbehandelten ADHS-Gruppe bzw. allen männlichen ADHS-erkrankten Teilnehmern ($p(1A-2) < 0,001$; $p(\text{ADHS-Kontrollen}) < 0,001$).

In der weiteren Analyse stellte sich dar, dass diejenigen Probanden, die im ADHS-SB ein pathologisches Ergebnis erzielten (Cut-Off = 15), auch eine statistisch signifikant höhere Aktivität der S-ASM als die Teilnehmer mit unauffälligem Gesamtscore aufwiesen ($p=0,001$). Das gleiche traf bei Betrachtung des WURS-k zu (Cut-Off = 30 ; $p=0,006$).

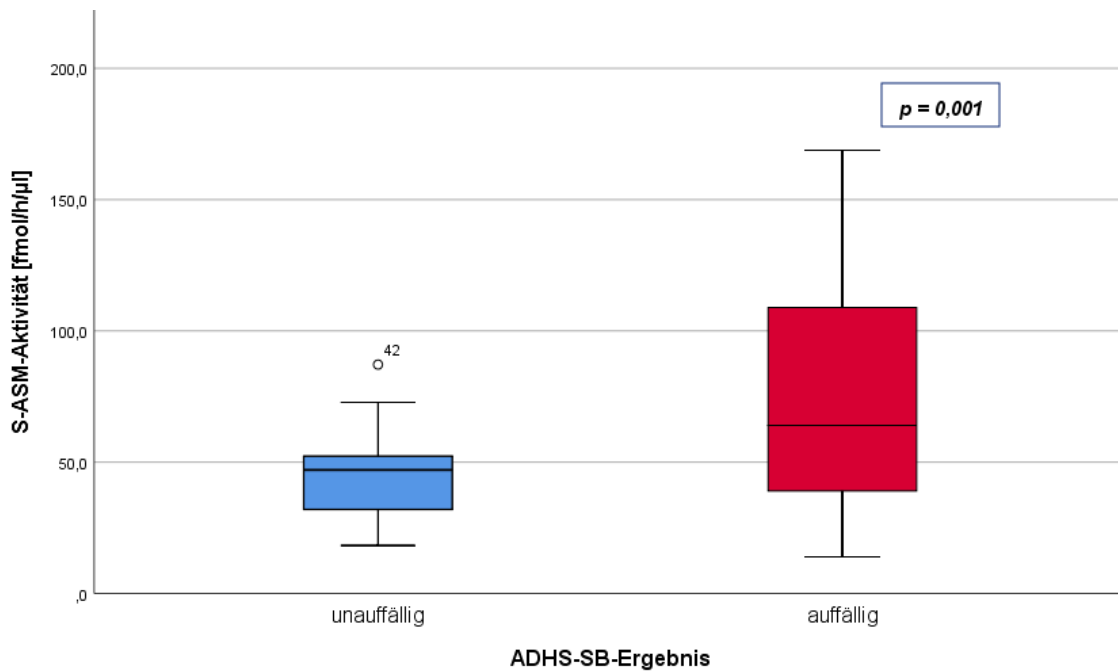


Abbildung 15: Boxplot S-ASM-Aktivität nach Ergebnis im ADHS-SB

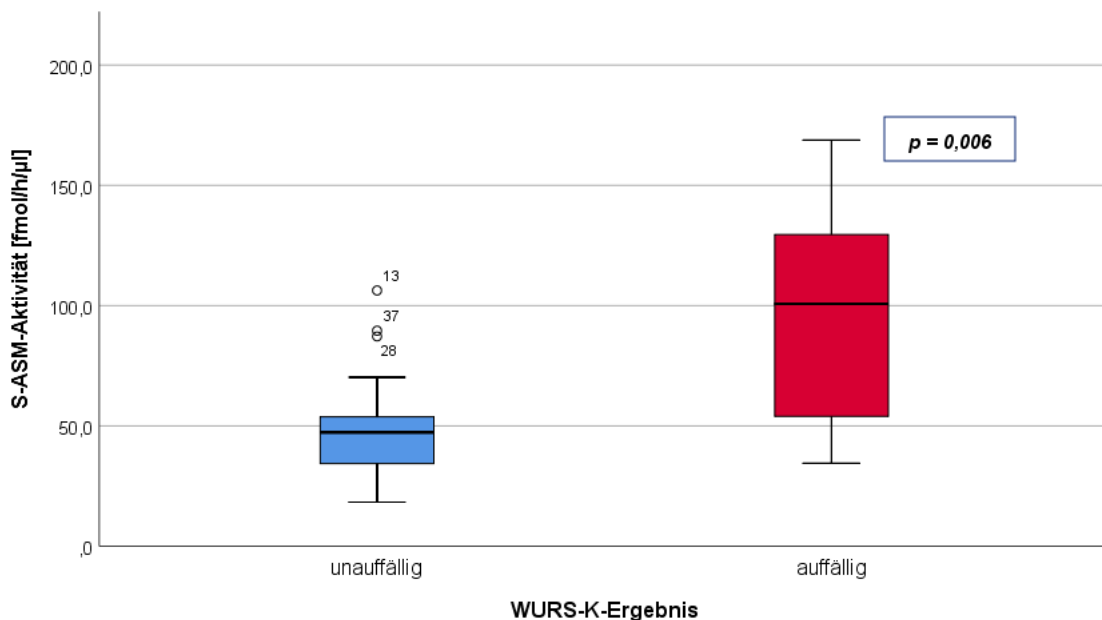


Abbildung 16: Boxplot S-ASM-Aktivität nach Ergebnis in der WURS-k

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden die Ergebnisse der S-ASM-Aktivität auf Normalverteilung überprüft, die jedoch bei einer Signifikanz von $p < 0,001$ nicht angenommen wurde.

Durch Anwendung des Spearman-Rho-Tests konnten wir eine positive Korrelation, also einen Anstieg der S-ASM-Aktivität bei zunehmender Schwere der ADHS-Symptomatik ausmachen. Dieser Zusammenhang zeigt sich sowohl bei den aktuellen (ADHS-SB) als auch bei den Kindheitssymptomen (WURS-k) der Erkrankung.

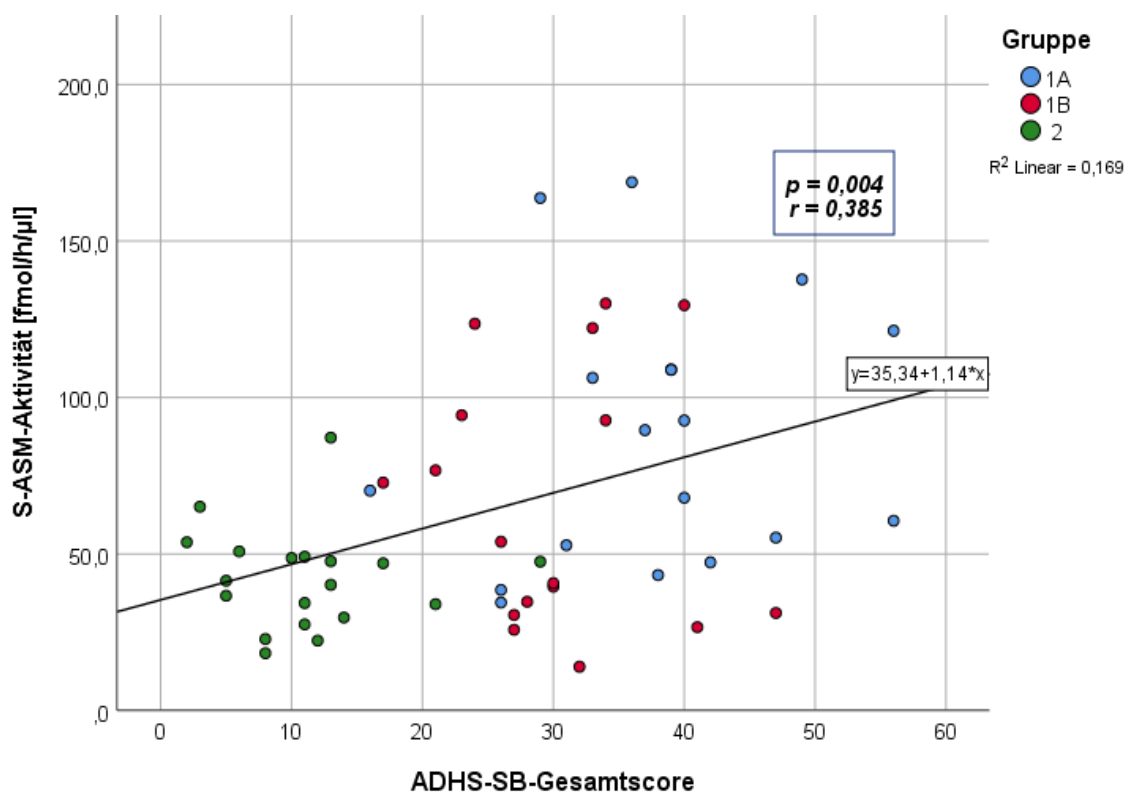


Abbildung 17: Korrelation der S-ASM-Aktivität mit dem ADHS-SB-Gesamtscore

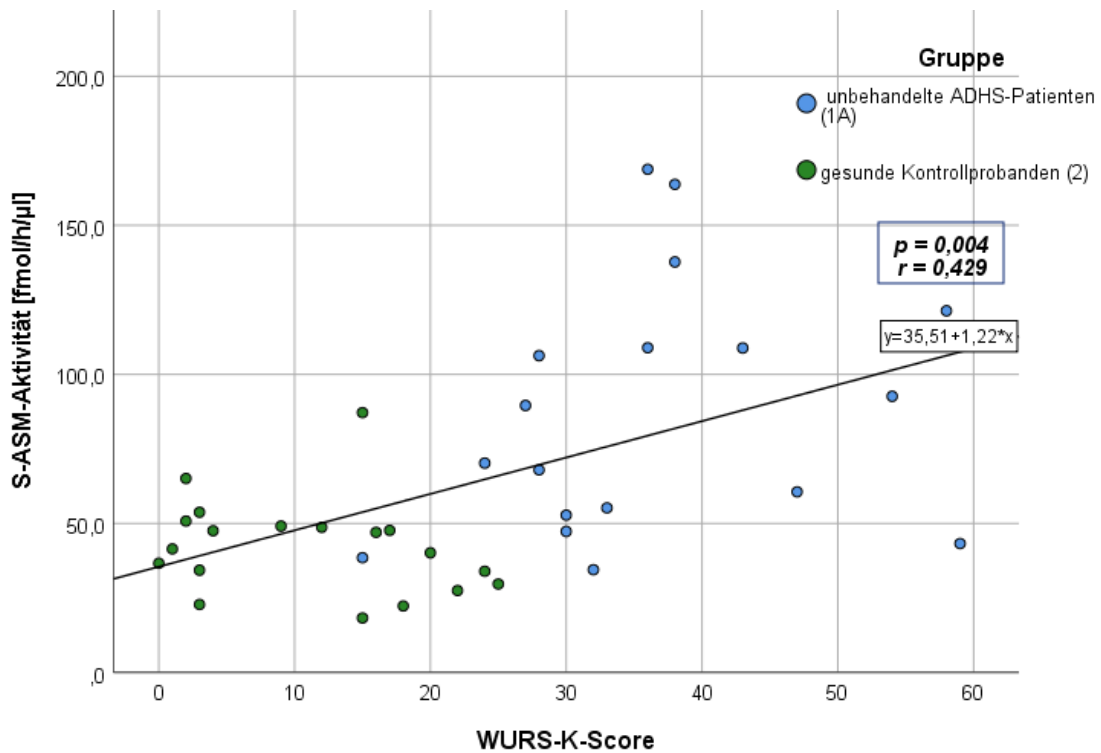


Abbildung 18: Korrelation der S-ASM-Aktivität mit WURS-k-Score

Nicht nur durch die Symptomschwere der ADHS beeinflusste die S-ASM-Aktivität in unserem Kollektiv. Auch die allgemeine Schlafqualität, die wir mit Hilfe des PSQI ermittelten, ging mit statistisch signifikanten Unterschieden der S-ASM-Aktivität einher (siehe Tabelle 21 sowie ANOVA in Abbildung 19) :

S-ASM – Aktivität [fmol/h/µl _{Probe}]	Gesunder Schläfer	Schlechter Schläfer	Chronische Schlafstörung
Mittelwert	46,892	72,012	79,461

Tabelle 21: Mittelwerte der S-ASM-Aktivität nach Schlafqualität

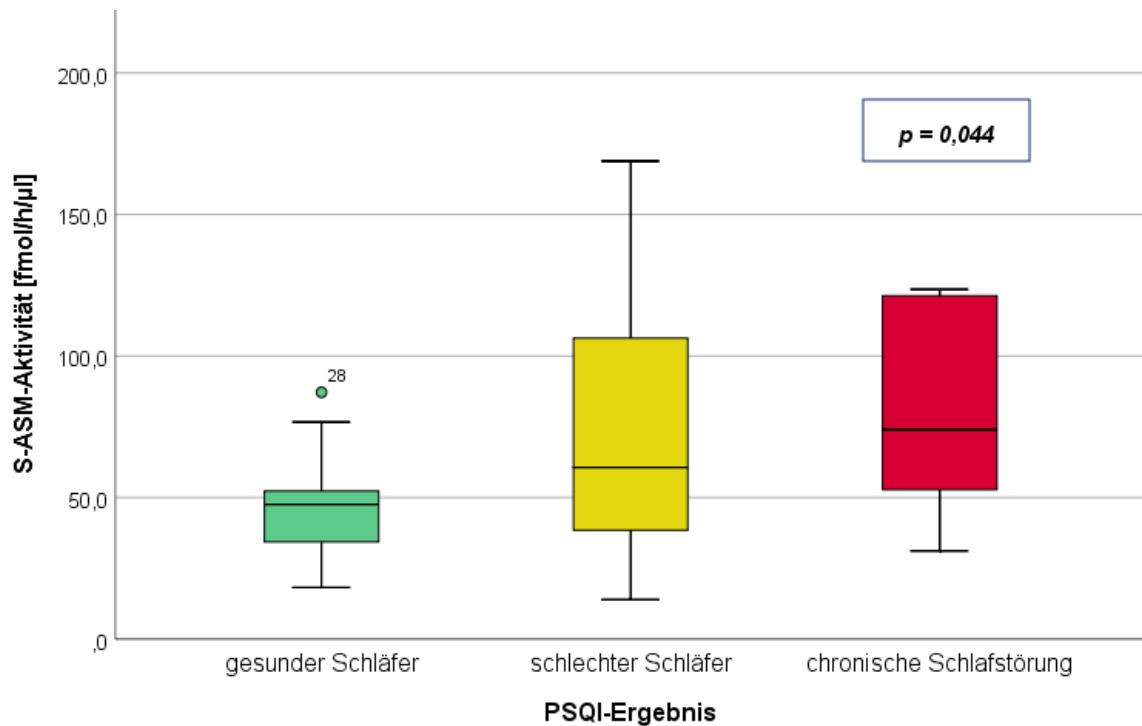


Abbildung 19: Boxplot S-ASM-Aktivität nach PSQI-Kategorien der Schlafqualität

Bei „gesunden Schläfern“ konnten wir im T-Test für unabhängige Stichproben eine niedrigere S-ASM-Aktivität nachweisen als bei „schlechten Schläfern“ ($p=0,009$). Darüber hinaus errechneten wir mit dem Spearman-Rho-Test eine statistisch signifikante, allerdings eher schwache Korrelation der ASM-Aktivität mit dem erreichten PSQI-Gesamtpunktwert ($p=0,038$; $r=0,283$).

Trotz der in Studien beschriebenen gesteigerten ASM-Aktivität bei Patienten mit Major Depression stellte sich in dieser Studie wider Erwarten kein signifikanter Zusammenhang zwischen der S-ASM-Aktivität und den via BDI-II ermittelten depressiven Symptomen unserer Probanden dar ($p=0,101$).

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war zum einen, die Aktivität der Sauren Sphingomyelinase bei der adulten ADHS zu evaluieren und hierbei die klinische Ausprägung der Erkrankung sowie die Veränderung unter einer medikamentösen ADHS-Therapie einzubeziehen.

Zum anderen erfolgte eine ausführliche neuropsychologische Testung mit Fokus auf der Symptomschwere der ADHS sowie den Komorbiditäten Schlaf- und depressiven Störungen.

5.1 Neuropsychologische Testung

Die ADHS als reine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters zu beschreiben, ist längst überholt.

Dennoch scheint es, prädiktive Faktoren für die Persistenz der ADHS bis ins Erwachsenenalter zu geben. Wie *Roy et al.* beschrieben, zählen neben Faktoren des familiären Umfelds insbesondere die Symptomschwere und das Vorhandensein psychiatrischer Komorbiditäten in der Kindheit dazu (*Roy et al. 2016*). Diese beiden Prädiktoren bestätigen sich ebenfalls in einer Metaanalyse von *Caye et al.*, die in ihrer Arbeit das Vorliegen einer Major Depression als Komorbidität betonen (*Caye et al. 2016*).

Auch in unserer Studie konnten wir durch die stark positive Korrelation von Kindheits- und aktuellen ADHS-Symptomen darstellen, dass die Symptomschwere vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter ohne medikamentöse Therapie weitgehend bestehen bleibt.

Eine besondere Rolle wird den Komorbiditäten der ADHS nicht nur als Prädiktor für einen langwierigen Krankheitsverlauf zuteil. Sie stehen auch im engen Zusammenhang mit der Symptomschwere der ADHS, wie *Hurtig et al. 2007* herausfanden. In ihrer Studie exprimierten ADHS-erkrankte Jugendliche mit neuropsychiatrischen Komorbiditäten signifikant stärkere ADHS-Symptome als jene ohne entsprechende Begleiterkrankungen (*Hurtig et al. 2007*).

In einer großangelegten Studie in Ungarn mit über 3500 auf ADHS gescreente Erwachsenen fanden *Simon et al.* heraus, dass die Lebenszeitprävalenz

depressiver Episoden mit der Symptomschwere der ADHS zunimmt (Simon et al. 2013).

Einen vergleichbaren Zusammenhang von subjektivem ADHS-Schweregrad und depressiver Symptomatik konnten wir in unserer Studie aufzeigen: je gravierender die ADHS-Symptome, desto ausgeprägter die depressive Symptomatik unserer Probanden.

Wie unsere Ergebnisse demonstrieren, scheinen insbesondere die unaufmerksamen ADHS-Symptome mit allgemeiner depressiver Symptomatik einherzugehen.

Dies ist nicht verwunderlich, denn nach ICD-10 gilt eine „verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit“ als eines von sieben Zusatzsymptomen der unipolaren Depression. Zudem stellt die Unaufmerksamkeit ein Leitsymptom der ADHS dar (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2017).

Eine mexikanische Studie von *Ulloa et al.*, die erkrankte Kinder zwischen sechs und zwölf Jahren untersuchte, kam zu dem Schluss, dass psychiatrische Komorbiditäten Aufmerksamkeitsprobleme bei der ADHS verstärken. Insbesondere ADHS-Patienten des kombinierten und hyperaktiv-impulsiven Typs schienen davon betroffen zu sein (Ulloa et al. 2006).

Di Trani et al. fanden 2014 ähnliche Ergebnisse: ADHS-erkrankte Kinder mit depressiver Störung erzielten höhere Werte bei den Unaufmerksamkeits-Scores als die Probanden ohne neuropsychiatrische Komorbidität. Zudem war der hyperaktiv-impulsive Subtyp in der Gruppe der ADHS-Patienten mit depressiver Störung signifikant seltener vertreten als in der Patientengruppe ohne entsprechende Komorbidität (Di Trani et al. 2014).

Eine Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit Resultaten vorangegangener Studien ergibt sich auch im Hinblick auf die signifikante Besserung der depressiven Symptomatik unter ADHS-Medikation.

Auch nach Ausschluss der insgesamt zehn ADHS-erkrankten Probanden mit zusätzlicher antidepressiver Medikation als möglicher Ergebnisverzerrung zeigten sich in der medikamentös behandelten ADHS-Gruppe signifikant weniger depressive Symptome als in der unbehandelten ADHS-Gruppe.

Dieser Aspekt deckt sich mit den Ergebnissen der landesweiten longitudinalen Kohortenstudie in Schweden von *Chang et al.* im Jahr 2016. Entgegen der aus

einigen Tiermodellen resultierenden Annahme, eine frühe Exposition mit Psychostimulanzien fördere langfristig depressive Verhaltensweisen, konnten *Chang et al.* darstellen, dass eine adäquate ADHS-Medikation sowohl das Risiko während des Einnahmezeitraums als auch das Langzeit-Risiko für depressive Episoden signifikant verringert (Chang et al. 2016).

Schwere Konflikte und negative Lebensereignisse, wie z.B. Scheidung und Verlust des Arbeitsplatzes, wurden in diversen Studien als Hauptfaktor einer depressiven Entwicklung bei ADHS-Patienten identifiziert. Eine medikamentöse Therapie hat meist eine deutliche subjektive Besserung der ADHS-Symptome zur Folge, wie auch wir in unserer Studie demonstrieren konnten. Dadurch führt sie zu einer Reduktion der durch ADHS-typische Verhaltensweisen hervorgerufenen Konflikte. Ein wichtiger Auslöser depressiver Episoden wird somit verringert und es resultiert eine niedrigere Prävalenz von depressiven Störungen als Komorbidität der ADHS (Semeijn et al. 2015).

In der oben erwähnten Kohortenstudie von *Chang et al.* zeigte sich des Weiteren, dass die Wahrscheinlichkeit, eine depressive Episode zu erleiden, bei den weiblichen Probanden doppelt so hoch war wie bei den männlichen (Chang et al. 2016). In unserer Testung der depressiven Symptome erzielten die weiblichen Probanden zwar durchgehend höhere Scores als die männlichen, ein signifikanter Unterschied blieb allerdings aus, was auf die geringe Kollektivgröße zurückzuführen sein könnte.

Im Vergleich zu den Psychostimulanzien wie Methylphenidat ist die Datenlage über Atomoxetin bezüglich seiner Auswirkung auf Komorbiditäten insbesondere depressiver Symptomatik deutlich dünner (Bangs et al. 2007; Chang et al. 2016).

Da in unserer Studie lediglich zwei Teilnehmer mit Atomoxetin therapiert wurden, kann hier keine Differenzierung zwischen den verschiedenen ADHS-Wirkstoffgruppen vorgenommen werden.

Wie oben bereits erwähnt, ergab sich in unserer Studie, dass eine Pharmakotherapie die subjektive Symptomschwere der ADHS-Patienten signifikant lindert. Dennoch führt sie nach unseren Ergebnissen nicht zu einer vollständigen Normalisierung auf das Ausprägungsniveau der gesunden Kontrollen. Dies deckt sich mit Ergebnissen von *Edvinsson und Ekselius* im Jahr 2017: Eine ADHS-Medikation war in ihrer Studie zwar mit einer subjektiv empfundenen, allgemeinen

Besserung vergesellschaftet, zeigte jedoch keinerlei Auswirkungen auf die Remissionsrate (Edvinsson und Ekselius 2018).

Schlafstörungen stellen bekanntermaßen eine weitere Komorbidität der ADHS dar. Wie sich in unseren neuropsychologischen Untersuchungen zeigte, bestanden schwerere subjektiv wahrgenommene ADHS-Symptome bei Studienteilnehmern mit schlechtem bzw. gestörtem Schlafverhalten als bei Probanden mit gesundem Schlaf. *Van Andel et al.* beschrieben in ihrer Studie im Jahr 2021 ebenfalls Schlafstörungen bei erwachsenen ADHS-Patienten, die vor allem durch einen verzögerten zirkadianen Rhythmus zustande kommen. Unter einer niedrig-dosierten Medikation mit Melatonin verbesserte sich sowohl das Schlafverhalten durch eine Beschleunigung des Tag-Nacht-Rhythmus als auch die von den Probanden subjektiv wahrgenommene ADHS-Symptomlast (van Andel et al. 2021).

5.2 Aktivität der Sauren Sphingomyelinase bei ADHS im Erwachsenenalter

Der Ceramid-Metabolismus ist in die Pathogenese zahlreicher Erkrankungen verschiedenster Fachrichtungen der Medizin einschließlich Onkologie, Infektiologie sowie Neurologie und Psychiatrie involviert.

Insgesamt ist dies nicht weiter überraschend, wenn man bedenkt, dass der Ceramid-Stoffwechsel eine zentrale, regulatorische Rolle bei dem Equilibrium zwischen Apoptose und Zellproliferation einnimmt, d.h. für zelluläre Umbaumechanismen maßgeblich ist. Der Gruppe der Sphingolipide kommt aufgrund ihrer Rolle als Hauptbestandteil von Biomembranen eine tragende Funktion bei diesen zellulären Prozessen zu, dementsprechend auch bei der Entwicklung und Reifung des Gehirns (Albi et al. 2006; Ledesma et al. 1999).

Die ADHS ist trotz ihrer hohen Prävalenz pathogenetisch noch relativ unerforscht, was auf ihre komplexe multifaktorielle Genese mit starker genetischer Komponente zurückzuführen ist (Bralten et al. 2013; Faraone und Larsson 2018). Die Theorie der verzögerten Hirnreifung, insbesondere der weißen Substanz, wird als mögliche Ursache der Krankheitsentstehung diskutiert (Castellanos et al. 2002; Rubia 2007).

Somit liegt die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen ADHS und dem Sphingolipid- bzw. Ceramid-Stoffwechsel nahe. Dennoch ist die Datenlage hierzu bisher verschwindend gering.

Henriquez-Henriquez et al. nahmen sich in einer Studie mit 28 ADHS-kranken Kindern und zwei gesunden Kontrollgruppen dieser Thematik an und fanden eine signifikante Verringerung der Sphingomyelin-Spiegel im peripheren Blut der ADHS-Patienten. Die ADHS-Patienten der Studie konnten mit einer Spezifität von 78% und einer Sensitivität von 79% von den gesunden Kontrollprobanden unterschieden werden, sodass nach weiterer Forschung eine Etablierung der Sphingomyeline als Biomarker in Erwägung gezogen werden könnte.

Als Erklärungsansatz stellten *Henriquez-Henriquez et al.* die Hypothesen auf, dass der erniedrigte Sphingomyelin-Spiegel entweder aus einer verringerten Sphingomyelin-Synthese bzw. -Aufnahme oder aus einer gesteigerten Sphingomyelinase-Aktivität resultiert (Henriquez-Henriquez et al. 2015).

Letzteres konnten wir in dieser Studie über die Aktivität der Sauren Sphingomyelinase (ASM) bei erwachsenen ADHS-Patienten erstmalig darlegen.

Gegenüber den gesunden Kontrollprobanden wiesen die ADHS-Patienten eine signifikant erhöhte ASM-Aktivität auf, die sogar mit dem subjektiv empfundenen Schweregrad der ADHS korreliert. Weiterhin wäre es interessant, in nachfolgenden Studien die Aktivität der Sphingomyelin-Synthase sowie weiterer Enzyme aus dem Sphingomyelin-/Ceramid-Stoffwechsel zu untersuchen, um die Rolle dieses komplexen Metabolismus bei der ADHS besser zu verstehen.

Einen positiven Effekt von Sphingomyelin auf die kognitive, motorische und behaviorale Entwicklung von Kindern, in diesem Falle von Frühgeborenen, stellte *Tanaka et al.* in seiner randomisierten, kontrollierten Follow-up-Studie fest:

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g erhielten 18 Monate lang mit Sphingomyelin versetzte Milch und erzielten in Folge bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe in sämtlichen neuropsychologischen Tests einschließlich Tests zu Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Insgesamt ist laut *Tanaka et al.* eine Nahrungsergänzung mit Sphingomyelin mit einem Anstieg des Sphingomyelin-Anteils innerhalb des Phospholipid-Gesamtspiegels vergesellschaftet und weist einen positiven Zusammenhang mit der neurobehavioralen Entwicklung von untergewichtigen Neugeborenen auf (Tanaka et al. 2013).

Primär unpassend zu unseren Studienergebnissen präsentieren sich einige Case Reports zu Patienten mit Erkrankungen aus der Gruppe der Niemann-Pick-Diseases. Die Speichererkrankung ist in einem Funktionsverlust der ASM begründet und zieht in der Regel neuropsychiatrische Defizite nach sich. Obwohl beim Morbus Niemann-Pick ein Funktionsverlust der ASM besteht, beschrieben Fallberichte mehrfach, dass die Erkrankung aufgrund ihrer neuropsychologischen Klinik initial mit einer ADHS verwechselt wurde bzw. zusätzlich zur Niemann-Pick-Krankheit eine ADHS vorlag (Ho Yen Yu 2006; Reunert et al. 2016). Der Phänotyp scheint sich also zu ähneln. Auf den ersten Blick wirkt dies widersprüchlich, da die erwachsenen ADHS-Patienten unserer Studie eine gesteigerte ASM-Aktivität aufwiesen. Möglicherweise ist dies darin begründet, dass Sphingomyelin beim Morbus Niemann-Pick aufgrund des Funktionsverlusts der ASM akkumuliert, somit nicht verwertet werden kann und dem Organismus, analog zu einem gesteigerten Abbau, nicht zur Verfügung steht.

Wie in dieser Studie im Kollektiv der männlichen Probanden gezeigt werden konnte, scheint eine ADHS-Medikation Auswirkungen auf die S-ASM-Aktivität im Sinne einer Down-Regulierung zu haben. Passend hierzu konnten *Kaddurah-Daouk et al.* eine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Methylphenidat durch Fettsäuren des Ceramid-Stoffwechsels wie Ceramid selbst und Phosphatidylcholin attestieren (Kaddurah-Daouk et al. 2018). Zahlreiche weitere Studien, unter anderem im Tiermodell, bestätigten eine Regulierung apoptotischer Prozesse im Gehirn durch Methylphenidat, sodass hier ein Zusammenhang mit dem Ceramid-Stoffwechsel als wichtigem Faktor der Apoptose im ZNS denkbar ist (Coelho-Santos et al. 2018; Reus et al. 2014).

Die ASM-Aktivität ist, wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, auch bei zahlreichen weiteren Erkrankungen gesteigert, wie *Kornhuber et al.* herausfanden auch bei der Major Depression. In unserer Studie korrelierte die Schwere depressiver Symptomatik nicht mit der S-ASM-Aktivität. Ursächlich hierfür könnte die leitliniengerecht diagnostizierte Major Depression in der Studie von *Kornhuber et al.* nach DSM-5 sein, während in unserer Studie lediglich ein Selbstbeurteilungs-Test für depressive Symptome herangezogen wurde (Kornhuber et al. 2005).

Eine reduzierte Schlafqualität wies in unseren Analysen einen signifikanten Zusammenhang mit einer gesteigerten ASM-Aktivität auf. Da die Beeinflussung des

zirkadianen Rhythmus durch Fettsäuren wie Sphingolipide bereits in verschiedenen Studien herausgearbeitet werden konnte, ist unsere Beobachtung durchaus naheliegend (Gooley 2016).

Davies et al. konnten erhöhte Plasmaspiegel verschiedener Fettsäuren einschließlich Sphingo- und Phospholipide unter Schlafentzug bei gesunden männlichen Probanden feststellen (Davies et al. 2014).

In der Zusammenschau unserer Ergebnisse scheint der Ceramid-Stoffwechsel eine Rolle bei der Pathogenese der ADHS zu spielen und die ASM hierbei ein wichtiger regulatorischer Faktor zu sein. Sowohl das klinische Bild der ADHS als auch die Begleiterkrankungen, wie Schlafstörungen, könnten mit der gesteigerten ASM-Aktivität bzw. dem folglich reduzierten Sphingomyelin-Spiegel verknüpft sein und sogar mit der Symptomschwere korrelieren. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass auch die Pharmakotherapie der ADHS eine Auswirkung auf die ASM und den damit verbundenen Metabolismus hat. Somit könnte sich ein aussichtsreiches Forschungsfeld sowohl für ein besseres Verständnis der Pharmakodynamik von bereits etablierter ADHS-Medikation als auch für neue medikamentöse Therapieoptionen ergeben.

5.3 Limitationen

In der vorliegenden Dissertation ist vor allem die eher kleine Kollektivgröße als limitierender Faktor anzumerken. Dies ist hauptsächlich auf die schwer rekrutierbare Klientel der Studie zurückzuführen. Zum einen stellte es eine große Herausforderung dar, erwachsene ADHS-Patienten, eine ohnehin unterdiagnostizierte Patientengruppe, während der sehr kurzen Zeitspanne *nach* leitliniengerechter Diagnosestellung aber *vor* Beginn der medikamentösen Therapie in unsere Studie einzuschließen.

Zum anderen hatte die ADHS-Symptomatik unserer Probanden häufig zur Folge, dass vereinbarte Studientermine nicht wahrgenommen wurden und somit zahlreiche potenzielle Teilnehmer/-innen nicht ins Kollektiv aufgenommen werden konnten - ein Phänomen, das in der Kontrollgruppe nie auftrat. Letzterer Punkt könnte zudem einen weiteren Bias bewirkt haben, indem ADHS-Patienten mit sehr

schwerer Krankheitsausprägung im Rahmen ihres stark desorganisierten Verhaltens gar nicht erst an der Studie teilnahmen.

Des Weiteren könnten bestehende Nebendiagnosen der eingeschlossenen Probanden einen Einfluss auf die Resultate der Studie genommen haben. Hierbei wurde allerdings darauf geachtet, Probanden mit schweren Erkrankungen nicht in die Studie einzuschließen.

Insgesamt konnten die initial gestellten Hypothesen zum großen Teil angenommen werden, sodass eine Studie mit größerem Kollektiv eine vielversprechende Option für die weitere Erforschung der ADHS auf pathogenetischer Ebene darstellt.

5.4 Ausblick

Die ADHS erfährt durch ihre schnell fortschreitende, neurobiologische Erforschung zunehmende Akzeptanz und Interesse in medizinischen Fachkreisen. Durch ihr klinisches Erscheinungsbild birgt die Erkrankung ein hohes Konfliktpotential in sozialen Bereichen. Sie stößt auf Unverständnis in der Allgemeinbevölkerung und bringt häufig, unter anderem aufgrund der hohen Komorbiditätsrate, eine beeinträchtigte gesellschaftliche Funktionsfähigkeit der Betroffenen mit sich. Bei einer Prävalenz von 1 bis 6 % der adulten ADHS sind eine erfolgreiche Therapie sowie ein besseres Grundverständnis von Ätiologie und Pathogenese folglich unabdingbar (Fayyad et al. 2007).

Wir untersuchten in dieser Studie die Aktivität der Sauren Sphingomyelinase bei erwachsenen ADHS-Patienten mit und ohne Pharmakotherapie sowie bei gesunden Kontrollprobanden, um die Erkrankung auf neurobiologischer Ebene besser zu verstehen.

Erstmalig konnte durch diese Dissertation eine gesteigerte S-ASM-Aktivität bei ADHS-Patienten aufgezeigt werden sowie eine Reduktion der Enzymaktivität unter medikamentöser Therapie der ADHS.

Basierend auf diesen Ergebnissen lassen sich zahlreiche, weitere Forschungsthemen ableiten:

die Auswirkung von funktionellen Inhibitoren der ASM (FIASMAS) auf die verschiedenen Symptome der ADHS, die Rolle der ASM bzw. des Ceramid-Stoffwechsels bei der Pathogenese und Krankheitspersistenz, eine bessere

Kenntnis der Pharmakodynamik aktuell eingesetzter Präparate und schließlich der Einsatz der ASM und ihrer Metaboliten als Biomarker.

All diese Überlegungen und Fragestellungen demonstrieren, wie unverstanden diese doch so häufige Erkrankung immer noch ist. Eindeutig bleibt jedoch, dass die Komplexität der ADHS weiterer Forschung bedarf, um neue pathogenetische Faktoren aufzudecken und sowohl zukünftige Therapieoptionen als auch die Akzeptanz in der Gesellschaft voranzubringen.

6 Literaturverzeichnis

- Adolph, L. L., R. (1978). **Die Bestimmung der katalytischen Aktivität.** In: Enzymdiagnostik bei Herz-, Leber- und Pankreaserkrankungen, Basel, 29-50.
- Albi, E., Cataldi, S., Bartoccini, E., Magni, M. V., Marini, F., Mazzoni, F., Rainaldi, G., Evangelista, M. und Garcia-Gil, M. (2006). **Nuclear sphingomyelin pathway in serum deprivation-induced apoptosis of embryonic hippocampal cells.** *J Cell Physiol* 206 (1), 189-195, doi: 10.1002/jcp.20448.
- Alexander, L. und Farrelly, N. (2018). **Attending to adult ADHD: a review of the neurobiology behind adult ADHD.** *Ir J Psychol Med* 35 (3), 237-244, doi: 10.1017/ipm.2017.78.
- An, D., Na, C., Bielawski, J., Hannun, Y. A. und Kasper, D. L. (2011). **Membrane sphingolipids as essential molecular signals for *Bacteroides* survival in the intestine.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (Supplement 1), 4666-4671, doi: 10.1073/pnas.1001501107.
- Bangs, M. E., Emslie, G. J., Spencer, T. J., Ramsey, J. L., Carlson, C., Bartky, E. J., Busner, J., Duesenberg, D. A., Harshawat, P., Kaplan, S. L., Quintana, H., Allen, A. J. und Sumner, C. R. (2007). **Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression.** *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17 (4), 407-420, doi: 10.1089/cap.2007.0066.
- Becker, K. A., Riethmuller, J., Luth, A., Doring, G., Kleuser, B. und Gulbins, E. (2010). **Acid sphingomyelinase inhibitors normalize pulmonary ceramide and inflammation in cystic fibrosis.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 42 (6), 716-724, doi: 10.1165/rcmb.2009-0174OC.
- Bernardi, S., Faraone, S. V., Cortese, S., Kerridge, B. T., Pallanti, S., Wang, S. und Blanco, C. (2012). **The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC).** *Psychol Med* 42 (4), 875-887, doi: 10.1017/S003329171100153X.
- Bernardo, K., Krut, O., Wiegmann, K., Kreder, D., Micheli, M., Schafer, R., Sickman, A., Schmidt, W. E., Schroder, J. M., Meyer, H. E., Sandhoff, K. und Kronke, M. (2000). **Purification and characterization of a magnesium-dependent neutral sphingomyelinase from bovine brain.** *J Biol Chem* 275 (11), 7641-7647, doi: 10.1074/jbc.275.11.7641.
- Bralten, J., Franke, B., Waldman, I., Rommelse, N., Hartman, C., Asherson, P., Banaschewski, T., Ebstein, R. P., Gill, M., Miranda, A., Oades, R. D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J. A., Oosterlaan, J., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H. C., Faraone, S. V., Buitelaar, J. K. und Arias-Vasquez, A. (2013). **Candidate genetic pathways for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) show association to**

- hyperactive/impulsive symptoms in children with ADHD.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52 (11), 1204-1212 e1201, doi: 10.1016/j.jaac.2013.08.020.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R. und Kupfer, D. J. (1989). **The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research.** *Psychiatry Res* 28 (2), 193-213.
- Carpinteiro, A., Dumitru, C., Schenck, M. und Gulbins, E. (2008). **Ceramide-induced cell death in malignant cells.** *Cancer Lett* 264 (1), 1-10, doi: 10.1016/j.canlet.2008.02.020.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N. und Rapoport, J. L. (2002). **Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.** *JAMA* 288 (14), 1740-1748, doi: 10.1001/jama.288.14.1740.
- Caye, A., Spadini, A. V., Karam, R. G., Grevet, E. H., Rovaris, D. L., Bau, C. H., Rohde, L. A. und Kieling, C. (2016). **Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis.** *Eur Child Adolesc Psychiatry* 25 (11), 1151-1159, doi: 10.1007/s00787-016-0831-8.
- Chang, Z., D'Onofrio, B. M., Quinn, P. D., Lichtenstein, P. und Larsson, H. (2016). **Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Depression: A Nationwide Longitudinal Cohort Study.** *Biol Psychiatry* 80 (12), 916-922, doi: 10.1016/j.biopsych.2016.02.018.
- Cheng, Y., Nilsson, A., Tomquist, E. und Duan, R. D. (2002). **Purification, characterization, and expression of rat intestinal alkaline sphingomyelinase.** *J Lipid Res* 43 (2), 316-324.
- Chung, H. Y., Hupe, D. C., Otto, G. P., Sprenger, M., Bunck, A. C., Dorer, M. J., Bockmeyer, C. L., Deigner, H. P., Graler, M. H. und Claus, R. A. (2016). **Acid Sphingomyelinase Promotes Endothelial Stress Response in Systemic Inflammation and Sepsis.** *Mol Med* 22, 412-423, doi: 10.2119/molmed.2016.00140.
- Coelho-Santos, V., Cardoso, F. L., Leitao, R. A., Fontes-Ribeiro, C. A. und Silva, A. P. (2018). **Impact of developmental exposure to methylphenidate on rat brain's immune privilege and behavior: Control versus ADHD model.** *Brain Behav Immun* 68, 169-182, doi: 10.1016/j.bbi.2017.10.016.
- Cunill, R. und Castells, X. (2015). **[Attention deficit hyperactivity disorder].** *Med Clin (Barc)* 144 (8), 370-375, doi: 10.1016/j.medcli.2014.02.025.
- Davies, S. K., Ang, J. E., Revell, V. L., Holmes, B., Mann, A., Robertson, F. P., Cui, N., Middleton, B., Ackermann, K., Kayser, M., Thumser, A. E., Raynaud, F. I. und Skene, J. (2015). **Attention deficit hyperactivity disorder: a review of the epidemiology, pathophysiology, and management.** *Acta Paediatr Scand* 104, 1-11, doi: 10.1111/apa.12888.

- D. J. (2014). **Effect of sleep deprivation on the human metabolome**. *Proc Natl Acad Sci U S A* *111* (29), 10761-10766, doi: 10.1073/pnas.1402663111.
- Davies, W. (2014). **Sex differences in attention Deficit Hyperactivity Disorder: candidate genetic and endocrine mechanisms**. *Front Neuroendocrinol* *35* (3), 331-346, doi: 10.1016/j.yfrne.2014.03.003.
- Derks, E. M., Hudziak, J. J. und Boomsma, D. I. (2007). **Why more boys than girls with ADHD receive treatment: a study of Dutch twins**. *Twin Res Hum Genet* *10* (5), 765-770, doi: 10.1375/twin.10.5.765.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P. u. N. D. (2017). **S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression Kurzfassung 2. Auflage Version 1** (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde).
- Di Trani, M., Di Roma, F., Andriola, E., Leone, D., Parisi, P., Miano, S. und Donfrancesco, R. (2014). **Comorbid Depressive Disorders in ADHD: The Role of ADHD Severity, Subtypes and Familial Psychiatric Disorders**. *Psychiatry Investig* *11* (2), 137-142, doi: 10.4306/pi.2014.11.2.137.
- Doehner, W., Bunck, A. C., Rauchhaus, M., von Haehling, S., Brunkhorst, F. M., Cicoira, M., Tschope, C., Ponikowski, P., Claus, R. A. und Anker, S. D. (2007). **Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow**. *Eur Heart J* *28* (7), 821-828, doi: 10.1093/eurheartj/ehl541.
- Edvinsson, D. und Ekselius, L. (2018). **Six-year outcome in subjects diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder as adults**. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* *268* (4), 337-347, doi: 10.1007/s00406-017-0850-6.
- Faraone, S. V. und Biederman, J. (2005). **What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults**. *J Atten Disord* *9* (2), 384-391, doi: 10.1177/1087054705281478.
- Faraone, S. V. und Larsson, H. (2018). **Genetics of attention deficit hyperactivity disorder**. *Mol Psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-018-0070-0.
- Faraone, S. V., Sergeant, J., Gillberg, C. und Biederman, J. (2003). **The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?** *World Psychiatry* *2* (2), 104-113.
- Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R., Alonso, J., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., De Girolamo, G., Haro, J. M., Karam, E. G., Lara, C., Lepine, J. P., Ormel, J., Posada-Villa, J., Zaslavsky, A. M. und Jin, R. (2007). **Cross-national prevalence and correlates of**

adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry 190, 402-409, doi: 10.1192/bjp.bp.106.034389.

Gawrilow, C. (2016). **Lehrbuch ADHS**, 2. Auflage. Aufl.

Goni, F. M. und Alonso, A. (2002). **Sphingomyelinases: enzymology and membrane activity.** FEBS Lett 531 (1), 38-46.

Gooley, J. J. (2016). **Circadian regulation of lipid metabolism.** Proc Nutr Soc 75 (4), 440-450, doi: 10.1017/S0029665116000288.

Gorska, M., Baranczuk, E. und Dobrzyn, A. (2003). **Secretory Zn²⁺-dependent sphingomyelinase activity in the serum of patients with type 2 diabetes is elevated.** Horm Metab Res 35 (8), 506-507, doi: 10.1055/s-2003-41810.

Gross-Lesch, S., Dempfle, A., Reichert, S., Jans, T., Geissler, J., Kittel-Schneider, S., Nguyen, T. T., Reif, A., Lesch, K. P. und Jacob, C. P. (2016). **Sex- and Subtype-Related Differences in the Comorbidity of Adult ADHDs.** J Atten Disord 20 (10), 855-866, doi: 10.1177/1087054713510353.

Gross, S., Figge, C., Matthies, S. und Philipsen, A. (2015). **[ADHD in adulthood: Diagnostics and therapy].** Nervenarzt 86 (9), 1171-1178; quiz 1179-1180, doi: 10.1007/s00115-015-4328-3.

Gulbins, E. und Li, P. L. (2006). **Physiological and pathophysiological aspects of ceramide.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290 (1), R11-26, doi: 10.1152/ajpregu.00416.2005.

Gulbins, E., Palmada, M., Reichel, M., Luth, A., Bohmer, C., Amato, D., Muller, C. P., Tischbirek, C. H., Groemer, T. W., Tabatabai, G., Becker, K. A., Tripal, P., Staedtler, S., Ackermann, T. F., van Brederode, J., Alzheimer, C., Weller, M., Lang, U. E., Kleuser, B., Grassme, H. und Kornhuber, J. (2013). **Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs.** Nat Med 19 (7), 934-938, doi: 10.1038/nm.3214.

Hannun, Y. A. und Obeid, L. M. (2008). **Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids.** Nat Rev Mol Cell Biol 9 (2), 139-150, doi: 10.1038/nrm2329.

Hautzinger, F. K., Christine Kühner (Juli 2006). **BDI II Beck Depressions-Inventar.Revision.** (Pearson Assessment, Frankfurt/Main).

Henriquez-Henriquez, M. P., Solari, S., Quiroga, T., Kim, B. I., Deckelbaum, R. J. und Worgall, T. S. (2015). **Low serum sphingolipids in children with attention deficit-hyperactivity disorder.** Front Neurosci 9, 300, doi: 10.3389/fnins.2015.00300.

- Ho Yen Yu, J. E. O., Jae Sun Park, Mi Hyang Kim, Sin Dong Kim, Kyung Soon Jung (2006). **A case of Niemann-Pick disease type A**. *Korean Journal of Pediatrics* 49 1358-1362.
- Horn, A., Ostwald, D., Reisert, M. und Blankenburg, F. (2014). **The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain**. *Neuroimage* 102 Pt 1, 142-151, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.069.
- Hupfeld, K. E., Abagis, T. R. und Shah, P. (2018). **Living "in the zone": hyperfocus in adult ADHD**. *Atten Defic Hyperact Disord*, doi: 10.1007/s12402-018-0272-y.
- Hurtig, T., Ebeling, H., Taanila, A., Miettunen, J., Smalley, S., McGough, J., Loo, S., Jarvelin, M. R. und Moilanen, I. (2007). **ADHD and comorbid disorders in relation to family environment and symptom severity**. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16 (6), 362-369, doi: 10.1007/s00787-007-0607-2.
- Huss, M., Holling, H., Kurth, B. M. und Schlack, R. (2008). **How often are German children and adolescents diagnosed with ADHD? Prevalence based on the judgment of health care professionals: results of the German health and examination survey (KiGGS)**. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 Suppl 1, 52-58, doi: 10.1007/s00787-008-1006-z.
- Jenkins, R. W., Canals, D. und Hannun, Y. A. (2009). **Roles and regulation of secretory and lysosomal acid sphingomyelinase**. *Cell Signal* 21 (6), 836-846.
- Jenkins, R. W., Canals, D., Idkowiak-Baldys, J., Simbari, F., Roddy, P., Perry, D. M., Kitatani, K., Luberto, C. und Hannun, Y. A. (2010). **Regulated secretion of acid sphingomyelinase: implications for selectivity of ceramide formation**. *J Biol Chem* 285 (46), 35706-35718, doi: 10.1074/jbc.M110.125609.
- Kachler, K., Bailer, M., Heim, L., Schumacher, F., Reichel, M., Holzinger, C. D., Trump, S., Mittler, S., Monti, J., Trufa, D. I., Rieker, R. J., Hartmann, A., Sirbu, H., Kleuser, B., Kornhuber, J. und Finotto, S. (2017). **Enhanced Acid Sphingomyelinase Activity Drives Immune Evasion and Tumor Growth in Non-Small Cell Lung Carcinoma**. *Cancer Res* 77 (21), 5963-5976, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3313.
- Kaddurah-Daouk, R., Hankemeier, T., Scholl, E. H., Baillie, R., Harms, A., Stage, C., Dalhoff, K. P., Jurgens, G., Taboureau, O., Nzabonimpa, G. S., Motsinger-Reif, A. A., Thomsen, R., Linnet, K., Rasmussen, H. B., Consortium, I. und Pharmacometabolomics Research, N. (2018). **Pharmacometabolomics Informs About Pharmacokinetic Profile of Methylphenidate**. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 7 (8), 525-533, doi: 10.1002/psp4.12309.
- Kornhuber, J., Medlin, A., Bleich, S., Jendrossek, V., Henkel, A. W., Wiltfang, J. und Gulbins, E. (2005). **High activity of acid sphingomyelinase in major depression**. *J Neural Transm (Vienna)* 112 (11), 1583-1590, doi: 10.1007/s00702-005-0374-5.

- Kornhuber, J., Tripal, P., Gulbins, E. und Muehlbacher, M. (2013). **Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMs)**. *Handb Exp Pharmacol (215)*, 169-186, doi: 10.1007/978-3-7091-1368-4_9.
- Kumagai, T., Ishino, T. und Nakagawa, Y. (2012). **Acidic sphingomyelinase induced by electrophiles promotes proinflammatory cytokine production in human bladder carcinoma ECV-304 cells**. *Arch Biochem Biophys* 519 (1), 8-16, doi: 10.1016/j.abb.2011.12.015.
- Lang, P. A., Schenck, M., Nicolay, J. P., Becker, J. U., Kempe, D. S., Lupescu, A., Koka, S., Eisele, K., Klarl, B. A., Rubben, H., Schmid, K. W., Mann, K., Hildenbrand, S., Hefter, H., Huber, S. M., Wieder, T., Erhardt, A., Haussinger, D., Gulbins, E. und Lang, F. (2007). **Liver cell death and anemia in Wilson disease involve acid sphingomyelinase and ceramide**. *Nat Med* 13 (2), 164-170, doi: 10.1038/nm1539.
- Lauth G., Raven H. (2009). **Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) im Erwachsenenalter. Ein Review**. *Psychotherapeutenjournal. Vol. 1*, 17-30.
- Ledesma, M. D., Brugger, B., Bunning, C., Wieland, F. T. und Dotti, C. G. (1999). **Maturation of the axonal plasma membrane requires upregulation of sphingomyelin synthesis and formation of protein-lipid complexes**. *EMBO J* 18 (7), 1761-1771, doi: 10.1093/emboj/18.7.1761.
- Lee, J. K., Jin, H. K. und Bae, J. S. (2015). **ASM in Alzheimer's disease**. *Oncotarget* 6 (37), 39389-39390, doi: 10.18632/oncotarget.6333.
- Leurs, C. E., Lopes Pinheiro, M. A., Wierts, L., den Hoedt, S., Mulder, M. T., Eijlers, A. J. C., Schoonheim, M. M., Balk, L. J., Uitdehaag, B. M. J., Killestein, J. und de Vries, H. E. (2019). **Acid sphingomyelinase: No potential as a biomarker for multiple sclerosis**. *Mult Scler Relat Disord* 28, 44-49, doi: 10.1016/j.msard.2018.11.024.
- Li, C., Wang, A., Wu, Y., Gulbins, E., Grassme, H. und Zhao, Z. (2019). **Acid Sphingomyelinase-Ceramide System in Bacterial Infections**. *Cell Physiol Biochem* 52 (2), 280-301, doi: 10.33594/000000021.
- Lin, Y. J., Yang, L. K. und Gau, S. S. (2016). **Psychiatric comorbidities of adults with early- and late-onset attention-deficit/hyperactivity disorder**. *Aust N Z J Psychiatry* 50 (6), 548-556, doi: 10.1177/0004867415609423.
- Lingwood, D. und Simons, K. (2010). **Lipid rafts as a membrane-organizing principle**. *Science* 327 (5961), 46-50, doi: 10.1126/science.1174621.
- Mühle, C. und Kornhuber, J. (2017). **Assay to measure sphingomyelinase and ceramidase activities efficiently and safely**. *J Chromatogr A* 1481, 137-144, doi: 10.1016/j.chroma.2016.12.033.

- Mühle, C., Weinland, C., Gulbins, E., Lenz, B. und Kornhuber, J. (2018). **Peripheral Acid Sphingomyelinase Activity Is Associated with Biomarkers and Phenotypes of Alcohol Use and Dependence in Patients and Healthy Controls.** *Int J Mol Sci* 19 (12), doi: 10.3390/ijms19124028.
- Nigg, J. T., John, O. P., Blaskey, L. G., Huang-Pollock, C. L., Willcutt, E. G., Hinshaw, S. P. und Pennington, B. (2002). **Big five dimensions and ADHD symptoms: links between personality traits and clinical symptoms.** *J Pers Soc Psychol* 83 (2), 451-469, doi: 10.1037/0022-3514.83.2.451.
- Nussbaum, N. L. (2012). **ADHD and female specific concerns: a review of the literature and clinical implications.** *J Atten Disord* 16 (2), 87-100, doi: 10.1177/1087054711416909.
- Nyberg, L., Duan, R. D., Axelson, J. und Nilsson, A. (1996). **Identification of an alkaline sphingomyelinase activity in human bile.** *Biochim Biophys Acta* 1300 (1), 42-48.
- Ogretmen, B. und Hannun, Y. A. (2004). **Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment.** *Nat Rev Cancer* 4 (8), 604-616, doi: 10.1038/nrc1411.
- Ottosen, C., Larsen, J. T., Faraone, S. V., Chen, Q., Hartman, C., Larsson, H., Petersen, L. und Dalsgaard, S. (2019). **Sex Differences in Comorbidity Patterns of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, doi: 10.1016/j.jaac.2018.07.910.
- Pettus, B. J., Chalfant, C. E. und Hannun, Y. A. (2004). **Sphingolipids in inflammation: roles and implications.** *Curr Mol Med* 4 (4), 405-418.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. und Rohde, L. A. (2007). **The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis.** *Am J Psychiatry* 164 (6), 942-948, doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.942.
- Polanczyk, G. und Rohde, L. A. (2007). **Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan.** *Curr Opin Psychiatry* 20 (4), 386-392, doi: 10.1097/YCO.0b013e3281568d7a.
- Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C. und Rohde, L. A. (2014). **ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis.** *Int J Epidemiol* 43 (2), 434-442, doi: 10.1093/ije/dyt261.
- Renner, G., Romanos, Herrmann , Reif , Fallgatter, Lesch (2008). **Neurobiologie des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms.** *Nervenarzt*, doi: 10.1007/s00115-008-2513-3.
- Reunert, J., Fobker, M., Kannenberg, F., Du Chesne, I., Plate, M., Wellhausen, J., Rust, S. und Marquardt, T. (2016). **Rapid Diagnosis of 83 Patients with Niemann Pick Type**

C Disease and Related Cholesterol Transport Disorders by Cholestantriol Screening. *EBioMedicine* 4, 170-175, doi: 10.1016/j.ebiom.2015.12.018.

- Reus, G. Z., Scaini, G., Jeremias, G. C., Furlanetto, C. B., Morais, M. O., Mello-Santos, L. M., Quevedo, J. und Streck, E. L. (2014). **Brain apoptosis signaling pathways are regulated by methylphenidate treatment in young and adult rats.** *Brain Res* 1583, 269-276, doi: 10.1016/j.brainres.2014.08.010.
- Rhein, C., Reichel, M., Mühle, C., Rotter, A., Schwab, S. G. und Kornhuber, J. (2014). **Secretion of acid Sphingomyelinase is affected by its polymorphic signal peptide.** *Cell Physiol Biochem* 34 (4), 1385-1401, doi: 10.1159/000366345.
- Riddle, E. L., Rau, K. S., Topham, M. K., Hanson, G. R. und Fleckenstein, A. E. (2003). **Ceramide-induced alterations in dopamine transporter function.** *Eur J Pharmacol* 458 (1-2), 31-36.
- Rösler, M., Retz-Junginger, P., Retz, W. & Stieglitz, R.-D. (2012). **HASE • Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene . Manual.** (Hogrefe, Göttingen).
- Roy, A., Hechtman, L., Arnold, L. E., Sibley, M. H., Molina, B. S., Swanson, J. M., Howard, A. L. und Group, M. T. A. C. (2016). **Childhood Factors Affecting Persistence and Desistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Adulthood: Results From the MTA.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55 (11), 937-944 e934, doi: 10.1016/j.jaac.2016.05.027.
- Rubia, K. (2007). **Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 (50), 19663-19664, doi: 10.1073/pnas.0710329105.
- Schissel, S. L., Jiang, X., Tweedie-Hardman, J., Jeong, T., Camejo, E. H., Najib, J., Rapp, J. H., Williams, K. J. und Tabas, I. (1998a). **Secretory sphingomyelinase, a product of the acid sphingomyelinase gene, can hydrolyze atherogenic lipoproteins at neutral pH. Implications for atherosclerotic lesion development.** *J Biol Chem* 273 (5), 2738-2746, doi: 10.1074/jbc.273.5.2738.
- Schissel, S. L., Keesler, G. A., Schuchman, E. H., Williams, K. J. und Tabas, I. (1998b). **The cellular trafficking and zinc dependence of secretory and lysosomal sphingomyelinase, two products of the acid sphingomyelinase gene.** *J Biol Chem* 273 (29), 18250-18259, doi: 10.1074/jbc.273.29.18250.
- Schissel, S. L., Schuchman, E. H., Williams, K. J. und Tabas, I. (1996). **Zn²⁺-stimulated sphingomyelinase is secreted by many cell types and is a product of the acid sphingomyelinase gene.** *J Biol Chem* 271 (31), 18431-18436, doi: 10.1074/jbc.271.31.18431.

- Schneider-Schaulies, J. und Beyersdorf, N. (2018). **CD4+ Foxp3+ regulatory T cell-mediated immunomodulation by anti-depressants inhibiting acid sphingomyelinase**. *Biol Chem* 399 (10), 1175-1182, doi: 10.1515/hsz-2018-0159.
- Semeijn, E. J., Comijs, H. C., Kooij, J. J., Michielsen, M., Beekman, A. T. und Deeg, D. J. (2015). **The role of adverse life events on depression in older adults with ADHD**. *J Affect Disord* 174, 574-579, doi: 10.1016/j.jad.2014.11.048.
- Simon, V., Czobor, P. und Bitter, I. (2013). **Is ADHD severity in adults associated with the lifetime prevalence of comorbid depressive episodes and anxiety disorders?** *Eur Psychiatry* 28 (5), 308-314, doi: 10.1016/j.eurpsy.2012.05.002.
- Simons, K. und Ikonen, E. (1997). **Functional rafts in cell membranes**. *Nature* 387 (6633), 569-572, doi: 10.1038/42408.
- Singer, S. J. und Nicolson, G. L. (1972). **The fluid mosaic model of the structure of cell membranes**. *Science* 175 (4023), 720-731.
- Smith, E. L. und Schuchman, E. H. (2008). **The unexpected role of acid sphingomyelinase in cell death and the pathophysiology of common diseases**. *FASEB J* 22 (10), 3419-3431, doi: 10.1096/fj.08-108043.
- Sobanski, E., Bruggemann, D., Alm, B., Kern, S., Philipsen, A., Schmalzried, H., Hesslinger, B., Waschkowski, H. und Rietschel, M. (2008). **Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment**. *Eur Psychiatry* 23 (2), 142-149, doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.09.007.
- Spiegel, S., Cuvillier, O., Edsall, L. C., Kohama, T., Menzeleev, R., Olah, Z., Olivera, A., Pirianov, G., Thomas, D. M., Tu, Z., Van Brocklyn, J. R. und Wang, F. (1998). **Sphingosine-1-phosphate in cell growth and cell death**. *Ann N Y Acad Sci* 845, 11-18.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E. und Faraone, S. V. (2000). **Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD**. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39 (11), 1432-1437, doi: 10.1097/00004583-200011000-00018.
- Tanaka, K., Hosozawa, M., Kudo, N., Yoshikawa, N., Hisata, K., Shoji, H., Shinohara, K. und Shimizu, T. (2013). **The pilot study: sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial**. *Brain Dev* 35 (1), 45-52, doi: 10.1016/j.braindev.2012.03.004.
- Tew und Fisher (2013). **Advances in Cancer Research - The Role of Sphingolipids in Cancer Development and Therapy**, Bd. 117, 1. Aufl., Elsevier.

- Titball, R. W. (1993). **Bacterial phospholipases C**. *Microbiol Rev* 57 (2), 347-366.
- Ulloa, R. E., Sanchez, S., Saucedo, J. M. und Ortiz, S. (2006). **[Psychopathology associated to attention deficit hyperactivity disorder in school age children]**. *Actas Esp Psiquiatr* 34 (5), 330-335.
- van Andel, E., Bijlenga, D., Vogel, S. W. N., Beekman, A. T. F. und Kooij, J. J. S. (2021). **Effects of chronotherapy on circadian rhythm and ADHD symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep phase syndrome: a randomized clinical trial**. *Chronobiol Int* 38 (2), 260-269, doi: 10.1080/07420528.2020.1835943.
- Wender (1995). **Attention Deficit hyperactivity Disorder in Adults**. Oxford University Press, 13-42.
- Wender, P. H., Wolf, L. E. und Wasserstein, J. (2001). **Adults with ADHD. An overview**. *Ann N Y Acad Sci* 931, 1-16.
- Willcutt, E. G. (2012). **The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review**. *Neurotherapeutics* 9 (3), 490-499, doi: 10.1007/s13311-012-0135-8.
- Zeidan, Y. H. und Hannun, Y. A. (2007). **Activation of acid sphingomyelinase by protein kinase Cdelta-mediated phosphorylation**. *J Biol Chem* 282 (15), 11549-11561, doi: 10.1074/jbc.M609424200.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ADHS-Subtypen nach DSM-5	10
Abbildung 2: Schematischer Aufbau von „Lipid rafts“ in der Zellmembran	18
Abbildung 3: Sphingolipid-Metabolismus.....	19
Abbildung 4: Spaltung von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphorylcholin.....	20
Abbildung 5: Boxplot ADHS-SB-Gesamtscores der Gruppen	40
Abbildung 6: Boxplot WURS-k-Ergebnisse der Gruppen	43
Abbildung 7: Korrelation ADHS-SB-Gesamtscore und WURS-k-Score	44
Abbildung 8: Boxplot der BDI-II-Scores im Gruppenvergleich.....	45
Abbildung 9: Boxplot der BDI-II-Scores unter Ausschluss von Patienten mit antidepressiver Medikation.....	46
Abbildung 10: Korrelation von BDI-II-Score und ADHS-SB-Item "Aufmerksamkeit"	47
Abbildung 11: Korrelation von WURS-k- und BDI-II-Score.....	48
Abbildung 12: Boxplot ADHS-SB-Gesamtscore nach Schlafqualität im PSQI.....	49
Abbildung 13: Boxplot Aktivität der S-ASM im Gruppenvergleich.....	51
Abbildung 14: Boxplot S-ASM-Aktivität der männlichen Probanden nach Gruppen	52
Abbildung 15: Boxplot S-ASM-Aktivität nach Ergebnis im ADHS-SB	53
Abbildung 16: Boxplot S-ASM-Aktivität nach Ergebnis in der WURS-k.....	53
Abbildung 17: Korrelation der S-ASM-Aktivität mit dem ADHS-SB-Gesamtscore	54
Abbildung 18: Korrelation der S-ASM-Aktivität mit WURS-k-Score.....	55
Abbildung 19: Boxplot S-ASM-Aktivität nach PSQI-Kategorien der Schlafqualität.....	56

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neurobiologie der ADHS - gestörte funktionelle Netzwerke	16
Tabelle 2: Kategorien des PSQI	27
Tabelle 3: Gemessene Items bei der WURS-k.....	28
Tabelle 4: Gemessene Items im BDI-II.....	30
Tabelle 5: Cut-Off-Werte im BDI-II	31
Tabelle 6: Kategorien der CGI-S	31
Tabelle 7: Gruppenvergleich - Demographie und Lifestyle.....	36
Tabelle 8: Vorliegende Erkrankungen im Gesamtkollektiv	37
Tabelle 9: Übersicht über die Medikation im Studienkollektiv.....	38
Tabelle 10: Übersicht über ASM-beeinflussende Medikamente in der Studienkohorte	38
Tabelle 11: Mittelwerte des ADHS-SB.....	40
Tabelle 12: Gruppenvergleich der ADHS-SB-Scores durch T-Test für unabhängige Stichproben	41
Tabelle 13: Gruppenvergleich der Mittelwerte im CGI-S	42
Tabelle 14: Gruppenvergleich der WURS-k-Ergebnisse	42
Tabelle 15: Korrelation von WURS-k-Score und ADHS-SB-Gesamtscore.....	44
Tabelle 16: Mittelwerte der erreichten BDI-II-Scores.....	45
Tabelle 17: Gruppenvergleich der BDI-II-Scores durch T-Test für unabhängige Stichproben	46
Tabelle 18: BDI-II-Scores nach Geschlecht.....	48
Tabelle 19: ADHS-SB-Mittelwerte nach Kategorien der Schlafqualität im PSQI ..	49
Tabelle 20: Mittelwerte der S-ASM-Aktivität.....	51
Tabelle 21: Mittelwerte der S-ASM-Aktivität nach Schlafqualität.....	55

7.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ADHS-SB	ADHS-Selbstbeurteilungsskala
ANOVA	Varianzanalyse
ASM	<i>Acid Sphingomyelinase</i> (Saure Sphingomyelinase)
BDI-II	Revidierte Version des Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CDT	Carbohydrate-deficient Transferrin
CGI-S	<i>Clinical Global Impression – Severity Scale</i> (Skala der Symptomschwere)
DAN	Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
d.h.	das heißt
D-MEQ	Deutsche Version des Morningness-Eveningness- Questionnaire
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i> (Epworth-Test zur Tagesschläfrigkeit)
<i>fmol</i>	<i>femtomol</i> (Einheit für Stoffmenge)
FIASMA	Funktionelle Inhibitoren der ASM
<i>h</i>	<i>hour</i> (Stunde)
HASE	Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , 10. Version (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
L-ASM	Lysosomale Form der ASM
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index

s.	siehe
S-ASM	Sekretorische Form der ASM
S-ASM-Akt.	S-ASM-Aktivität
SF-A/R	Schlaffragebogen A, revidierte Fassung
SF-B/R	Schlaffragebogen B, revidierte Version
SMase	Sphingomyelinase
SMPD1	Sphingomyelin-Phosphodiesterase 1
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, Statistik- und Analyse-Software der Firma IBM
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
TLC	<i>Thin layer chromatography</i> (Dünnschichtchromatographie)
UV	ultraviolett
u.a.	unter anderem
VAN	Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk
WURS-k	Wender Utah Rating Scale, Kurzform
z.B.	zum Beispiel