

**Indizes einer autonomen Dysfunktion bei
ADHS im Erwachsenenalter**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller
Universität Jena**

von Katja Fischer

geboren am 15.03.1986 in Cottbus

Gutachter

1. Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär, Jena
2. Prof. Dr. Bernhard Blanz, Jena
3. Prof. Dr. Martin Brüne, Bochum

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.05.2013, Jena

Abkürzungsverzeichnis

ADD	<i>Attention Deficit Disorder</i>
ADD-H	<i>Attention Deficit Disorder with Hyperactivity</i>
ADHD	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	Univariate „ <i>Analysis of Variance</i> “
ANS	Autonomes Nervensystem
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BAADS	<i>Brown attention-activation disorder scale</i>
BP	<i>Blood pressure</i>
Bpm	<i>Beats per minute</i>
BRS	Barorezeptorsensitivität
<i>Bslope</i>	bradykarde Sequenz infolge einer Steigerung des systolischen Blutdrucks bei aktivem Barorezeptorreflex
CAARS	<i>Conner's adult ADHD rating scale</i>
CI	Chronotrope Inkompetenz
DAT	<i>Dopamin active transporter</i>
DHB	Dopamin-beta-Hydroxylase
DRD4-Rezeptor	Dopamin D4-Rezeptor
DRD5-Rezeptor	Dopamin D5–Rezeptor
DSM-IV/V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,</i> IV/V. Version
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure

HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HF	<i>High frequency</i>
HR	Herzfrequenz
HRR	<i>Heart rate recovery</i>
HRV	Herzratenvariabilität
5-HTR1B-Rezeptor	5-Hydroxytryptamine-Rezeptor 1B
5-HTT	5-Hydroxytryptamintransporter
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases,</i> 10. Version
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KiGGS-Studie	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LF	<i>Low frequency</i>
LF/HF	Quotient aus <i>low frequency</i> und <i>high frequency</i>
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
m/s	Meter pro Sekunde
MANOVA	Multivariate “ <i>Analysis of Variance</i> ”
MPH	Methylphenidat
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Stichprobenumfang
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
Nn.	Nervi
NN-Intervall	Normal-zu-Normal-Intervall

NNmean	arithmetisches Mittel der NN-Intervall-Länge
NTS	Ncl. tractus solitarii
QRS-Komplex	Komplex aus Q-, R- und S-Zacke im EKG
RMSSD	<i>Root mean squared of successive difference</i>
RRmean	arithmetisches Mittel der RR-Intervall-Länge
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
sBP	<i>Systolic blood pressure</i>
SDNN	<i>Standard deviation of all NN intervals, Standardabweichung</i>
SKID	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV
Snap	<i>Synaptosomal-associated protein 25</i>
SNP	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
<i>Tslope</i>	tachykarde Sequenz infolge eines Abfalls des systolischen Blutdrucks bei aktivem Barorezeptorreflex
ULF	<i>Ultra low frequency</i>
VLF	<i>Very low frequency</i>
VNTR	<i>Variable number tandem repeats</i>
WURS-k	Wender Utah Rating Skala Kurzform
WRI	Wender-Reimherr-Interview
5p13	Chromosom 5, kurzer Arm, Region 1, Band3
11q	Chromosom 11, langer Arm
16p	Chromosom 16, kurzer Arm
15q	Chromosom 15, langer Arm
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Inhaltsverzeichnis	IV
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Einführung zum Thema	3
1.2 Die Erkrankung ADHS.....	5
1.2.1 Terminologie	5
1.2.2 Epidemiologie.....	6
1.2.3 Ätiopathogenese	7
1.2.4 Symptomatik und Komorbidität.....	13
1.2.5 Diagnostik.....	15
1.2.6 Therapie.....	18
1.3 Das autonome Nervensystem	20
1.3.1 Anatomische Grundlagen	21
1.3.2 Neuronale kardiale Regulation	23
1.3.1 Veränderungen des autonomen Nervensystems bei ADHS	26
2 Ziele der Arbeit.....	31
3 Material und Methoden	32
3.1 Studienteilnehmer.....	32
3.1.1 Patientenkollektiv	32
3.1.2 Gesunde Kontrollen.....	33
3.1.3 Ausschlusskriterien.....	33
3.2 Ablauf der Untersuchung	34
3.3 Beschreibung der testpsychometrischen Untersuchungen	35
3.3.1 Wender-Reimherr-Interview	35
3.3.2 ADHS-Selbstbeurteilungsbogen.....	35
3.4 Beschreibung der Untersuchungsgeräte	36
3.4.1 Die kardiovaskuläre Untersuchung mit dem Task Force® Monitor (TFM)	36
3.4.2 Elektrokardiographie	36
3.4.3 Blutdruckmessung	36
3.5 Beschreibung der Analyseverfahren.....	38
3.5.1 Analyse der Herzratenvariabilität.....	38
3.5.2 Analyse der Baroreflexsensitivität	45
3.6 Statistische Berechnung.....	46

4	Ergebnisse	47
4.1.1	Herzfrequenz	47
4.1.2	Zeitdomäne der Herzratenvariabilität.....	48
4.1.3	Frequenzdomäne der HRV:.....	49
4.1.4	Nicht-lineare Parameter der HRV:.....	50
4.1.5	Blutdruckvariabilität (BPV)	51
4.1.6	Baroreflexsensitivität (BRS)	52
4.2	Korrelation der autonomen Parameter mit der Psychopathologie.....	53
5	Diskussion.....	54
5.1	Veränderungen der Herzfrequenz.....	54
5.2	Veränderungen der Herzratenvariabilität	55
5.3	Veränderungen des Blutdrucks und der der Blutdruckvariabilität	58
5.4	Veränderungen der Baroreflexsensitivität.....	59
5.5	Assoziation der autonomen Veränderungen mit der Psychopathologie.....	61
5.6	Mögliche Ursachen und Bedeutung autonomer Dysfunktion bei ADHS im Erwachsenenalter.....	62
5.7	Autonome Veränderungen und Mortalität bei ADHS im Erwachsenenalter	65
5.8	Limitationen der Studie	66
5.9	Ausblick.....	67
6	Schlussfolgerungen	68
7	Literaturverzeichnis	70
8	Anhang.....	85
8.1	Erhebungsmaterialien	85
8.1.1	ADHS-Selbstbeurteilungsskala	85
8.1.2	Wender-Reimherr-Interview, Verlaufsdokumentation (WRI-V).....	86
8.1.3	ADHS-Checkliste im Erwachsenenalter nach DSM-IV.....	89
8.1.4	Kriterien des Aufmerksamkeitsdefizits, der Hyperaktivität und Impulsivität im DSM-IV mit Beispielen für die bei Erwachsenen zu erwartenden Symptome (Krause und Krause, 2009)	90
8.2	Curriculum vitae.....	93
8.3	Danksagung	94
8.4	Ehrenwörtliche Erklärung	95

Zusammenfassung

Der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung wird eine multifaktoriell durch Gen-Umwelt-Interaktionen bedingte neurobiologische Entwicklungsstörung mit charakteristischen hirnstrukturellen und neuropsychologischen Veränderungen zugrunde gelegt (Alm und Sobanski 2008). Hirnareale wie der präfrontale Kortex als auch Strukturen des limbischen Systems spielen für das ADHS-typische Verhalten und die kognitive Funktionstüchtigkeit eine zentrale Rolle und sind zudem an der Modulation des kardiovaskulären Systems beteiligt (Resstel et al. 2004, Ferreira-Junior et al. 2011, Verberne und Owens 1998, Thayer und Brosschot 2005), weshalb auch Veränderungen im Bereich autonomer Funktionen zu erwarten sind (Börger et al. 1999).

Die Messung der Herzratenvariabilität (HRV) stellt ein sensitives Verfahren dar, um die Aktivität des autonomen Nervensystems zu erfassen. Sie repräsentiert die Herzfrequenzschwankungen um den Mittelwert und wird durch übergeordnete autonome Kontrollzentren reguliert. Dabei spiegelt sich in der HRV das Zusammenspiel sympathischer und parasympathischer Modulationen am Herzen wider. Um die HRV zu erfassen verwendeten wir sowohl lineare Parameter der zeit- und frequenzbasierten Analyse als auch nichtlineare Komplexitätswerte.

Ein weiteres etabliertes Verfahren zur Untersuchung autonomer Funktionen ist die Analyse der Baroreflexsensitivität (BRS). Der Barorezeptorreflex stellt den wichtigsten kurzfristigen Regulationsmechanismus des arteriellen Blutdrucks dar und sorgt für eine schnelle Gegenregulation, um größere Blutdruckschwankungen zu verhindern. Zur Bestimmung der BRS wählten wir die Sequenzmethode.

Ziel unserer Studie war die erstmalige Untersuchung autonomer Veränderungen bei erwachsenen unmedizierten ADHS-Patienten in Ruhe. Dazu führten wir bei 23 Patienten und 23 gesunden Kontrollprobanden mithilfe des Task Force[®] Monitors eine 30-minütige, simultane Messung von Herzfrequenz und Blutdruck unter Aufnahme eines Elektrokardiogramms durch und berechneten daraus die HRV, die BRS sowie die Blutdruckvariabilität.

Die Ergebnisse unserer Messungen zeigen keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks der ADHS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden auf. Die SDNN (*standard deviation of all NN intervals*) als Maß der Gesamtvariabilität und der RMSSD (*root mean squared of successive difference*) als parasympathischer Parameter der linearen Analyse der HRV waren hingegen signifikant

erniedrigt. Desweiteren weisen die nichtlineare Kompressionsentropie (H_c) sowie die Shannon- und Renyi-Entropie der Symbolischen Dynamik auf eine verminderte Komplexität der HRV hin. Zudem zeigte sich, dass der Barorezeptorreflex bei den ADHS-Patienten weniger sensitiv reagiert.

Unsere Ergebnisse deuten auf eine kardiovaskuläre Dysregulation bei erwachsenen ADHS-Patienten hin, welche aus einem psychisch und physisch erhöhten Stresslevel resultieren könnte. Über die übergeordneten zentralen Veränderungen, die der autonomen Dysfunktion zugrundeliegen, kann derzeit nur spekuliert werden. Jedoch ist bekannt, dass Strukturen des limbischen Systems, des Hypothalamus und des präfrontalen Kortex Einfluss auf zentrale autonome Kerne nehmen können, sodass wir hier zugrundeliegende Veränderungen erwarten. Die von uns nachgewiesene verminderte kardiale vagale Modulationsfähigkeit bei erwachsenen ADHS-Patienten scheint Schwierigkeiten der emotionalen Regulation, der Kognition sowie des Stresserlebens widerzuspiegeln, welche als wesentliche Merkmale der Psychopathologie des ADHS angesehen werden. Zudem bewirkt der erniedrigte parasympathische Einfluss eine erhöhte Vulnerabilität des Herzens gegenüber sympathischer Stimulation, welche zu einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko in dieser Patientengruppe beitragen könnte.

1 Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter umfasst klinische Gesichtspunkte, die neben den namensgebenden Kernsymptomen der Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität auch Desorganisation, Stressintoleranz, emotionale Überreagibilität, Affektlabilität und Störung der Affektkontrolle beinhaltet (Krause et al. 2006). Diese psychopathologischen Defizite führen zu psychosozialen Funktionseinschränkungen in verschiedensten Lebensbereichen wie Ausbildung, Arbeit oder Familienleben und rufen deutliche Probleme in der Bewältigung des Alltags und damit einen hohen Leidensdruck hervor. In der Konsequenz sind Schulabbrüche und Kündigungen sowie Arbeitsplatzwechsel häufiger und Scheidungsraten höher (Alm und Sobanski 2004, Schlack et al. 2007). Theoretische Modelle der Entstehung des ADHS nehmen ursächlich ein primäres Inhibitionsdefizit an, welches sekundär zu gestörter Verhaltensregulation und respektive zu geringerer Selbstkontrolle sowie defizitären exekutiven Funktionen führt (Barkley 1997, Quay 1997). Daraus resultieren Probleme der längerfristigen, aufgabenorientierten Verhaltenssteuerung, des Arbeitsgedächtnisses, des Planungsvermögens und der selektiven Aufmerksamkeit bei ADHS-Patienten (Förstl et al. 2006). Neuroanatomisch lassen sich die zugehörigen Hirnareale im präfrontalen Kortex und Cingulum lokalisieren (Posner und Dehaene 1994), wo Volumenreduktionen und Aktivitätsminderungen bei ADHS nachgewiesen werden konnten (Bush et al. 1999, Rubia et al. 1999, Seidman et al. 2006). Über Projektionsbahnen nehmen subkortikale Regionen Einfluss auf jene höheren integrativen Strukturen und bilden ein präfrontal-striatal-thalamisch-zerebelläres Netzwerk, in welchem Dysfunktionen zu erwarten sind (Renner et al. 2008). Sowohl der präfrontale Kortex als auch Strukturen des limbischen Systems spielen eine zentrale Rolle in der Modulation des kardiovaskulären Systems (Verberne und Owens 1998, Resstel et al. 2004, Ferreira-Junior et al. 2011), was daher nicht nur Veränderungen im Verhalten und der kognitiven Funktionstüchtigkeit, sondern auch im Bereich autonomer Funktionen erwarten lässt (Börger et al. 1999). Das autonome Nervensystem umfasst den Sympathikus sowie den Parasympathikus. Die ausgeglichene Integration beider Anteile ist die Grundlage für Stabilität, Adaptionsfähigkeit und Gesundheit eines Organismus, da sie das innere Mili-

eu steuert und kontrolliert (Thayer und Brosschot 2005). Schädigende Einwirkungen in Form von Stress können daher anhand einer autonomen Dysbalance sichtbar gemacht werden, wobei sowohl gesteigerte sympathische als auch verminderte vagale Aktivität diskutiert werden (Porges 1995, Rozanski et al. 1999).

Zur Untersuchung des Einflusses des vegetativen Nervensystems auf kardiale Funktionen hat sich die Herzratenvariabilität (HRV) sowie die Baroreflexsensitivität etabliert. Erstere ist definiert als die Anzahl der Herzfrequenzschwankungen um den Mittelwert der Herzfrequenz (Ravenswaaij-Arts et al. 1993) und bildet das Wechselspiel zwischen parasymphathischen und sympathischen Einflüssen auf den kardialen Schrittmacher ab (Weinberg und Pfeifer 1984). Letztere beschreibt die Empfindlichkeit des Reflexes, welcher für Veränderungen der Sinusknotenfrequenz als Reaktion auf definierte Blutdruckschwankungen sorgt (Haensch und Jorg 2005). Ein überwiegender Sympathikotonus gemessen an einer niedrigen HRV führt zur Anfälligkeit des Herzens gegenüber Arrhythmien bis zum plötzlichen Herztod und fördert zudem die Entstehung von arteriosklerotischer koronarer Herzerkrankung (Dekker et al. 2000). Bei Patienten mit Angststörungen, Depression, (Yeragani 1995, Birkhofer et al. 2005) oder akuter Schizophrenie (Bär et al. 2006)- Psychopathologien, bei denen ebenfalls Probleme der Exekutivfunktionen wie gestörte Informationsverarbeitung und Störungen des Arbeitsgedächtnisses bestehen, die mit präfrontaler Hypoaktivität assoziiert sind (Thayer und Lane 2007)- sind verminderte Herzratenvariabilitäten gemessen worden.

Andererseits ist ein hoher Vagotonus mit guten Ergebnissen in Tests für exekutive Funktionen assoziiert (Mezzacappa et al. 1998, Eisenberg und Richman 2011). Desweiteren wird ein hoher vagaler Tonus mit Selbstregulation, sozialer Kompetenz und Verhaltenssteuerung in Zusammenhang gebracht, wobei insbesondere die Fähigkeit der Suppression desselben während erhöhter Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit von Bedeutung ist (Porges et al. 1994). In Hinblick auf die Psychopathologie der Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörung kann man also einen erniedrigten Vagotonus und insbesondere eine dysfunktionale Suppression in aufmerksamsfordernden Aufgaben erwarten. Gelänge es, typische autonome Reaktionsmuster von ADHS-Patienten zu identifizieren, wie es Boyce et al. für internalisierende und externalisierende Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern anhand eines psychobiologischen Fingerabdruckes präsentierten (Boyce et al. 2001), könnte die diagnostische Sicherheit erhöht und die Risikostratifizierung für kardiale und andere Krankheiten bei ADHS-Patienten verbessert werden (Börger et al. 1999).

Ziel unserer Studie war deshalb, erstmals autonome Parameter bei erwachsenen ADHS-Patienten in Ruhe zu untersuchen, da der Vagotonus entwicklungsbedingten Veränderung (Beauchaine 2001) unterliegt. Psychostimulanzien wie Methylphenidat (MPH), welches erfolgreich bei ADHS eingesetzt wird, geriet in den Verdacht, kardiovaskuläre Effekte hervorzurufen (Ballard et al. 1976, Tannock et al. 1989, Safer 1992, Wilens et al. 2004), weshalb wir unsere Untersuchung des autonomen Nervensystem anhand von Veränderungen in Herzratenvariabilität und Baroreflexsensitivität auf unmedizierte Patienten beschränkten.

1.2 Die Erkrankung ADHS

1.2.1 Terminologie

1978 wurde der Begriff des hyperkinetischen Syndroms des Kindesalters mit Störung der Aufmerksamkeit und Konzentration erstmals in der ICD-9 (World Health Organization 1978) und 1980 im DSM-III (American Psychiatric Association 1980) als eigenständiges Krankheitsbild von der „minimalen zerebralen Dysfunktion“, vom „frühkindlich exogenen Psychosyndrom“ und vom „Hyperkinetischen Syndrom des Kindesalters“ abgegrenzt. Die ICD 9 definierte es als hyperkinetisches Syndrom des Kindes- und Jugendalters, während man im DSM-III beim sogenannten *Attention Deficit Disorder* (ADD), häufig mit komorbider Hyperaktivität (ADD-H), schon das Persistieren von Symptomen im Erwachsenenalter als eigene Kategorie aufführte (*ADD residual type*). Unter der Vorstellung, dass die Aufmerksamkeitsstörung regelmäßig mit Hyperaktivität vergesellschaftet sei, wurde 1987 in der DSM-III-R die Unterscheidung in ADD und ADD-H fallengelassen und dafür der Begriff *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) eingeführt (American Psychiatric Association 1987). Seit den 90er Jahren galt die Hyperaktivität nicht mehr als obligates Kriterium, sodass in der 4. Fassung der DSM-Klassifikation (American Psychiatric Association 1994) die Einteilung in drei Untergruppen eingeführt wurde. Entsprechend der vorliegenden Symptomkonstellation werden seither folgende Subtypen unterschieden:

Kombinierter oder Mischtyp (314.00), vorwiegend hyperaktiver/ impulsiver Typ“ (314.01), vorwiegend unaufmerksamer Typ (314.00) und „residualer Typ“ (314.8). Die ICD-10 (World Health Organization 1990) führt unter F90 die Hyperkinetische Störung als mit in Bezug auf das Alter und den Entwicklungsstand abnormer Aufmerksamkeit und Aktivität (F90.0), welche mit einer möglichen komorbiden Störung des Sozialver-

haltens (F90.1) verbunden sein kann. Daneben wird unter F98.8 eine Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität geführt (Krause und Krause 2009).

1.2.2 Epidemiologie

Die Erstmanifestation der ADHS wird in der Kindheit angenommen, so dass die Krankheitshäufigkeit bei Erwachsenen aus der Zahl der betroffenen Kinder geschätzt werden kann. Je nach angewandtem Klassifikationssystem schwankt die ermittelte Prävalenz jedoch erheblich. So wurden unter Anwendung der DSM-IV- Kriterien im Gegensatz zu der ICD-10-Variante durch diagnostizierbare Subtypen nahezu doppelt so viele Betroffene erfasst (Tripp et al. 1999). In Deutschland ergab eine groß angelegte Untersuchung des Robert Koch Instituts im Rahmen der KiGGS-Studie bei Kindern von 3-17 Jahren eine Gesamtprävalenz von 4,8% für eine ärztlich oder psychologisch diagnostizierte ADHS. Unter Einschluss der Verdachtsfälle fand sich eine Häufigkeit von 9,7% (Schlack et al. 2007).

Im Erwachsenenalter geht man von einer Persistenz von etwa 50% (Weiss et al. 1985, Kessler et al. 2006) bis 66% der Fälle aus (Barkley et al. 2002), wonach die geschätzte Prävalenz im Erwachsenenalter bei minimal 2,4% und maximal 6,4% in Deutschland liegt. Die Erkrankung kann dabei als Vollbild oder teilremittiert fortbestehen (Bundesärztekammer 2005).

Tatsächlich gibt es noch zu wenige Studien, die die Prävalenz im Erwachsenenalter erfassen. Fayyad et al. erhoben mittels Selbsteinschätzung der 18-44-jährigen Probanden eine transnationale Prävalenz von 3,4%, in Deutschland wurden 3,1% ermittelt (Fayyad et al. 2007). Jedoch wird die Prävalenz der ADHS im Erwachsenenalter in Verlaufsstudien durch Selbstbefragungsskalen deutlich unterschätzt (Barkley et al. 2002).

Das Geschlechtsverhältnis von Mädchen zu Jungen unter Anwendung der DSM-IV-Kriterien in Inanspruchnahmepopulationen wurde bei 1:6 bis 1:9 angegeben. Begleitende Störungen des Sozialverhaltens treten bei Jungen häufiger auf und fordern oft eine stationäre Aufnahme, was eine Überrepräsentation des männlichen Geschlechts plausibel erscheinen lässt (Safer und Krager 1988). In Feldstudien konnte ein ausgeglicheneres Verhältnis von 1:3 bis 1:4 registriert werden (Ford et al. 2003). Eine aktuellere Metaanalyse zeigte höhere Prävalenzen für Mädchen bei 1:2,45 auf (Polanczyk et al. 2007).

Im Erwachsenenalter gleicht sich dieses Verhältnis sogar bis auf 1:1,6 an (Kessler et al. 2006). Dies kann zum einen damit erklärt werden, dass die bei Jungen häufiger gefun-

dene hyperaktiv-impulsive Symptomatik im Vergleich zur Aufmerksamkeitsstörung im Übergang von der Kindheit zur Adoleszenz eine rückläufige Tendenz zeigt (Biederman et al. 2000). Andererseits mag der sogenannte „*help seeking bias*“ bei Frauen eine Rolle spielen (Arcia und Conners 1998), während bei Mädchen die Störung häufig unerkannt bleibt (Novik et al. 2006).

1.2.3 Ätiopathogenese

Genetik

Unzählige Zwillings-, Familien- und molekulargenetische Studien zeigten übereinstimmend eine hohe Heritabilität für ADHS bei 60-80%. Verwandte ersten Grades von ADHS-Patienten besitzen ein 5fach erhöhtes Risiko für diese Störung im Vergleich zur Normalbevölkerung (Schimmelmann et al. 2006). Die Konkordanzrate für Väter Betroffener liegt bei 25-30%, für Mütter bei 15-20%, für monozygote Zwillinge zwischen 50 bis 80% und für dizygote Zwillinge wie bei Geschwistern bei bis zu 33% (Bradley und Golden 2001). Interessanterweise lässt dabei der Subtyp des Betroffenen nicht auf den des Angehörigen schließen, so dass es innerhalb einer Familie zu verschiedenen Ausprägungen der Störung kommen kann (Smidt et al. 2003). Eine Heritabilität bis zu 80% lässt jedoch auf zusätzliche, modulierende Einflüsse schließen, sei es durch Gen-Gen-Interaktionen oder epigenetische Einflüsse. Dieser Ansatz wird durch die Tatsache gestützt, dass neurophysiologische Anomalien durchaus auch bei Personen vorkommen, die nicht manifest erkrankt sind (Stahl 2003b). Derzeit wird von einem multifaktoriellen Vererbungsmuster ausgegangen, welches durch multiple Genvariationen hervorgerufen wird, die eine für sich genommen kleine Effektgröße aufzeigen (Faraone et al. 2005).

Angesichts der guten Wirksamkeit von Stimulanzien auf Symptome der ADHS wird ursächlich eine Störung im Bereich der biogenen Amine vermutet, welche sich in der sogenannten Katecholaminhypothese manifestiert (Faraone und Biederman 1998, Solanto 2002, Prince 2008). Die hyperaktive Dimension der Erkrankung wurde sowohl mit hypo- als auch hyperdopaminergen Zuständen insbesondere in subkortikalen Regionen in Zusammenhang gebracht (Castellanos und Tannock 2002). Noradrenalin spielt insbesondere für die Verarbeitung verhaltensrelevanter Reize, Aufmerksamkeit und Vigilanz eine entscheidende Rolle (Förstl 2006). Niedrige Serotoninkonzentrationen wurden im Zusammenhang mit impulsivem und aggressivem Verhalten, Affekt- und Stresslabilität, erhöhter Risikobereitschaft (Förstl 2006) als auch bei Begleiterkrankun-

gen wie Depression, Angststörungen und Zwangserkrankungen beobachtet (McKay und Halperin 2001). Zahlreiche Studien befassten sich daher mit Kandidatengenen des Neurotransmittersystems, um eine Assoziation zum Phänotyp der Erkrankung abzuleiten. Im Rahmen von Mutationsanalysen wurden Genvarianten in Form von Einzelnukleotidsequenzen (*single nucleotid polymorphism*, SNP) oder Minisatelliten-DNA (*variable number tandem repeats*, VNTR) nachgewiesen und bewertet. Auf dem Boden von Metaanalysen gilt es als gesichert, dass eine Assoziation zwischen dem Dopaminrezeptor D4-Gen (DRD4) und ADHS besteht, welcher besonders im präfrontalen Kortex exprimiert wird (Falzone et al. 2002). Daneben zeigt das für den Dopaminrezeptor D5 (DRD5), den Dopamintransporter (DAT), die Dopamin-beta-Hydroxylase (DHB) sowie das für SNAP-25 kodierende Gen eine Assoziation mit ADHS (Friedel et al. 2007, Durston und Konrad 2007). Im serotonergen System scheint das Gen des 5-HT1B-Rezeptors nebst dem Serotonintransportergen (5-HTT) eine wichtige Rolle zu spielen (Faraone et al. 2005, Durston und Konrad 2007). Andere untersuchte Kandidatengene des dopaminergen, serotonergen und adrenergen Systems lieferten bislang uneinheitliche Ergebnisse (Schimmelmann et al. 2006).

Die Genmutation des DRD4 ist möglicherweise durch einen subsensitiven Rezeptor für das postulierte Dopamindefizit verantwortlich. Das mutierte DAT-Gen könnte den Effekt durch einen abnorm effizienten Transporter und damit die Wiederaufnahme des Dopamins aus dem synaptischen Spalt verstärken (Swanson et al. 2000). SNAP 25 scheint eine Rolle bei der Fusion der Vesikel mit der synaptischen Zellmembran und der Freisetzung der Neurotransmitter aus diesen Vesikeln zu spielen (Kirley et al. 2002). Die 5HT1B-Mutation sorgt vermutlich für eine verminderte Bildung von Serotonin aus Tryptophan, was mit Impulsivität, Aggression und ungehemmtem Verhalten in Zusammenhang gebracht wurde (Durston und Konrad 2007).

Neben den Assoziationsstudien, die auf Kandidatengenen beruhen, gibt es mittlerweile Genom-Scans, in denen nach chromosomalen Regionen bei Geschwistern gesucht wird, die überzufällig häufig auftreten. Dies geschieht in der Annahme, dass der Phänotyp alsdann mit diesen Allelen gekoppelt sei. Bisher wurden in 4 durchgeführten Studien die Regionen 5p13, 11q, 16p und 15q als relevante Genloci für ADHS detektiert (Schimmelmann et al. 2006).

Neuroanatomie und Pathophysiologie

Auf dem Boden des Spektrums der ADHS-Symptomatik wurden in frontostriatalen Hirnregionen in ihrer komplexen Vernetzung Struktur- und Funktionsstörungen erwartet. Anatomisch sind im Cingulum und präfrontalen Kortex die Zentren des Arbeitsgedächtnisses, der Reizhemmungsmechanismen und der exekutiven Funktionen zu finden (Posner und Dehaene 1994). Auf der Grundlage hier gespeicherter etablierter Verhaltensmuster ermöglichen diese Neuronensysteme die Steuerung, Regulation und Kontrolle bewussten Verhaltens, der Motivation und Aufmerksamkeit. Insbesondere für adaptives zukunftsorientiertes Verhalten werden Impulskontrolle, kognitive Flexibilität, Informationsverarbeitung, das Arbeitsgedächtnis sowie Planung, Organisation und Konzeptionsbildung benötigt (Förstl et al. 2006).

Zudem besitzen das Striatum und der Thalamus als subkortikale Regionen über Projektionsbahnen regulatorische Einflüsse auf erstgenannte Zentren. Das mesokortikolimbische System wird als wesentlich für motorische Aktivität, Neugierverhalten und Entwicklung von Handlungsstrategien aufgefasst, zerebellär-kortikale und mesolimbische Bahnen sind für Handlungsplanung entscheidend (Sagvolden et al. 2005). Dem mesostriatalen System werden Anteile an stereotypen Verhaltensweisen sowie der Zuwendung und Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit zugesprochen, der Nucleus accumbens als Teil des limbischen Systems spielt eine zentrale Rolle bei Motivation und Belohnung (Krause und Krause 2009).

Das Modell von Sonuga-Barke demonstriert, dass sich zwei verschiedene neuropsychologische Prozesse gegenüberstehen, die beide in der ADHS-Symptomatik gipfeln. Einerseits erklären gestörte inhibitorische Mechanismen in dem mesokortikalen Regelkreis dysreguliertes Verhalten. Die gestörten Selbstregulationsprozesse, welche die exekutiven Funktionen einschließlich Handlungsplanung mit zukunftsorientierter Verhaltensregulierung umfassen, bedingen dabei Probleme in (selektiver und Dauer-) Aufmerksamkeit, Reaktionsbereitschaft und Arbeitsgedächtnis. Ein geeignetes Untersuchungsverfahren ist der Stopp Signal-Test, in dem eine erwartete Go-Reaktion durch ein in Intervallen präsentiertes Stopp-Signal unterbrochen werden soll und in dem Kinder mit ADHS deutliche Defizite aufzeigten (Schachar et al. 2000). Andererseits postulierte Sonuga-Barke eine Motivationsproblematik, beschrieben in der sogenannten Delay-Aversion-Theorie. Hiernach vermieden Betroffene aversiv erlebte Verzögerung und gäben der unmittelbaren Belohnung den Vorzug, was sich wiederum in einer beein-

trächtigten Selbstorganisation, *sensation seeking*, impulsivem Verhalten, Überaktivität und Unaufmerksamkeit niederschlage (Sonuga-Barke 2002). Entsprechend konnte bei unmedizierten Jugendlichen eine verminderte Aktivität im ventralen Striatum bei Antizipation von Geldgewinn nachgewiesen werden (Scheres et al. 2007). Studien mit Kindern und Jugendlichen mit externalisierenden Störungen zeigten eine Normalisierung der Minderaktivität des Striatums und frontalen Assoziationsbahnen unter MPH, während ein Dopaminmangel mit Reizbarkeit in Verbindung gebracht wurde. Die verminderte Aktivität des „Belohnungssystems“ mag damit als Erklärung für kompensatorisches Neugier- und Suchtverhalten dienen (Beauchaine 2001).

Neuropsychologische Untersuchungen weisen auf ein heterogenes Muster beeinträchtigter Domänen hin (Hervey et al. 2004, Biederman und Faraone 2005). Defizite in Exekutivfunktionen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Sprechflüssigkeit, Impulskontrolle und dem Gedächtnis lassen je nach verwandtem Test mehr oder weniger zuverlässig zwischen ADHS-Patienten und Gesunden differenzieren. Normale Befunde schließen jedoch eine ADHS nicht aus, da Beeinträchtigungen hier zwar häufig, jedoch nicht zwingend sind (Doyle et al. 2005). Tatsächlich konnte keine für ADHS spezifische Domäne ausgemacht werden (Hervey et al. 2004) und die Befunde bezüglich der unterschiedlichen Ausprägung der Subtypen gemäß DSM-IV stellten sich inkonsistent dar (Sonuga-Barke 2002).

Neuere Ansätze versuchen den Brückenschlag zwischen Neurobiologie und Genetik und beschreiben somit die Ebene zwischen Genfunktion und Verhalten. Es werden valide Risikoprädiktoren für ADHS gesucht, die unabhängig klinischer Subtypenklassifikation intermediäre Merkmale beschreiben. Einteilung in Anomalien im Belohnungssystem, Defizite bei der zeitlichen Verarbeitung sowie Störungen des Arbeitsgedächtnisses schlugen Castellanos und Tannock vor (Castellanos und Tannock 2002).

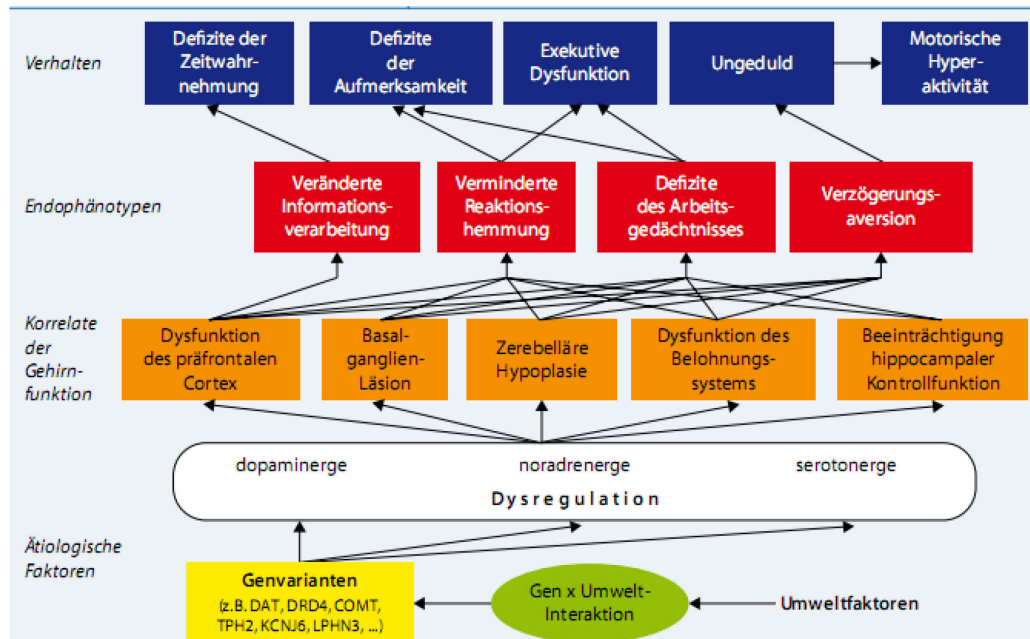


Abb. 1: Kausales Modell ätiopathogenetischer Faktoren einschließlich von Umwelteinflüssen, genetischen Veränderungen, zentraler Dysregulation der Neurotransmittersysteme, involvierten Hirnstrukturen, Endophänotypen und ADHS-typischen Verhaltensweisen (Renner et al. 2008).

Mittels bildgebender Verfahren versucht man strukturelle und funktionelle Veränderungen in neuronalen Systemen oder anatomischen Kerngebieten nachzuweisen. Ähnlich den neuropsychologischen Befunden stellten sich die Ergebnisse heterogen dar. Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass bei Patienten mit ADHS eine Größenabnahme in verschiedenen Hirnarealen und auch global zu verzeichnen ist. Metaanalysen zeigten bei Kindern Volumenminderungen speziell frontal, in den Basalganglien, im Corpus callosum und im Kleinhirnwurm (Krain und Castellanos 2006, Valera et al. 2007). Bei Erwachsenen wurden bisher frontoorbitale (Hesslinger et al. 2002), präfrontale und cinguläre Volumenreduktionen (Seidman et al. 2006) sowie strukturelle Auffälligkeiten im fronto-striato-zerebellären System nachgewiesen, was sich gut mit den funktionellen Dysfunktionen in diesen Bereichen deckt. Möglicherweise erfährt der Hippocampus kompensatorisch eine Volumenzunahme (Plessen et al. 2006).

Durch den Einsatz funktioneller Kernspintomographie können Gehirnaktivitäten während neuropsychologischer Testung zur Aufmerksamkeit und Disinhibition geschätzt und somit Defizite in den Projektionsbahnen aufgedeckt werden. In der Mehrheit zeigte sich dort- besonders im präfrontalen Kortex und im Cingulum- eine reduzierte Aktivität, (Bush et al. 1999, Rubia et al. 1999, Pliszka et al. 2006, Vance et al. 2007), jedoch

scheinen auch kompensatorische Hyperaktivitäten eine Rolle zu spielen (Fassbender und Schweitzer 2006).

Zudem wird zunehmend mittels PET und SPECT versucht, neurobiologische Dysregulationen sowie medikamentöse Effekte auf Zielmoleküle nachzuweisen. Es konnte gezeigt werden, dass bei ADHS-Patienten deutlich erhöhte Konzentrationen des Dopamintransporters (DAT) im Striatum zu finden sind, wodurch folglich weniger Dopamin zur Verfügung steht (Spencer et al. 2005b, Krause et al. 2006). Unklar jedoch ist, ob die erhöhte DAT-Dichte primär vorhanden ist oder einen sekundären Kompensationsmechanismus für exzessive dopaminerge Stimulation in der Entwicklung darstellt (Castellanos und Tannock 2002).

Umweltfaktoren

Sozioökonomische Benachteiligung und niedriger Bildungsstatus wurden in nationalen Gesundheitsuntersuchungen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ADHS ermittelt (Schlack et al. 2007, Fayyad et al. 2007).

Auch andere psychosoziale Faktoren wie familiäre Probleme mit geringem Zusammenhalt, alleinerziehende Elternschaft, niedriger Einkommensstatus und psychische Erkrankungen der Eltern werden diskutiert (Biederman und Faraone 2005). Ob Schwangerschaft- und Geburtskomplikationen als eigenständige Risikofaktoren gewertet werden können, ist umstritten (St Sauver et al. 2004). Es ist jedoch plausibel, dass chronische Hypoxie in der Schwangerschaft besonders sensible Areale wie die Basalganglien schädigen und somit zum Beispiel zu Fehlsteuerungen im dopaminergen System führen kann (Biederman und Faraone 2005).

Ob mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft zu ADHS beim Kind führen kann, ist umstritten und letztlich nicht bewiesen (Linnet et al. 2003). Krause und Krause argumentieren, dass der mütterliche Nikotinabusus eher ein Zeichen genetischer Disposition für ADHS bei der Mutter und damit beim Kind sei und auf diese Weise zur kindlichen Symptomatik beitrage (Krause und Krause 2009). Jedoch beeinflusst pränatale und perinatale Nikotinexposition hippocampale sowie somatosensorische Zellen und verursacht Veränderungen im Neurotransmittersystem. Dadurch könnten Kognitivfunktionen wie das Arbeitsgedächtnis und Impulskontrolle beeinflusst werden (Castellanos und Tannock 2002).

1.2.4 Symptomatik und Komorbidität

Im Zentrum der Erkrankung ADHS stehen Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, Aktivität und Impulskontrolle, welche schon in der Kindheit beginnen. Sie unterliegen einem altersabhängigen Wandel, so dass sich die Symptome im Erwachsenenalter diskreter äußern können (Biederman et al. 2000). So scheint die beim Kind sichtbare motorisch hyperaktive Komponente im Gegensatz zur Aufmerksamkeitsstörung im Erwachsenenalter stärker abzunehmen und vermehrt in innere Unruhe umzuschlagen (Krause und Krause, 2009). Folgende Symptomcluster werden in der Literatur unterschieden:

- Aufmerksamkeitsstörung
- Motorische Störungen
- Mangelhafte Impulskontrolle
- Reizoffenheit
- Desorganisation
- Probleme im sozialen Umfeld
- Schwierigkeiten in persönlichen Beziehungen
- Emotionale Störungen und
- Stressintoleranz.

Um die Symptomkomplexe zu erfassen, haben sich die auf das Erwachsenenalter zugeschnittenen Utah-Kriterien bewährt (Rösler et al. 2008). Sie decken 7 psychopathologische Bereiche der Erkrankung ab und können mithilfe des semistrukturierten Wender-Reimherr-Interviews (WRI) erfasst werden. Die Kerndimensionen der DSM-Klassifikation Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität werden hier um die Symptomverbände Affektlabilität, Desorganisiertes Verhalten, Affektkontrolle (Temperament) und Emotionale Überreagibilität erweitert.

Da mit zunehmendem Alter die Inzidenzrate psychischer Erkrankungen ansteigt, müssen sie als mögliche komorbide Störung bzw. differentialdiagnostisch bedacht werden. Besonders häufige Komorbiditäten im Erwachsenenalter sind solche aus dem depressiven und bipolaren Formenkreis, Angststörungen, Anpassungs- und andere neurotische Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch sowie Essstörungen (Schlander et al. 2005, Kessler et al. 2006). Bei weiblichen Betroffenen finden

sich weniger Komorbiditäten bzgl. Verhaltensstörung, Teilleistungsstörung und sozialer Dysfunktion (Biederman et al. 2002a, Biederman et al. 2002b). Stattdessen sind ausgeprägte Angst- und Depressionssymptomatiken auszumachen (Robison et al. 2008).

Sucht- und Abhängigkeitsstörungen beginnen bei Patienten mit ADHS früher, wobei gleichzeitige Störung des Sozialverhaltens (F 90.1) oder einer bipolaren Erkrankung das Risiko hierfür deutlich erhöhen (Wilens et al. 1997, Schubiner et al. 2000). Erwachsene haben nach Erhebung des Nordbaden-Projektes in Deutschland ein 5-8fach erhöhtes Risiko für den Missbrauch von psychoaktiven Substanzen (Opiate, Cannabis, Sedativa). Auch das Risiko für Alkohol- und Nikotinabusus ist demnach deutlich erhöht (Schlander et al. 2005). Diese Ergebnisse bestätigen sich in zahlreichen anderen Studien (Modigh et al. 1998, McMahon 1999, Tercyak et al. 2002). Dabei scheint der vorwiegend unaufmerksame im Gegensatz zum kombinierten/vorwiegend hyperaktiven Subtyp mit einem deutlich geringeren Risiko behaftet zu sein (Elkins et al. 2007). Vermehrtes Rauchen wird teilweise durch die aufmerksamkeits-, leistungssteigernde und stimmungsaufhellende Wirkung von Nikotin erklärt. In diesem Sinne lässt sich Rauchen als eine Form der Selbsttherapie verstehen, zumal positive Effekte auf Impulsivität und Hyperaktivität ähnlich den Psychostimulanzien nachgewiesen werden konnten (Sacco et al. 2004, Bekker et al. 2005, Pinkhardt et al. 2009).

Zwar werden in der ICD-10 und der DSM-IV Beeinträchtigungen in mehreren Lebensbereichen gefordert, doch sind diese Einschränkungen in den diagnostischen Kriterien nicht explizit berücksichtigt. Tatsächlich finden sich psychosoziale Funktionseinschränkungen in zahlreichen Bereichen wie Finanzen, Kindererziehung, Fahreigenschaften, Beziehungsfähigkeit, Gesetzestreue oder Gesundheitsverhalten und müssen durch den Arzt exploriert werden (Krause und Krause 2009). In der Ausbildung und beruflich bleiben ADHS-Patienten unter ihren intellektuellen Möglichkeiten und sind öfter erwerbslos (Barkley 2002). Zudem sind sie mit einem erhöhten Risiko für Verletzungen, Vergiftungen und Unfällen, insbesondere im Straßenverkehr verbunden mit unzureichender Gefahreinschätzung und begrenzter Voraussicht, behaftet (Biederman und Faraone 2005, Barkley 2004, Thompson et al. 2007).

1.2.5 Diagnostik

Grundlage der Diagnostik für ADHS im Erwachsenenalter bildet die DSM-IV-Klassifikation der *American Psychiatric Association*, welche die Einordnung in 4 typologische Diagnosen erlaubt (*Association und Development 2010*). Die Kardinalsymptome Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität, welche in einem Kriterienkatalog abgebildet sind, werden einzeln bewertet. Zur Diagnosestellung müssen mindestens 6 von 9 Aufmerksamkeitskriterien bzw. 6 von 13 Symptomen aus dem hyperaktiv/impulsiven Symptomcluster zutreffen. Die Definition in der DSM-IV-Klassifikation ist so konzipiert, dass hier entsprechend der vorliegenden Symptomkonstellation zwischen folgenden Subtypen unterschieden werden kann:

- Patienten, bei denen sowohl Hyperaktivität, Impulsivität als auch eine Aufmerksamkeitsstörung vorliegen (kombinierter oder Mischtyp, 314.01)
- Patienten mit vorwiegend hyperaktiv/impulsiven Symptomen (hyperaktiv/impulsiver Typus“ (314.01)
- Patienten mit vorwiegender Aufmerksamkeitsstörung (unaufmerksamer Typ, 314.00)

Zur erleichterten Diagnosestellung im Erwachsenenalter wird seit langem eine herabgesetzte Schwelle von 6 auf 4 erfüllten Kriterien pro Symptomkomplex für Betroffene ab dem 17. Lebensjahr gefordert, da im Laufe der Entwicklung die Symptomatik abflacht (McGough und Barkley 2004, McGough und McCracken 2006). Derzeit ist es den betreuenden Ärzten lediglich möglich, bereits diagnostizierten Patienten im Laufe der Zeit den Zusatz „*in partial remission*“ zu verleihen, um diesen Veränderungen zu entsprechen.

Die diagnostischen Merkmale wurden ursprünglich für 6- bis 17jährige erprobt und entwickelt (Lahey et al. 1994). Es ist zu erwarten, dass in der DSM-V-Variante, welche voraussichtlich 2013 veröffentlicht wird, ergänzende Beispiele für Symptome im Erwachsenenalter hinzukommen werden. Die avisierte Revisionsfassung ergänzt beispielsweise die leichte Ablenkbarkeit durch äußere Reize durch Gedankenverlorenheit als inneren Stimulus.

Die ICD-10-Klassifikation der WHO wird vor allem im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Europa angewandt (Rosler et al. 2008). Im Gegensatz zur DSM-IV-Variante bietet sie keine eigenen diagnostischen Kriterien sondern lediglich eine glossarielle Beschreibung der Hyperkinetischen Störung (F90 bis F 90.9). Hiernach wird die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung als persistierende Störung

im Erwachsenenalter (F90.0) verschlüsselt. Die Symptome sollen anhand entwicklungsmäßig angemessener Normen beurteilt werden (Dillich 1991).

Die ICD-10 unterscheidet Forschungskriterien und klinische Kriterien. Die klinischen Kriterien beschränken sich darauf, dass Hyperaktivität / Impulsivität *und* Aufmerksamkeitsstörung in ausgeprägter Form vorliegen müssen. Die Forschungskriterien, welche denen der DSM-IV nahezu identisch sind, fordern zudem mindestens ein erfülltes Kriterium der Impulsivität. Diese diagnostischen Richtlinien bedingen, dass lediglich der kombinierte Typus kodiert werden kann; die Einteilung in die Subtypen wie bei der DSM-IV ist unzulässig. Liegt zudem eine Störung des Sozialverhaltens vor, wird eine Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1) verschlüsselt. Bei Patienten mit einer Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität in der Kindheit (entspricht 314.00) besteht in der ICD-10 nur die Möglichkeit, diese Form der Störung unter der Diagnose „Sonstige Verhaltensstörung mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ (F 98.8) zu verschlüsseln, diagnostische Kriterien liegen jedoch nicht vor. Der residuale Typus der DSM-IV ist bei der ICD-10 nicht vorgesehen (Bundesärztekammer 2005).

Die neue DSM-Klassifikation wird voraussichtlich auf zahlreichen Forderungen reagieren, indem das geforderte Manifestationsalter vom 7. auf das 12. Lebensjahr korrigiert werden wird (Rohde et al. 2000, Todd et al. 2008). So fanden Faraone et al. bei 83% der Erwachsenen mit „*late onset ADHD*“ einen Beginn der Symptomatik zwischen 7 und 12 Jahren (Faraone et al. 2006). Die ICD-10 fordert derzeit einen Krankheitsbeginn vor dem 7. Lebensjahr.

Beide Systeme setzen zur Diagnosestellung voraus, dass sich die Erkrankung in mehreren Lebensbereichen (z.B. in der Schule bzw. am Arbeitsplatz und zu Hause) negativ auswirkt (Pervasivitätskriterium) und zu einer deutlichen Beeinträchtigung der sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsfähigkeit führt. Zudem dürfen die Symptome nicht durch eine andere psychische Störung besser erklärt werden können (Achse I-Störungen wie Affektive oder Angststörung, Schizophrenie oder Achse-II-Störungen wie Persönlichkeitsstörung oder leichte geistige Behinderung). Sind diese Zusatzkriterien nicht erfüllt, ergibt sich laut ICD 10 die Diagnose der nicht näher bezeichneten hyperkinetischen Störung (F 90.9).

Es ist ersichtlich und nicht verwunderlich, dass die DSM-IV-Klassifikation derzeit die bessere Grundlage zur Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter bildet und nahezu alle wissenschaftlichen Studien hierauf basieren (Rösler et al. 2008).

Um den Unklarheiten zu begegnen wurden in Deutschland 2003 Leitlinien zur Diagnose ADHS im Erwachsenenalter von führenden Experten auf diesem Gebiet erarbeitet.

Die Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung (Ebert et al. 2003) verdeutlichen, dass die Diagnose klinisch auf dem Boden der durch Exploration nachgewiesenen spezifischen Psychopathologie gestellt werden muss. Da die Besonderheit der Krankheit darin besteht, dass Merkmale der menschlichen Natur wie z.B. Impulsivität oder Unaufmerksamkeit vom gestörten Ausprägungsgrad abzugrenzen sind, kommt der Integration des Erlebens des Patienten und seiner Schilderungen eine besondere Bedeutung zu. Der Arzt sollte sich ein umfassendes Bild über Kindheit, Schule, Berufsausbildung, Beziehungsfähigkeit, Ess- und Trinkgewohnheiten sowie Substanzgebrauch verschaffen. Auch die Familienanamnese bietet vor dem Hintergrund der hohen Heritabilität wichtige Hinweise zur Diagnosefindung.

Die zahlreich verfügbaren standardisierten Fremd- und Selbstbeurteilungsfragebögen dienen der erhöhten Diagnosesicherheit, jedoch existiert kein Test, auf dessen alleiniger Grundlage die Diagnose gestellt werden kann (Sobanski und Alm 2004). Zur Erfassung der aktuellen Symptomatik haben sich das Wender-Reimherr-Interview (WRI) (Wender 1995), die *brown attention-activation disorder scale* (BAADS) und die *conners' adult ADHD rating scale* (CAARS) bewährt. Die retrospektive Erfassung von Symptomen im Kindesalter erfolgt bestenfalls mittels fremdanamnestischer Angaben Dritter, etwa durch Eltern, Angehörige oder mithilfe von Schulzeugnissen und Kopfnoten. Zusätzlich bietet die Selbsteinschätzung des Patienten mithilfe der Wender Utah Rating Skala (WURS-k) (Ward et al. 1993), deren Reliabilität Stein et al. (Stein et al. 1995) in einer groß angelegten Studie bestätigten, eine Möglichkeit, Symptome in der Kindheit herauszuarbeiten. Mittels strukturierter klinischer Interviews (SKID I und II) werden Achse-I- und II-Störungen ermittelt und somit komorbide bzw. differentialdiagnostische Diagnosen gestellt. Organische Ursachen, insbesondere Schilddrüsenfunktionsstörungen, Anfallsleiden, Schädel-Hirn-Traumata usw. werden mithilfe internistischer und neurologischer Untersuchungen ausgeschlossen. Die Leitlinien empfehlen zusätzlich testpsychologische Untersuchungen durchzuführen, um die Diagnosesicherheit zu erhöhen. Dabei werden die IQ-Messung (HAWIE-R) sowie Tests zur Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen (TAP, *wisconsin card sorting test*, *category test*, *continuous performance test*) vorgeschlagen (Ebert et al. 2003).

Ziel	Methode
Erfassung der aktuellen Klinik	Exploration, Psychopathologische Symptomskalen (ADHS-SB, ADHS-DC, Wender-Reimherr-Interview), Fremdanamnese
Beginn und Verlauf der Symptomatik	Fremdanamnese, Symptomskalen (WURS-k), Zeugnisse
Alltagsfunktionalität, soziale Adaption, Lebensqualität	Exploration, Fremdanamnese
Psychiatrischer, internistischer und neurologischer Status zur Erfassung komorbider Störungen	Exploration, SKID-I, SKID-II, körperliche Untersuchung, Laborparameter
Diagnosekriterien	ICD-10, DSM-IV

Tab. 1: Prinzipien der ADHS-Diagnostik bei Erwachsenen.

1.2.6 Therapie

Die Therapieindikation bei adulter ADHS leitet sich vom Ausprägungsgrad, eventueller komorbider Störungen und dem Grad der Beeinträchtigung im sozialen Kontext ab; die alleinige Diagnose gibt also keine Behandlungsnotwendigkeit vor. Als Grundlage der Behandlung wird die Psychoedukation genutzt, mit welcher die Ätiopathogenese, die Klinik mit besonderem Hinblick auf krankheitsassoziierte Defizite und Ressourcen sowie die Behandlungsmöglichkeiten vermittelt werden, um ein individuelles Therapierational ableiten zu können. Bar einer wissenschaftlich fundierten Zeitvorgabe empfehlen die Leitlinien mit der Therapie dann zu beginnen, sobald in einem Lebensbereich ausgeprägte oder in mehreren leichte Störungen auftreten bzw. beeinträchtigende psychische Symptome bestehen. Dabei soll eine Kombinationstherapie bestehend aus verhaltenstherapeutischen Ansätzen zur Vermittlung von Copingstrategien auf der einen, sowie der Pharmakotherapie auf der anderen Seite stattfinden (Ebert et al. 2003). Als Mittel der 1. Wahl wird Methylphenidat (MPH) aus der Gruppe der Psychostimulanzien empfohlen. Die bei Kindern und Jugendlichen bereits etablierte Pharmakotherapie ist seit April 2011 auch für Erwachsene zugelassen. Neben Amphetamin und kurzwirksa-

mem MPH wie Ritalin[®], Medikinet[®] und Equasym[®] stehen auch retardierte Präparate wie Concerta[®], Medikinet Retard[®], Ritalin LA[®] und Equasym Retard[®] zur Verfügung (Bundesärztekammer 2005). Methylphenidat bewirkt eine reversible Blockade der Dopamintransporter (DAT) und mit geringerer Affinität auch der Noradrenalin- und Serotonintransporter, wodurch die Konzentration dieser Substanzen extrazellulär, v.a. im Striatum, erhöht wird (Solanto 2002). Im Tierversuch konnte eine erhöhte Konzentration von Dopamin und Noradrenalin unter MPH auch im präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (Berridge et al. 2006). Im Gegensatz zu Kindern weisen Erwachsene eine wesentlich niedrigere DAT-Dichte auf (Mozley et al. 1999, Volkow et al. 1996), was den klinischen Effekt bei geringeren Dosierungen pro Kilogramm Körpergewicht erklären könnte (Heath et al. 1990). Unter der Stimulanzientherapie vermindern sich sowohl die Kernsymptome, als auch Depressivität und Irritabilität ohne Entwicklung einer Toleranz (Dorrego et al. 2002, Spencer et al. 2005a, Bouffard et al. 2003, Faraone et al. 2004).

Als Mittel der 2. Wahl steht Atomoxetin (Strattera[®]) zur Verfügung. Es wird vor allem bei komorbider Substanzmittelabhängigkeit, bei unzureichender Wirkung oder Nebenwirkungen von MPH erfolgreich eingesetzt (Michelson et al. 2003, Adler et al. 2005). Seine Wirkung basiert auf der selektiven reversiblen Blockade von Noradrenalintransportern, wodurch die NoradrenalinKonzentration im synaptischen Spalt ansteigt. Aufgrund einer präfrontal niedrigen DAT-Dichte nutzt Dopamin in dieser Hirnregion Noradrenalintransporter zur Transmission, sodass sich deren Blockade gleichfalls auf die Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex auswirkt (Stahl 2003a).

Außerdem kommt der Therapie komorbider Störungen eine besondere Bedeutung zu, da die Lebensqualität und die soziale Adaptation bei parallelem Auftreten von ADHS mit anderen psychiatrischen Erkrankungen deutlich abnimmt (Kuhne et al. 1997).

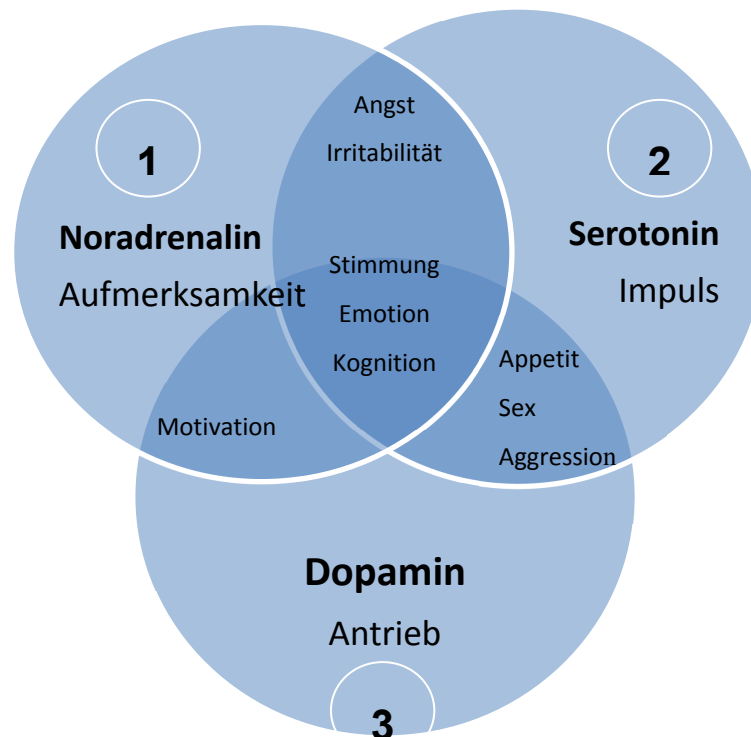


Abb. 2: Unterschiedliche Wirkungen der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin auf Antrieb, Aufmerksamkeit und Impulsivität. Die verschiedenen Symptomkomplexe können medikamentös durch selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (1), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (2) und Stimulanzien beeinflusst werden (nach Krause und Krause 2009).

1.3 Das autonome Nervensystem

Dem *somatischen* (auch animalischen) Nervensystem, welches der willkürlichen Steuerung der Skelettmuskulatur sowie der Wahrnehmung und Integration von Reizen dient, steht das *autonome* (auch vegetative oder viszerale) Nervensystem gegenüber. Der Begriff autonom rührt von der Annahme, von ihm gesteuerte Prozesse seien weitestgehend dem Bewusstsein entzogen und nicht der willkürlichen Kontrolle untertan (Trepel 2004). Beide Systeme sind zentral ineinander integriert, was die Voraussetzung für die präzise Anpassung der Organfunktionen an das Verhalten des Organismus darstellt. Das ANS seinerseits sorgt für die Aufrechterhaltung des inneren Körpermilieus und der Anpassung der einzelnen Organfunktionen an die wechselnden in- und externen Belastungen. So unterliegen ihm Funktionen des Herz-Kreislaufsystems, der Atmung, der Verdauung und des Stoffwechsels (Schmidt F. 2006). Der Vorstellung der Autonomie des ANS weicht indes ein mehr integratives Bild, das die Zusammenhänge zwischen Kognition, Emotionen und dem Vegetativum aufzeigt (Critchley 2005).

1.3.1 Anatomische Grundlagen

Das periphere ANS besteht aus dem Sympathikus, dem Parasympathikus und dem davon abzugrenzenden Darmnervensystem. Im Unterschied zu somatomotorischen Nervenbahnen, die nur aus einem Neuron bestehen (im Vorderhorn des Rückenmarks bzw. im Hirnstamm sitzend), bildet die Grundeinheit des vegetativen Nervensystems eine Neuronenkette bestehend aus 2 hintereinandergeschalteten Neuronen. Das erste sogenannte präganglionäre Neuron, dessen Zellkörper im ZNS in bestimmten sympathischen und parasympathischen Zentren lokalisiert ist, wird in den vegetativen Ganglien auf das zweite, sogenannte postganglionäre Neuron, welches in der Peripherie das Erfolgsorgan innerviert, umgeschaltet. Die beiden Systeme haben dabei verschiedene Zentren im ZNS: Der Parasympathikus entspringt im Hirnstamm sowie im Sakralmark, während die sympathischen Zentren in der intermediären Zone des Brust- und des oberen Lendenmarks zu finden sind. Die Begriffe sympathisch und parasympathisch beziehen sich dabei auf die efferenten Neurone, während autonome Afferenzen nicht differenziert werden (Trepel 2004).

Die Axone der sympathischen präganglionären Neurone verlassen das Brust- und Lendenmark (C8-L3) über die Vorderwurzeln als Rami communicans albi und ziehen zu den zumeist organfernen, bilateral gelegenen paravertebralen Ganglien, organisiert im sog. Grenzstrang, bzw. den unpaaren prävertebralen Bauchganglien. Ihre Axone sind dünn myelinisiert oder unmyelinisiert und leiten mit einer Geschwindigkeit von <1-15m/s. Der obere thorakale Teil des Grenzstranges birgt das Ganglion stellatum, welches die Ganglien T1-2 (T3) umfasst und Neurone für die obere Extremität, Herz und Lunge beinhaltet. Von dort ziehen die nunmehr unmyelinisierten Rami communicans grisei zu den Effektoren des Rumpfes und der Extremitäten oder über spezielle Nerven zu den Organen im Brust-, Bauch- und Beckenraum (Schmidt et al. 2007). Sympathische Neurone bedienen sich des Transmitters Acetylcholin für die präganglionäre Signalübertragung. In den Erfolgsorganen hingegen geschieht dies bis auf die cholinerg innervierten Schweißdrüsen durch Noradrenalin.

Die ganglionäre Umschaltung der parasympathischen Neurone erfolgt in der Nähe oder sogar intramural der Erfolgsorgane. Die synaptische Übertragung wird im parasympathischen System sowohl in der prä- als auch in der postganglionären Verschaltung mittels Acetylcholin realisiert. Eine differenziertere Wirkung der beiden Transmitter Acetylcholin und Noradrenalin wird über verschiedene Rezeptoren moduliert (Silbernagl

und Despopoulos 2003). Bis auf wenige Ausnahmen werden alle inneren Organe durch das autonome Nervensystem gesteuert. Der Sympathikus vermittelt eine allgemeine Leistungssteigerung des Organismus mithilfe von energiemobilisierenden und aktivitätssteigernden Funktionen. So führt die Reizung sympathischer Nerven zu einer Zunahme der Herzfrequenz und dessen Schlagvolumen, zur Abnahme der Darmmotilität, zur Erschlaffung der Gallenblase und Bronchien sowie zur Kontraktion der Sphinkteren des Gastrointestinaltraktes. Die Erregung parasympathischer Nerven hingegen vermittelt entgegengesetzte Effekte zur Regeneration und Energiekonservierung: Die Herzfrequenz und Kontraktionskraft der Vorhöfe erfahren eine Abnahme, die Darmmotilität steigt an, die Gallenblase und Bronchien kontrahieren und die Sphinkteren des Gastrointestinaltraktes erschlaffen (Schmidt et al. 2007).

Dabei agieren die beiden Systeme nicht starr antagonistisch, wie es klassische neurophysiologische Theorien propagieren, sondern bilden vielmehr ein multidimensionales Kontinuum, in dem gekoppelte und entkoppelte Aktivierungsmodi der beiden Anteile vorkommen, was die einfache eindimensionale bipolare Sichtweise überholt (Levy 1971, Berntson et al. 1994). Das Modell von Berntson und Cacioppo stellen es als bivariates Kontinuum dar und veranschaulichen die unabhängige, reziproke als auch gegenseitig stimulierende Aktivität der beiden Anteile (Berntson et al. 1994).

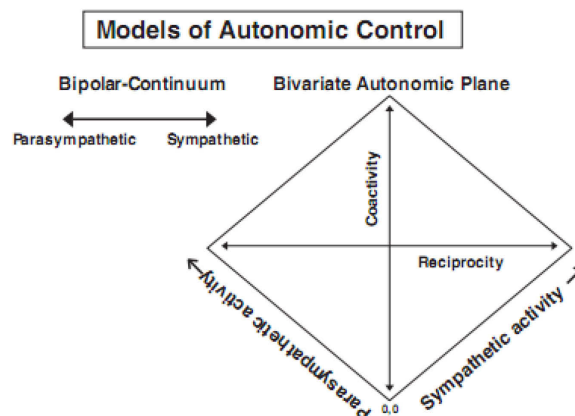


Abb. 3: Gegenüberstellung des eindimensionalen bipolaren und zweidimensionalen bivariaten Kontinuums der autonomen Kontrolle (aus Berntson & Cacioppo 2004).

Angstreaktionen veranschaulichen beispielhaft die sympatho-vagale Koinnervation, bei denen es auf der einen Seite zu sympathisch generierter Herzfrequenzbeschleunigung kommt, auf der anderen Seite auch parasympathisch vermittelte Darm- und Blasenmotilität gesteigert wird. Die Entkopplung wird am Beispiel des Herzfrequenzanstiegs unter

körperlicher Belastung deutlich, welcher zunächst durch einen reduzierten Vagotonus ohne reziproke sympathische Erregung erreicht wird.

Zudem wirken sich hypothalamische Efferenzen zur Aufrechterhaltung des inneren Milieus immer auf beide Systemanteile aus, wobei sich im Hypothalamus selbst sympathische nicht von parasympathischen Zonen abgrenzen lassen (Rohen 2001). Der Hypothalamus ist Teil des Zwischenhirns und birgt Neuronenverbände, deren Reizung elementare Verhaltensmuster auslöst. Als Integrationsort limbischer, kortikaler, autonomer und anderer Zentren sorgt er für Modifikationen und Regulation der Homöostase, des Energie- und Wasserhaushalts, der circadianen Rhythmik und des Sexualverhaltens (Förstl et al. 2006). Efferenzen des limbischen Systems bewirken gleichzeitige sympathische Stimulation als auch vagale Suppression des autonomen Nervensystems (Schwaber et al. 1980, Porges 1992). Es ist daher nicht verwunderlich, dass Gefühlszustände von einer Reihe vegetativer Funktionen begleitet werden. Der Anstieg der Speichelsekretion und Motilität des Gastrointestinaltraktes schon bei angenehmen Essenserüchen ist hierfür ein anschauliches Beispiel.

Der afferente (sensible) Anteil des ANS wird dagegen nicht in einen sympathischen und parasympathischen Teil gegliedert, sondern neutral als viszerale Afferenz bezeichnet. Wie die somatosensiblen haben die viszerosensiblen Afferenzen die ersten Neurone in den Spinal-/ Hirnnervenganglien und projizieren in die Hinter-/ Seitenhörner des Rückenmarks bzw. in die Ncll. tractus solitarii des Hirnstammes. Zentral findet wiederum eine Verschaltung mit anderen Zentren statt, so dass Informationen zum Teil bewusst wahrgenommen werden können (z.B. Völlegefühl), zum größeren Teil jedoch unbewusst Einfluss auf andere sympathische und parasympathische Zentren nehmen (Trepel 2004).

1.3.2 Neuronale kardiale Regulation

Zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes aller Organe verfügt der Organismus über zahlreiche Mechanismen, welche eine optimale kurz- und langfristige kardiovaskuläre Regulation sicherstellen. Sie umfassen zentrale neurogene und endokrine Vorgänge, welche durch periphere parakrine sowie myogene Einflüsse ergänzt werden. Dabei unterliegen die hämodynamischen Größen wie der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, das Schlagvolumen des Herzens oder der totale periphere Widerstand schon in Ruhe der permanenten Feinabstimmung (Lang und Lang 2007).

Die periphere neuronale Steuerung des Herzens wird über vegetative Fasern realisiert. Vom Ganglion stellatum kommend erreichen die sympathischen Nn. cardiaci die kardialen Strukturen und entfalten ihre allseits leistungssteigernde Wirkung. Die sympathische Innervation erreicht an den Schrittmacherzellen des Sinoatrialen (SA-) Knotens eine positive Chronotropie, am atrioventrikulären (AV-) Knoten einen positiv dromotropen- also beschleunigten reizleitenden Effekt. Zudem bewirkt die direkte Stimulation des Vorhof- und Kammermyokards eine erhöhte Kontraktilität (Inotropie) sowie eine beschleunigte Relaxation (Lusitropie). Parasympathische Fasern ziehen als Rami cardiaci des N. vagus zum Herzen, wo sie, in intramuralen Ganglien umgeschaltet, in erster Linie Vorhofgewebe innervieren. Vagale Stimulation führt über den rechten Anteil am SA-Knoten zur Drosselung der Herzfrequenz, über den linken Vagus zur verlängerten Überleitungszeit am AV-Knoten (Wittling 1997). Das Resultat ist eine sehr fein abgestimmte sympatho-vagale Balance, die mit jedem Herzschlag Schwankungen der Herzfrequenz zulässt (Akselrod et al. 1981). Anhand der Herzratenvariabilität, welche das Ausmaß der Schwankungen des Sinusrhythmus um den Mittelwert beschreibt, kann man diese Balance erfassen und Aussagen über die Adaptionfähigkeit des VNS treffen.

Barorezeptorreflex

Die Integration zentraler und peripherer Oszillationen findet im sogenannten Kreislaufzentrum statt. Hier, genauer in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata, wird eine sympathische Spontanaktivität generiert. Starke neuronale Verbindungen zu inspiratorischen Neuronen bedingen atemabhängige Schwankungen (Hilz et al. 2000). Auch Afferenzen aus spinalen Chemo- und Nozizeptoren sowie arteriellen Chemozeptoren wirken exzitatorisch und führen über eine gesteigerte sympathische Grundaktivität zur Steigerung obiger Parameter. Als einziger inhibitorischer Einfluss an dieser Relaisstelle stellt der Barorezeptorreflex gleichwohl den wichtigsten und kurzfristigsten Kreislaufregulator dar (Klinke et al. 2010).

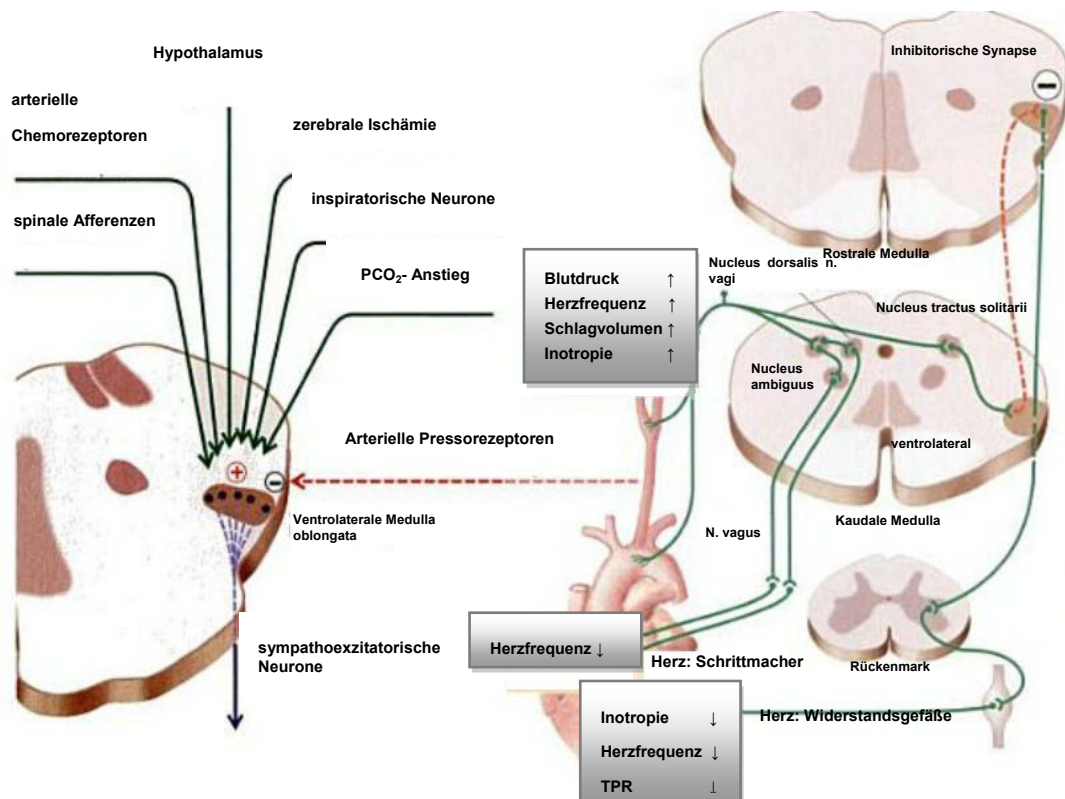


Abb. 4: Dargestellt sind die exzitatorischen und inhibitorischen Afferenzen auf die sympathoexzitatorischen Neurone der ventrolateralen Medulla oblongata. Bei Aktivierung der arteriellen Pressorezeptoren erfolgt die Inhibition der Sympathikusaktivität bei gleichzeitiger Erregung der präganglionären parasympathischen Neurone der zum Herzen ziehenden vagalen Efferenzen, wodurch einer kurzfristigen Blutdrucksteigerung eine reflektorische Gegenregulation folgt (Klinke et al. 2010).

Mithilfe buschartig verflochtener Nervenfasern, den Presso- oder Barorezeptoren, werden Blutdruckschwankungen in den Gefäßwänden zwischen Tunica adventitia und Tunica media der großen thorakalen und zervikalen Arterien registriert. Insbesondere im Aortenbogen und dem Carotissinus sind diese Messfühler des arteriellen Blutdruckes lokalisiert, welche als sogenannte Proportional-Differential-Rezeptoren nicht nur die Größe der Druckamplitude als Dehnungsreiz, sondern auch die Änderungsgeschwindigkeit des Reizes erkennen. Je schneller oder stärker also eine Blutdruckänderung stattfindet, desto stärker reagieren die Pressorezeptoren mit einer Zunahme ihrer Entladungsfrequenz (Schmidt et al. 2005). Da kurzfristige Druckschwankungen in Amplitude und Anstiegssteilheit in erster Linie durch Änderung des Schlagvolumens und Kontraktilität des linken Ventrikels begründet sind, werden über die Barorezeptorafferenz alle wichtigen physiologischen Größen der Herzfunktion- Herzfrequenz, Schlagvolumen, Kontraktilität und mittlerer arterieller Druck- abgebildet (Klinke et al. 2010). Eine Stimulation führt über den N. vagus und N. glossopharyngeus zur Erregung von Neuronen im Ncl. tractus solitarii NTS). Dieser ist einerseits über

inhibierende Interneurone mit der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata verschaltet, sodass sich eine negative Feedbackschleife ergibt. Transmitter ist hier γ -Aminobuttersäure (GABA). Andererseits projizieren Neurone im NTS in präganglionäre parasympathische Kardiomotoneurone im Ncl. ambiguus und erregen diese mittels Glutamat. Der Barorezeptorreflex ist außerdem an andere Kerngruppen in übergeordneten Zentren wie der Amygdala, dem Hirnstamm und dem Hypothalamus gebunden. So wird beispielsweise eine Hemmung der Vasopressinfreisetzung aus magnozellulären Kernen der supraoptischen und paraventriculären Kerne zur humoralen Blutdruckregulation erwirkt (Hilz et al. 2000). Die Pressorezeptoren üben bereits bei normalen Blutdrücken die Funktion eines Blutdruckzüglers aus. Eine arterielle Drucksteigerung wird durch diese Mechanismen mit einer verminderten sympathischen Aktivität an Herz und Gefäßen und indes mit einer Erregung vagaler Fasern zum Herzen beantwortet. Hierdurch sinkt die Herzfrequenz, die Kontraktionskraft und folglich das Herzzeitvolumen (HZV). Durch die Abnahme des sympathisch-adrenerg vermittelten Gefäßtonus an den Widerstandsgefäßen kommt es zur Abnahme des peripheren Widerstands. Die resultierende Senkung des arteriellen Druckes wird durch die zunehmende venöse Kapazität noch verstärkt. Bei einem Blutdruckabfall und Mindererregung der Pressorezeptoren laufen entgegengesetzte Reaktionen ab (Schmidt et al 2005). Die Anpassungsfähigkeit eines Organismus an Blutdruckschwankungen beispielsweise bei Orthostase durch den Baroreflex wird auch als Baroreflexsensitivität (BRS) bezeichnet. Bei kardiologischen Erkrankungen wie der chronischen Herzinsuffizienz oder der Hypertonie als auch bei autonomen Neuropathien, wie sie bei Diabetes mellitus oder beim Guillain-Barré-Syndrom vorkommen, konnte eine deutliche Abnahme der BRS nachgewiesen werden (Hilz et al. 2000).

1.3.1 Veränderungen des autonomen Nervensystems bei ADHS

Bisherige Untersuchungen autonomer kardialer Parameter bei ADHS wurden meist zur Operationalisierung der Aufmerksamkeitsleistung, Motivation oder dem Stresserleben der Betroffenen unternommen. Im Vordergrund standen Studien mit ADHS-Kindern, die entweder mit Kindern unterschiedlicher Psychopathologie oder gesunden Kontrollen verglichen wurden.

Eine hohe Herzratenvariabilität (HRV) wird allgemein mit besseren Ergebnissen in sogenannten *continuous performance tests* (CPT) in Verbindung gebracht, welche computergestützt die selektive Aufmerksamkeit, die Daueraufmerksamkeit sowie impulsives

Verhalten eines Kindes messen. Probanden mit hoher HRV haben kürzere Reaktionszeiten, machen weniger Fehler und zeigen bessere Leistungen der Exekutivfunktionen. Während der kognitiven Beanspruchung wurde indes eine Verminderung des Vagotonus und des 0,1Hz-Frequenzbandes beobachtet, was die Fähigkeit der vagalen Modulation zum Indexwert für kognitive Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeit werden lässt (Hansen et al. 2003, Eisenberg und Richman 2011, Suess et al. 1994).

Börger et al. (1999) wiesen bei betroffenen Kindern in einem CPT ein im Vergleich größeres, laut der Autoren hauptsächlich parasympathisch beeinflusstes 0,1Hz-Frequenzband bei gleichzeitig schlechterem Abschneiden in den Testergebnissen nach. Folglich ließen diese Kinder eine Anpassung des vagalen Schenkels in der Testsituation vermissen. Unter Konfrontation mit einem psychosozialen standardisierten Stressor zeigte sich bei erwachsenen ADHS-Patienten ein im Vergleich geringerer Herzratenanstieg, obwohl die subjektive Stressbelastung durch die Patienten deutlich höher als beim Kontrollkollektiv eingeschätzt wurde. In Ruhe zeigte sich hingegen eine stärkere Dominanz des Sympathikotonus (Lackschewitz 2008). Bei ADHS-Kindern im Vergleich zu solchen mit einer Angststörung konnte ebenfalls eine schlechtere Herzratenreaktivität bei verminderter Herzrate unter Stress sowie reduzierter Herzratenerholungsrate (*heart rate recovery*, HRR) zwischen der Stress- und Erholungsphase festgestellt werden. Die Autoren folgerten hieraus eine überwiegende Aktivität des parasympathischen Schenkels (van Lang et al. 2007).

In einer Studie von Musser et al. (2011) zur emotionalen Regulation wurde wiederum eine verminderte Modulationsfähigkeit des parasympathischen Anteils bei ADHS-Kindern gezeigt. Den Probanden wurden emotional geladene Filmclips gezeigt in denen sie die positiven und negativen Gefühle der Hauptfigur nachfühlen sollten, während die Aktivität des autonomen Nervensystems gemessen wurde. Die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), welche atemassoziierte Herzfrequenzschwankungen beschreibt und als Index vagaler Aktivität fungiert, wurde neben eines sympathisch regulierten Parameters bestimmt. Während der Induktionsphase waren sie beauftragt, die Emotionen der Hauptfigur mimisch zu imitieren. In der Suppressionsphase sollten sie durch mimische Maskierung jegliche Gefühle verbergen. Während gesunde Kinder auf die verschiedenen Emotionen und Aufgabenstellungen mit einer vagalen Variation reagierten, wiesen Kinder mit ADHS eine deutlich geringere parasympathische Modulationsfähigkeit bei stabil höheren RSA-Werten auf. In Ruhe zeigten sich hingegen keine Gruppenunterschiede. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte daraus, dass emotionale Erregungszustände,

die für Gesunde problemlos zu handhaben sind, für Kinder mit ADHS eine Herausforderung darstellen (Musser et al. 2011).

Bezüglich des sympatho-vagalen Gleichgewichtes in Ruhe wurden kontroverse Ergebnisse berichtet. Verschiedene Studiendesigns machen es oft schwer, die Ergebnisse zu vergleichen und werden zum Teil durch die medikamentöse Behandlung mit Psychostimulanzien verzerrt. Erwachsenenstudien sind aufgrund der ursprünglich auf Kinder begrenzten Diagnose noch selten. Die Übertragbarkeit der an Kindern gewonnenen Ergebnisse auf Erwachsene bleibt indessen fragwürdig, da der Vagotonus entwicklungsbedingten Veränderungen unterliegt (Beauchaine 2001).

Negrao et al. (2011) untersuchten die Effekte von Methylphenidat (MPH) in Ruhe und unter fokussierter Aufmerksamkeit während eines EEG gesteuerten Biofeedbackprogramms. Sie registrierten bei unmedizierten ADHS-Kindern in Ruhe einen dominierenden Vagotonus mit höherer Herzratenvariabilität durch signifikant höhere Werte der linearen Zeitdomäne (Standartabweichung der RR-Intervalle und RMSSD) sowie des nichtlinearen Verfahrens (Poincaré Plot). Desweiteren zeigte sich eine kleinere Herzfrequenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während sich in der Spektralanalyse keine Unterschiede in den Frequenzbändern feststellen ließen, war das sympathisch regulierte elektrische Hautleitniveau vermindert (Negrao et al. 2011). Diese Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, es existiere eine sympatho-vagale Dysbalance zugunsten des Vagotonus, welche durch die Medikation mit Psychostimulanzien ausgeglichen werden kann.

Konträre Ergebnisse erzielte Tonhajzerovas Arbeitsgruppe, welche ebenfalls die HRV betroffener unbehandelter Kinder in Ruhe sowie in Orthostase untersuchte. Physiologischerweise wäre durch den Barorezeptorreflex im Stehen eine sympathische Aktivierung begleitet von einer vagalen Suppression zu erwarten sowie eine umgekehrte Konstellation nach dem Zurücklegen. Im Gegensatz zu Negraos Arbeitsgruppe fanden sie bei den ADHS-Patienten eine im Vergleich allseits verminderte vagale Aktivität sowohl in liegender als auch in stehender Position, welche mit erhöhter Herzfrequenz einherging. Die geringeren Werte parasymphatisch regulierter Parameter der Zeitdomäne (RMSSD) und der Frequenzdomäne (HF, 0,15-0,5 Hz) sowie die geschmälerete vagalen Modulationsfähigkeit sprechen für eine verminderte HRV, obwohl eine prozentual höhere vagale Reaktivität in der Orthostase beobachtet wurde (Tonhajzerova et al. 2009).

Diese Ergebnisse konnten durch die Arbeitsgruppe um Buchhorn ergänzt werden, welche jüngst in einer 24h-Messung bei im Schnitt 10jährigen unmedizierten Patienten erhöhte Herzraten (HR) von 94 Schlägen pro Minute (*beats per minute*, bpm) bei deutlich erniedrigtem Vagotonus nachwies, während die HR gesunder Kontrollen nur 85bpm betrug (Buchhorn et al. 2012). Interessanterweise wurde unter medikamentöser Behandlung mit Methylphenidat bei einer Dosierung von $0,8 \pm 0,4$ mg/kgKG/Tag ein höherer Vagotonus respektive eine geringere Herzfrequenz registriert, was mit einem kardioprotektiven Effekt assoziiert wäre (Vaseghi und Shivkumar 2008). Allerdings lag diese erniedrigte Herzrate noch im Schnitt 5 Schläge höher als bei gesunden Kontrollen (90 bpm bei medizierten Patienten vs. 85 bpm bei Kontrollen).

Dieses Ergebnis ist konträr zu bisherigen Vermutungen, MPH habe einen schädigenden kardiovaskulären Effekt. So zeigten einige Studien eine signifikante Steigerung von HR, systolischem und mittlerem Blutdruck (BP) bei hyperaktiven Kinder unter MPH (Ballard et al. 1976, Tannock et al. 1989, Wilens et al. 2004, Samuels et al. 2006). Manche Kurzzeitanalysen belegten zwar einen dosisabhängigen Anstieg von Blutdruck und Herzrate bei Kindern nach Stimulanziengabe, klinisch schienen diese Ergebnisse jedoch unbedeutend (Findling et al. 2001, Aman und Werry 1975, Wilens et al. 2004). Langzeitanalysen nach Stimulanziengabe über 2 Monate bis zu 5 Jahren bei Kindern zeigten keinen nennenswerten kardiovaskulären Effekt bezüglich HR oder BP (Safer 1992).

Hingegen maß Safer (1992) bei Erwachsenen in therapeutischen Dosierungen von 1mg/kgKG einen signifikanten HR-Anstieg um durchschnittlich 12bpm sowie einen um durchschnittlich 5mmHG gestiegenen systolischen Blutdruck. Rösler et. al zeigten schon unter niedrigdosierten Gaben von 0,55mg/kgKG eine signifikante Herzratensteigerung um maximal 5bpm (Rösler et al. 2009). Der derzeitige Stand des Wissens ist insgesamt heterogen und lässt den Einfluss der Medikation auf autonome Parameter schwer vorhersagen.

Eine Studie mit medikamentös behandelten erwachsenen ADHS-Patienten konnte autonome Anomalitäten im Vergleich zu Gesunden nachweisen (Schubiner et al. 2006). Unter Stress oder körperlicher Anstrengung reagieren die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse sowie die sympathischen Efferenzen physiologischerweise mit gesteigerter Aktivität (Berg 2005). Bei ADHS-Patienten fanden sich jedoch eine signifikant höhere Herzrate in Ruhe, weniger starke Herzfrequenzanstiege unter Belastung sowie ein verminderter Abfall derselben in der Erholungsphase (heart rate recovery,

HRR) im Vergleich zum Kontrollkollektiv (Schubiner et al. 2006). Die Erholung der Herzfrequenz wird dabei minütlich nach Beendigung der körperlichen Belastung gemessen und gilt als normal, wenn die HR in der ersten Minute mehr als 12 Schläge, in der zweiten Minute mehr als 22 Schläge abnimmt. Eine erniedrigte HRR gilt als eigenständiger Voraussagewert für erhöhte Mortalität (Vivekananthan et al. 2003). Ebenso stellt die erhöhte Herzfrequenz in Ruhe einen Prädiktor für das kardiale Überleben dar (Custodis et al. 2012). Ein Vergleich zu Patienten ohne erhaltene Medikation fand nicht statt, sodass die Interpretation bezüglich des autonomen Nervensystems bei ADHS, insbesondere bei Erwachsenen, schwierig bleibt und sich hieraus eine wesentliche Wissenslücke ergibt.

2 Ziele der Arbeit

Zahlreiche Untersuchungen zu Aufmerksamkeitsleistung, Stressreaktionen und der Auswirkung medikamentöser Behandlung mit Psychostimulanzien auf das kardiovaskuläre System weisen autonome Veränderungen bei ADHS-Patienten nach. Indes bleibt bisher offen, inwieweit ein typisches autonomes Reaktionsmuster bei ADHS-Patienten besteht, welches einerseits mittels eines psychobiologischen Fingerabdrucks die Diagnosesicherheit deutlich erhöhen könnte (Boyce et al. 2001), sowie andererseits der Risikostratifizierung dient. Da sich der Großteil der bisherigen Studien auf die Untersuchung betroffener Kinder konzentrierte, ist zudem unklar, ob die gefundenen Veränderungen bis ins Erwachsenenalter fortbestehen und damit ein lebenslanges Gesundheitsrisiko darstellen.

Ziel unserer Studie war deshalb, autonome kardiale Parameter bei ADHS-Patienten zu erfassen, um eine mögliche Veränderung des Ruhetonus der beiden Schenkel des autonomen Nervensystems zu eruieren.

Dazu untersuchten wir bei 23 unmedizierten erwachsenen ADHS-Patienten und 23 gesunden Kontrollprobanden verschiedene Parameter des Herz-Kreislauf-Systems.

Als geeignete Repräsentanten des Wechselspiel zwischen sympathischen und parasympathischen Einflüssen auf das Herz haben sich dabei die Herzfrequenz und deren Variabilität (HRV) bewährt, welche eine Aussage über die Funktionstüchtigkeit und Adaptionsfähigkeit des autonomen Nervensystems treffen lassen. Zur Ermittlung der HRV verwandten wir sowohl lineare als auch nicht lineare Verfahren. Zudem erfassten wir den diastolischen und systolischen Blutdruck, sowie dessen Variabilität (Blood Pressure Variability, BPV).

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es, Veränderungen der kurzfristigen Blutdruckregulation bei ADHS-Patienten zu untersuchen. Der Barorezeptorenreflex spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Herz-Kreislauf-Systems und wird hauptsächlich durch den N. vagus moduliert. Die Sensitivität dieses Reflexes spiegelt die Anpassungsfähigkeit des Organismus an Blutdruckschwankungen wider und lässt damit Rückschlüsse auf die vagale Modulationsbreite zu.

3 Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

3.1.1 Patientenkollektiv

An der Untersuchung beteiligten sich 23 Patienten im Alter von 19-52 Jahren. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 10 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von $29 \pm 8,7$ und 13 Männern mit einem Durchschnittsalter von $32,1 \pm 9,4$ zusammen.

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in Behandlung in der Klinik für Psychiatrie der Friedrich Schiller Universität bzw. der Psychiatrie der LWL-Universitätsklinik Bochum. Die Diagnose wurde in Zusammenarbeit durch einen Facharzt für Psychiatrie sowie einen Psychologen sowohl nach ICD 10, als auch nach DSM-IV-Kriterien mithilfe der Wender-Utah-Rating-Skala, einer ADHS-Selbstbeurteilungsskala, dem Wender-Reimherr-Interview und einer DSM-IV-Checkliste gestellt, wobei sowohl eine retrospektive Einschätzung der Probleme im Kindes- und Jugendalter als auch die Symptomatik im Erwachsenenalter Berücksichtigung findet. Die Subtypenklassifikation wurde dabei anhand der DSM-IV-Checkliste erstellt, welche jeweils 9 Items für Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität bereithält. Der *cutoff* des jeweiligen Symptomkomplexes liegt bei 6 und ergibt je nach erreichter Punktzahl entsprechend einen vorwiegend unaufmerksamen/ hyperaktiven oder kombinierten Typus. Unter den Patienten befanden sich 3 Mal der vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typus (314.01), 7 Mal der vorwiegend unaufmerksamen Typus (314.00), sowie 13 Mal der Mischtyp (314.01).

6 der 23 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie medikamentös eingestellt. Um medikamentöse Einflüsse ausschließen zu können, setzten diese Patienten ihre Medikation mindestens 72 Stunden vor der Messung ab. Die relativ kurze Plasmahalbwertszeit von MPH korreliert gut mit der Wirkdauer von 1- 4 Stunden. Die mittlere Halbwertszeit von Atomoxetin beträgt 3,6 Stunden.

3.1.2 **Gesunde Kontrollen**

An der Untersuchung nahmen 23 gesunde Probanden im Alter von 18-52 Jahren Teil ($33,4 \pm 9,6$), die außerdem gemäß ihres Geschlechts, ihres Alters, ihres Gewichts und ihrer Rauchgewohnheiten ausgewählt wurden. Somit setzte sich diese Gruppe aus 10 Frauen im durchschnittlichen Alter von $31 \pm 9,6$ und 13 Männern im Durchschnittsalter von $29,9 \pm 9,9$ zusammen. Um das Bestehen einer psychiatrischen Erkrankung auszuschließen, wurden sie ebenfalls psychiatrisch exploriert.

3.1.3 **Ausschlusskriterien**

Studienteilnehmer mit nachweislichen Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems, des peripheren Nervensystems, endokrinologischen Störungen oder Alkohol- und Drogenabusus wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nicht zugelassen waren außerdem Patienten und Gesunde mit einer regelmäßigen Einnahme von interagierenden Medikamenten. Bedingung für ADHS-Patienten war zudem ein vorausgegangenes, mindestens 72 Stunden andauerndes Psychoanaleptika bzw. Antidepressiva freies Intervall.

Zudem galt eine Geschäftsunfähigkeit unter den Patienten sowie eine psychische Erkrankung unter den gesunden Teilnehmern als Ausschlusskriterium. Patienten und Kontrollprobanden wurden gebeten, zwei Stunden vor der Untersuchung Nikotin und Koffein, schwere körperliche Belastungen sowie größere Mahlzeiten zu vermeiden. Zum Ausschluss von Messfehlern, welche sich durch zirkadiane Schwankungen ergeben können, fanden die Messungen stets im Zeitraum zwischen 12 und 17 Uhr statt. Zu Beginn der Untersuchung wurden sowohl Patienten als auch gesunde Teilnehmer mündlich und schriftlich über die Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie informiert. Sie gaben ihr schriftliches Einverständnis in einem von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Jena erstellten Protokoll. Eine Übersicht über die klinischen und demographischen Daten der Teilnehmer gibt Tabelle 2.

Studienteilnehmer	23 Kontrollen	23 Patienten
Geschlecht (m/w)	13/10	13/10
Alter (Jahre)	30,3 ± 9,4	30,7 ± 8,8
Body Mass Index	24,3 ± 3,0	26,1 ± 5,7
Schulabschluss		
Hauptschule	n=0	n=5
Realschule	n=6	n=10
Gymnasium	n=17	n=8
Raucher	n=8	n=8
Nichtraucher	n=15	n=15

Tab. 2: Klinische und demographische Daten der Teilnehmer

3.2 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung fand in einem ruhigen, angenehm temperierten (22-24°C) Raum statt. Um tageszeitlich bedingte Schwankungen des ANS zu vermeiden, wurden alle Probanden zwischen 12.00 und 17.00 Uhr untersucht. Die Probanden wurden instruiert, vor der Untersuchung auf Kaffee, Zigaretten und größere Mahlzeiten zu verzichten.

Nach der Aufklärung führten wir ein standardisiertes Interview nach Wender-Reimherr und die Selbsteinschätzung psychopathologischer Items mithilfe der ADHS-SB durch. Der Aufzeichnung der Parameter ging eine 10-minütige Adaptionszeit in liegender Position voraus, die zur Entspannung der Studienteilnehmer diente. Anschließend wurde das Elektrokardiogramm mittels des Task Force[®] Monitors über einen Zeitraum von 30 Minuten abgeleitet. Die untersuchten Personen wurden gebeten, während der Messung regelmäßig zu atmen, weder zu sprechen noch einzuschlafen und sich so wenig wie möglich zu bewegen.

3.3 Beschreibung der testpsychometrischen Untersuchungen

3.3.1 Wender-Reimherr-Interview

Das strukturierte Interview wird sowohl zur Diagnostik als auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Bei uns fand die WRI-V zur Verlaufsbeurteilung Verwendung, welches sich nur in der Instruktion des Probanden und der Auswertung von der Standardversion unterscheidet. Evaluiert werden mittels Exploration die sieben psychopathologischen Störungsbereiche Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, Temperament, affektive Labilität, emotionale Überreagibilität, Desorganisation und Impulsivität, wobei die ersten beiden die obligaten Symptomkomplexe darstellen. Die Bereiche sind jeweils durch 3-5 Items repräsentiert. Nach der Einschätzung des Untersuchers werden die Merkmalsausprägungen auf einer Skala von 0-2 bestimmt und durch Summenbildung zu Subskalenwerten und insgesamt zu dem WRI-Gesamtwert zusammengefasst. Außerdem ermöglicht eine Globalbewertung zu jedem Symptomkomplex (z.B. Hyperaktivität) es dem Untersucher, seinen klinischen Eindruck auf einer Likert-Skala von 0 (=nicht vorhanden) bis 4 (= sehr schwer) zu vermerken. Dabei kann hier die Interaktion verschiedener Symptome und weiterer Faktoren Berücksichtigung finden. Auch die einzelnen Globalwerte werden zu einem WRI-Globalwert zusammengefasst.

Bei der Auswertung der einzelnen Subskalen gilt ein Kriterium dann als erfüllt, wenn der Summenwert der Skala mindestens der Zahl der Items entspricht. So muss beispielsweise beim Thema Desorganisation mindestens die Punktzahl 5 erreicht werden, da es 5 Items zu diesem Thema gibt. Außerdem soll der Globalwert mindestens 2 (=mittel) betragen. In unbehandelten Fällen gelten WRI-Gesamtwerte um 40 als die Regel. Um eine Konstanz in der Bewertung zu gewährleisten, wurde das strukturierte Interview (vollständige Darstellung siehe Anhang) in unserer Studie stets vom gleichen Untersucher durchgeführt.

3.3.2 ADHS-Selbstbeurteilungsbogen

Der Selbstbeurteilungsbogen eignet sich besonders zur schnellen Quantifizierung des aktuellen Beschwerdebildes des Patienten. Er umfasst 18 Kriterien zu spezifischen Symptomen sowie 4 zusätzliche Fragen zum Krankheitsbeginn, des Leidensdrucks und der Auswirkung auf andere Lebensbereiche. Die Skalierung umfasst die Werte 0 (trifft nicht zu) bis 3 (schwer ausgeprägt). Auch hier kann ein Summenscore gebildet werden. Der *cut-off*-Wert liegt bei ≥ 18 Punkten.

3.4 Beschreibung der Untersuchungsgeräte

3.4.1 Die kardiovaskuläre Untersuchung mit dem Task Force® Monitor (TFM)

Der Task Force® Monitor (CNSystems, Medizintechnik GmbH, Austria) als ein nicht-invasives Monitoringsystem wurde von uns zur schmerzfreien Messung relevanter Herz-Kreislauf-Parameter wie Herzrate (HR), Blutdruck (BP), Schlagvolumen, Herzzeitvolumen (HZV) und Barorezeptorreflexsensitivität (BRS) benutzt. Die Kombination folgender Messverfahren wurde verwendet:

- 3-Kanal-Elektrokardiographie (EKG) mit 6-Kanal-EKG-Anzeige
- oszillometrisches Blutdruckmessgerät
- kontinuierliches „beat to beat“ Blutdruckmessgerät

Die aus diesen Messverfahren abgeleiteten Biosignale können durch Digitalisierung in ein MS Excel® Format exportiert werden und standen uns somit für TFM-unabhängige Analysen zur Verfügung.

3.4.2 Elektrokardiographie

Das 6-Kanal EKG (Eindhoven I, II, III und Goldberger I, II, III) wurde mit vier Spotelektroden nach üblicher klinischer Anordnung aufgenommen. Um eine sehr exakte Ermittlung der RR-Intervalle und in weiterer Folge eine zuverlässige Berechnung der Herzratenvariabilität sowie der Baroreflexsensitivität zu ermöglichen, wurde das EKG-Signal mit 1000 Hz, d.h. jede Millisekunde, abgetastet.

3.4.3 Blutdruckmessung

Die aufeinanderfolgenden Blutdruckwerte wurden kontinuierlich mithilfe der sogenannten *vascular unloading technique* erfasst. Dieses Prinzip der entspannten Gefäßwand wurde von Penaz zur nicht-invasiven Messung des kontinuierlichen Blutdrucks mittels elektro-pneumatischer Kontrollschleifen weiterentwickelt (Penaz et al. 1976). Er verwendete als Grundbestandteil einen photoelektrischen Plethysmograph. Zeige- und Mittelfinger liegen in einer aufblasbaren Druckmanschette. Einer der Finger wird in der Sagittalebene mit Infrarotlicht durchleuchtet und damit jede Änderung der Blutfüllung des Fingers vom Photoelement aufgenommen, verstärkt und als Plethysmogramm ange-

zeigt. Der Blutfluss kann durch Messung der Lichtintensität nach der Durchstrahlung berechnet werden. Durch die „*Flying-V*“-Fingermanschette wird der Blutfluss dieses Fingers so komprimiert, dass er unabhängig von den natürlichen Blutdruckschwankungen konstant und linear bleibt. Dazu regelt man den Druck von außen permanent nach, damit die Gefäßwand entspannt gehalten wird. Dieser aufzuwendende Gegendruck entspricht somit dem arteriellen Blutdruck (Fortin et al. 2006).

Der Task Force[®] erweiterte dieses System durch die Verwendung verschiedener konzentrischer synchronisierter Kontrollschleifen zur Verbesserung der Exaktheit und Stabilität der Messungen. Die inneren Kontrollschleifen sind verantwortlich für die schnelle Anpassung und Voraussetzung für die äußeren Kontrollschleifen, die für die Langzeitstabilität sorgen. Durch automatische Entspannung der Arterienwand, Durchleuchtungskontrolle, Erfassung von Streulicht bei Fingerbewegungen sowie separaten Einlass- und Auslassventilen einer digital kontrollierten Druckkammer sind wirkliche kontinuierliche Blutdruckmessungen möglich ohne Unterbrechungen für Rekalibrierung (Fortin et al. 2006).

Da der Blutdruck in den Fingerarterien durch deren Verantwortlichkeit für die Thermoregulation nicht dem systemischen Blutdruck der großen Arterien entspricht, erfolgte eine Absolutwertkorrektur mittels Messung des oszillometrischen Blutdrucks am kontralateralen Oberarm mit Hilfe einer Oberarmmanschette.

3.5 Beschreibung der Analyseverfahren

Die Tabelle zeigt die in der vorliegenden Studie verwendeten Parameter.

Analysemethode	Parameter	Bedeutung
Herzratenvariabilität	HR	• Herzschläge pro Minute
	SDNN	• Gesamtvariabilität der Herzrate
	RMSSD	• Parasympathischer Wert der Zeitdomäne
	HF	• Parasympathischer Wert der Frequenzdomäne
	LF	• Sympathischer Wert der Frequenzdomäne mit vagalem Einfluss
	Renyi	• Komplexitätsmaß
	Shannon	• Komplexitätsmaß
	Hc	• Kompressionsentropie
Blutdruck	sBP	• Systolischer Blutdruck
	dBP	• Diastolischer Blutdruck
Blutdruckvariabilität	SDNN	• Gesamtvariabilität des Blutdrucks
	RMSSD	• Parasympathischer Wert
	HF	• Parasympathischer Wert
	LF	• Sympathischer Wert mit vagalem Einfluss
	Renyi	• Komplexitätsmaß der BPV
	Shannon	• Komplexitätsmaß der BPV
	Hc	• Kompressionsentropie der BPV
	Baroreflexsensitivität	Bslope
	Tslope	• Tachykarde Sequenz

Tab. 3: Die Herzratenvariabilität, der Blutdruck, die Blutdruckvariabilität und die Baroreflexsensitivität wurden anhand verschiedener Parameter untersucht.

3.5.1 Analyse der Herzratenvariabilität

Selbst in Ruhe unterliegt die Herzfrequenz mit jedem einzelnen Herzschlag Veränderungen. Die Breite dieser Schwankungen ist als Herzfrequenzvariabilität (HRV) definiert (Task 1996) und umfasst zwischen 10 und 30%, selbst wenn sich die Herzfrequenz pro Minute nicht ändert (Kobayashi et al. 1999). Sie ist das Ergebnis des Zusammen-

spiels zwischen sympathischen und parasympathischen Modulationen am Sinusknoten. Die vagalen Efferenzen negativ-chronotroper Wirkung üben einen raschen, sofort nachweisbaren Effekt auf die kardiale Funktion aus, die sympathischen, positiv-chronotropen Efferenzen haben dagegen einen langsameren, verzögerten Einfluss (Esperer et al. 2003). Dass nach Vagotomie eine Tachykardie resultiert, beweist eine überwiegend vagale Grundaktivität am Sinusknoten (Brownley et al. 2000), wobei eine zirkadiane Schwankung nachweisbar ist (Ewing et al. 1991). Ein anpassungsfähiges, gesundes Herz bedient sich beider Aktivitätsarten in einem ausgeglichenen Verhältnis. Dabei bewirkt der Parasympathikus eine Zunahme der Varianz der Herzschlagfolge, während der Sympathikus den gegenteiligen Effekt erwirkt (Curic et al. 2008). Demgemäß spricht eine Verminderung der Variationsbreite der Herzfrequenz für ein Ungleichgewicht des ANS, wie sie bei verschiedenen Krankheiten, wie dem Diabetes mellitus (Kudat et al. 2006), Alkoholkrankungen (Bar et al. 2006), Hyperthyreose (Osman et al. 2004) oder auch unter Einnahme verschiedener anticholinerg wirkender Antidepressiva (Rechlin et al. 1994) zu beobachten ist. Aber auch eine zu große HRV kann für eine Unausgewogenheit sprechen, wie sie bei Patienten mit Anorexia nervosa gefunden wurde (Petretta et al. 1997). Die reduzierte HRV gilt als unabhängiger Vorhersagewert für lebensbedrohliche Arrhythmien und kardiale Sterblichkeit bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder chronischer Herzinsuffizienz (La Rovere et al. 1998, La Rovere et al. 2001). Aber auch ohne initial bestehende Herzerkrankung ist die verminderte HRV mit erhöhter Gesamtmortalität assoziiert (Dekker et al. 2000, Tsuji et al. 1994) und das Risiko an plötzlichem Herztod zu versterben oder kardiovaskuläre Ereignisse wie Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz zu erleiden gesteigert (Tsuji et al. 1996, Dekker et al. 2000).

Am Anfang jeder HRV-Analyse muss mittels eines Elektrokardiogrammes (EKG) ein RR-Tachogramm generiert werden, in dem bestimmte regelmäßige Schwankungen der Herzfrequenz über die Dauer der Zeit aufgezeichnet werden. Als Grundlage dient der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen (RR-Intervall). Da hier nur reguläre Herzaktionen herangezogen werden dürfen, müssen supra- und ventrikuläre Extrasystolen aus dem Roh-EKG herausgefiltert werden. Die erhältliche Zeitreihe besteht somit lediglich aus normalen (NN-) Intervallen und kann als Berechnungsgrundlage verwendet werden (Esperer et al. 2003). Die Analysemethoden gliedern sich in klassische lineare und nichtlineare Methoden. Bei der linearen Methode unterscheidet man wiederum zwei verschiedene Verfahren: Messungen im Zeitbereich (*time domain*

analysis) und Messungen im Frequenzbereich (*frequency domain analysis*). Mit diesen Techniken werden die Fluktuationen der HRV nach ihren verschiedenen Zeit- und Frequenzkonstanten aufgeschlüsselt und sind so einer Einschätzung der sympatho-vagalen Balance zugänglich.

Zeitdomäne der HRV

Auf der Grundlage der aufgezeichneten Herzaktionen während eines definierten Zeitraums werden die Veränderungen der QRS-Komplex-Abstände erfasst. Die aus den Zeitreihen ermittelten RR-Intervalle können in Abhängigkeit ihrer Länge graphisch als Kurve der Häufigkeitsverteilung dargestellt werden (Birkhofer et al. 2005). Hieran lässt sich durch einfache deskriptive Statistik das arithmetische Mittel, hier als NNmean bezeichnet, sowie das Streumaß als globale Standardabweichung SDNN (*standard deviation of all NN intervals*) der RR-Intervalle ermitteln. Mathematisch entspricht die Standardabweichung der Quadratwurzel der Varianz der HRV (Esperer et al. 2003). Als Maß für die Gesamtvariabilität der Herzrate reflektiert sie die zirkadiane Rhythmik, die als langfristige Einflussgröße gesehen wird (Sztajzel 2004).

NN-Verteilung

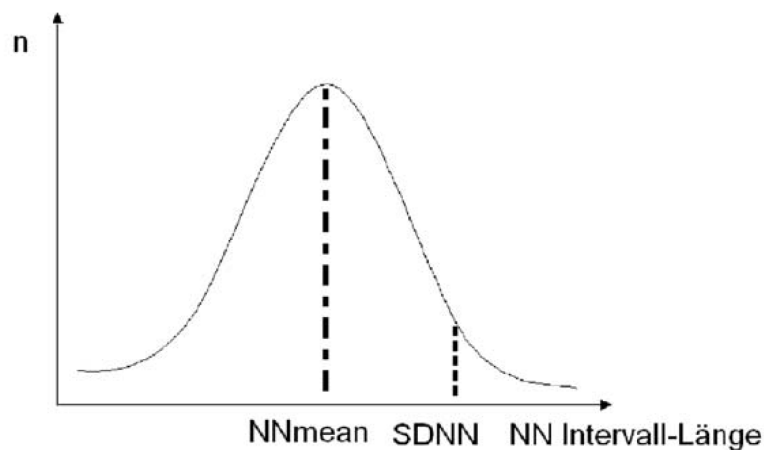


Abb. 5: Verteilung der absoluten NN-Intervall-Längen zur HRV-Analyse im Zeitbereich mit dem arithmetischen Mittel NNmean und der Standardabweichung SDNN (in Anlehnung an (Esperer et al. 2003)).

Ein weiterer aussagekräftiger Parameter der zeitbasierten Analyse ist der RMSSD (*root mean squared of successive difference*). Er berechnet sich aus der Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichung aufeinander folgender NN-Intervalldifferenzen und wird in Millisekunden angegeben. Er drückt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert und repräsentiert efferente parasympathi-

sche Modulation, die über den N. vagus vermittelt wird (Rechlin et al. 1994)). Hohe Werte sprechen also für eine hohe Vagusaktivität. (Bauernschmitt, 2003) Er ist im Gegensatz zum SDNN weniger artefaktanfällig und wird weder von linearen Trends noch von zufälligen Sprüngen der Herzfrequenz beeinflusst (Esperer et al. 2003) und für die Routine-HRV-Analyse empfohlen (Task 1996).

Frequenzdomäne der HRV

Die zeitbezogenen Messungen wurden 1981 von Akselrod um die Frequenz- bzw. Spektralanalyse des Tachogramms ergänzt (Akselrod et al. 1981). Mittels der schnellen Fourier-Transformation (*fast fourier transformation*), einer parameterunabhängigen Methode, wird das HRV-Signal in einzelne Frequenzanteile zerlegt. Vergleichbar mit einem Prisma, welches weißes Licht in unterschiedliche Wellenlängen und Farben bricht, zerlegt die Frequenzanalyse das HRV-Signal in verschiedene Schwingungskomponenten. In dem resultierenden HRV-Spektrum werden die Schwingungsanteile als spektrale Leistungsdichten gegen die Frequenz aufgetragen. Es werden dabei sehr niederfrequente (VLF), niederfrequente (LF) und hochfrequente (HF) RR-Oszillationen unterschieden. Die Spektralanalyse gibt Aufschluss darüber, wie sich die Gesamtstärke (Total Power) über die unterschiedlichen Frequenzen verteilt (Petretta et al., Esperer et al. 2003). LF und HF können sowohl in absoluten Werten (ms^2), als auch in standardisierten Einheiten angegeben werden (HFnu, LFnu). Dazu wird jeweils der relative Anteil des Frequenzbandes (HF oder LF) zur gesamten Varianz abzüglich der VLF bestimmt. Es ergibt sich:

$$\text{HFnu} = \text{HF} (\text{ms}^2) / (\text{total power} - \text{VLF}) * 100; \text{LFnu} = \text{LF} (\text{ms}^2) / (\text{total power} - \text{VLF}) * 100$$

Anhand dieser Umrechnung wird es möglich, den Einfluss der einzelnen Frequenzbänder respektive der jeweiligen Anteile des ANS auf die HRV darzustellen (Task 1996).

Der HF-Anteil (0,15-0,45 Hz) bildet dabei vor allem die parasympathische Modulation ab. Ein verminderter Vagotonus resultiert somit in einem reduzierten HF-Anteil (Agelink et al. 2001, Malliani et al. 1991a). Die LF-Komponente (0,05-0,15 Hz) reflektiert sowohl sympathische als auch parasympathische Einflüsse (Malliani et al. 1994, Task 1996, Birkhofer et al. 2005). Das Verhältnis zwischen nieder- zu hochfrequenten Anteilen als LF/HF-Ratio kann als Maß für die sympatho-vagale Balance herangezogen werden. In Ruhe bewegt sie sich bei gesunden Erwachsenen zwischen 1 und 2 (Sztajzel 2004). Zwischen zeit- und frequenzbasierten Analysemethoden konnten insbesondere bei 24h-Messungen hohe Korrelationen gefunden werden. So entspricht die Varianz der

HRV (SDNN) mathematisch der *total power* der Frequenzanalyse, während der RMSSD in hohem Maße mit der HF-Komponente korreliert (Birkhofer et al., 2005).

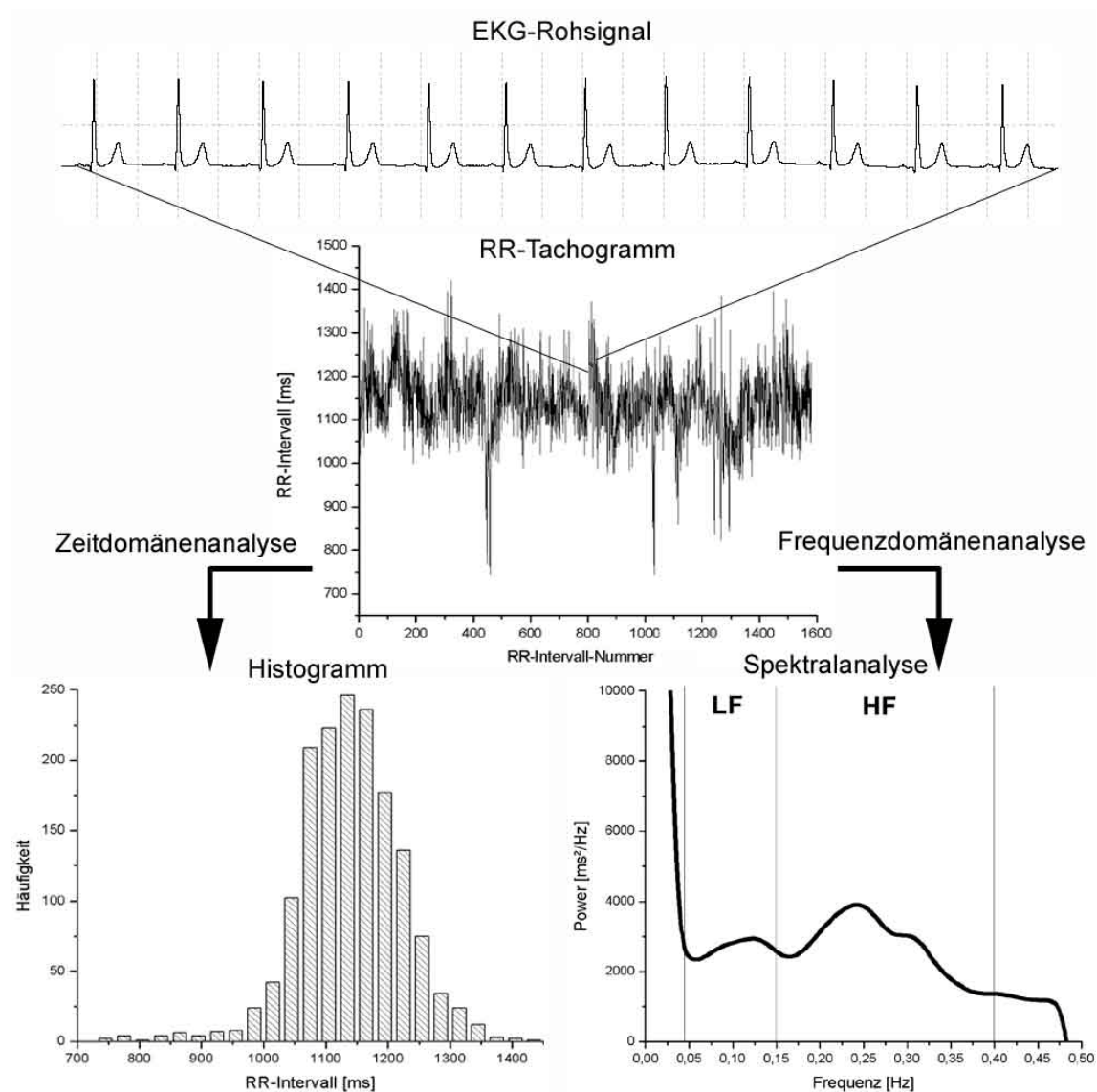


Abb. 6: Aus dem EKG-Rohsignal wird zunächst ein RR-Tachogramm generiert, nachfolgend kann die Häufigkeit einzelner RR-Intervalle mittels der Zeitdomänenanalysen als Histogramm dargestellt werden oder durch eine Spektralanalyse die einzelnen Frequenzanteile bestimmt und dargestellt werden (Rachow 2011).

Nichtlineare Verfahren

Da die efferente Aktivität des autonomen Nervensystems durch zahlreiche interne und externe Faktoren moduliert wird, stellt die Herzratenvariabilität einen hochkomplexen Systemparameter dar. Die linearen zeit- und frequenzbasierten Analysemethoden werden dieser Komplexität nur unzureichend gerecht (Voss et al. 2009). Nichtlineare Analyseverfahren liefern zusätzliche Informationen über Abweichungen in der RR-

Intervallzeitreihendynamik, die den klassischen Analysemethoden entgehen (Esperer, 2003). Eine mögliche Analysemethode ist die symbolische Dynamik. Die RR-Zeitreihen werden entsprechend der RR-Intervalllängendifferenz zum Mittelwert in ein Alphabet „0, 1, 2 und 3“ transformiert. Es sei RR_n die n-te RR-Intervalllänge, μ der Mittelwert aller RR-Intervalle und a ein gegebener Schwellenwert mit $a=0,1$. Die in Abbildung veranschaulichte Transformation hat sich bewährt:

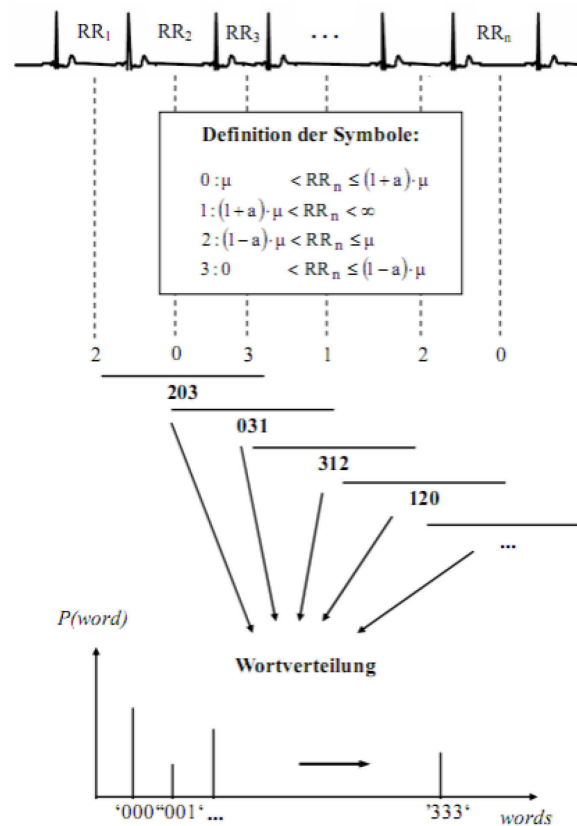


Abb. 7: Das Schema der symbolischen Dynamik stellt die Transformation gegebener RR-Intervalllängen (RR_n) in eine Folge von Symbolen aus einem Alphabet der Größe vier (Stahl 2003a) dar, aus welchen „Wörter“ (*words*) gebildet werden, die aus drei Symbolen bestehen. Die Einzelwahrscheinlichkeit der Wörter ($P(\text{word})$) wird anschließend mithilfe von Entropiemaßen ausgewertet. (aus (Roth 2008) in Anlehnung an (Voss et al. 1996).

Die Kodierung hat nicht den Anspruch, detaillierte Informationen zu erhalten, sondern erfolgt aufgrund robuster, gleichbleibender Eigenschaften der Herzratenvariabilität, was den Vorteil der leichteren Interpretierbarkeit und größeren Unempfindlichkeit gegenüber Artefakten birgt (Baumert 2004). Anschließend wird aus den Symbolfolgen eine Wortfolge abgeleitet, wobei jedes Wort aus drei aufeinanderfolgenden Symbolen besteht. Bei 64 möglichen Variationen wird die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Wörter mithilfe verschiedener Methoden beurteilt und auf die Dynamik der RR-Zeitreihe

rückgeschlossen. Ein Wort, welches nur aus „0“ und „2“ besteht, repräsentiert eine wenig komplexe Verteilung der RR-Intervalle und steht somit für eine kleine Herzratenvariabilität, wohingegen der Anteil aller nur aus „1“ und „3“ bestehenden Wörter eine große Komplexität und damit eine große HRV widerspiegelt.

Die Bestimmung der Renyi- und Shannon-Entropie ist ebenfalls eine Methode, die Dynamik der Zeitreihe und damit ihre Komplexität zu beschreiben. Die Entropie ist ein Maß der Unordnung. Sie wird bestimmt, indem das frequenzielle Auftreten bestimmter Wörter in einer festgelegten Zeitreihe erhoben wird. Je größer die Entropie, desto komplexer wird das entsprechende Tachogramm angesehen, was einer großen Variabilität der Herzrate gleichkommt (Boettger et al. 2010). Für Renyi ergibt sich folgende Definition: $R_\alpha = 1 / (1-\alpha) \ln \int f(x)^\alpha dx$, wobei α real ist. $\alpha \neq 1$ und $\alpha > 0$

Während $\alpha < 1$ die Entropie oder Komplexität der Wörter reflektiert, welche eine geringe Auftrittswahrscheinlichkeit besitzen, beschreibt $\alpha > 1$ die Wörter mit hoher Wahrscheinlichkeit. Hohe Entropiewerte weisen damit auf eine große Komplexität der zugrunde liegenden Zeitreihe hin (Boettger et al. 2010).

Neben der oben beschriebenen symbolischen Dynamik nutzten wir in unserer Studie die Kompressionsentropie. Auf der Basis von Ziv und Lempels (1977) entwickeltem LZ77-Algorithmus zur Datenkompression, die von Programmen wie Winzip[®] genutzt wird, lässt sich ein Datensatz verlustfrei komprimieren (Baumert 2004). Anhand eines Textfensters und eines Puffers wird der Datensatz fortlaufend auf sich wiederholende möglichst lange Symbolfolgen untersucht und verschlüsselt. Je häufiger bestimmte Sequenzen auftreten, desto regelmäßiger ist die Zeitreihe. Es genügt damit ein kleiner Datensatz weniger Informationen, um die originale Datenmenge abzubilden. Die Kompressionsentropie entspricht dem kleinsten Algorithmus mit dem die Darstellung des Datensatzes möglich ist. Sie ist damit als der Quotient der komprimierten zur Originallänge definiert. Wendet man dieses Verfahren auf die HRV-Analyse an, stellen die RR-Intervalle verschiedener Länge den Datensatz dar. Je unregelmäßiger die RR-Intervalllängen aufeinander folgen, desto größer ist H_c und als desto komplexer ist das System anzusehen.

Bezüglich des stochastischen Zusammenhangs linearer und nichtlinearer Verfahren hat sich H_c als besonders geeigneter Parameter zur Analyse der HRV herausgestellt (Baumert et al. 2004).

3.5.2 Analyse der Baroreflexsensitivität

Die Baroreflexsensitivität (BRS) beschreibt die Empfindlichkeit der Blutdruckregulation. Blutdruckabfälle werden reflektorisch durch eine Herzfrequenzsteigerung moduliert, umgekehrt führt ein Anstieg des Blutdrucks zu einer Herzfrequenzabnahme. Sie kann wie die HRV durch körperliches Training gesteigert werden (Monahan et al. 2000).

Mithilfe des Task Force[®] lässt sich mit der sogenannten Sequenzmethode die Baroreflexsensitivität ermitteln, welche keiner externen Stimuli wie der Carotissinusmassage oder einem Vasalva-Manöver bedarf, sondern die spontane BRS misst (Parati et al. 2000). Aus den Blutdruckvariabilitäten werden laufend Sequenzen gefiltert, bei denen der Blutdruck ansteigt und die Herzfrequenz gleichzeitig abfällt bzw. die umgekehrte Konstellation vorliegt. In diesen Situationen ist der Barorezeptorreflex aktiv und man kann den Blutdruckanstieg gegen die Herzfrequenzverlangsamung abtragen. Erstere Konstellation wird als bradykarde Sequenz (*bslope*), letztere als tachykarde Sequenz (*tslope*) registriert. Wir legen dabei einen Mindestanstieg von einem Millimeter Quecksilbersäule fest, welcher eine mindestens fünf Millisekunden RR-Intervall-Verlängerung über wenigstens drei Pulsschläge hervorrufen muss. Die Steigung der graphisch resultierenden Regressionsgeraden zwischen systolischem Blutdruck und RR-Intervall-Änderungen beschreibt alsdann die Sensitivität der Baroreflexmodulation der Herzfrequenz. Dabei repräsentiert sie in beiden Sequenzen fast ausschließlich die vagale Modulation am Sinusknoten (Malberg et al. 1998, van de Vooren et al. 2007).

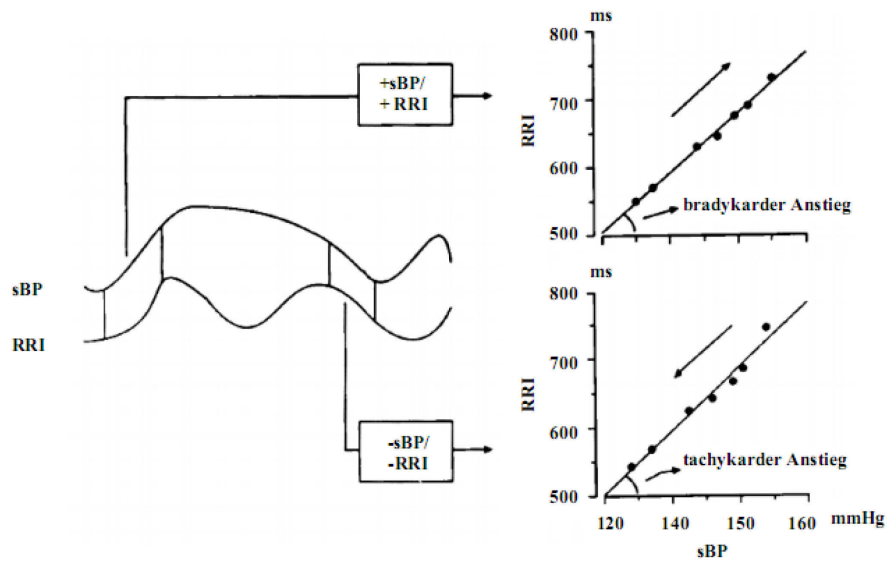


Abb. 8: Prinzip der BRS-Erfassung anhand der Sequenzmethode: Die linke Darstellung veranschaulicht Veränderungen von systolischem Blutdruck (sBP) und RR-Intervallen (RRI) als Funktion der Zeit. Rechts sind die entsprechenden Regressionsgraphen gezeigt. Steigender systolischer Blutdruck (+sBP) bewirkt eine RR-Intervall-Verlängerung (+RRI), was einer Herzfrequenzabnahme entspricht: eine bradykarde Sequenz in Form eines bradykarden Anstiegs der Regressionsgeraden wird detektiert. Analog bewirkt ein Blutdruckabfall (-sBP) eine RR-Intervall-Verkürzung (-RRI), was einer Herzfrequenzzunahme entspricht: eine tachykarde Sequenz in Form eines tachykarden Anstiegs wird aufgezeichnet. Abb. modifiziert nach Parati et. al. (2000).

3.6 Statistische Berechnung

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS für Windows. Um die Normalverteilung zu erhalten logarithmierten wir alle Werte zur weiteren Analyse bis auf die Herzfrequenz.

Anhand Multivarianzanalysen (MANOVA) untersuchten wir anschließend die Gesamteffekte der jeweiligen Parameter. Zur Differenzierung beider Kollektive definierten wir den Faktor GRUPPE. Einbezogen wurden alle Parameter der Herzratenvariabilität (HR, SDNN, Renyi, Shannon, LF, HF, RMSSD und Hc), der Blutdruckvariabilität (NNmean, SDNN, Renyi, LF, HF, Hc) sowie der Baroreflexsensitivität (bslope, tslope). Anschließend ermittelten wir anhand von univariaten Varianzanalysen (ANOVAs) Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern. Desweiteren berechneten wir die Pearson-Korrelationen zwischen den autonomen Parametern und der Psychopathologie. Speziell prüften wir, ob sich die klinische Einteilung der Subtypen der ADHS gemessen am Ausmaß der Hyperaktivität in den autonomen Parametern niederschlägt. Eine Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

4 Ergebnisse

Die Multivarianzanalyse (MANOVA) zeigte einen signifikanten Unterschied für den Faktor GRUPPE zwischen ADHS-Patienten und dem Kontrollkollektiv bei der Untersuchung der HRV [$F(8,37)=2,6$; $p < 0,024$]. Ebenso zeichnet sich bei der Untersuchung der Baroreflexsensitivität ein signifikanter Unterschied ab [$F(2,43)=3,4$; $p < 0,041$], woraufhin sich in beiden Fällen die Berechnung mittels ANOVAs erlaubt. Die ermittelten Werte der Blutdruckvariabilität ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der ANOVAs der Herzratenvariabilität, der Blutdruckvariabilität sowie der Baroreflexsensitivität bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu einem alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kontrollkollektiv dargestellt.

4.1.1 Herzfrequenz

Die Analyse der Herzfrequenz ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden ($F=0,597$; $p < 0,444$).

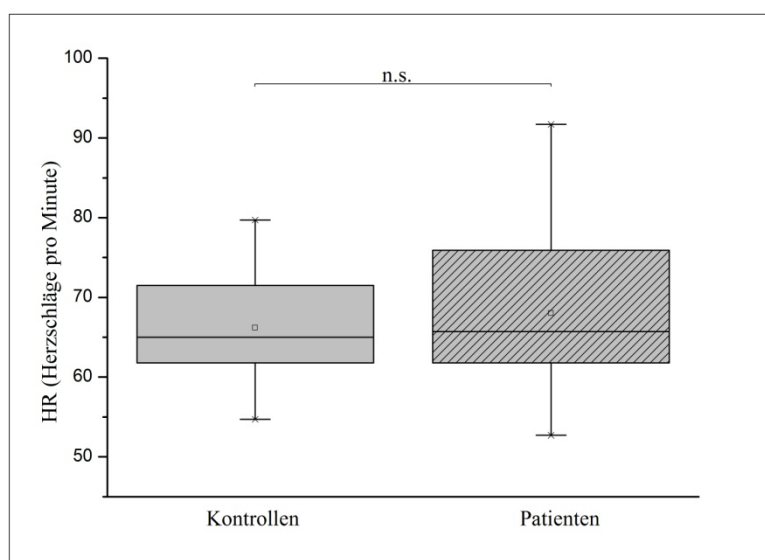


Abb. 9: Vergleich der Herzfrequenz zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden ($p > 0,05$).

4.1.2 Zeitdomäne der Herzratenvariabilität

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Standardabweichungen aller Normalintervalle zwischen Patienten und Kontrollen gefunden werden. Die SDNN war hierbei für die Gruppe der Patienten deutlich erniedrigt ($F=11,15$; $p<0,002$).

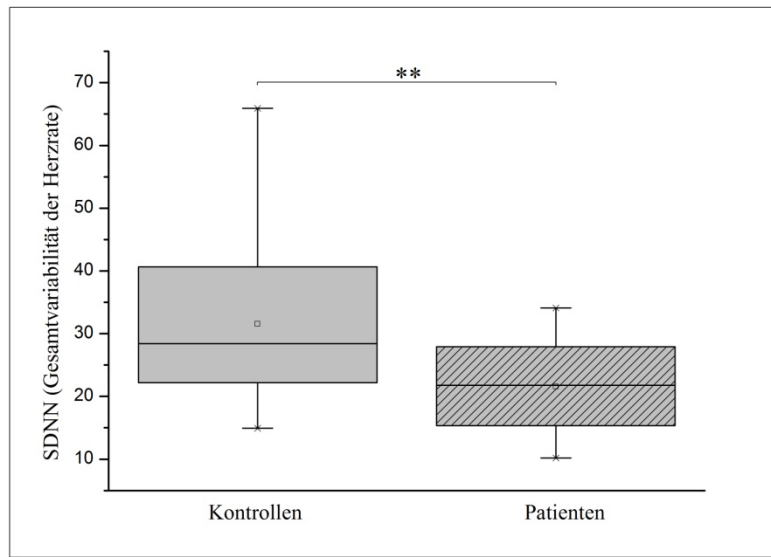


Abb. 10: Vergleich der Standardabweichung zwischen Patienten und Kontrollen (** $p<0,01$).

Auch der RMSSD, welcher den Vagotonus widerspiegelt, war in der Patientengruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. ($F=7,29$; $p<0,01$)

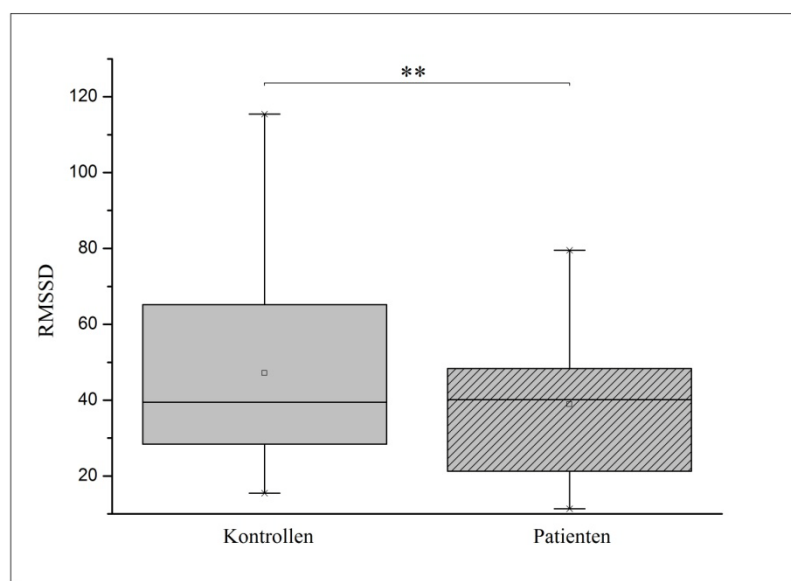


Abb. 11: Vergleich des RMSSD zwischen Patienten und Kontrollen (** $p<0,01$).

4.1.3 Frequenzdomäne der HRV:

Die Analyse des natürlich logarithmierten niedrigen Frequenzbandes LF ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ($F=2,31$; $p<0,14$).

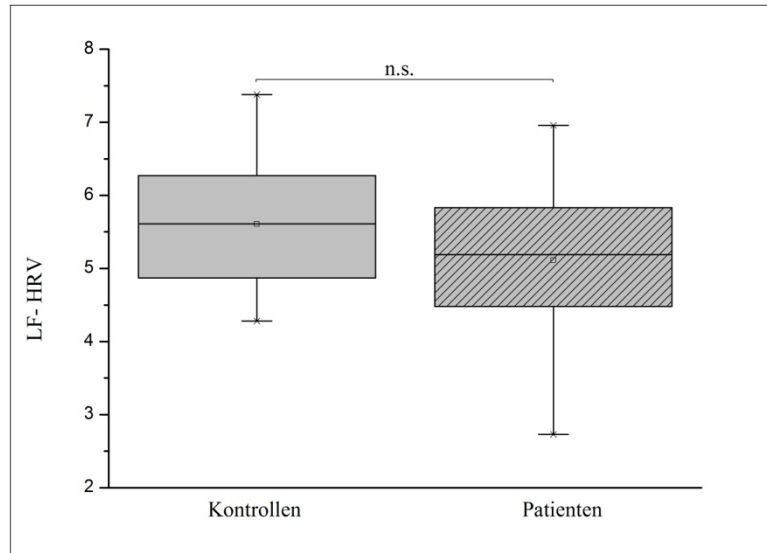


Abb. 12: Vergleich der natürlich logarithmierten niedrigen Frequenzbänder (LF) der HRV zwischen Patienten und Kontrollen ($p>0,05$).

Der natürliche Logarithmus des hohen Frequenzbandes HF war ebenfalls nicht signifikant verändert ($F=2,09$; $p<0,16$).

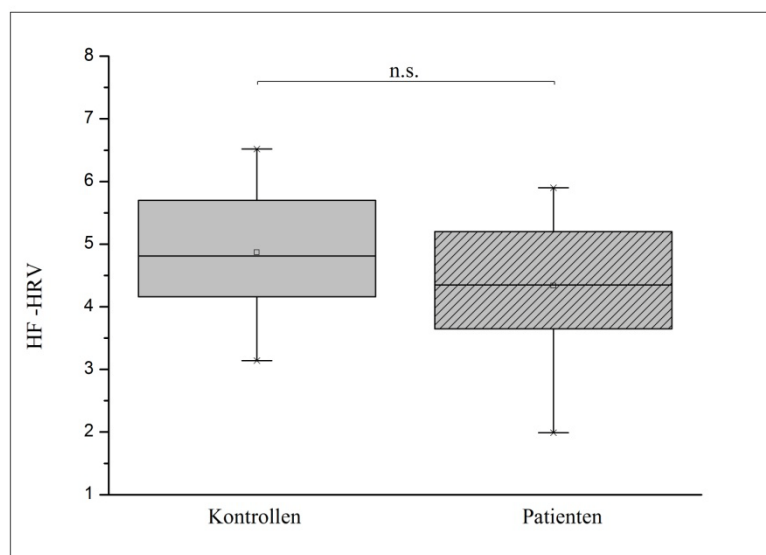


Abb. 13: Vergleich der natürlich logarithmierten hohen Frequenzbänder (HF) der HRV zwischen Patienten und Kontrollen ($p>0,05$).

4.1.4 Nicht-lineare Parameter der HRV:

Die Kompressionsentropie der Herzrate (Hc) war im Vergleich bei den Patienten signifikant kleiner als bei der Referenzgruppe ($F=5,03$; $p<0,03$).

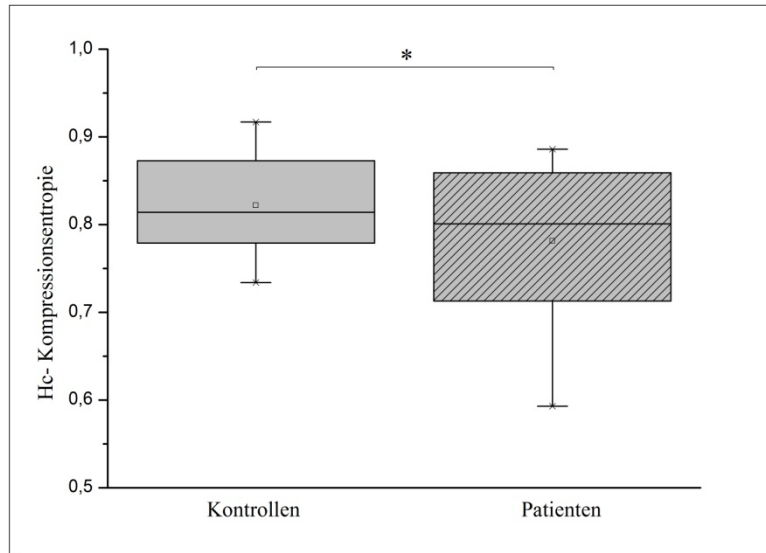


Abb. 14: Vergleich der Kompressionsentropie zwischen Patienten und Kontrollen (* $p<0,05$).

Die Renyi-Entropie stellte sich in der Patientengruppe ebenfalls signifikant kleiner dar ($F=6,36$; $p<0,15$).

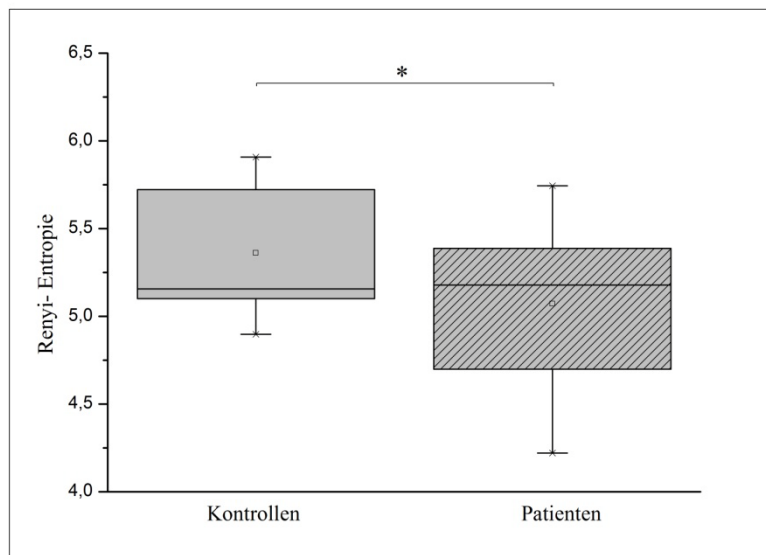


Abb. 15: Vergleich der Renyi-Entropie der HRV zwischen Patienten und Kontrollen (* $p<0,05$).

Gleichfalls stellte sich die Shannon-Entropie im Patientenkollektiv als signifikant vermindert dar ($F=5,61$; $p<0,022$)

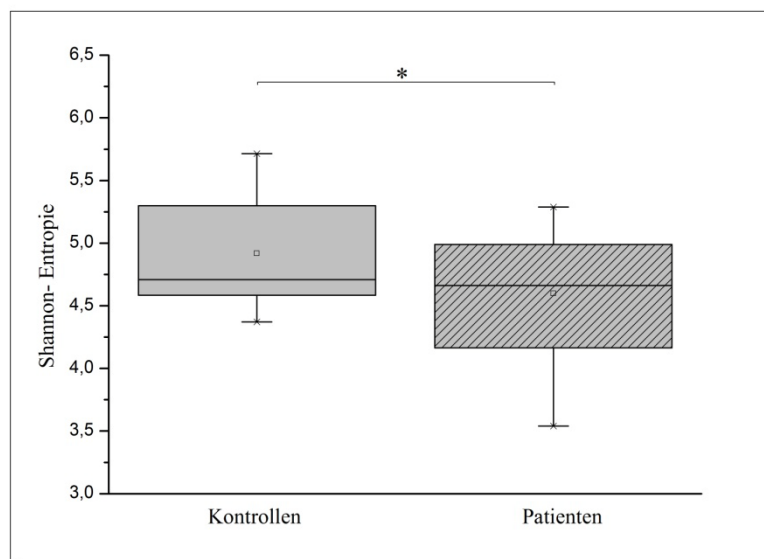


Abb. 16: Vergleich der Shannon-Entropie der HRV zwischen Patienten und Kontrollen (* $p<0,05$).

4.1.5 Blutdruckvariabilität (BPV)

Keine der linearen und nicht linearen Parameter der Blutdruckvariabilität (NNmean, SDNN, Renyi, LF, HF und Hc) unterschied sich in der Gruppenanalyse zwischen Patienten und Kontrollen [$F(6,39)=0,64$, $p<0,701$].

Parameter	Kontrollen Mittelwert \pm Standardabweichung	ADHS-Patienten Mittelwert \pm Standardabweichung	P
NNmean	122,62 \pm 11,12	123,48 \pm 15,26	0,829
SDNN	3,31 \pm 1,31	3,08 \pm 1,49	0,586
Renyi	2,48 \pm 0,36	2,41 \pm 0,47	0,592
LF	1,11 \pm 0,57	1,25 \pm 1,1	0,590
HF	0,16 \pm 0,11	0,21 \pm 0,23	0,407
Hc	0,82 \pm 0,07	0,78 \pm 0,86	0,424

Tab. 4: Dargestellt sind die ermittelten Werte der Parameter zur Untersuchung der Blutdruckvariabilität.

4.1.6 Baroreflexsensitivität (BRS)

Die tachykarde Sequenz infolge eines Abfalls des systolischen Blutdrucks (*tslope*) war bei den ADHS-Patienten signifikant kleiner als bei den Kontrollen ($F=6,51$; $p<0,014$).

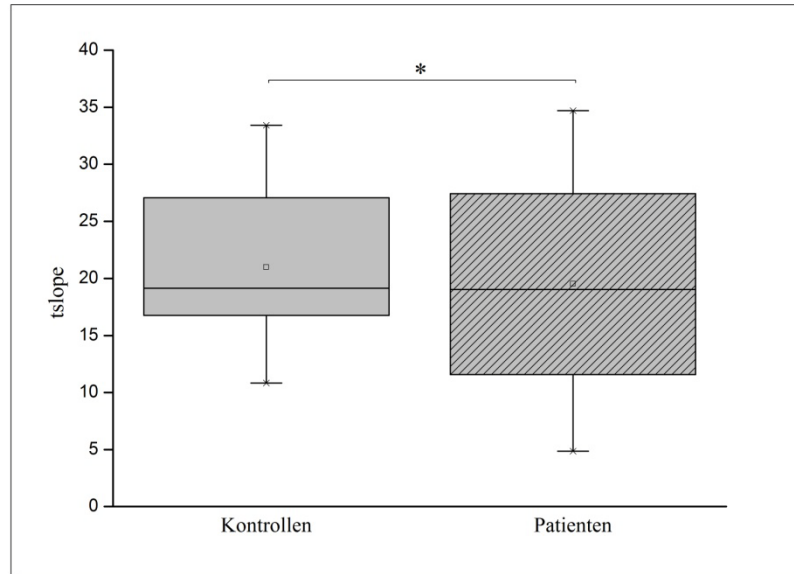


Abb. 17: Vergleich des *tslopes* zwischen Patienten und Kontrollen (* $p<0,05$).

Auch die bradykarde Sequenz infolge eines Anstiegs des systolischen Blutdrucks war in der Patientengruppe signifikant vermindert ($F=4,48$; $p<0,04$).

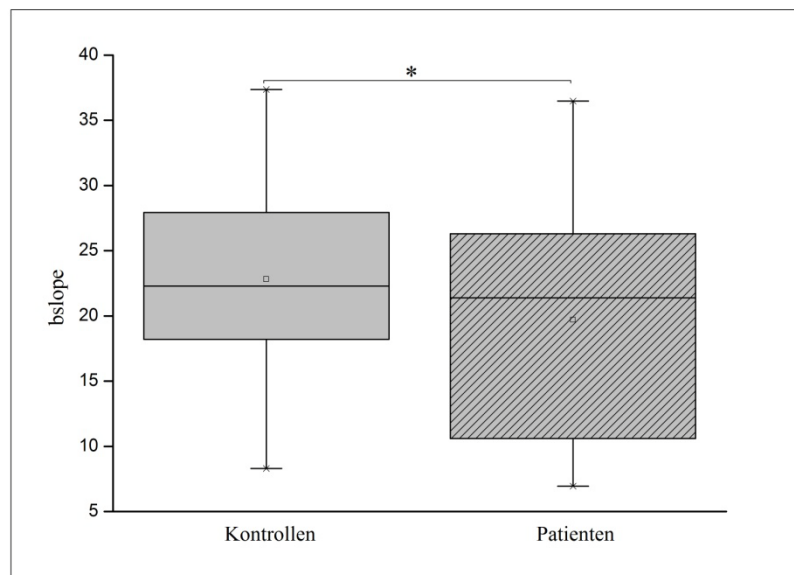


Abb. 18: Vergleich des *bslopes* der Herzfrequenz zwischen Patienten und Kontrollen (* $p<0,05$).

4.2 Korrelation der autonomen Parameter mit der Psychopathologie

Anhand des Wender-Reimherr-Interviews sowie der ADHS-Selbstbeurteilungsskala war es uns möglich, die relevanten psychopathologischen Störungsbereiche Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, Temperament, affektive Labilität, emotionale Überreagibilität, Desorganisation und Impulsivität zu erfassen. Zudem konnten wir die Patienten nach ihrer Subtypenklassifizierung zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung einteilen.

In unserem Patientenkollektiv war sieben Mal der vorwiegend unaufmerksame Typ, drei Mal der vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typus, sowie dreizehn Mal der kombinierte Typus vertreten.

Um die Beziehung zwischen den veränderten autonomen Parametern und der Psychopathologie der ADHS-Patienten herzustellen, korrelierten wir die Items der Rating Skalen sowie die Summen der Subskalenwerte für jeden Symptomkomplex mit den gemessenen Werten der HRV, BPV und BRS und suchten zudem nach einem Zusammenhang zu der Subtypeneinteilung. Wir konnten keinen Einfluss der verschiedenen psychopathologischen Symptome auf die Parameter des Vegetativums feststellen.

5 Diskussion

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung umfasst Mängel im Bereich der kognitiven, motivationalen und exekutiven Funktionen, der Stressresistenz und Emotionsregulation. Defizite in neuropsychologischen Bereichen wie Handlungsplanung, Aufmerksamkeitsleistung, adaptivem und zukunftsorientiertem Verhalten tragen zum klinischen Bild bei. Neuroanatomisch lassen sich damit frontal-subkortikale Projektionen assoziieren (Renner et al. 2008). Höhere integrative Hirnareale wie der präfrontale Kortex als auch Strukturen des limbischen Systems spielen daneben eine zentrale Rolle in der Modulation des kardiovaskulären Systems (Resstel et al. 2004, Ferreira-Junior et al. 2011, Verberne und Owens 1998, Thayer und Brosschot 2005), weshalb bei ADHS nicht nur Veränderungen im Verhalten und der kognitiven Funktionstüchtigkeit, sondern auch im Bereich autonomer Funktionen erwartet werden (Börger et al. 1999).

Zur Untersuchung des autonomen Nervensystems hat sich die Herzratenvariabilität neben der Baroreflexsensitivität etabliert, welche Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit des ZNS zulässt (Thayer und Brosschot 2005) und sich ebenso zur Risikostratifizierung für Herzerkrankungen und erhöhte Mortalität herauskristallisiert hat (Birkhofer et al. 2005). Ziel unserer Studie war daher die Untersuchung der Herzratenvariabilität und Baroreflexsensitivität bei erwachsenen ADHS-Patienten in Ruhe.

5.1 Veränderungen der Herzfrequenz

In Übereinstimmung mit früheren Studien bei unmedizierten Kindern (Börger et al. 1999, Musser et al. 2011) und Erwachsenen (Lackschewitz et al. 2008) konnten wir keinen signifikanten Unterschied der Herzfrequenz in Ruhe zwischen dem ADHS- und dem Kontrollkollektiv feststellen. Andere Studien maßen bei ebenfalls unbehandelten Kindern im Vergleich zu gesunden Kontrollen indes höhere (Tonhajzerova et al. 2009, Buchhorn et al. 2012) oder niedrigere Herzfrequenzen (Negrao et al. 2011).

Entgegengesetzt zu physiologischen Verhältnissen eines Herzratenanstiegs in Belastungssituationen und dem notwendigen Abfall in der Erholung danach, erscheint die adäquate Modulation bei ADHS-Patienten eingeengt. So zeigten sich in Studien mit betroffenen Kindern und Erwachsenen unter körperlicher Belastung und mentalem Stress weniger starke Herzfrequenzanstiege sowie ein verminderter Abfall derselben in der Erho-

lungsphase (*heart rate recovery*, HRR) im Vergleich zum Kontrollkollektiv, während in Ruhe zum Teil signifikant höhere Herzraten zu verzeichnen waren (Lackschewitz et al. 2008, Schubiner et al. 2006, van Lang et al. 2007). Starke parasymphatische Aktivität in der Erholungsphase führt über einen sogenannten Reboundeffekt zu einer schnellen Rückkehr zum vegetativen Gleichgewicht bei großer HRV (Curic et al. 2008). Die geschmälerte Herzratenerholungsrate spricht damit für eine reduzierte parasymphatische Aktivität und stellt einen unabhängigen Voraussagewert für erhöhte Mortalität dar (Cole et al. 1999, Vivekananthan et al. 2003).

Das Phänomen des inadäquaten Herzratenanstiegs wird in der Literatur auch als chronotrope Inkompetenz (CI) bezeichnet, welche häufig bei kardialen Erkrankungen wie chronischem Vorhofflimmern, chronischer Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit vorkommt, bei kardial Gesunden in bis zu 5% (Löllgen 1999a). Geschmälerte Herzfrequenzanpassung an körperliche Belastung wurde daher in Populationsstudien wie der Framingham-Offspring-Studie untersucht. Bei initial 1575 männlichen klinisch asymptomatischen Männern konnte über einen Zeitraum von 7,7 Jahren die CI als prognostischer Risikofaktor bezüglich der Gesamtmortalität sowie des Auftretens von koronarer Herzkrankheit, Angina Pectoris und Herzinfarkten bestimmt werden. Dabei geht sie den klinischen Ereignissen sogar um Jahre voraus (Lauer et al. 1996). Als zugrunde liegende Mechanismen werden die Herabregelung der β -Rezeptoren, einer Abnahme der Barorezeptorfunktion sowie verzögerte neurohumorale Reaktionen beschrieben (Löllgen 1999a).

Um die zugrunde liegende autonome Feinabstimmung der Herzfrequenz unserer Probanden näher zu untersuchen, ermittelten wir daher die Herzratenvariabilität.

5.2 Veränderungen der Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität ist definiert als das Ausmaß der Herzfrequenzfluktuationen um einen Mittelwert, welche die sympatho-vagalen Einflüsse auf den Sinusknoten als Schrittmacher reflektiert (Sztajzel 2004). Die parasymphatische Modulation hat einen kurzanhaltenden schnellen Effekt auf die HRV und steigert sie, während sympathische Einflüsse eher langsam und phasisch zur Minderung der HRV führen (Esperer et al. 2003). Wir konnten hochsignifikant verminderte Parameter der Zeitdomäne der HRV bei ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen. Dazu wurden die Abstände zwischen jeweils 2 aufeinander folgenden normalen R-Zacken (NN-

Intervalle) vermessen. Die Standardabweichung aller gemessenen NN-Intervalle ist ein Maß der Variabilität der NN-Intervalle und somit der Gesamtvariabilität der Herzfrequenz. Sie war in der Patientengruppe deutlich kleiner, was auf eine verminderte Variabilität der Herzfrequenz schließen lässt. Diese Annahme konnten wir durch reduzierte RMSSD-Werte (*root mean squared of successive difference*) erhärten. Der RMSSD reflektiert die parasympathische Modulation am Sinusknoten und damit die Änderung der Herzfrequenz von Herzschlag zu Herzschlag. In Ruhe erhält man unter physiologischen Bedingungen höhere Werte als unter Stress, was durch einen überwiegenden Parasympathikotonus erklärt wird (Curic et al. 2008). Obwohl unsere Patienten in Ruhe gemessen wurden, wiesen sie deutlich verminderte parasympathische Modulationen am Herzen im Vergleich zur den gesunden Kontrollen und damit eine geringere Herzratenvariabilität auf.

Die reduzierte HRV, insbesondere demonstriert durch die zeitbasierten Analyseparameter, gilt als unabhängiger Vorhersagewert für lebensbedrohliche Arrhythmien und kardiale Sterblichkeit bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder chronischer Herzinsuffizienz (La Rovere et al. 1998, La Rovere et al. 2001). Die Ergebnisse der ARIC-Studie stellen die geschmälerte Variabilität der Herzrate auch in der Allgemeinbevölkerung als einen bedeutenden Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse heraus. Anhand der untersuchten Population, welche 14672 Probanden umfasste, konnte die verminderte HRV sogar ohne initial bestehende KHK als unabhängiger Prädiktor für größere Gesamtmortalität verschiedener Ursachen einschließlich maligner Erkrankungen erkannt werden (Dekker et al. 2000). Auch die Framingham Heart Studie kam zu dem Schluss, dass die verminderte HRV einen unabhängigen prognostischen Marker für erhöhte Gesamtmortalität darstellt (Tsuji et al. 1994).

In den frequenzbasierten Analysen der Herzratenvariabilität konnten wir indes keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Analog der Ergebnisse in der Zeitdomäne wäre ein verminderter Anteil der hohen bei evtl. erhöhtem Anteil der niedrigen Frequenzbänder zu erwarten gewesen. Weder die hohen (HF) noch die niedrigen (LF) Frequenzbereiche oder deren Verhältnis zueinander zeigten jedoch Differenzen auf. Lackschewitz et al. (2008) ermittelten bei erwachsenen ADHS-Patienten in Ruhe einen Trend höherer LF/HF-Ratio, welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Analog zur chronotropen Inkompetenz war die LF/HF-Ratio in der Stressphase jedoch signifikant vermindert.

Studien an Kindern zeigen divergierende Ergebnisse in den Frequenzanalysen. Während Tonhajzerovas Arbeitsgruppe (2009) ein erniedrigtes HF-Band sowie entsprechend größere Werte im Verhältnisparameter LF/HF nachwies, konnten Negro et al. (2011) in der Ruhemessung weder bei den unmedizierten, noch bei den medikamentös behandelten Kindern im Vergleich zu Gesunden einen Unterschied mit der Frequenzmethode darstellen, obwohl in beiden Studien Veränderungen der HRV zu erkennen waren.

Möglicherweise können die Unterschiede innerhalb der Studien in der Anfälligkeit der Frequenzanalyse gegenüber Artefakten erklärt werden (Baumert 2004). Auch leicht unterschiedliche Studiendesigns können zu den divergierenden Ergebnissen beigetragen haben. Insbesondere der Messzeitpunkt, Geschlechterverteilung der Probanden und die Wahl des statistischen Verfahrens nehmen Einfluss auf die resultierenden Ergebnisse.

Zusätzlich nutzten wir zur Untersuchung der HRV nichtlineare Verfahren. Sie liefern Informationen über die Komplexität der Zeitreihen und sind den linearen Methoden überlegen.

Eine von uns verwandte nicht-lineare Technik ist die symbolische Dynamik. Die RR-Zeitreihen werden hierbei entsprechend der RR-Intervalllängendifferenz zum Mittelwert in ein Alphabet „0, 1, 2 und 3“ transformiert. Anschließend wird aus den Symbolfolgen eine Wortfolge abgeleitet, wobei jedes Wort aus drei aufeinanderfolgenden Symbolen besteht. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Wörter kann anhand der Renyi- und Shannon-Entropie bestimmt und somit auf die Dynamik und Komplexität der RR-Zeitreihe rückgeschlossen werden. Je größer die Entropie, desto komplexer wird das entsprechende Tachogramm angesehen, was einer großen Variabilität der Herzrate gleichkommt (Voss et al. 1996, Boettger et al. 2010). Sowohl die Renyi- als auch die Shannon-Entropie zeigte bei den ADHS-Patienten geringere Werte, was auf eine verminderte Komplexität der zugrunde liegenden Zeitreihen schließen lässt.

Ergänzend kam in der vorliegenden Untersuchung die Kompressionsentropie zur Anwendung. Sie beschreibt die Regelmäßigkeiten der Herzfrequenzschwankungen und lässt Rückschlüsse auf die autonome Regulationsfähigkeit zu. Je komplexer und unregelmäßiger die Zeitreihe der Herzfrequenz, als desto adaptiver und stabiler ist das zugrunde liegende System anzusehen (Bär et al. 2007). Sind die Herzfrequenzschwankungen sehr groß und unregelmäßig, lässt sich der Datensatz, bestehend aus den RR-Intervall-Längen, schlechter komprimieren. Der Quotient aus der komprimierten RR-Intervall-Länge zur Originallänge nimmt damit einen großen Wert an, welches einer

hohen zugrundeliegenden Komplexität des Datensatzes entspricht. Ist dieser Quotient wie bei den von uns untersuchten ADHS-Patienten erniedrigt, d.h. die Kompressionsentropie kleiner, sind die Herzfrequenzschwankungen regelmäßiger.

Die reduzierte Komplexität der Herzfrequenzschwankungen, die wir anhand beider nicht-linearer Verfahren erstmals bei erwachsenen ADHS-Patienten nachweisen konnten, spricht für die verminderte Fähigkeit des Organismus, sich durch Änderungen der Herzfrequenz an Umweltbedingungen anzupassen. Das Risiko für Herzerkrankungen ist damit in dieser Patientengruppe erhöht.

Zusammenfassend war es uns mithilfe linearer und nichtlinearer Methoden möglich, eine verminderte Herzratenvariabilität bei den von uns untersuchten ADHS-Patienten nachzuweisen. Verschiedenste Faktoren nehmen Einfluss auf die Größe der HRV. Sie vermindert sich mit zunehmendem Alter sowie unter Einfluss der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Nikotinabusus, Atherosklerose, Diabetes mellitus und Inaktivität (Dekker et al. 2000). In unserer Studien können wir Gruppenunterschiede für die Faktoren Blutdruck, Diabetes, Zigarettenkonsum und Aktivität gemessen am *body mass index* ausschließen. Daher führen wir die geringe HRV auf eine autonome Dysfunktion bei den ADHS-Patienten zurück. Dieses Ergebnis teilen vorhergehende Studien, welche bei ADHS-Kindern eine vagale Hypoaktivität in Ruhe nachwiesen (Tonhajzerova et al. 2009, Buchhorn et al. 2012). Die geschmälerete Herzratenerholungsrate, welche (Lackschewitz et al. 2008, Schubiner et al. 2006, van Lang et al. 2007) in ihren Untersuchungen feststellten, deutet ebenfalls auf eine defizitäre vagale Aktivität hin. Die von uns verwandten Techniken messen vorrangig parasympathische Parameter, so dass wir zwar eine vermehrte sympathische Aktivität annehmen, aber nicht sicher nachweisen können.

5.3 Veränderungen des Blutdrucks und der der Blutdruckvariabilität

Unsere Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der ADHS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Blutdruckwerte wurden in der Vergangenheit in mannigfaltigen Studien bei jungen und erwachsenen ADHS-Patienten unter dem Gesichtspunkt der medikamentösen Behandlung und ihrer Nebenwirkungen untersucht. Hierbei wurden zwar selten gesunde Kontrollen untersucht, jedoch entsprachen die Ruhewerte sowie die erhobenen Blutdrücke

in den Placebogruppen der altersentsprechenden Norm, so dass wir unsere Ergebnisse hierin bestätigt sehen (Aman und Werry 1975, Safer 1992, Rösler et al. 2009, Tonhajzerova et al. 2009). Für den BMI, der bekanntermaßen Einfluss auf die Höhe des Blutdruckes nimmt (Voors et al. 1977, Fraser et al. 1999), zeigte sich in unserem Kollektiv ob eines höheren Mittelwertes bei den Patienten kein signifikanter Gruppenunterschied. Gleichfalls ließen die Parameter der Blutdruckvariabilität (*blood pressure variability*, BPV) keine Gruppendifferenzen erkennen. Eine Zunahme derselben gilt als Zeichen erhöhter sympathischer Aktivität, wie es bei Hypertonikern zu beobachten ist (Malliani et al. 1991b). Anhand unserer Ergebnisse lassen sich demnach weniger Veränderungen im sympathischen als im parasympathischen Schenkel erwarten.

5.4 Veränderungen der Baroreflexsensitivität

Mithilfe der Sequenzmethode konnten wir die Baroreflexsensitivität (BRS) bestimmen, welche die Fähigkeit eines Organismus der Herzfrequenzänderung bei Blutdruckschwankungen beschreibt. ADHS-Patienten zeigten sowohl signifikant verminderte bradykarde (*bslope*) als auch tachykarde (*tslope*) Sequenzen. Bei Blutdrucksteigerung findet also keine adäquate Herzfrequenzdrosselung bzw. bei Blutdruckabfall keine adäquate Frequenzsteigerung statt.

Die reduzierte BRS dient als Indikator für den Verlust kardialer autonomer Regulation. Dabei ist bekannt, dass beide Anteile des autonomen Nervensystems Einfluss auf die BRS nehmen, obgleich parasympathische Efferenzen überwiegen und eine Verminderung somit vorwiegend ein vagales Defizit widerspiegelt (van de Vooren et al. 2007, Laitinen et al. 1998). Bei verschiedenen Herzkrankheiten wie Bluthochdruck, KHK und Herzinsuffizienz wurde eine pathologische BRS nachgewiesen. Zudem stellt sie einen signifikanten Prädiktor für kardiale Arrhythmien mit Todesfolge dar (Laitinen et al. 1998). Das strukturell geschädigte Herz kann nicht mehr auf die verschiedenen autonomen Änderungen reagieren und ist damit weniger gut vor sympathischen Einflüssen und damit der Neigung zu ventrikulären Ektopien geschützt. Auch eine steife, sklerotisch veränderte A. carotis, in der der Druckanstieg nicht mehr adäquat zur Reizung der Dehnungsrezeptoren führt, kann zur verminderten Baroreflexsensitivität führen (Skrabal 2003).

Damit stellt die BRS einen Parameter dar, mit dem das kardiovaskuläre Risiko bestimmt werden kann. So wurde in der ATRAMI-Studie deutlich, dass mithilfe der BRS die

Mortalität nach einem erlittenen Myokardinfarkt vorausgesagt werden kann (La Rovere et al. 1998, Vanoli und Adamson 1994, La Rovere et al. 2001). Ob die eingeschränkte BRS auch ohne das Vorliegen struktureller Herzerkrankungen prognostische Wertigkeit besitzt, sollte noch anhand weiterer Studien untersucht werden, ist aber in Anbetracht der Wertigkeit anderer autonomer Parameter wie der Herzratenvariabilität wahrscheinlich.

Als determinierende Faktoren der BRS konnten das Alter, die Herzfrequenz, das Geschlecht, der BMI, Rauchen sowie der Blutdruck eruiert werden. Allerdings bestimmen sie insgesamt nur 47% der Varianz, der Rest entfällt auf genetische Dispositionen (Kardos et al. 2001). Unsere Untersuchung zeigt in keinem oben genannter Determinanten einen Gruppenunterschied, sodass wir die reduzierte Baroreflexsensitivität auf eine autonome Dysfunktion bei ADHS zurückführen.

Eine mögliche Erklärung für die reduzierte BRS ist, dass der Baroreflex durch höhere Hirnstrukturen gedämpft wird. Hierzu sind Bereiche des Hypothalamus, der Amygdala und des periaquäduktalen Grau imstande (Hilz et al. 2000). In Situationen allgemeiner Erregung, kognitiver Beanspruchung, unter Stress oder Angst wird die Hemmung des Baroreflexes sinnvoll. In der sogenannten „*fight or flight*“-Reaktion wird der physiologisch erhöhte Blutdruck unter Suppression des Baroreflexes aufrecht erhalten, wodurch der Organismus in Kampf- oder Fluchtbereitschaft versetzt wird (Skrabal 2003). Gleichzeitig werden in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata sympathoexzitatorische Neurone erregt (Hilz et al. 2000). Dadurch befindet sich der Organismus in allgemeiner Erregung, was mit geschärften Sinnen, beschleunigtem Herzschlag, vertiefter Atmung etc. einhergeht. Neben diesen klassischen externen Gefahrensituationen, die mit der exzessiven sympathischen Aktivierung einhergehen, mag eine verminderte parasympathische Modulation ebenfalls als ein Maß für Stress und Stressvulnerabilität dienen. So können vagale Defizite zum Ungleichgewicht der Homöostase, zur Vernachlässigung innerer Bedürfnisse und damit zu Stress und erhöhter Stressvulnerabilität führen, ohne dass es dafür Veränderungen des sympathischen Tonus bedarf (Porges 1992, Porges 1995).

Wiederum besteht ein negativer Feedbackmechanismus zu höheren Hirnstrukturen, wodurch kardiovaskuläre Funktionen ihrerseits Einfluss auf das ZNS nehmen. Afferente Bahnen sind über Verschaltungen im Ncl. tractus solitarii mit der Formatio reticularis, dem präfrontalen Kortex und der Inselregion verbunden. So führt die Baroreflexreizung

zu einer reduzierten psychomotorischen Geschwindigkeit, vermindertem Muskeltonus, abgeschwächtem akustischen Schreckreflex, Schlafstimulation, Angstminderung, reduziertem kortikalen Arousal sowie verminderter Verhaltensreaktionen auf aversiv erlebte Stimuli (Del Paso et al. 2009). Ein verminderter Vagotonus könnte damit einerseits Stress induzieren, andererseits über verminderte Baroreflex-gekoppelte Feedbackmechanismen Einfluss auf kognitive Prozesse und Verhalten nehmen.

Vorherige Studien wiesen bisher eine defizitäre vagale Modulation in verschiedenen Stresssituationen nach. So zeigten sich unter emotionaler (Musser et al. 2011), kognitiv-psychosozialer (van Lang et al. 2007, Lackschewitz et al. 2008) und orthostatischer Stressinduktion (Tonhajzerova et al. 2009) inadäquat höhere parasympathische Werte in den Zeit- und Frequenzdomänen als bei gesunden Kontrollen, was einer fehlenden vagalen Suppression gleichkommt. In Ruhe unterschieden sich diese Parameter lediglich in einer der vier Studien. Mithilfe der spontanen Baroreflexmessung, welche in keiner der obigen Untersuchungen erfasst wurde, konnten wir nun zeigen, dass ADHS-Patienten schon in Ruhe eine optimale vagale Modulation vermissen lassen.

5.5 Assoziation der autonomen Veränderungen mit der Psychopathologie

In unserer Untersuchung konnten wir keine Korrelationen zwischen den autonomen Veränderungen und den Subtypengruppierungen feststellen. Man könnte daraus ableiten, dass Unterschiede der autonomen Parameter innerhalb der Patientengruppe also nicht durch die Ausprägung der Unaufmerksamkeit oder Hyperaktivität determiniert sind, sondern andere Faktoren überwiegen. Daher korrelierten wir alle Items der einzelnen Störungsbereiche mit den autonomen Parametern. Insbesondere wären zwischen den Items der affektiven Labilität, der Stressintoleranz und den kardialen Parametern Zusammenhänge zu erwarten gewesen, als dass hier Assoziationen mit vagalen Regulationsstörungen gesehen werden (Musser et al. 2011, Porges et al. 1994, Beauchaine et al. 2007, Porges 1995). Jedoch zeigte sich erneut kein Zusammenhang. Möglicherweise sind die negativen Ergebnisse in der geringen Stichprobengröße begründet, welche die Aussagekraft unserer Befunde schmälert.

5.6 Mögliche Ursachen und Bedeutung autonomer Dysfunktion bei ADHS im Erwachsenenalter

Unsere Ergebnisse demonstrieren eine Verminderung der Herzratenvariabilität sowie der Baroreflexsensitivität bei ADHS im Erwachsenenalter und spiegeln darin eine autonome Dysregulation auf das Herz wider. Jedoch lassen unsere Ergebnisse keine Unterscheidung zwischen peripherer und zentraler Dysregulation zu (Agelink et al. 2002).

Bestehende Verbindungen zwischen verschiedenen Hirnstrukturen des frontostriatalen Systems, deren veränderte Funktionstüchtigkeit als zentraler Bestandteil der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung angenommen wird, sowie dem zentralen kardiovaskulären System, an deren Modulation sie beteiligt sind, lassen es jedoch wahrscheinlich erscheinen, dass die autonomen Veränderungen zentral bedingt sind. Insbesondere der mediale präfrontale Kortex, in dem verminderte Aktivitäten und Größenabnahmen bei ADHS-Patienten nachgewiesen werden konnten (Bush et al. 2008, Seidman et al. 2006, Hesslinger et al. 2002, Pliszka et al. 2006), scheint an der kardialen Regulation eine zentrale Rolle zu spielen (Verberne und Owens 1998, Lane et al. 2001, Resstel et al. 2004, Ferreira-Junior et al. 2011). Es scheint möglich, dass sich über Verbindungen zwischen kortikalen und subkortikalen Bereichen auch Veränderungen anderer Strukturen auf das kardiovaskuläre System auswirken können. Nachweislich sind Kerne des limbischen Systems, des Hypothalamus und des Hirnstamms beispielsweise an der Hemmung der Baroreflexantwort beteiligt (Hilz et al. 2000). Strukturelle Veränderungen und Größenunterschiede verschiedener Hirnareale, die bei ADHS-Patienten bildmorphologisch nachgewiesen werden konnten, betreffen vor allem fronto-striato-zerebelläre Anteile (Krain und Castellanos 2006, Valera et al. 2007, Seidman et al. 2006).

Parameter des kardiovaskulären Systems werden genutzt, um Veränderungen kognitiver Prozesse wie Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis abzubilden (Vincent et al. 1996, Schellekens et al. 2000, Backs und Seljos 1994). Hoher Vagotonus und die respektiv hohe Herzratenvariabilität werden allgemein mit besseren Ergebnissen in Messungen der selektiven Aufmerksamkeit, der Daueraufmerksamkeit und Verhaltensregulation in Verbindung gebracht. Probanden mit hoher HRV haben kürzere Reaktionszeiten, machen weniger Fehler und zeigen bessere Leistungen der Exekutivfunktionen. Während der kognitiven Beanspruchung wurde indes eine Verminderung des Vagotonus und des 0,1Hz-Frequenzbandes beobachtet, was die Fähigkeit der vagalen Modulation zum In-

dexwert für kognitive Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeit werden lässt (Hansen et al. 2003, Eisenberg und Richman 2011, Suess et al. 1994). Gesunde erreichen also durch adäquate Regulation ihres autonomen Nervensystems über eine Suppression ihres Vagotonus erhöhte Informationsverarbeitungsleistung und Selbstkontrolle und können somit den kognitiven Leistungsanforderungen gerecht werden (Porges et al. 1994, Börger et al. 1999). Es kann vermutet werden, dass unsere gefundenen autonomen Veränderungen durch zentrale Dysregulationen verursacht sind und in direktem Zusammenhang mit der ADHS-typischen Symptomatologie stehen.

Laut Börger et al. (1999) ist die hohe HRV während kognitiven Testsituationen ein Zeichen verminderter Leistungsanstrengung oder Motivation. Demgemäß schaffen es ADHS-Patienten nicht, ihre Aufmerksamkeit und Anstrengung aufrecht zu erhalten. Ist die Leistung mit einer Belohnung verbunden, sinke die HRV, was einer Motivationssteigerung entspräche (Börger und van der Meere 2000). Unter diesem Aspekt scheinen beobachtete reduzierte autonome Reaktionen bei ADHS-Patienten in mentalen Stresssituationen, die durch das Lösen von Subtraktionsaufgaben oder dem öffentlichen Vortragen vor Publikum induziert wurden (van Lang et al. 2007, Lackschewitz et al. 2008), eine unzureichende Modulation des Vagotonus im Sinne der verminderten Suppression widerzuspiegeln. Hierin könnte sich die verminderte Leistungsfähigkeit der Patienten reflektieren.

Die veränderten zentralen Kontrollrelais autonomer Funktionen, die zu kognitiven Veränderungen führen, schränken möglicherweise die Fähigkeit ein, die kardiovaskuläre Integrität aufrechtzuerhalten und sich an eine Vielzahl interner und externer Stressfaktoren anzupassen.

In unserer Untersuchung konnten wir anhand der zeitbasierten linearen Analyse als auch der nichtlinearen Verfahren eine verminderte Herzratenvariabilität bei ADHS nachweisen, die durch einen verminderten parasymphatischen bei gleichzeitig erhöhtem sympathischem Einfluss erklärt werden kann. Ebenso lässt die reduzierte BRS auf eingeschränkte vagale Modulationsfähigkeit bei ADHS schließen. Damit wird deutlich, dass bereits in Ruhe ein Mangel an parasymphatischen Einflüssen auf das Herz besteht.

Die adäquate Suppression des Vagotonus wird indes mit erhöhter emotionaler Selbstkontrolle, sowie gesteigerter emotionaler Ausdrucksfähigkeit und größerer Anpassungsfähigkeit des Verhaltens auf wechselnde äußere Gegebenheiten in Zusammenhang gebracht (Börger et al. 1999, Movius und Allen 2005, Porges et al. 1994). Verminderter

Vagotonus scheint demgemäß mit emotionaler Labilität einherzugehen, was das Auftreten bei verschiedenen psychiatrischen Krankheiten erklärt, so bei antisozialen, feindseligen und parasuizidalen Patienten, Depression, Angst- und Panikstörungen (Beauchaine et al. 2007). Auch Kinder mit sogenannten externalisierenden Problemen, welche die verschiedenen Komponenten Verhaltensstörung, oppositionelle Störung, Feindseligkeit, Aufmerksamkeitsstörung und Impulsivität umfassen, weisen eine reduzierte autonome Stressantwort auf psychologische Stressoren sowohl im vagalen als auch im sympathischen Schenkel auf (Boyce et al. 2001). Hierin lassen sich bereits parallele Symptomkomplexe zur ADHS erkennen.

In einer Studie mit an ADHS erkrankten Kindern nutzten Musser et al. (2011) den vagalen Tonus, um die emotionalen Regulationsfähigkeit zu untersuchen. Den Probanden wurden emotionsgeladene Filmclips gezeigt, in denen sie die positiven und negativen Gefühle der Hauptfigur nachfühlen sollten. Während der Induktionsphase waren sie beauftragt, die Emotionen der Hauptfigur mimisch zu imitieren. In der Suppressionsphase sollten sie durch mimische Maskierung jegliche Gefühle verbergen. Vor allem während der positiven Induktion sowie negativen Suppression wiesen die Kinder mit ADHS eine deutlich geringere parasympathische Modulationsfähigkeit auf. In Ruhe zeigten sich hingegen keine Gruppenunterschiede. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte daraus, dass emotionale Erregungszustände, die für Gesunde problemlos zu handhaben sind, für Kinder mit ADHS eine Herausforderung darstellen. Das ADHS-Kollektiv setzte sich aus dem vorwiegend unaufmerksamen und kombinierten Typs zusammen. Eine differenzierte Darstellung der autonomen Reaktivität auf Emotionen in Abhängigkeit des Subtyps wurde nicht vorgenommen.

Eine weitere Studie konnte indes eine Abstufung der emotional-motivationalen Defizite in Abhängigkeit des klinischen Subtyps feststellen (Conzelmann 2009). Während Patienten des unaufmerksamen Typs nahezu gleichwertige Reaktionen zu Gesunden aufwiesen, zeigte der vorwiegend hyperaktive Typus verminderte Reaktionen auf positive und negative Stimuli, was mit einer besonders hohen emotionalen Dysregulation in dieser Patientengruppe in Zusammenhang gebracht wird.

Basierend auf der Theorie der hierarchischen Ordnung der autonomen Subsysteme könnte man vermuten, dass je niedriger die vagale Modulationsfähigkeit ausgeprägt ist, desto dominierender die primitiveren defensiven Systeme einschließlich des sympathischen Systems zum Tragen kommen und sich im Verhalten niederschlagen. Sozialver-

halten, soziale Kommunikation und viszerale Homöostase scheinen dabei mit den neurophysiologischen Zuständen und Verhaltensweisen der Abwehr inkompatibel zu sein (Porges 2007). Dies steht in Einklang mit Befunden, dass verminderte Aktivierung des Belohnungssystems und soziale Dysfunktionen mit hyperaktiv-impulsiven Symptomen, aber weniger mit Unaufmerksamkeit einhergehen (Scheres, 2007). Die Kombination des erhöhten Stresslevels, Störungen im Belohnungssystem und gestörte emotionale Kontrolle könnten damit zu kompensatorischem Neugier- und Suchtverhalten, Aggressivität und Delinquenz führen und Überschneidungen zu Verhaltensstörungen (*conduct disorder*) erklären (Beauchaine 2001).

5.7 Autonome Veränderungen und Mortalität bei ADHS im Erwachsenenalter

Für ADHS-Patienten kann man aufgrund vieler Faktoren erhöhte Morbidität- und Mortalitätsraten annehmen. So ist ADHS häufig mit Nikotin- und Alkoholabusus, Missbrauch psychoaktiver Substanzen, Essstörungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen vergesellschaftet (Milberger et al. 1997, Kessler et al. 2006, Wilens et al. 1997, Schlander et al. 2005). Die Patienten unterliegen zudem einem erhöhten Risiko für Verletzungen, Vergiftungen und Verkehrsunfällen (Thompson et al. 2007, Barkley 2004, Biederman und Faraone 2005). Hinzu kommt eine höhere Prävalenz bei niedrigem sozialem Status (Schlack et al. 2007), häufig eingeschränktem Gesundheitsverhalten (Krause und Krause 2009), gehäuftes Vorkommen kritischer Lebensereignisse und psychosoziale Einschränkungen (Barkley et al. 2006).

Das kardiovaskuläre Risiko bei ADHS-Patienten wurde indes lediglich in Hinblick auf mögliche medikamentöse Nebeneffekte hin untersucht. In mehreren Kohortenstudien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass das Risiko für kardiale Ereignisse (plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt, ventrikuläre Arrhythmien, Gesamtmortalität) durch die Einnahme von Psychostimulanzien wie MPH und Atomoxetin sehr niedrig ist und dem der allgemeinen Bevölkerung entspricht, obgleich häufigere Arztkontakte und Aufenthalte in Notaufnahmen wegen kardialer Symptome beobachtet werden konnten (McCarthy et al. 2009, Winterstein et al. 2007, Habel et al. 2011). Darüber hinaus existieren keine zuverlässigen Daten, die das allgemeine kardiale Risiko von ADHS, speziell im Erwachsenenalter, erfassen. Wenige Autoren wiesen unabhängig der medikamentösen Behandlung autonome kardiale Veränderungen bei

Kindern mit ADHS nach und vermuten krankheitsassoziierte autonome Dysregulationen (Tonhajzerova et al. 2009, Buchhorn et al. 2012). Unsere Studie liefert erstmals vergleichbare Befunde für unmedizierte erwachsene ADHS-Patienten.

Die Bedeutung des autonomen Nervensystems als Mitverantwortlicher gesteigerten Mortalitätsrisikos ist bei diversen psychiatrischen Erkrankungen diskutiert worden (Birkhofer et al. 2005). So konnten bei Depression (Yeragani 1995), akuter Schizophrenie (Bär et al. 2006), Angst- und Panikstörungen (Birkhofer et al. 2005) und Alkoholabusus (Bär et al. 2006) eine verminderte Variabilität der Herzfrequenz nachgewiesen werden. Es sollte in weiteren Studien geprüft werden, ob sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für ADHS-Patienten bestätigt. Insbesondere bei asymptomatischen, echokardiologisch unauffälligen Patienten könnte die HRV das Repertoire nicht-invasiver Vorsorgeuntersuchungen erweitern, um somit potentiell gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen.

5.8 Limitationen der Studie

Ziel unserer Studie war die Untersuchung autonomer Veränderungen bei unmedizierten erwachsenen ADHS-Patienten mithilfe einer Kurzzeitanalyse eines generierten RR-Tachogramms zur Beurteilung der Herzratenvariabilität. Die Messung erfolgte unter Ruhebedingungen im Liegen, was insofern Vorteile birgt, als dass aus Langzeitanalysen bekannte Störfaktoren wie Umwelteinflüsse, physische Aktivität, Schlafqualität und –quantität ausgeschlossen werden konnten. Allerdings stellt die Kurzaufnahme innerhalb unserer Laborräume für die Teilnehmer eine nicht alltägliche Situation dar, wodurch die autonomen Parameter durch Nervosität verändert worden sein könnten. Außerdem werden zirkadiane Einflüsse anhand einer Messdauer von 30 Minuten nicht dargestellt.

Zudem könnten unter Ruhebedingungen nur extreme autonome Dysfunktionen zu erkennen sein, während nur unter Stress auftretende autonome Abnormalitäten verborgen blieben (Lombardi und Stein 2011). Die methodenbedingte Selektion normaler RR-Intervalle unter Ausschluss irregulärer Sinusschläge könnte weiterhin zur Unterschätzung autonomer Irregularitäten führen. Als die Herzfrequenzanalyse vorrangig parasympathische Parameter umfasst und sich die Frequenzanalyse auch nur eingeschränkt zur Darstellung sympathisch regulierter Prozesse eignet, wären in folgenden Studien kombinierte Funktionstests, zum Beispiel unter Orthostasebelastung, sinnvoll.

Obwohl die HRV bei Herzgesunden im Vergleich zu Herzkranken von Tag zu Tag in größerem Maße schwankt (Löllgen 1999b), zeigen die HRV-Parameter eine intraindividuelle Langzeit-Reliabilität unter Ruhebedingungen auf. Die HRV-Parameter der Zeitdomäne SDNN und RMSSD stellen sich sogar situations- und tageszeitunabhängig dar (Nickel et al. 2002). Dennoch untersuchten wir die Probanden in einem Zeitfenster zwischen 12 und 17 Uhr unter standardisierten Bedingungen, um diese Störgrößen möglichst gering zu halten.

Um medikamentöse Einflüsse auszuschließen, setzten wir eine Einnahmepause von mindestens 72 Stunden voraus. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten diese einnahmefreie Zeit nicht einhielten. So besteht ein Restrisiko der Interaktion zwischen der Medikation und den autonomen Messwerten.

Eine wesentliche Schwäche der vorliegenden Studie stellt die geringe Stichprobengröße dar, die lediglich 23 ADHS-Patienten umfasst. Dadurch ist die Aussagekraft der Studie, insbesondere in Hinblick auf die Differenzierung in Abhängigkeit der geläufigen Subtypen, wesentlich eingeschränkt.

5.9 Ausblick

Unsere Studie ist die erste, welche autonome kardiale Parameter bei erwachsenen, unmedizierten ADHS-Patienten untersuchte. Es wäre wünschenswert, in weiteren Studien größeren Umfangs unsere Befunde zu erweitern, um die Erforschung autonomer Dysfunktionen bei ADHS voranzutreiben und die zugrundeliegenden Mechanismen der Herz-Hirn-Interaktion besser zu verstehen. Besonderes Augenmerk sollte auf die Unterschiede autonomer Parameter innerhalb der Subgruppen gelegt werden. Wir vermuten eine Abstufung mit stärkeren Veränderungen beim vorwiegend hyperaktiven Typ und einem damit verbundenen höherem kardiovaskulären Risiko. Erneute Untersuchungen unseres ADHS-Kollektivs im Langzeitverlauf und andere Langzeitstudien könnten Aufschluss über die prognostische Aussagekraft bezüglich des kardialen Verlaufs geben. Desweiteren könnten Messungen der HRV und BRS mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) verquickt werden, um die Auswirkung von Stress durch künstlich erzeugte Erregungszustände in beiden Systemen- dem kardialen autonomen wie dem zentralen Nervensystem- sichtbar zu machen.

6 Schlussfolgerungen

Bisherige Untersuchungen autonomer kardialer Parameter wurden meist zur Operationalisierung der Aufmerksamkeitsleistung, der Motivation oder des Stresserlebens der Betroffenen unternommen und beschrieben anhand veränderter Herzratenvariabilitäten Abweichungen des Herz-Kreislauf-Systems, die eine autonome Dysfunktion nahelegen.

Unsere Studie bestätigt eine kardiovaskuläre Regulationsstörung bei erwachsenen Patienten mit ADHS. Dabei konnten wir anhand linearer und nichtlinearer Analysemethoden eine verminderte HRV nachweisen. Dagegen ergaben sich vergleichbare Werte für Herzfrequenz und Blutdruck für die Patienten- und Kontrollgruppe. Zusätzlich untersuchten wir als erste Arbeitsgruppe die Baroreflexsensitivität bei Patienten mit ADHS und stellten diesbezüglich eine signifikante Verminderung fest. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass ADHS-Patienten aufgrund der autonomen Dysbalance im Vergleich zur gesunden Bevölkerung gefährdeter sind, kardiale Arrhythmien zu entwickeln und in deren Folge an einem plötzlichen Herztod zu versterben. Die eingeschränkte Herzratenvariabilität und –komplexität gilt zudem als eigenständiger Risikofaktor für erhöhte Gesamtmortalität (Dekker et al., 2000).

Suprabulbäre Hirnstrukturen wie die Amygdala und der Hypothalamus können den Baroreflex inhibieren, was in Situationen erhöhten Stresses oder Gefahr eine gleichzeitige Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung ermöglicht (Berntson et al. 1993). Mutmaßlich beeinflusst das allgemein erhöhte Stresserleben, welches als ein diagnostisches Kriterium bei ADHS geführt wird, auch die HRV in negativer Weise.

Dies hat insofern eine besondere Bedeutung für dieses Patienten Klientel, als dass es einem größeren Risiko für stressende Lebensumstände in sozioökonomischer, privater und emotionaler Sicht ausgesetzt ist (Schlack et al. 2007).

Inwieweit die afferenten Anteile des autonomen Nervensystems auf höhere Strukturen Einfluss nehmen und somit zur Psychopathologie ursächlich beitragen, ist bislang weitestgehend unerforscht. Jedoch führt die Baroreflexreizung zu verschiedenen Veränderungen wie reduzierter psychomotorischer Geschwindigkeit, Schlafstimulation, Angstminderung, sowie verminderter Verhaltensreaktionen auf aversiv erlebte Stimuli (Del

Paso et al. 2009). Man könnte daher eine Assoziation zwischen kardialen autonomen Veränderungen einerseits und Verhaltensauffälligkeiten andererseits vermuten.

Sollte sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für ADHS bestätigen, wären autonome HRV-Messungen als Screeningmethode sinnvoll, um möglichst früh Risikopatienten zu erkennen, rechtzeitig Präventionsmaßnahmen und eine adäquate Therapie einzuleiten. Insbesondere in Hinblick auf die mutmaßlichen kardiovaskulären Nebenwirkungen der gängigen medikamentösen Therapie scheint ein regelmäßiges kardiales Monitoring gerechtfertigt.

7 Literaturverzeichnis

- Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, Moore RJ, Michelson D. 2005. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. *J Clin Psychiatry*, 66 (3):294-299.
- Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. 2002. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*, 113 (1-2):139-149.
- Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. 2001. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*, 11 (2):99-108.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213 (4504):220-222.
- Alm B, Sobanski E. 2004. Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *Der Nervenarzt*, 75:697- 716.
- Alm B, Sobanski E. 2008. Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Psychiatrie und Psychotherapie*, VIII (Buchkapitel 64).
- Aman MG, Werry JS. 1975. The effects of methylphenidate and haloperidol on the heart rate and blood pressure of hyperactive children with special reference to time of action. *Psychopharmacologia*, 43 (2):163-168.
- Arcia E, Conners CK. 1998. Gender differences in ADHD? *J Dev Behav Pediatr*, 19 (2):77-83.
- American Psychiatric Association 1980. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd Edition. Washington D.C.:American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association 1987. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd, revised Edition. Washington D.C.:American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. Washington D.C.:American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association, DSM-V-Development. 2010. *Diagnostic Criteria for Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder*.
<http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=383>.
- Backs RW, Seljos KA. 1994. Metabolic and cardiorespiratory measures of mental effort: the effects of level of difficulty in a working memory task. *Int J Psychophysiol*, 16 (1):57-68.
- Ballard JE, Boileau RA, Sleator EK, Massey BH, Sprague RL. 1976. Cardiovascular responses of hyperactive children to methylphenidate. *JAMA*, 236 (25):2870-2874.

- Bar KJ, Boettger MK, Boettger S, Groteluschen M, Neubauer R, Jochum T, Baier V, Sauer H, Voss A. 2006. Reduced baroreflex sensitivity in acute alcohol withdrawal syndrome and in abstained alcoholics. *Drug Alcohol Depend*, 85 (1):66-74.
- Bär KJ, Boettger MK, Voss A. 2006. Differences between heart rate and blood pressure variability in schizophrenia. *Biomed Tech (Berl)*, 51 (4):237-239.
- Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani VK, Voss A. 2007. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 118 (9):2009-2015.
- Barkley RA. 1997. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121 (1):65-94.
- Barkley RA. 2002. Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*, 63 Suppl 12:10-15.
- Barkley RA. 2004. Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 27 (2):233-260.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. 2002. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol*, 111 (2):279-289.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. 2006. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45 (2):192-202.
- Baumert M. 2004. Variabilität und Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck in der normotensiven und hypertensiven Schwangerschaft [Dissertation]. Ilmenau: Technische Universität.
- Baumert M, Baier V, Haueisen J, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. 2004. Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate. *Methods Inf Med*, 43 (2):202-206.
- Beauchaine T. 2001. Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Dev Psychopathol*, 13 (2):183-214.
- Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Mead HK. 2007. Polyvagal Theory and developmental psychopathology: emotion dysregulation and conduct problems from preschool to adolescence. *Biol Psychol*, 74 (2):174-184.
- Bekker EM, Bocker KB, Van Hunsel F, van den Berg MC, Kenemans JL. 2005. Acute effects of nicotine on attention and response inhibition. *Pharmacol Biochem Behav*, 82 (3):539-548.
- Berg PA. 2005. [Neuroimmunologic aspects of functional-somatic syndromes]. *Dtsch Med Wochenschr*, 130 (3):107-113.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. 1993. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, 30 (2):183-196.
- Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS, Fabro VT. 1994. Autonomic space and psychophysiological response. *Psychophysiology*, 31 (1):44-61.

- Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AF, Kelley AE, Schmeichel B, Hamilton C, Spencer RC. 2006. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry*, 60 (10):1111-1120.
- Biederman J, Faraone SV. 2005. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366 (9481):237-248.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV. 2000. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*, 157 (5):816-818.
- Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC. 2002a. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry*, 159 (9):1556-1562.
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA. 2002b. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*, 159 (1):36-42.
- Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. 2005. [Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73 (4):192-205.
- Boettger MK, Weber K, Grossmann D, Gajda M, Bauer R, Bar KJ, Schulz S, Voss A, Geis C, Brauer R, Schaible HG. 2010. Spinal tumor necrosis factor alpha neutralization reduces peripheral inflammation and hyperalgesia and suppresses autonomic responses in experimental arthritis: a role for spinal tumor necrosis factor alpha during induction and maintenance of peripheral inflammation. *Arthritis Rheum*, 62 (5):1308-1318.
- Börger N, van der Meere J. 2000. Motor control and state regulation in children with ADHD: a cardiac response study. *Biol Psychol*, 51 (2-3):247-267.
- Börger N, van der Meere J, Ronner A, Alberts E, Geuze R, Bogte H. 1999. Heart rate variability and sustained attention in ADHD children. *J Abnorm Child Psychol*, 27 (1):25-33.
- Bouffard R, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F. 2003. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*, 48 (8):546-554.
- Boyce WT, Quas J, Alkon A, Smider NA, Essex MJ, Kupfer DJ. 2001. Autonomic reactivity and psychopathology in middle childhood. *Br J Psychiatry*, 179:144-150.
- Bradley JD, Golden CJ. 2001. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev*, 21 (6):907-929.
- Brownley KA, Hurwitz BE, Schneiderman N, Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG. 2000. Cardiovascular Psychophysiology. *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge: Cambridge University Press, 200-264.
- Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Stork D, Taurines R, Renner TJ. 2012. Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*.

- Bundesärztekammer. 2005. Stellungnahme zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) - Langfassung-.
www.bundesaerztekammer.de/downloads/ADHSLangpdf.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, Biederman J. 1999. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45 (12):1542-1552.
- Bush G, Spencer TJ, Holmes J, Shin LM, Valera EM, Seidman LJ, Makris N, Surman C, Aleari M, Mick E, Biederman J. 2008. Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry*, 65 (1):102-114.
- Castellanos FX, Tannock R. 2002. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*, 3 (8):617-628.
- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. 1999. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*, 341 (18):1351-1357.
- Conzelmann A. 2009. Emotional- motivationale Defizite bei Erwachsenen und Kindern mit einer Aufmerksamkeits-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [Dissertation]. Julius- Maximilians- Universität Würzburg.
- Critchley HD. 2005. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol*, 493 (1):154-166.
- Curic A, Männer H, Meißner S, Morawetz F. 2008. Untersuchung zur Herzratenvariabilität unter Stress- und Entspannungsbedingung. Regensburg, Institut für experimentelle Psychologie, Universität Regensburg.
- Custodis F, Reil JC, Laufs U, Böhm M. 2012. [Heart rate and rate control : Prognostic value in cardiovascular diseases]. *Internist (Berl)*, 53 (1):6-13.
- Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG. 2000. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation*, 102 (11):1239-1244.
- Del Paso GA, Gonzalez MI, Hernandez JA, Duschek S, Gutierrez N. 2009. Tonic blood pressure modulates the relationship between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and cognitive performance. *Psychophysiology*, 46 (5):932-938.
- Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabe L, Starkstein SE. 2002. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14 (3):289-295.
- Doyle AE, Biederman J, Seidman LJ, Reske-Nielsen JJ, Faraone SV. 2005. Neuropsychological functioning in relatives of girls with and without ADHD. *Psychol Med*, 35 (8):1121-1132.
- Durston S, Konrad K. 2007. Integrating genetic, psychopharmacological and neuroimaging studies: A converging methods approach to understanding the neurobiology of ADHD. *Developmental Review*, 27 (3):374-395.

- Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C. 2003. [ADHD in adulthood--guidelines based on expert consensus with DGPPN support]. *Nervenarzt*, 74 (10):939-946.
- Eisenberg J, Richman R. 2011. Heart rate variability during a continuous performance test in children with problems of attention. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 48 (1):19-24.
- Elkins IJ, McGue M, Iacono WG. 2007. Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (10):1145-1152.
- Esperer HD, Esperer M, Frommer J, Robra BP. 2003. Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv- und Notfallbehandlung*, 28:82-89.
- Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. 1991. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J*, 65 (5):239-244.
- Falzone TL, Gelman DM, Young JI, Grandy DK, Low MJ, Rubinstein M. 2002. Absence of dopamine D4 receptors results in enhanced reactivity to unconditioned, but not conditioned, fear. *Eur J Neurosci*, 15 (1):158-164.
- Faraone SV, Biederman J. 1998. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44 (10):951-958.
- Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. 2004. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 24 (1):24-29.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. 2005. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57 (11):1313-1323.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, Adamson JJ, Monuteaux MC. 2006. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry*, 163 (10):1720-1729; quiz 1859.
- Fassbender C, Schweitzer JB. 2006. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev*, 26 (4):445-465.
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lepine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R. 2007. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 190:402-409.
- Ferreira-Junior NC, Fedoce AD, Alves FH, Correa FM, Resstel LB. 2011. Medial prefrontal cortex endocannabinoid system modulates baroreflex activity through CB1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.
- Findling RL, Short EJ, Manos MJ. 2001. Short-term cardiovascular effects of methylphenidate and adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40 (5):525-529.

- Ford T, Goodman R, Meltzer H. 2003. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42 (10):1203-1211.
- Förstl H, Hautzinger M, Roth G. 2006. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Fortin J, Marte W, Grullenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, Wagner C, Wach P, Skrabal F. 2006. Continuous Non-Invasive Blood Pressure Monitoring Using Concentrically Interlocking Control Loops. *ComputBiolMed*, 36 (9):941-957.
- Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JM. 1999. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. *Hypertension*, 33 (6):1364-1368.
- Friedel S, Saar K, Sauer S, Dempfle A, Walitza S, Renner T, Romanos M, Freitag C, Seitz C, Palmason H, Scherag A, Windemuth-Kieselbach C, Schimmelmann BG, Wewetzer C, Meyer J, Warnke A, Lesch KP, Reinhardt R, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Hinney A, Remschmidt H, Schafer H, Konrad K, Hubner N, Hebebrand J. 2007. Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry*, 12 (10):923-933.
- Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, Cheetham TC, Quinn VP, Dublin S, Boudreau DM, Andrade SE, Pawloski PA, Raebel MA, Smith DH, Achacoso N, Uratsu C, Go AS, Sidney S, Nguyen-Huynh MN, Ray WA, Selby JV. 2011. ADHD Medications and Risk of Serious Cardiovascular Events in Young and Middle-aged Adults. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 306 (24):2673-2683.
- Haensch CA, Jorg J. 2005. Evaluation of blood pressure regulation in autonomic dysfunction. *Klinische Neurophysiologie*, 36 (2):86-97.
- Hansen AL, Johnsen BH, Thayer JF. 2003. Vagal influence on working memory and attention. *Int J Psychophysiol*, 48 (3):263-274.
- Heath CT, Jr., Wright HH, Batey SR. 1990. Attention deficit hyperactivity disorder: does it affect adults too? *South Med J*, 83 (12):1396-1401.
- Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. 2004. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 18(3):485-503.
- Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Thiel T, Haegele K, Hennig J, Ebert D. 2002. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 328 (3):319-321.
- Hilz MJ, Stemper B, Neundorfer B. 2000. [Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 68 (1):37-47.
- Kardos A, Watterich G, de Menezes R, Csanady M, Casadei B, Rudas L. 2001. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension*, 37 (3):911-916.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. 2006. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 163 (4):716-723.

- Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, Waldman I, Fitzgerald M, Gill M. 2002. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 27 (4):607-619.
- Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. 2010. *Physiologie*. Thieme Verlag, 6. Auflage.
- Kobayashi H, Ishibashi K, Noguchi H. 1999. Heart rate variability; an index for monitoring and analyzing human autonomic activities. *Appl Human Sci*, 18 (2):53-59.
- Krain AL, Castellanos FX. 2006. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*, 26 (4):433-444.
- Krause J, Krause K-H. 2009. *ADHS im Erwachsenenalter*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 3. Auflage.
- Krause J, Krause KH, Dresel SH, la Fougere C, Ackenheil M. 2006. ADHD in adolescence and adulthood, with a special focus on the dopamine transporter and nicotine. *Dialogues Clin Neurosci*, 8 (1):29-36.
- Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, Salman S, Demirel S, Ozcan M, Atilgan D, Yilmaz MT, Guven O. 2006. Heart rate variability in diabetes patients. *JIntMed Res*, 34 (3):291-296.
- Kuhne M, Schachar R, Tannock R. 1997. Impact of comorbid oppositional or conduct problems on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36 (12):1715-1725.
- La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 351 (9101):478-484.
- La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Jr., Camm AJ, Schwartz PJ. 2001. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*, 103 (16):2072-2077.
- Lackschewitz H. 2008. *Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter: Stressreagibilität und Stressbewältigung unter Laborbedingungen und im Alltag [Dissertation]*. Göttingen: Georg-August-Universität.
- Lackschewitz H, Huther G, Kroner-Herwig B. 2008. Physiological and psychological stress responses in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychoneuroendocrinology*, 33 (5):612-624.
- Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, Barkley RA, Newcorn J, Jensen P, Richters J, et al. 1994. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 151 (11):1673-1685.
- Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. 1998. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *Journal of Applied Physiology*, 84 (2):576-583.

- Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Thayer JF. 2001. Activity in medial prefrontal cortex correlates with vagal component of heart rate variability during emotion. *Brain and Cognition*, 47 (1-2):97-100.
- Lang F, Lang P. 2007. *Basiswissen Physiologie*. Heidelberg: Springer Verlag, 2. auflage.
- Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. 1996. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 93 (8):1520-1526.
- Levy MN. 1971. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res*, 29 (5):437-445.
- Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J, Jarvelin MR. 2003. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*, 160 (6):1028-1040.
- Löllgen H. 1999a. Chronotrope Inkompetenz. *Ärzteblatt* 96 (33):A 2089- 2092.
- Löllgen H. 1999b. Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt*, 96 (HEft 31-32):A-2029 - A-2032.
- Lombardi F, Stein PK. 2011. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. *Front Physiol*, 2:95.
- Malberg H, Wessel N, Hasart A, Osterziel KJ, Voss A. 1998. [Dual sequence method for analysis of spontaneous baroreceptor sensitivity]. *Biomed Tech (Berl)*, 43 Suppl:532-533.
- Malliani A, Lombardi F, Pagani M. 1994. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*, 71 (1):1-2.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. 1991a. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84 (2):482-492.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzetti S, Cerutti S. 1991b. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. *Hypertension*, 17 (4 Suppl):III36-42.
- McCarthy S, Cranswick N, Potts L, Taylor E, Wong ICK. 2009. Mortality Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drug Treatment A Retrospective Cohort Study of Children, Adolescents and Young Adults Using the General Practice Research Database. *Drug Safety*, 32 (11):1089-1096.
- McGough JJ, Barkley RA. 2004. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 161 (11):1948-1956.
- McGough JJ, McCracken JT. 2006. Adult attention deficit hyperactivity disorder: moving beyond DSM-IV. *Am J Psychiatry*, 163 (10):1673-1675.
- McKay KE, Halperin JM. 2001. ADHD, aggression, and antisocial behavior across the lifespan. Interactions with neurochemical and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci*, 931:84-96.
- McMahon RJ. 1999. Child and adolescent psychopathology as risk factors for subsequent tobacco use. *Nicotine Tob Res*, 1 Suppl 2:S45-50; discussion S69-70.

- Mezzacappa E, Kindlon D, Saul JP, Earls F. 1998. Executive and motivational control of performance task behavior, and autonomic heart-rate regulation in children: physiologic validation of two-factor solution inhibitory control. *J Child Psychol Psychiatry*, 39 (4):525-531.
- Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. 2003. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry*, 53 (2):112-120.
- Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. 1997. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36 (1):37-44.
- Modigh K, Berggren U, Sehlin S. 1998. [High risk for children with DAMP/ADHD to become addicts later in life]. *Lakartidningen*, 95 (47):5316-5319.
- Monahan KD, Dinunno FA, Tanaka H, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. 2000. Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovagal baroreflex sensitivity in healthy men. *J Physiol*, 529 Pt 1:263-271.
- Movius HL, Allen JJ. 2005. Cardiac Vagal Tone, defensiveness, and motivational style. *Biol Psychol*, 68 (2):147-162.
- Mozley PD, Acton PD, Barraclough ED, Plossl K, Gur RC, Alavi A, Mathur A, Saffer J, Kung HF. 1999. Effects of age on dopamine transporters in healthy humans. *J Nucl Med*, 40 (11):1812-1817.
- Musser ED, Backs RW, Schmitt CF, Ablow JC, Measelle JR, Nigg JT. 2011. Emotion regulation via the autonomic nervous system in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol*, 39 (6):841-852.
- Negrao BL, Bipath P, van der Westhuizen D, Viljoen M. 2011. Autonomic correlates at rest and during evoked attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of methylphenidate. *Neuropsychobiology*, 63 (2):82-91.
- Nickel P, Eilers K, Seehase L, Nachreiner F. 2002. Zur Reliabilität, Validität, Sensivität und Diagnostizität von Herzfrequenz-und Herzfrequenzvariabilitätsmaßen als Indikatoren psychischer Belastung. *Zeitschrift für Arbeitswissenschaft*, (56) 1-2:23-36.
- Novik TS, Hervas A, Ralston SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ. 2006. Influence of gender on attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe--ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 15 Suppl 1:115-24.
- Osman F, Franklyn JA, Daykin J, Chowdhary S, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. 2004. Heart rate variability and turbulence in hyperthyroidism before, during, and after treatment. *Am J Cardiol*, 94 (4):465-469.
- Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. 2000. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*, 18 (1):7-19.
- Penaz J, Voigt A, Teichmann W. 1976. [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *ZGesamte InnMed*, 31 (24):1030-1033.
- Petretta M, Bonaduce D, Scalfi L, de Filippo E, Marciano F, Migaux ML, Themistoclakis S, Ianniciello A, Contaldo F. 1997. Heart rate variability as a measure of autonomic nervous system function in anorexia nervosa. *Clin Cardiol*, 20 (3):219-224.

- Pinkhardt EH, Kassubek J, Brummer D, Koelch M, Ludolph AC, Fegert JM, Ludolph AG. 2009. Intensified testing for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in girls should reduce depression and smoking in adult females and the prevalence of ADHD in the longterm. *Med Hypotheses*, 72 (4):409-412.
- Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson BS. 2006. Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (7):795-807.
- Pliszka SR, Glahn DC, Semrud-Clikeman M, Franklin C, Perez R, 3rd, Xiong J, Liotti M. 2006. Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry*, 163 (6):1052-1060.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. 2007. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*, 164 (6):942-948.
- Porges SW. 1992. Vagal tone: a physiologic marker of stress vulnerability. *Pediatrics*, 90 (3 Pt 2):498-504.
- Porges SW. 1995. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev*, 19 (2):225-233.
- Porges SW. 2007. The polyvagal perspective. *Biol Psychol*, 74 (2):116-143.
- Porges SW, Doussard-Roosevelt JA, Maiti AK. 1994. Vagal tone and the physiological regulation of emotion. *Monogr Soc Res Child Dev*, 59 (2-3):167-186.
- Posner MI, Dehaene S. 1994. Attentional networks. *Trends Neurosci*, 17 (2):75-79.
- Prince J. 2008. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol*, 28 (3 Suppl 2):S39-45.
- Quay HC. 1997. Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 25 (1):7-13.
- Rachow T. 2011. Untersuchungen zum Einfluß der akuten schizophrenen Psychose auf die Atemregulation. Friedrich Schiller Universität Jena, Dissertation.
- Rechlin T, Weis M, Claus D. 1994. Heart rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic functions. *Pharmacopsychiatry*, 27 (3):124-128.
- Renner TJ, Gerlach M, Romanos M, Herrmann M, Reif A, Fallgatter AJ, Lesch KP. 2008. [Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder]. *Nervenarzt*, 79 (7):771-781.
- Resstel LB, Fernandes KB, Correa FM. 2004. Medial prefrontal cortex modulation of the baroreflex parasympathetic component in the rat. *Brain Res*, 1015 (1-2):136-144.
- Robison RJ, Reimherr FW, Marchant BK, Faraone SV, Adler LA, West SA. 2008. Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry*, 69 (2):213-221.

- Rohde LA, Biederman J, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S. 2000. Exploring ADHD age-of-onset criterion in Brazilian adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 9 (3):212-218.
- Rohen JW. 2001. Funktionelle Neuroanatomie. Stuttgart: Schattauer, 6. Auflage.
- Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Stieglitz RD, Kessler H, Reimherr F, Wender PH. 2008. [Attention deficit hyperactivity disorder in adults. Benchmarking diagnosis using the Wender-Reimherr adult rating scale]. *Nervenarzt*, 79 (3):320-327.
- Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W. 2009. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259 (2):120-129.
- Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Stieglitz RD, Kessler H, Reimherr F, Wender PH. 2008. [Attention deficit hyperactivity disorder in adults. Benchmarking diagnosis using the Wender-Reimherr adult rating scale]. *Nervenarzt*, 79 (3):320-327.
- Roth T. 2008. Einfluss atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen auf die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität [Dissertation]. Jena: Friedrich Schiller-Universität.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. 1999. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*, 99 (16):2192-2217.
- Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Bullmore ET. 1999. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156 (6):891-896.
- Sacco KA, Bannon KL, George TP. 2004. Nicotinic receptor mechanisms and cognition in normal states and neuropsychiatric disorders. *J Psychopharmacol*, 18 (4):457-474.
- Safer DJ. 1992. Relative cardiovascular safety of psychostimulants used to treat attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2 (4):279-290.
- Safer DJ, Krager JM. 1988. A survey of medication treatment for hyperactive/inattentive students. *JAMA*, 260 (15):2256-2258.
- Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. 2005. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*, 28 (3):397-419; discussion 419-368.
- Samuels JA, Franco K, Wan F, Sorof JM. 2006. Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatr Nephrol*, 21 (1):92-95.
- Schachar R, Mota VL, Logan GD, Tannock R, Klim P. 2000. Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 28 (3):227-235.

- Schellekens JM, Sijtsma GJ, Vegter E, Meijman TF. 2000. Immediate and delayed after-effects of long lasting mentally demanding work. *Biol Psychol*, 53 (1):37-56.
- Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. 2007. Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61 (5):720-724.
- Schimmelmann BG, Friedel S, Christiansen H, Dempfle A, Hinney A, Hebebrand J. 2006. [Genetic findings in Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD)]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 34 (6):425-433.
- Schlack R, Holling H, Kurth BM, Huss M. 2007. [The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50 (5-6):827-835.
- Schlander M, Schwarz O, Trott GE, Viapiano M, Bonauer N. 2005. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in grown-ups: Administrative data on co-existing conditions. *Value in Health*, 8 (6):A196-A196.
- Schmidt F. SH. 2006. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. 5. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag.
- Schmidt RF, Lang F, Thews G. 2007. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer Verlag, 30. Auflage.
- Schubiner H, Hassunizadeh B, Kaczynski R. 2006. A controlled study of autonomic nervous system function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with stimulant medications: results of a pilot study. *J Atten Disord*, 10 (2):205-211.
- Schubiner H, Tzelepis A, Milberger S, Lockhart N, Kruger M, Kelley BJ, Schoener EP. 2000. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *J Clin Psychiatry*, 61 (4):244-251.
- Schwaber JS, Kapp BS, Higgins G. 1980. The origin and extent of direct amygdala projections to the region of the dorsal motor nucleus of the vagus and the nucleus of the solitary tract. *Neurosci Lett*, 20 (1):15-20.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriell DL, Kelkar K, Kennedy DN, Caviness VS, Bush G, Aleardi M, Faraone SV, Biederman J. 2006. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 60 (10):1071-1080.
- Silbernagl S, Despopoulos A. 2003. *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 7. Auflage.
- Skrabal F. 2003. Autonomes Nervensystem und Barorezeptorenreflex als kardiovaskuläre Risikofaktoren. *Journal für Hypertonie*, 7 (Sonderheft 1):4-7.
- Smidt J, Heiser P, Dempfle A, Konrad K, Hemminger U, Kathofer A, Halbach A, Strub J, Grabarkiewicz J, Kiefl H, Linder M, Knolker U, Warnke A, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. 2003. [Formal genetic findings in attention-deficit/hyperactivity-disorder]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 71 (7):366-377.

- Solanto MV. 2002. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res*, 130 (1-2):65-71.
- Sonuga-Barke EJ. 2002. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res*, 130 (1-2):29-36.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleardi M, Herzig K, Faraone S. 2005a. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57 (5):456-463.
- Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Faraone SV, Dougherty DD, Bonab AA, Fischman AJ. 2005b. In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry*, 57 (11):1293-1300.
- St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. 2004. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*, 79 (9):1124-1131.
- Stahl SM. 2003a. Neurotransmission of cognition, part 1, Dopamine is a hitchhiker in frontal cortex: norepinephrine transporters regulate dopamine. *J Clin Psychiatry*, 64 (1):4-5.
- Stahl SM. 2003b. Deconstructing psychiatric disorders, Part 1. Genotypes, symptom phenotypes, and endophenotypes. *J Clin Psychiatry*, 64 (9):982-983.
- Stein MA, Sandoval R, Szumowski E, Roizen N, Reinecke MA, Blondis TA, Klein Z. 1995. Psychometric characteristics of the Wender Utah Rating Scale (WURS): reliability and factor structure for men and women. *Psychopharmacol Bull*, 31 (2):425-433.
- Suess PE, Porges SW, Plude DJ. 1994. Cardiac vagal tone and sustained attention in school-age children. *Psychophysiology*, 31 (1):17-22.
- Swanson JM, Flodman P, Kennedy S, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M. 2000. Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24 (1):21-25.
- Sztajzel J. 2004. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*, 134 (35-36):514-522.
- Tannock R, Schachar RJ, Carr RP, Logan GD. 1989. Dose-response effects of methylphenidate on academic performance and overt behavior in hyperactive children. *Pediatrics*, 84 (4):648-657.
- Task F. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93 (5):1043-1065.
- Tercyak KP, Lerman C, Audrain J. 2002. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms with levels of cigarette smoking in a community sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (7):799-805.
- Thayer JF, Brosschot JF. 2005. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (10):1050-1058.
- Thayer JF, Lane RD. 2007. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*, 74 (2):224-242.

- Thompson AL, Molina BS, Pelham W, Jr., Gnagy EM. 2007. Risky driving in adolescents and young adults with childhood ADHD. *J Pediatr Psychol*, 32 (7):745-759.
- Todd RD, Huang H, Henderson CA. 2008. Poor utility of the age of onset criterion for DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder: recommendations for DSM-V and ICD-11. *J Child Psychol Psychiatry*, 49 (9):942-949.
- Tonhajzerova I, Ondrejka I, Adamik P, Hruby R, Javorka M, Trunkvalterova Z, Mokra D, Javorka K. 2009. Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Indian J Med Res*, 130 (1):44-50.
- Trepel M. 1999. Vegetatives Nervensystem. Neuroanatomie Struktur und Funktion. München, Jena: Urban und Fischer Verlag, 261-280.
- Trepel M. 2004. Neuroanatomie. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer, 3.Auflage.
- Tripp G, Luk SL, Schaughency EA, Singh R. 1999. DSM-IV and ICD-10: a comparison of the correlates of ADHD and hyperkinetic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38 (2):156-164.
- Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. 1994. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 90 (2):878-883.
- Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. 1996. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol*, 28(6):1539-1546.
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. 2007. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61 (12):1361-1369.
- van de Vooren H, Gademan MG, Swenne CA, TenVoorde BJ, Schaliij MJ, Van der Wall EE. 2007. Baroreflex sensitivity, blood pressure buffering, and resonance: what are the links? Computer simulation of healthy subjects and heart failure patients. *J Appl Physiol*, 102 (4):1348-1356.
- van Lang ND, Tulen JH, Kallen VL, Rosbergen B, Dieleman G, Ferdinand RF. 2007. Autonomic reactivity in clinically referred children attention-deficit/hyperactivity disorder versus anxiety disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 16 (2):71-78.
- Vance A, Silk TJ, Casey M, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Bellgrove MA, Cunnington R. 2007. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry*, 12 (9):826-832, 793.
- Vanoli E, Adamson PB. 1994. Baroreflex sensitivity: methods, mechanisms, and prognostic value. *Pacing Clin Electrophysiol*, 17 (3 Pt 2):434-445.
- Vaseghi M, Shivkumar K. 2008. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis*, 50 (6):404-419.
- Verberne AJ, Owens NC. 1998. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol*, 54 (2):149-168.
- Vincent A, Craik FIM, Furedy JJ. 1996. Relations among memory performance, mental workload and cardiovascular responses. *International Journal of Psychophysiology*, 23 (3):181-198.

- Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. 2003. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 42 (5):831-838.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Smith G, Fields SD, Gur R. 1996. Dopamine transporters decrease with age. *J Nucl Med*, 37 (4):554-559.
- Voors AW, Webber LS, Frerichs RR, Berenson GS. 1977. Body height and body mass as determinants of basal blood pressure in children--The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*, 106 (2):101-108.
- Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. 2009. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 367 (1887):277-296.
- Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Sapanin P, Osterziel KJ, Schurath R, Dietz R. 1996. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*, 31 (3):419-433.
- Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. 1993. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 150 (6):885-890.
- Weinberg CR, Pfeifer MA. 1984. An improved method for measuring heart-rate variability: assessment of cardiac autonomic function. *Biometrics*, 40(3):855-861.
- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. 1985. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 24 (2):211-220.
- Wender EH. 1995. Attention-deficit hyperactivity disorders in adolescence. *J Dev Behav Pediatr*, 16 (3):192-195.
- Wilens TE, Biederman J, Lerner M. 2004. Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a one-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*, 24 (1):36-41.
- Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T. 1997. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis*, 185 (8):475-482.
- Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Johnson M, Zito JM, Saidi A. 2007. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 120 (6):E1494-E1501.
- Wittling W. 1997. Brain Asymmetry and Autonomic Control of the Heart. *European Psychologist*, 2, Number 4.
- World Health Organization 1978. ICD-9. Geneva: World Health Organization
- World Health Organization 1990. ICD-10. Geneva: World Health Organization
- Yeragani VK. 1995. Heart rate and blood pressure variability: implications for psychiatric research. *Neuropsychobiology*, 32 (4):182-191.

8 Anhang

8.1 Erhebungsmaterialien

8.1.1 ADHS-Selbstbeurteilungsskala

Score: 0 trifft nicht zu

- 1 leicht ausgeprägt (kommt selten vor)
- 2 mittel ausgeprägt (kommt oft vor)
- 3 schwer ausgeprägt (kommt nahezu immer vor)

1. Ich bin unaufmerksam gegenüber Details oder mache Sorgfaltsfehler bei der Arbeit.
2. Bei der Arbeit oder sonstigen Aktivitäten (z. B. Lesen, Fernsehen, Spiel) fällt es mir schwer, konzentriert durchzuhalten.
3. Ich höre nicht richtig zu, wenn jemand etwas zu mir sagt.
4. Es fällt mir schwer, Aufgaben am Arbeitsplatz, wie sie mir erklärt wurden, zu erfüllen.
5. Die Organisation und Planung von Arbeiten, Vorhaben oder Aktivitäten fällt mir schwer.
6. Ich gehe Aufgaben, die geistige Anstrengung erforderlich machen, am liebsten aus dem Weg. Ich mag solche Arbeiten nicht, weil sie mir nicht liegen.
7. Ich verlege wichtige Gegenstände (z. B. Schlüssel, Portemonnaie, Werkzeuge).
8. Ich lasse mich bei Tätigkeiten leicht ablenken.
9. Ich vergesse Verabredungen, Termine oder telefonische Rückrufe.
10. Ich bin zappelig.
11. Es fällt mir schwer, längere Zeit sitzen zu bleiben (z. B. im Kino, Theater).
12. Ich fühle mich innerlich unruhig.
13. Ich kann mich schlecht leise beschäftigen. Wenn ich etwas mache, geht es laut zu.
14. Ich bin ständig auf Achse und fühle mich wie von einem Motor angetrieben.

15. Mir fällt es schwer abzuwarten, bis andere ausgesprochen haben. Ich falle anderen ins Wort.
16. Ich bin ungeduldig und kann nicht warten, bis ich an der Reihe bin (z. B. beim Einkaufen).
17. Ich unterbreche und störe andere, wenn sie etwas tun.
18. Ich rede viel, auch wenn mir keiner zuhören will.
19. Diese Schwierigkeiten (Merkmale 1-18) hatte ich schon im Schulalter.
20. Diese Schwierigkeiten habe ich immer wieder, nicht nur bei der Arbeit, sondern auch in anderen Lebenssituationen, z. B. Familie, Freunde und Freizeit.
21. Ich leide unter diesen Schwierigkeiten.
22. Ich habe wegen dieser Schwierigkeiten schon Probleme im Beruf und auch im Kontakt mit anderen Menschen gehabt.

8.1.2 Wender-Reimherr-Interview, Verlaufsdokumentation (WRI-V)

Score: 0 nein

1 leicht

2 mittel bis schwer ausgeprägt

Nicht beurteilbar

Gesamtbeurteilung: keine- leichte- mittlere- schwere- sehr schwere Ausprägung des jeweiligen Symptomkomplexes

1. Aufmerksamkeitsstörungen

- 1.1. Haben Sie Probleme sich zu konzentrieren? Sind Sie häufig geistesabwesend?
Sind Sie vielfach ein Tagträumer?
- 1.2. Lassen Sie sich leicht ablenken? Fällt es Ihnen schwer etwas zu tun, wenn Sie abgelenkt werden?
- 1.3. Haben Sie Schwierigkeiten bei Unterhaltungen zuzuhören? Beschweren sich andere, dass Sie nicht zuhören, wenn sie mit Ihnen sprechen?
- 1.4. Haben Sie Probleme aufzupassen, wenn Sie in der Kirche, Schule, bei Gericht, auf Vorträgen oder Konferenzen lange zuhören müssen?
- 1.5. Haben Sie Probleme, sich beim Lesen zu konzentrieren?

2. Überaktivität/ Rastlosigkeit

- 2.1. Fühlen Sie sich innerlich ruhelos? Fühlen Sie sich angetrieben oder übererregt? Können Sie sich schlecht entspannen?
- 2.2. Sind Sie überaktiv? Müssen Sie immer in Bewegung sein? Fällt es Ihnen schwer am Schreibtisch zu arbeiten? Können Sie nicht sitzen bleiben, müssen Sie aufstehen und herumlaufen? Können Sie im Kino oder beim Fernsehen nicht lange sitzen bleiben?
- 2.3. Sind Sie zappelig? Trommeln Sie mit den Fingern? Wippen Sie mit den Füßen? Wechseln Sie ständig die Körperposition? Haben Sie immer etwas in der Hand?

3. Temperament

- 3.1. Sind Sie schnell genervt? Fühlen Sie sich daheim, bei der Arbeit, beim Autofahren oder in anderen Situationen häufig irritiert oder verärgert?
- 3.2. Sind Sie ein Hitzeblitz? Geraten Sie leicht in Erregung? Haben Sie Wutausbrüche? Verlieren Sie leicht die Geduld? Gehen Sie leicht in die Luft?
- 3.3. Haben Sie wegen Ihres Temperaments schon Probleme gehabt? Haben Sie Dinge gesagt, die Sie später bereuten? Sind Sie dabei schon einmal aggressiv geworden?

4. Affektive Labilität

- 4.1. Wechselt Ihre Stimmung schnell? Geht die Stimmung hoch und runter, „up“ und „down“? Ist es wie auf einer Achterbahn? Sind Sie mal traurig, mal ganz oben auf?
- 4.2. Haben Sie häufig kurze Phasen, in denen Sie traurig, verstimmt oder entmutigt sind? Haben Sie kurze Phasen, in denen Sie den „Moralischen“ haben? Zweifeln Sie manchmal an sich selbst?
- 4.3. Haben Sie Phasen, in denen Sie sehr angetrieben, erregt und aufgedreht sind und in denen Sie zuviel reden?
- 4.4. Ist Ihnen schnell langweilig? Verlieren Sie schnell das Interesse?

5. Emotionale Überreagibilität (Stressintoleranz)

- 5.1. Fühlen Sie sich leicht in die Ecke gedrängt? Fühlen Sie sich häufig erdrückt? Neigen Sie zur Überreaktion auf Belastung?

- 5.2. Werden Sie unter Belastung ängstlich? Verlieren Sie schnell den Kopf?
- 5.3. Wenn Sie solche Probleme haben, ist es Ihnen schon schwer gefallen, Aufgaben zu bewältigen oder Dinge zu Ende zu bringen? Erschweren diese Reaktionen die Bewältigung von Alltagssituationen und Routinearbeiten?

6. Desorganisation

- 6.1. Haben Sie Organisationsschwierigkeiten zu Hause, in der Schule oder auf der Arbeit? Haben Sie Probleme sich die Zeit einzuteilen, Arbeiten zu planen oder sich an ein Zeitschema zu halten? Fällt es Ihnen schwer, die Zeit zum Lernen, für Arbeitsaufträge bzw. häusliche Aufgaben einzuteilen?
- 6.2. Springen Sie von einer Arbeit zur nächsten, ohne dass das Begonnene abgeschlossen ist? Haben Sie Probleme, etwas beharrlich und konsequent durchzuhalten? Haben Sie Schwierigkeiten angefangene Arbeiten zu Ende zu führen?
- 6.3. Sind Sie vergesslich? Vergessen Sie Anrufe oder Verabredungen? Verlegen Sie Sachen wie Schlüssel, Geldbörsen, Briefftasche oder andere Sachen im Haushalt oder im Beruf?
- 6.4. Haben Sie Probleme in Gang zu kommen? Zögern Sie, wenn Sie Dinge anpacken sollen? Machen Sie alles in letzter Minute? Haben Sie Schwierigkeiten Termine einzuhalten?
- 6.5. Haben Sie Probleme Zeit für wichtige persönliche Dinge zu reservieren? (z.B. für die Kinder oder den Ehegatten, für kreative Dinge)

7. Impulsivität

- 7.1. Sind Sie impulsiv? Stürzen Sie sich voreilig in Sachen, ohne nachzudenken? Treffen Sie plötzliche, eilige Entscheidungen hinsichtlich wichtiger oder weniger wichtiger Fragen Ihres Lebens? Fällt es Ihnen schwer, impulsive Entscheidungen zu vermeiden?
- 7.2. Unterbrechen Sie andere? Sprechen Sie Sätze anderer zu Ende? Sagen Sie Dinge ohne nachzudenken oder platzen Sie heraus? Sind Sie deshalb schon in Schwierigkeiten wegen Dingen geraten, die Sie gesagt haben?
- 7.3. Haben Sie schon unüberlegt oder voreilig Sachen gekauft? Haben Sie Probleme, ihr Geld zusammen zu halten?

7.4. Machen Sie Ihre Arbeit zu schnell und oberflächlich? Vergessen Sie Details?
Hatten Sie Schwierigkeiten wegen Ihres chaotischen Arbeitsstils?

7.5. Sind Sie ungeduldig? Können Sie nicht warten? Werden Sie von Ihren Freunden oder Ihrer Familie für ungeduldig gehalten?

8.1.3 ADHS-Checkliste im Erwachsenenalter nach DSM-IV

Score 0 nicht erfüllt

1 teilweise erfüllt

2 erfüllt

1. Ich beachte häufig Einzelheiten nicht und mache Flüchtigkeitsfehler bei der Arbeit
2. Ich zappele häufig mit Händen oder Füßen oder rutsche auf dem Stuhl herum
3. Ich habe oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben aufrecht zu erhalten
4. Ich stehe in Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird, häufig auf
5. Ich höre nicht zu, wenn andere mich ansprechen
6. Ich fühle mich oft unruhig
7. Ich führe häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Arbeiten nicht zu Ende bringen
8. Ich habe häufig Schwierigkeiten, mich mit Freizeitaktivitäten ruhig zu beschäftigen
9. Ich habe häufig Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren
10. Ich bin häufig auf Achse oder fühle mich, wie durch einen Motor angetrieben
11. Ich vermeide häufig Aufgaben oder habe Abneigung gegen Aufgaben, die länger dauernde geistige Anstrengung erfordern
12. Ich rede häufig übermäßig viel
13. Ich verliere häufig Gegenstände, die für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt werden
14. Ich platze häufig mit der Antwort heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt wird
15. Ich lasse mich durch äußere Reize leicht ablenken
16. Ich kann nur schwer warten, bis ich an der Reihe bin
17. Ich bin bei Alltagsaktivitäten häufig vergesslich
18. Ich unterbreche andere oder störe häufig

8.1.4 Kriterien des Aufmerksamkeitsdefizits, der Hyperaktivität und Impulsivität im DSM-IV mit Beispielen für die bei Erwachsenen zu erwartenden Symptome (Krause und Krause, 2009)

Symptome des Aufmerksamkeitsdefizits nach DSM-IV	Symptomwandel im Erwachsenenalter
Beachtet häufig Einzelheiten nicht oder macht Flüchtigkeitsfehler bei den Schularbeiten, bei der Arbeit oder anderen Tätigkeiten	Mangelnde Konzentration beim Durchlesen schriftlich fixierter Aufgaben und Arbeitsweisungen; bei mündlicher Auftragserteilung Unfähigkeit, so lange konzentriert zu bleiben, bis die Handlungsanweisung verinnerlicht ist
Hat oft Schwierigkeiten, längere Zeit die Aufmerksamkeit bei Aufgaben oder beim Spielen aufrechtzuerhalten	Subjektiv langweilige Aufgaben wie Routinearbeiten am Arbeitsplatz, regelmäßige Arbeitsabläufe oder uninteressant erscheinende Aufträge lösen eine erhöhte Ablenkbarkeit aus und führen damit zum Wechsel der Tätigkeit, wichtige und unwichtige Dinge sind dabei gleichrangig
Scheint häufig nicht zuzuhören, wenn andere ihn/sie ansprechen	Erwachsene sind häufig mit eigenen Gedanken beschäftigt, oft noch von Vorkommnissen beeindruckt, bei denen scheinbar etwas schlecht gelungen ist, und haben damit kein Ohr für ihre Umgebung
Führt häufig Anweisungen anderer nicht vollständig durch und kann Schularbeiten, andere Arbeiten oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht zu Ende bringen	Erwachsene erfassen die Aufgabenstellung nur unvollständig und fühlen sich schnell von zu erledigender Arbeit überfordert, weil keine Gliederung der Arbeit vorgenommen werden kann, wechseln sie deshalb zu anderer „interessant“ erscheinender Tätigkeit
Vermeidet häufig, hat eine Abneigung gegen oder beschäftigt sich häufig nur widerwillig mit Aufgaben, die länger andauernde geistige Anstrengungen erfordern	Mangelnde Fähigkeit zur Gliederung von Arbeitsabläufen führt schnell eintretenden Überforderungsgefühlen, häufiger Stimmungswechsel verhindert konstante Arbeitsleistung, dies bedingt eine oft zu beobachtende Selbstentwertung

Verliert häufig Gegenstände, die er/sie für Aufgaben oder Aktivitäten benötigt	Unfähigkeit, sich an Handlungen zurückzuerinnern bei starker Reizoffenheit; Verlust der Fähigkeit geplant vorzugehen, keine Erinnerung an Ausgangssituationen, damit verbunden der Eindruck, sich ständig in einer unvorhergesehenen Situation zu befinden.
Lässt sich öfter durch äußere Reize leicht ablenken	Hohe Ablenkbarkeit bei großer Reizoffenheit durch schlecht steuerbare Konzentration und Fokussierung auf die Gesprächssituation oder Arbeitssituation
Ist bei Alltagstätigkeiten häufig vergesslich	Häufig vorhandenes Gefühl, an vorzeitigem „Alzheimer“ zu leiden, weil der Tagesablauf als eine Aneinanderreihung von unvorhersehbaren Ereignissen wahrgenommen wird und damit die eigentlich geplanten Vorhaben in Vergessenheit geraten
Symptome der Hyperaktivität und der Impulsivität nach DSM-IV	Symptomwandel im Erwachsenenalter
Zappelt häufig mit Händen oder Füßen oder rutscht auf dem Stuhl herum	Erwachsene wippen mit den Füßen, lassen häufig das ganze Bein zittern, trommeln mit den Fingern auf Tischplatten oder Armlehnen von Stühlen, gelegentlich verknoten sie ihre Beine oder schlingen sie um Stuhlbeine, sie schlagen beim Sitzen ein Bein unter und haben oft Probleme mit Nägelkauen
Steht in Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird, häufig auf	Erwachsene vermeiden Langstreckenflüge, weil sie die erzwungene körperliche Ruhe nicht ertragen; Restaurant-, Theater- und Kinobesuche führen zu großer innerer Anspannung weil wenig Gelegenheit zu Bewegung existiert
Läuft häufig herum oder klettert exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen oder Erwachsenen kann dies auf subjektives Unwohlsein beschränkt bleiben)	Erwachsene lieben Berufe mit der Möglichkeit sich zu bewegen; sie sind häufig in Außendienstpositionen mit wechselnden Gesprächspartnern oder Orten zu finden, sie verzichten ungern auf ihr Handy, sie brauchen viele Reizquellen, sie möchten sich durch Außenreize stimulieren

Hat häufig Schwierigkeiten, ruhig zu spielen oder sich mit Freizeitaktivitäten zu beschäftigen	Erwachsene treiben gerne Sportarten, die mit Risiko verbunden sind, wie Drachengfliegen, Bungee-Jumping oder Motorradfahren; die extreme Reizsituation führt zu einer intensiven Konzentrationsleistung, was von den Betroffenen als angenehm empfunden wird
Ist häufig „auf Achse“ oder handelt oftmals, als wäre er/sie „getrieben“	Hektisches Rennen vermittelt ein Gefühl von Lebendigkeit, deshalb auch der Versuch, ständig mehrere Arbeiten gleichzeitig zu bewältigen; das Hasten von Arbeit zu Arbeit entlastet von starker innerer Unruhe
Redet häufig übermäßig viel	Die Sprechweise ist oft schnell und undeutlich, wird von der Umgebung häufig als aggressiv erlebt, Gesprächspartner kommen kaum zu Wort, da der Betroffene schnell auf ein Thema hyperfokussiert ist, „Smalltalk“ wird als langweilig empfunden
Platzt häufig mit den Antworten heraus, bevor die Frage zu Ende gestellt ist	Die überbordenden Ideen müssen schnell formuliert werden, bevor sie vergessen sind, es fehlt wie bei den Kindern das „Stop- Listen- Go“
Kann nur schwer warten, bis er/sie an der Reihe ist	Die andauernde innere Spannung äußert sich in Ungeduld gegenüber der Langsamkeit anderer, betroffene Mütter leiden unter der langsamen Auffassungsgabe ihrer Kinder bei den Hausaufgaben; Schlangestehen oder Stau beim Autofahren führen zu aggressiven Verhaltensweisen
Unterbricht und stört andere häufig (platzt z.B. in Gespräche oder in Spiele anderer hinein)	Mischt sich ungefragt in Gespräche ein. Wenn ein Betroffener selbst nicht handeln soll, kommt in ihm schnell innere Unruhe auf, die dazu verleitet, die Arbeit selbst zu übernehmen. Beispiel: die tüchtige Mutter, deren Tochter keine Chance erhält, eigene Fertigkeiten zu entwickeln.

8.2 Curriculum vitae

■ Persönliche Daten

Katja Fischer

Geboren am 15.03.1986 in Cottbus

■ Werdegang

04/2012	Beginn der Facharztausbildung in der Neurologie, Klinikum Nordstadt, KRH Hannover
10/2011-11/2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2007-09/2007	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2005-11/2011	Studium der Humanmedizin an der Friedrich Schiller Universität Jena
08/1996 – 06/2005 06/2005	Kooperative Gesamtschule Neustadt am Rübenberge Abitur
08/1995 – 07/1996	Grundschule Sudweyhe
08/1992 – 07/1995	Grundschule Holzdorf

Hannover,

Katja Fischer

8.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr.med. Karl-Jürgen Bär für die freundliche Vergabe des Themas, die zuverlässige Betreuung, das Fördern von Eigenverantwortlichkeit und das Aufzeigen klarer Zielsetzungen, welches mir als Wegweiser für korrekte wissenschaftliche Arbeitsweise diente. Durch sein Engagement gelang es, die Teilnehmerrekrutierung auf das LWL-Universitätsklinikum Bochum auszuweiten und somit das Zustandekommen der vorliegenden Arbeit zu verwirklichen.

Zudem möchte ich mich bei Rene Neubauer und Henning Witthaus für die Rekrutierung und das kompetente Diagnostizieren der ADHS- Patienten bedanken.

Meiner Arbeitsgruppe und Andrea Klumbies danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Gelassenheit in einer mitunter aufreibenden Zeit, die zu einer freundlichen und entspannten Arbeitsatmosphäre im Labor beigetragen haben.

Allen Probanden möchte ich herzlich dafür danken, dass sie bereitwillig an der Studie partizipierten und mir damit einen Teil ihrer Zeit schenkten, Farbe in die graue Theorie brachten und die Untersuchung so zu einer wertvollen Erfahrung werden ließen.

Vor allem danke ich meiner ganzen Familie und meinen Freunden. Ohne eure Motivation und Unterstützung wäre diese Arbeit nie geschrieben worden. Danke für eure Geduld, eure Aufheiterungen und die vielen offenen Ohren und Arme!

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe und alle von mir verwendeten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Hannover,

Katja Fischer