

Aus dem Institut der gerichtlichen Psychologie und Psychiatrie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Effekt von langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren
auf die Symptomatik der adulten ADHS: eine multimodale
Betrachtung

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Theoretischen Medizin (Dr. rer. med.)*

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017**

vorgelegt von: Lisa Katharina Giesen
geb. am: 24.04.1985 in Erbach

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	5
2.1 Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).....	5
2.1.1 Prävalenz	5
2.1.2 Die ADHS-Diagnose bei Erwachsenen	6
2.1.3 Komorbiditäten sowie mögliche soziale und emotionale Folgen der ADHS-Erkrankung.....	9
2.1.4 Ätiologie der ADHS.....	11
2.1.5 Therapie der ADHS.....	13
2.2 Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren (LC-PUFA)	15
2.2.1 Wirkungsweise der LC-PUFA	16
2.2.2 Die Verbindung zwischen LC-PUFAs, dem Dopaminhaushalt und ADHS.....	18
2.3 Neuropsychologische Testungen	23
2.4 Hypothesen.....	26
3 Methode	29
3.1 Studiendesign	29
3.2 Stichprobe	31
3.3 Instrumente.....	32
3.4 Statistische Analysen	35
4 Ergebnisse	36
4.1 Veränderungsanalysen	36
4.2 Zusammenhangsanalysen.....	44
5 Diskussion	48
5.1 Interpretation der Ergebnisse	48
5.1.1 Veränderungsanalysen	49
5.1.2 Zusammenhangsanalysen.....	55
5.2 Einschränkungen	57
5.3 Implikationen für die Praxis.....	58

5.4	Implikationen für die Forschung.....	58
	Literaturverzeichnis.....	60
	Danksagung	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Gruppeneinteilung und Versuchspersonenanzahl in der vorliegenden Studie.....	30
Abbildung 4.1: Auslassungsfehler beider Gruppen über die Messzeitpunkte.....	43
Abbildung 4.2: Auslassungsfehler der Serum- und Placebogruppe innerhalb der ADHS-Patienten	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Ergebnisse der Metaanalysen über die Auswirkungen der Nahrungssupplementierung mit LC-PUFAs bei Kindern mit ADHS.....	21
Tabelle 3.1: Deskriptive Daten der Stichprobe	32
Tabelle 4.1: Mittelwerte und Standardabweichung der Kontrollprobanden in den Selbstbeurteilungsfragebögen	37
Tabelle 4.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der ADHS-Patienten in den Selbstbeurteilungsfragebögen	39
Tabelle 4.3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollprobanden in den Skalen des WRI	40
Tabelle 4.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der ADHS-Patienten in den Skalen des WRI.....	41
Tabelle 4.5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollprobanden in der neuropsychologischen Testung	42
Tabelle 4.6: Mittelwerte und Standardabweichungen der ADHS-Patienten in der neurophysiologischen Testung	42
Tabelle 4.7: Korrelationen nach Spearman zwischen den Parametern der neurophysiologischen Testung und der Selbsteinschätzung zum ersten Messzeitpunkt	45
Tabelle 4.8: Korrelationen nach Spearman zwischen den Parametern der neurophysiologischen Testung und der Selbsteinschätzung zum zweiten Messzeitpunkt	46
Tabelle 4.9: Korrelationen nach Spearman zwischen den Parametern der neurophysiologischen Testung und der Fremdeinschätzung zum ersten Messzeitpunkt.....	47
Tabelle 4.10: Korrelationen nach Spearman zwischen den Parametern der neurophysiologischen Testung und der Fremdeinschätzung zum zweiten Messzeitpunkt	48

Abkürzungsverzeichnis

DSM	=	Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders
ICD	=	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MPH	=	Methylphenidat
DAT	=	Dopamintransporter
LC-PUFA	=	langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren
ALA	=	Alpha-Linolsäure
LA	=	Linolsäure
EPA	=	Eicosapentaensäure
DHA	=	Docosahexaensäure
GLA	=	Gamma-Linolensäure
AA	=	Arachidonsäure
DPA	=	Docosapentaensäure
MOA	=	Monoaminoxidase
SHR	=	spontan hypertensive Ratte
FADS2	=	Fettsäure-Desaturase-Gen 2
CTRS	=	Conners' Teacher Rating Scale
CPT	=	Continuous Performance Tests
QbTest	=	Quantified Behavior Test
IVA-2	=	Integrated Visual and Auditory CPT
TOVA	=	Test of Variables of Attention
WRI	=	Wender-Reimherr-Interview
CPT-II	=	Conners' CTP
WCS	=	Weighted Core Symptoms
M.I.N.I	=	Mini International Neuropsychiatric Interview
CAARS-S	=	Conners Adult ADHD Rating Scale – Self
BSI	=	Brief Symptom Inventory

1 Zusammenfassung

Ungefähr die Hälfte aller Kinder, die an einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) erkrankt ist, leidet ihr ganzes Leben unter dieser Krankheit (Stieglitz & Rösler, 2006). Nach Schätzungen wird lediglich bei 10-25% der erwachsenen Betroffenen die Diagnose ADHS diagnostiziert (Castle et al., 2007). Demnach erfährt nur ein Bruchteil der Betroffenen eine angemessene Behandlung und nur wenige diagnostizierte Erwachsenen mit ADHS nehmen eine medizinische Behandlung überhaupt in Anspruch (Kessler et al., 2005; Kessler et al. 2006). Die gesellschaftlichen und persönlichen Folgen einer unbehandelten ADHS sollten nicht ignoriert werden. Bereits im Jugendalter beschließen viele Betroffene, die medikamentöse Therapie abzubrechen, sei es aufgrund einer Ablehnung der weiteren medikamentösen Behandlung oder einer veränderten Selbstwahrnehmung. Viele Betroffene greifen anschließend zu relaxierenden Drogen wie Cannabis. Das verschärft die Gesamtproblematik. Auch komorbide Störungen treten im Erwachsenenalter gehäuft zur ADHS auf (Fayyad & Kessler, 2015). Insofern ist mit weiteren negativen Konsequenzen für die Betroffenen bei fehlender adäquater Therapie zu rechnen.

Aufgrund der geringen Compliance gegenüber der medikamentösen Therapie mit Stimulantien werden alternative Behandlungsmethoden erforscht. Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren (LC-PUFA) stellen eine vielversprechende Alternative dar. Metaanalysen bei Kindern mit ADHS zeigen insgesamt eine Reduktion der Symptome durch die Nahrungszufuhr mit Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren (Hawkey & Nigg 2014; Königs & Kilian, 2016). Kontrollierte Studien bei erwachsenen ADHS-Patienten existieren jedoch nicht. Hier setzt die vorliegende Arbeit an, mit dem Ziel, die Wirksamkeit von LC-PUFAs auf die Symptome der adulten ADHS zu überprüfen. Dabei wird ein multimodaler Untersuchungsweg gewählt, sodass die Überprüfung nicht nur anhand von Selbstauskünften erfolgt, sondern auch durch geschulte Interviewer sowie durch eine neuropsychologische Testung der Symptome mit dem QbTest-Plus. Die Frage, inwieweit die verschiedenen

Erhebungsmethoden zusammenhängen, wird in der vorliegenden Arbeit ebenfalls untersucht.

Insgesamt beendeten 49 erwachsene ADHS-Patienten und 20 gesunde Kontrollprobanden die Studie. Die Studienteilnehmer wurden per Randomisierung in zwei Treatmentbedingungen eingeteilt: die Teilnehmer der Serum-Gruppe sollten sechs Monate lang täglich vier Omega-3/Omega-6-Fettsäurekapseln einnehmen, die Teilnehmer der Placebo-Gruppe erhielten vier Kapseln täglich mit einem Placebopräparat. Zu Beginn und nach sechs Monaten bearbeiteten die Probanden Fragebögen, wurden von geschulten Interviewern über den Grad ihrer Symptomausprägung befragt und durchliefen eine neuropsychologische Testung. Insgesamt konnte kein positiver Effekt der Nahrungssupplementierung mit Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren festgestellt werden. Bei den Selbstauskünften wurde von den ADHS-Patienten nach sechs Monaten in fast allen erhobenen Skalen eine geringere Symptombelastung beschrieben, unabhängig von der Treatmentbedingung. Die Anzahl der Skalen, für die diese Reduzierung statistisch signifikant ist, ist zudem in der Placebo-Gruppe höher als in der Serum-Gruppe. Bezüglich der Fremdbeurteilung durch die Untersucher ergibt sich ebenfalls eine Reduzierung der Symptombelastung vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt in beiden Treatmentbedingungen, die für jede der gemessenen Skala signifikant ist. In der neuropsychologischen Testung konnten ebenfalls keine Effekte gefunden werden, die sich auf die Nahrungsergänzung mit Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren beziehen lassen. Bezüglich der Untersuchung der Zusammenhänge der einzelnen Erhebungsmethoden zeigt sich kein einheitliches, hypothesenkonformes Bild. Es kann jedoch beschrieben werden, dass die in der neuropsychologischen Testung gemessene motorische Hyperaktivität mit der selbst beschriebenen motorischen Unruhe und Impulsivität korreliert und mit dem beschriebenen Selbstkonzept zum ersten Messzeitpunkt zusammen hängt. Es wird die Frage aufgeworfen, ob das Kardinalsymptom der motorischen Hyperaktivität die Selbstwahrnehmung der ADHS-Patienten bezüglich Unruhe, Impulsivität und Wertschätzung der eigenen Person stark beeinflusst. Abschließend werden außerdem Gründe für den fehlenden Effekt der Nahrungsergänzung diskutiert sowie die Einschränkungen der Studie beschrieben. Am Ende folgen, basierend auf den gewonnenen Ergebnissen, Implikationen für Forschung und Praxis.

Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid on ADHD symptoms in adults: A multimodal approach

Summery

Approximately half of all children affected by attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) have to deal with this disease all their life. At the same time, only 10-25 percent of adults are correctly diagnosed with ADHD (Castle et al., 2007). Thus, only a fraction of persons concerned receives proper medical treatment and very few adults with ADHD have been seek medical treatment (Kessler et al., 2005; Kessler et al. 2006). However, left untreated, ADHD can have severe personal and social consequences that should not be ignored. Adolescence can be considered a crucial phase for people affected by ADHD. Many young afflicted decide to abandon treatment, either because they refuse further medication in general or because they realise significant changes in their self-perception. While many young adults with ADHD subsequently turn to soft drugs with relaxing effects such as cannabis, they often exacerbate the overall matter. At the same time, adult ADHD has been found to be significantly comorbid with other disorders (Fayyad & Kessler, 2015). This leads to the assumption that the lack of an adequate medical therapy has further negative effects for the afflicted.

Due to the low compliance towards a medical therapy with stimulants, alternative methods of treatment are investigated. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) represent a promising option. Meta-analysis shows a reduction of symptoms in children with ADHD after supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids (Hawkey & Nigg 2014; Königs & Kilian, 2016). However, there are no controlled trials with adults diagnosed with ADHD. Thus, the present study investigates the efficacy of LC-PUFA supplementation on adult ADHD symptoms. The investigation is carried out in a multimodal approach to guarantee that results are not only tested against self-assessment, but also evaluated by trained interviewers. Against this backdrop, a neuropsychological testing of the symptoms with QbTest-Plus was also carried out. As to whether and to what degree the different approaches and methods relate is also relevant for the present dissertation.

In total, 49 adult ADHD patients and 20 healthy controls finished the study. Per randomisation, they were assigned to two treatment conditions: For the period of six months, the participants of the treatment group had to take four omega-3/omega-6 fatty acid capsules each day, while the participants of the placebo group received four placebos daily. The participants completed questionnaires at the beginning and after six months. Additionally they were questioned about the severity of symptoms by trained interviewers and underwent neuropsychological tests.

Altogether, no positive effect was found by treatment with omega-3 and omega-6 fatty acids. In fact, patients reported a reduction of symptoms in almost all collected scales, independent from the respective treatment condition. However, the placebo group showed a larger number of scales statistically significant for a reduction of symptoms than the treatment group. For both treatment groups, the external assessment by trained interviewers revealed a reduction of symptoms between the internal interview and the final interview that is significant for all collected scales. Likewise, neuropsychological tests could not prove any effects related to treatment with omega-3 and omega-6 fatty acids. A comparison of the three individual approaches in this multimodal examination does not show a consistent, hypothesis-confirming coherence. However, it can be observed that the level of hyperactivity measured in neuropsychological tests correlates with the unrest and impulsiveness described by ADHD patients. Apart from that, it also matches the self-concept that the subjects described in their internal interview. These results raise the question if the primary symptom of hyperactivity has a significant influence on the patient's self-perception in terms of unrest, impulsiveness and self-esteem. Conclusively, the reasons for an absent effect of supplements will be discussed, as well as the limitations of this present study. Based on the knowledge gained, the study provides implications for research and practice.

2 Einleitung

2.1 Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Lange Zeit wurde in der Öffentlichkeit die Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) vornehmlich den Kinder- und Jugendkrankheiten zugeschrieben. Vergleichsweise wenig beachtet blieb die Tatsache, dass in vielen Fällen die Krankheit bis in das Erwachsenenalter fortbesteht. In wissenschaftlichen Kreisen besitzt das Störungsbild der adulten ADHS indes seit mehreren Jahren eine hohe Relevanz (vgl. Schmidt & Petermann, 2008).

2.1.1 Prävalenz

Weltweit liegt die Prävalenz der ADHS in der Kindheit zwischen 6-9% (Faraone et al., 2003). Jungen erhalten dabei zwei- bis viermal häufiger die Diagnose als Mädchen (Schmidt & Petermann, 2008). Ging man früher von einem deutlichen Übergewicht an männlichen ADHS-Erkrankten aus, liegen aktuellere Schätzungen bei einem Verhältnis von 2,4:1 Jungen zu Mädchen (Polanczyk et al., 2007). Bei den Überschätzungen des Geschlechterverhältnisses scheinen methodische Verzerrungseffekte eine Rolle zu spielen, da Jungen häufiger behandelt werden als Mädchen (Derks et al., 2007). Schmidt und Petermann (2008) berichten von einer Persistenz der ADHS bis ins Erwachsenenalter in 40% bis 60% der Fälle. Auch andere epidemiologische Studien bestätigen ein Fortbestehen der Symptome bei der Hälfte der Betroffenen (Stieglitz & Rösler, 2006), d.h. jedes zweite Kind wird sein ganzes Leben unter der Krankheit leiden. Dementsprechend hoch sind auch die Prävalenzraten für die adulte ADHS.

Fayyad et al. (2007) untersuchten die Krankheitshäufigkeit in mehreren Ländern und fanden mit insgesamt 11.422 Teilnehmern eine mittlere Prävalenz von 3,4%. Die Autoren konnten ebenfalls feststellen, dass Länder mit geringerem Einkommen auch eine geringere Prävalenz aufweisen. In Deutschland zeigt die adulte ADHS eine Prävalenz von 3,1% bis zu 4,7% (Fayyad et al., 2007; de Zwaan et al., 2012). Dabei sind hauptsächlich unterschiedliche methodische Vorgehensweisen für die variablen

Prävalenzraten verantwortlich. Studien finden einen geringen oder gar keinen Geschlechtereffekt im Erwachsenenalter (vgl. Biederman, 2004; Biederman et al., 2004; Biederman et al., 1994; Retz-Junginger et al., 2008; Rösler & Retz, 2006; de Zwaan et al., 2012) Die ADHS tritt unabhängig vom sozioökonomischen Status oder Bildungsgrad auf (Barkley & Murphy, 1998). Wenn man jedoch an ADHS erkrankt, sind ein geringer Bildungsgrad und Arbeitslosigkeit häufige Folgen (de Zwaan et al., 2012). Darüber hinaus sind ADHS-Patienten seltener verheiratet und sie leben eher in ländlicheren Regionen (de Zwaan et al., 2012). Eine nicht behandelte ADHS führt bei den Betroffenen zu weiteren sozialen und beruflichen Einschränkungen, wie z. B. häufige Scheidungen, früher Substanzmissbrauch sowie Nichterreichen beruflicher Ziele (Barkley 2002; Biederman et al., 2006; Eakin et al., 2004). Diese Befunde unterstreichen die Bedeutsamkeit und Notwendigkeit einer adäquaten Diagnose in der Kindheit und im Erwachsenenalter (Adler et al., 2015).

2.1.2 Die ADHS-Diagnose bei Erwachsenen

Obwohl bereits 1902 von Sir Georg F. Still das klinische Erscheinungsbild der ADHS beschrieben wurde (Still, 1902), fand die Diagnose "Hyperkinetische Reaktion von Kindern" erst 1968 Einzug in das Diagnosesystem „Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder II“ (DSM-II) (American Psychiatric Association, 1968). Zunächst nur als Aktivitätsstörung beschrieben, erweiterte sich erst mit Einführung des DSM-III-R der Symptomkomplex mit der Einbindung des Aufmerksamkeitsdefizits, welches sich auch im Namen widerspiegelte, da die Erkrankung nun erstmals als ADHS benannt wurde (American Psychiatric Association, 1987). Mit dem Erscheinen des DSM-IV wurden drei Subtypen der ADHS-Erkrankung eingeführt und zwar der vornehmlich hyperaktive, der vornehmlich aufmerksamkeitsgestörte und der kombinierte Subtyp, welcher Einschränkungen in beiden Bereichen aufweist (American Psychiatric Association, 1994). Lange Zeit waren im DSM die diagnostischen Kriterien der ADHS für Kinder und Erwachsenen gleich. Erst mit der Veröffentlichung des DSM-5 im Jahre 2013 wurde berücksichtigt, dass sich das klinische Erscheinungsbild der ADHS im Erwachsenenalter verändert (American Psychiatric Association, 2013). Als Konsequenz wurde die Anzahl

der notwendigen Kriterien für Jugendliche ab 17 Jahren reduziert. Außerdem finden sich teilweise sprachliche Ergänzungen in der Symptombeschreibung. Nach DSM-5 müssen folgende Kriterien für eine ADHS-Diagnose erfüllt sein: sechs oder mehr beschriebene Symptome aus dem Formenkreis der Unaufmerksamkeit und/oder sechs oder mehr Symptome aus dem Formenkreis der Hyperaktivität müssen für mindestens sechs Monate bestehen und ein klinisch bedeutsames Leiden hervorrufen. Einige der Symptome müssen bereits vor dem 12. Lebensjahr aufgetreten sein und mindestens zwei verschiedene funktionelle Lebensbereiche beeinflussen (wie beispielsweise Arbeit und Freundeskreis). Darüber hinaus dürfen die Symptome nicht besser durch eine andere Erkrankung erklärt werden können oder im Verlauf einer weiteren Störung auftreten. Falls Betroffene fünf oder mehr Symptome der Unaufmerksamkeit beschreiben, aber weniger hyperaktiv/impulsive, dann gehören sie zum aufmerksamkeitsgestörten Subtyp. Bei fünf oder mehr hyperaktiv/impulsiven Symptomen und weniger unaufmerksamen werden Betroffenen dem hyperaktiven/impulsiven Subtyp zugeordnet. Bei fünf Ausprägungen auf beiden Symptomkomplexen spricht man von dem kombinierten Subtyp. Obwohl laut mehreren Autoren im Alter die Symptomschwere der Hyperaktivität und Impulsivität abnimmt (Biederman et al., 1996; Biederman et al., 2000; Murphy & Schacher, 2000), ist der kombinierte Subtyp in allen Altersbereichen am häufigsten vertreten (Faraone et al., 2003).

Das Klassifikationsschema ICD-10 (Dilling et al., 1991), welches vornehmlich in der Kinder- und Jugendpsychiatrie eingesetzt wird, ist weniger für die Diagnose der adulten ADHS geeignet (Rösler, Retz, et al., 2008). Das Pendant zum gemischten Subtyp nach DSM-IV stellt die Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung nach ICD-10 dar. Eine entsprechende Klassifikation für die adulte ADHS wie im DSM-5 gibt es aktuell noch nicht.

Symptomatisch beschreiben auch bei Erwachsenen die drei psychopathologischen Syndrome Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität das Krankheitsbild. Jedoch können sich die klinische Bedeutsamkeit und Schwere der Syndrome verändern. So persistieren Symptome der Unaufmerksamkeit etwa am Häufigsten bis in das Erwachsenenalter (Millstein et al., 1997). Zudem kann sich die Hyperaktivität

im weiteren Verlauf der Erkrankung durch eine innere Unruhe äußern (Retz-Junginger et al., 2008; Schmidt & Petermann, 2008). Das klinische Erscheinungsbild der adulten ADHS wird darüber hinaus durch weitere Symptome wie Desorganisation, Störungen der Affektkontrolle und emotionale Hyperreagibilität ergänzt (Wender, 1995). Um den Veränderungen in der Psychopathologie der adulten ADHS gerecht zu werden, wurden in der Vergangenheit verschiedene diagnostische Instrumente entwickelt. Die Utah-Kriterien sind angepasst an die Symptomproblematik der adulten ADHS und beinhalten neben den drei Kernsymptomen weitere spezifische Symptome wie z. B. Stressintoleranz und gestörte Affektkontrolle (Wender, 1995). Erfasst werden die Utah-Kriterien mit dem Wender-Reimherr-Interview (WRI; Wender, 1995; deutsche Version: Rösler, Retz-Junginger et al., 2008). Dabei handelt es sich um ein strukturiertes Interviewverfahren, mit dem man zusätzlich die Schwere der Symptomausprägung qualitativ beziffern kann. Außerdem existieren diverse Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen, z. B. die Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene (Rösler, Retz-Junginger et al., 2008) oder die die Conners-Skalen (Conners et al., 1999), mit denen eine zusätzliche Sicherung der Diagnose ermöglicht werden kann. Die Wender-Utah-Rating-Scale (Ward et al., 1993) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, bei dem retrospektiv die ADHS-Symptomatik in der Kindheit erfasst wird. Sie ist von besonderer Bedeutung, da bei vielen Erwachsenen die Diagnose in der Kindheit nicht gestellt wurde (Adler et al., 2015), möglicherweise weil sie in einer Umwelt aufgewachsen sind, in der wenige Anforderungen an sie gestellt wurden (Adler & Cohen, 2004; Millstein et al., 1997; Murphy & Adler, 2004). Betreffende Erwachsene suchen sich später aufgrund von akademischen, beruflichen oder interpersonellen Schwierigkeiten professionelle Hilfe und werden dann erstmals diagnostiziert. In diesem Rahmen muss jedoch retrospektiv nachgewiesen werden, z. B. durch Schulzeugnisse, dass die Symptomatik bereits in der Kindheit bestand und zu einer deutlichen Einschränkung in der Lebensführung geführt hat.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bisher kein einfaches Verfahren existiert, um die Diagnose der AHDS im Erwachsenenalter zuverlässig stellen zu können (Groß et al., 2015). Daher sollte bei der Diagnosestellung auf ein multimodales Vorgehen zurückgegriffen werden, was

vor allem durch eine erhöhte Introspektionsfähigkeit im Erwachsenenalter ermöglicht wird (Groß et al., 2015). Neben den beschriebenen Möglichkeiten der Fremd- und Selbstbeurteilung existieren auch neuropsychologische Testungen, die das Diagnoseergebnis zusätzlich untermauern können (z. B. Wisconsin Card Sorting Test, Continuous Performance Task). Auf die Beschreibung dieser Testverfahren sowie deren Möglichkeiten und Grenzen wird aus inhaltlichen Gründen auf das noch folgende Kapitel 2.3 der Arbeit verwiesen.

2.1.3 Komorbiditäten sowie mögliche soziale und emotionale Folgen der ADHS-Erkrankung

Die ADHS-Erkrankung manifestiert sich nur selten in isolierter Form und führt häufig zu einer Reihe von sozialen und beruflichen Einschränkungen. Bereits im frühen Kindesalter ist eine zusätzliche Störung mit oppositionellem Trotzverhalten häufig anzutreffen, die sich im weiteren Verlauf in eine Störung des Sozialverhaltens weiterentwickeln kann (Hampel & Petermann, 2004). Angststörungen, affektive Störungen und Entwicklungsstörungen sind im Kindesalter ebenfalls häufige Begleiterkrankungen der ADHS (Biederman et al., 1991; Bird et al., 1990). Als Folge bleiben Kinder akademisch oftmals hinter ihrem Potential zurück (Frazier et al., 2007), wobei die Literatur Hinweise darauf liefert, dass hierbei vor allem die spezifischen Symptome der ADHS und nicht die damit oft verbundenen Verhaltensstörungen die akademischen Leistungen bestimmen (DuPaul et al., 2004; Rapport et al., 1999). Rohde et al. (1999) berichten darüber hinaus von häufigeren Schulwechseln, Klassenwiederholungen und Suspensionen bei Kindern mit ADHS. Die schulischen Probleme mindern den Selbstwert der Betroffenen (Brook & Boaz, 2005; Karande et al., 2009). Innerfamiliäre Konflikte zwischen Eltern und Kindern werden wahrscheinlicher. Das Familienleben ist geprägt von häufigen Streitigkeiten und wird von den Betroffenen insgesamt als stressiger empfunden (Barkley, 2006; Schreyer & Hampel, 2009). Mütter schätzen die Lebensqualität ihrer Kinder mit ADHS geringer ein und berichten selbst über ein verringertes psychisches und körperliches Wohlbefinden (Schreyer & Hampel, 2009). Aber auch mit Gleichaltrigen geraten betroffene Kinder und Jugendliche häufiger in Konflikte (Barkley, 2006). Kinder und

Jugendliche mit ADHS neigen zu einem egozentrischen, impulsiven, aufdringlichen, befehlenden und feindseligen Verhalten gegenüber Gleichaltrigen, sodass sie selten erfolgreiche Freundschaften pflegen (Wehmeier et al., 2010). Dies vermindert ebenso das Wohlbefinden und reduziert die psychosoziale Anpassungsfähigkeit der Betroffenen (Hoza et al., 2005).

Auf der emotionalen Ebene beschreibt Barkley (2006) Einschränkungen bezüglich der Emotionsregulation, geringe Frustrationstoleranz, geringe Empathie, ein erhöhtes Arousal bei Stimulationen und ein schlechter Umgang mit der Emotion Wut. Lange und Tröster (2016) haben zudem entdeckt, dass Jugendliche mit ADHS zur Bewältigung von Trauer seltener adaptive Emotionsregulationsstrategien, z. B. problemorientiertes Handeln oder das Akzeptieren der Trauer) nutzen. Generell beschreiben Kinder und Jugendliche mit ADHS häufig einen geringeren Selbstwert (vgl. Edbom et al., 2006) und eine schlechtere Selbstwahrnehmung (Klimkeit et al., 2006). Vor dem Hintergrund dieser massiven emotionalen Einschränkungen sind internalisierende Störungen, wie Angststörung oder depressive Erkrankungen, ebenso häufige Komorbiditäten der ADHS (Jensen et al., 2001).

Bereits im Verlauf der Adoleszenz wird das Symptombild der ADHS deutlich heterogener, womit auch die bestehenden sozialen und emotionalen Beeinträchtigungen in ihrer Komplexität zunehmen. Probleme der Unaufmerksamkeit bleiben häufiger bestehen, während die Symptome der Impulsivität- und Aktivitätsstörung etwas in den Hintergrund treten (Biederman et al., 2000). Aus der Desorganisation resultieren Schwierigkeiten einer regelmäßigen Arbeit nachzugehen. Konsequenzen sind eine höhere Arbeitslosigkeit, kürzere Arbeitsverhältnisse und ein geringeres Einkommen (Barkley et al., 1996; Murphy & Barkley, 1996). Auch Partnerschaften und Sozialkontakte werden durch die Symptome der emotionalen Überreagibilität und Affektlabilität erschwert (Schmidt & Petermann, 2008, Sobanski et al., 2007). ADHS erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit von Drogenproblemen, Schwierigkeiten mit dem Gesetz, häufigen Polizeikontakten und vermehrten Gefängnisaufenthalten (vgl. Cadman et al., 2016; Spencer et al., 2007). Neben den bedeutsamen sozialen und emotionalen Einschränkungen, mit denen die Betroffenen leben müssen, existieren noch weitere Komorbiditäten, die bei

dem Vorhandensein einer ADHS wahrscheinlicher werden. (de Zwaan et al., 2012). So bestehen enge Assoziationen zwischen ADHS und Antisozialer Persönlichkeitsstörung, Affektiven Störungen, Angststörungen, Borderline Persönlichkeitsstörung und Substanzmissbrauch (Davids & Gastpar, 2005; Philipsen, 2006; Sobanski et al., 2008).

Es lässt sich demnach konstatieren, dass die ADHS Erkrankung einen erheblichen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Betroffenen und ihr soziales Umfeld hat (vgl. Wehmeier et al., 2010) und somit die adäquate Behandlung der Erkrankten für das soziale und gesellschaftliche Leben eine hohe Relevanz haben sollte.

2.1.4 Ätiologie der ADHS

Forschungsbefunde deuten darauf hin, dass vornehmlich neurobiologische Funktionsstörungen für die Entstehung der ADHS verantwortlich sind (Sobanski & Alm, 2004). Umweltfaktoren, wie soziales Milieu oder Einkommen, können die Ausprägung und den Krankheitsverlauf modifizieren, gelten jedoch lange nicht mehr als Ursache für die Erkrankung (Faraone & Biedermann, 1998). Vergleichbar mit anderen Krankheitsbildern findet man auch bei der ADHS eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit innerhalb von Familien (Sprich et al. 2000). Die Heredität wird auf 76% geschätzt (Faraone et al., 2005). Der genetische Einfluss scheint zudem höher zu sein, wenn die Krankheit bis in das Erwachsenenalter persistiert (Sobanski & Alm, 2004).

Zahlreiche Studien wurden durchgeführt, um den genetischen Ursprung der Störung zu lokalisieren. Mittlerweile wurden einige Genvariationen identifiziert, die unterschiedlich strenge Assoziationen zur ADHS aufweisen. Man geht deswegen davon aus, dass multiple Gene bei der Entstehung der ADHS beteiligt sind (Krause & Krause 2005). Laut Faraone et al. (2005) existieren sieben Gene, deren Zusammenhang mit der ADHS in mehreren Studien untersucht und für statistisch bedeutsam bewertet wurden: die Dopaminrezeptorgene D₄ (DRD4) und D₅ (DRD5), das Dopamin-β-Hydroxylasegen (DBH), das Dopamintransportergen (DAT), das Serotonintransportergen (5-HTT) als auch die Einzelnukleotid Polymorphismen im SNAP-25 Gen (Akronym für "synaptosomal-associated protein 25") sowie im Serotonin 1B Rezeptorgen (HTR1B). Zusätzlich zeigen

neuere Studien eine Verbindung zwischen dem Latrophilin 3 Gen (LPHN3) und ADHS (Arcos-Burgos & Muenke, 2010, Acosta et al. 2016, Bruxel et al. 2015). Die Variation im Latrophilin 3 Gen moderiert laut Bruxel et al. (2015) darüber hinaus das Ansprechen auf eine Methylphenidattherapie.

Viele der genannten Genvariationen haben direkte Auswirkungen auf den Katecholaminehaushalt, welcher auf der neurochemischen Ebene mit ADHS in Verbindung gebracht wird. Beispielsweise wird das Enzym Dopamin- β -Hydroxylase in der Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin benötigt (Roman et al., 2002). Genvariationen in den benannten Regionen können die intrazelluläre Konzentration der Katecholamine verändern. Diese Veränderungen wiederum haben einen starken Einfluss auf die Funktionen des Präfrontalen Kortex, der besonders sensitiv auf Katecholamine reagiert und bei dem eine Dysregulation weitreichende Folgen haben kann (Arnsten & Berridge, 2015). Der Präfrontale Cortex ist involviert in der Regulation und Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit (Moore & Armstrong, 2003), der Unterdrückung von ablenkenden Reizen (Buschman & Miller, 2007) oder irrelevanten Informationen (Bunge et al, 2001) sowie der Regulation emotionaler Prozesse (Goldman-Rakic, 1987). Patienten mit einer Läsion am Präfrontalen Cortex weisen ähnliche Symptome auf wie bei einer ADHS: sie haben Probleme in der Aufmerksamkeitsfokussierung, sind leicht ablenkbar und können sich nur schlecht konzentrieren oder organisieren (Arnsten et al, 1996). Auch die Unterdrückung unerwünschter Reaktionen, wie bei einer Go-/No-go Aufgabe gefordert, fällt ihnen schwerer (Drewe, 1975). Studien, die mithilfe von bildgebenden Verfahren Struktur und Aktivität des Präfrontalen Cortex und seiner assoziierten Strukturen (Nucleus caudatus und Cerebellum) untersuchten, fanden bei ADHS-Patienten ein verringertes Volumen sowie eine reduzierte Aktivität in diesen Regionen (Bush et al., 2005; Sheridan et al. 2007; Castellanos et al. 2002). Besonders die rechte Hemisphäre des Präfrontalen Cortex scheint von diesen Veränderungen betroffen (Seidman et al, 2006).

Zusammenfassend scheint bei der ADHS genetisch bedingt eine Veränderung des Neurotransmitterhaushaltes vorzuliegen, vorzugsweise der Katecholamine, die zu einer Striatofrontalen Dysfunktion führen und somit die Symptome der ADHS hervorgerufen werden (Krause, 2006).

2.1.5 Therapie der ADHS

Bei der Behandlung einer ADHS stehen mehrere Behandlungsansätze zur Verfügung, die sich in ihrer öffentlichen Akzeptanz, Wirksamkeit und Indikation unterscheiden (vgl. Groß et al., 2015). Sobald eine ausgeprägte Symptomatik vorliegt, die in mehreren Lebensbereichen, z. B. Freunde, Beruf, Alltagsführung, zu einer deutlichen Beeinträchtigung führt, ist eine Pharmakotherapie indiziert (Kordon et al., 2006). Die bevorzugte Behandlung bei Kindern ist eine medikamentöse Therapie mit Methylphenidat (MPH) oder Amphetamine, Substanzen der Gruppe der Phenylethylamine (Kordon et al., 2006). Stimulanzen weisen bei Kindern eine sehr hohe Responderrate auf und eine Überlegenheit im Vergleich zu Placebo von bis zu einer Standardabweichung (Spencer et al. 1996). Auch bei Erwachsenen stellt MPH aufgrund seiner hohen Wirksamkeit das Mittel der ersten Wahl dar (Groß et al., 2015). Dort liegen die Effektstärken im mittleren bis hohen Bereich (Moriyama et al., 2013). Amphetaminhaltige Medikamente (Dextroamphetamin oder Lisdex-amphetamin) dürfen bei Erwachsenen jedoch bisher nur im Off-label Bereich verwendet werden (Groß et al., 2015). Methylphenidat blockiert die Dopamintransporter im Striatum, sodass in Folge die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt erhöht wird (Krause & Krause, 2010). Außerdem liegen Befunde vor, wonach Methylphenidat auch die Noradrenalintransporter, vor allem im Frontalhirn, blockiert (Krause & Krause, 2010). Im Vergleich zu Amphetaminen besitzt Methylphenidat eine geringere Affinität zum Noradrenalintransporter und bindet stärker an den Dopamintransporter (DAT). Die Folgen sind eine geringere Beeinträchtigung von Wachheit und Vigilanz sowie eine bessere Wirksamkeit auf die Motorik (Fegert et al., 2007). Da Amphetamine außerdem einen Einfluss auf die serotonerge Neurotransmission haben, können sie unerwünschte Halluzinationen hervorrufen (Fegert et al., 2007). Aufgrund ihrer chemischen Anknüpfungspunkte lassen sich bei Stimulanzen Agitation, Insomnie, Psychosen, Tics, epileptische Anfälle und Abhängigkeit, sowie periphere Nebenwirkungen wie Tremor, Tachykardie, Arrhythmien und Hypertonie erwarten. Kopfschmerzen, kurz anhaltende Zustände innerer Unruhe und Appetitverluste sind Nebenwirkungen, die häufig zu Beginn der Behandlung von Patienten beschrieben wurden (Kordon &

Fallahpour, 2006). Eine geringfügige Erhöhung von Blutdruck und Puls treten häufig auf (Wilens et al. 2005), weshalb die Einnahme von MPH bei Patienten mit schweren kardialen Erkrankungen oder einer nicht eingestellten Hypertonie kontraindiziert ist. Bezüglich der Tic-Störung liegen keine eindeutigen Befunde vor. Weitere Kontraindikationen stellen Angst- oder Erregungszustände, Tourette-Syndrom, somatische Überempfindlichkeit, Glaukom, unkontrollierte epileptische Anfälle, nicht eingestellte Hyperthyreose und Abhängigkeitserkrankungen dar (Kordon & Fallahpour, 2006). Die Bedenken, dass der therapeutische Gebrauch von Stimulanzien in der Kindheit einen späteren Substanzmissbrauch begünstigt, konnten durch verschiedene Studien entkräftet werden (vgl. Faraone & Wilens, 2003; Wilens et al., 2003). Es liegen vielmehr Befunde vor, dass sich die Psychopharmakotherapie in der Kindheit protektiv auf die Entwicklung späterer Komorbiditäten auswirkt (vgl. Biederman et al., 2009; Daviss et al., 2008). Ein weiteres Medikament, welches zur Behandlung von ADHS eingesetzt werden kann und nicht unter die Gruppe der Stimulanzien fällt ist Atomoxetin. Häufige Nebenwirkungen von Atomoxetin sind erektile Dysfunktionen, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und bei Personen unter 30 Jahren wurden initial Suizidgedanken, Pulserhöhung und Blutdruckanstieg berichtet (Groß et al., 2015). Atomoxetin wirkt als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer indirekt auf das dopaminerge System und ist das Medikament erster Wahl bei einer komorbid substanzbezogenen Störung, weil es kein Missbrauchs- oder Abhängigkeitspotential besitzt (Kordon & Fallahpour, 2006). Zusätzlich kann es bei Patienten mit einer komorbiden affektiven Störung eingesetzt werden, da es eine antidepressive Wirksamkeit aufweist. Andere Antidepressiva können bei einer ADHS ebenfalls eingesetzt werden, wenn die depressive Symptomatik das klinische Bild dominieren sollte (Kordon & Fallahpour, 2006). Hier wäre beispielhaft Venlafaxin zu nennen, welches sich bei der Behandlung der ADHS-Symptomatik ebenso wirksam erwies (Krause & Krause, 2005).

Neben der Psychopharmakotherapie stehen auch psychotherapeutische Behandlungssätze zur Verfügung, deren Wirksamkeit ebenfalls in kontrollierten Studien überprüft wurde. Es wird bestätigt, dass die Psychoedukation, also das Wissen um die eigene Erkrankung, bei Betroffenen bereits eine Entlastung

bringt (Hansson Halleröd et al., 2015). Je nach Therapieform erlernen Patienten einen besseren Umgang mit ihren Symptomen, die Korrektur von irrationalen Kognitionen, Strategien zur Emotionsregulation oder achtsamkeitsbasierte Fertigkeiten. Die Effektivität der kognitiv-behavioralen Verhaltenstherapie ist am besten evaluiert mit dem Evidenzgrad 1b (Vidal-Estrada et al., 2012). Die Autoren beschreiben zudem einen positiven Effekt auf komorbide Begleitsymptome wie Angst und Depression. Nichts desto trotz wird auch bei Erwachsenen die Psychotherapie nur als Begleittherapie zur medikamentösen Behandlung empfohlen (Ebert et al., 2003), vor allem, weil sich die Interventionen zwar positiv auf die internalisierende Begleitsymptomatik und angrenzende ADHS-Problembereiche auswirken, aber eher nicht auf die Kernsymptomatik der ADHS (Bachmann et al., 2008).

Trotz der überzeugenden Wirksamkeit der Pharmakotherapie werden alternative Behandlungsansätze, z. B. Neurofeedback, Supplementation von Nahrungsergänzungsmitteln zur Reduzierung der Kernsymptomatik stark erforscht. Gründe dafür liefern zum einen die Patienten, die nicht auf Medikamente ansprechen bzw. bei denen individuelle Ausschlusskriterien vorhanden sind und zum anderen gibt es Patienten, die eine Behandlung mit Medikamenten grundsätzlich ablehnen (Nyberg & Stieglitz, 2006). Frölich und Lehmkuhl (2004) geben an, dass Patienten aufgrund von einem verändertem Selbst- und Fremdbild sowie einer geringeren Kreativität die medikamentöse Therapie auch negativ bewerten. Daher hoffen viele Patienten mit anderen, weniger invasiven Methoden eine Verbesserung ihrer Symptomatik zu erreichen. Eine Alternative stellt die Nahrungsergänzung mit langkettigen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (LC-PUFA) dar, die im Folgenden näher beschrieben werden.

2.2 Langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren (LC-PUFA)

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren bestehen aus einer Kohlenstoffkette mit mehreren Doppelbindungen. Zu ihnen gehören die Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren. Diese Fettsäuren sind für den Menschen essentiell, das heißt sie müssen über die Nahrung aufgenommen werden, da der menschliche Körper sie nicht selbst synthetisieren kann (Janssen & Kiliaan, 2014). Der Stamm der

Omega-3-Fettsäuren bildet die Alpha-Linolsäure (ALA), für die Omega-6-Fettsäuren ist es die Linolsäure (LA). Aus ALA und LA werden im Körper weitere langkettige ungesättigte Fettsäuren (long-chain polyunsaturated fatty acids = LCPUFA) gebildet, wie die Eicosapentaensäure (EPA, Omega-3), die Docosahexaensäure (DHA, Omega-3), die Gamma-Linolensäure (GLA, Omega-6) oder die Arachidonsäure (AA, Omega-6) (Chilton et al., 2008). Für die Gesundheit des Menschen ist ein bestimmtes Gleichgewicht von Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren wichtig, welches jedoch in den Industrieländern zum Nachteil der Omega-3-Fettsäuren deutlich verschoben ist (Janssen & Kiliaan, 2014). Darüber hinaus erfolgt die Umwandlung von ALA in EPA und DHA nur im geringen Maße und über einen langen Zeitraum (Brenna et al., 2009). Studien zeigen zudem, dass vor allem Männern in der Syntheserate benachteiligt sind (Burdge et al., 2002; Burdge & Wootton, 2002). Das entstandene Ungleichgewicht wird mit einer Reihe von Erkrankungen in Verbindung gebracht, die in den Industrieländern weit verbreitet sind, beispielsweise Asthma, Allergien und Arteriosklerose (Chilton et al., 2008), aber auch kardiovaskuläre und degenerative Erkrankungen (Estruch et al., 2013; Feart et al., 2009). Besonders Omega-3-Fettsäuren wirken gegen kardiovaskuläre und degenerative Erkrankungen protektiv (Wang et al., 2006) und beeinflussen die prä- und postnatale kognitive Entwicklung (Heird & Lapillonne, 2005).

2.2.1 Wirkungsweise der LC-PUFA

LC-PUFAs sind an vielen wichtigen physiologischen Prozessen beteiligt. Eine besondere Rolle spielen sie bei der Gehirnentwicklung und der Entwicklung kognitiver Funktionen. Die Trockenmasse des Gehirns besteht zu 15% bis 20% aus den Fettsäuren DHA und AA. In der Retina liegt dieser Anteil sogar bei 30% (Richardson, 2004). AA kommt in hohen Konzentrationen im Zentralnervensystem und anderen Körpergeweben vor. Sie sorgt für das Wachstum und demnach auch für die Massenzunahme des Gehirns. Ein AA-Mangel während der Schwangerschaft resultiert in einem geringen Geburtsgewicht (Koletzko & Braun, 1991). DHA konzentriert sich vor allem in aktiven Membranen wie Synapsen und Fotorezeptoren und tritt daher vermehrt in der Retina und der grauen Substanz der Großhirnrinde auf. Diese

Aminosäure ist vornehmlich verantwortlich für eine normale kognitive und visuelle Entwicklung (Wainwright, 2002).

Die quantitative Zusammensetzung der Fettsäuren in neuronalen Membranphospholipiden bestimmt deren Fluidität bzw. Rigidität (Frölich & Döpfner, 2008). Das optimale Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren ist entscheidend für die physiologische Funktion der Membranen (Leaf et al., 2002). Eine verhältnismäßige Zunahme an Omega-6-Fettsäuren resultiert in einer verringerten Signaltransduktion, da sie die Fluidität der Membran herabsetzen. Eine gesteigerte Signaltransduktion findet man bei einer erhöhten Zufuhr an Omega-3-Fettsäuren, da sie eine Zunahme der Membranfluidität bewirken (Singer & Nicolson, 1972; Lapillone et al., 2003).

Auch der Neurotransmitterhaushalt wird durch LC-PUFAS beeinflusst. Ratten zeigten unter einem Omega-3-Fettsäure-Mangel eine Abnahme des Botenstoffes Dopamin sowie der Dopaminrezeptoren im frontalen Cortex (Delion et al., 1996; Delion et al., 1994). Neben einer Abnahme der Dopaminrezeptordichte konnte eine Zunahme der Serotoninrezeptordichte bei gleichbleibendem Serotoninspiegel beobachtet werden (Delion et al. 1996). Zimmer et al. (1998; 2000) beschreiben zudem eine Abnahme der Dopaminmetaboliten im frontalen Cortex als auch im Nucleus Accumbens, dem „Belohnungszentrum“, bei einem ALA-Mangel. Ihre Untersuchung zeigte außerdem, dass die Menge an Dopamin, die nach einer Tyramin Stimulation aus dem vesikulären Speicher freigesetzt wird, bei Ratten mit einem ALA-Mangel geringer ausfiel als bei Kontrollratten. Die Autoren schlussfolgern, dass sich ein Omega-3-Fettsäuremangel vor allem auf die Menge des Dopamins im vesikulären Speicher auswirkt. Umgekehrt fanden sich bei einer Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren mehr Dopamin im frontalen Cortex, eine verringerte MAO-Aktivität¹ und eine stärkere Bindung der Dopamin D2-Rezeptoren (Chalon et al. 1998). Über die physiologische Ebene hinaus konnten außerdem Verhaltenseffekte gefunden werden: Mäuse mit einem Omega-3-Fettsäuren-Mangel zeigten weniger Motivation und Lernbereitschaft (France`s et al., 1995; Wainwright et al., 1997).

¹ MAO = Monoaminoxidase, ein Enzym welches für den Abbau von u.a. Dopamin verantwortlich ist.

2.2.2 Die Verbindung zwischen LC-PUFAs, dem Dopaminhaushalt und ADHS

Wie zuletzt beschrieben, zeigen Tierversuche, welche Auswirkungen eine Omega-3-Fettsäurerestriktion auf den frontostriatalen Regelkreis haben kann und damit auf den Katecholaminhaushalt. Da besonders eine Dysregulation im Dopaminhaushalt mit ADHS assoziiert wird, scheint es naheliegend, zwischen der Omega-3-Fettsäurerestriktion und ADHS eine Verbindung zu vermuten. Die spontan hypertensive Ratte (SHR) gilt als geprüftes und anerkanntes Tiermodell einer voll ausgeprägten ADHS (Rothenberger et al., 2013). Clements et al. (2003) haben bei hypertensiven Ratten einen erniedrigten Omega-3-Fettsäuregehalt im Gehirn gefunden. Auch bei Kindern mit ADHS wurde der Omega-3-Fettsäuregehalt im Serum, Plasma und Erythrozyten in einer Vielzahl von Studien untersucht, mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. In der Metaanalyse von Hawkey und Nigg (2014) konnten die Ergebnisse aus neun Studien im Zeitraum zwischen 2001 und 2013 einfließen. In den Studien wurde die Konzentration der Omega-3-Fettsäuren EPA, DHA, ALA und DPA (Docosapentaensäure) bei Kindern mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe erhoben. Hawkey und Nigg (2014) kommen aufgrund ihrer Berechnungen zu dem Schluss, dass Kinder mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe eine geringere Serumkonzentration von Omega-3-Fettsäuren aufweisen. Antalis et al. (2006) fanden bei jungen Erwachsenen mit ADHS sowohl eine geringe Konzentration an Omega-3-Fettsäuren als auch einen erhöhten Anteil an gesättigten Fettsäuren. Auch bei Erwachsenen mit ADHS konnten geringere Konzentrationen der Omega-3-Fettsäure DHA im Blutserum sowie in der Phospholipidmembran der Erythrocyten gefunden werden (Young et al., 2004). Allerdings war die Konzentration der Omega-3-Fettsäure DPA im Blutserum erhöht. Die Autoren überprüften zudem, ob die gefundene DHA Konzentration mit der Schwere der ADHS-Symptomatik in Verbindung steht, fanden jedoch keinen Zusammenhang.

In der Literatur werden drei mögliche Mechanismen diskutiert, die den Befund der geringen Omega-3-Fettsäure-Konzentration bei ADHS-Betroffenen erklären: eine reduzierte Aufnahme an Omega-3-Fettsäuren mit der Nahrung, eine geringere Umwandlungsrate der Stammfettsäuren oder ein erhöhter

Metabolismus der Omega-3-Fettsäuren (Burgess et al., 2000). Antalis et al. (2006) fanden zwar geringe Konzentrationen an Omega-3-Fettsäuren im Blutplasma der ADHS-Gruppe, jedoch bestand kein Gruppenunterschied bei der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren über die Nahrung. Brookes et al. (2006) fanden eine Verbindung zwischen dem Fettsäure-Desaturase-Gen 2 (FADS2) und ADHS gefunden. Das Protein, welches von diesem Gen kodiert wird, ist in dem Metabolismus der Omega-3-Fettsäuren involviert. Bulut et al. (2007) fanden bei erwachsenen ADHS-Patienten eine erhöhte Konzentration an Malondialdehyd, einem Endprodukt in der Oxidation von Fettsäuren. Diese Befunde untermauern die Theorie der verstärkten Verstoffwechslung von Omega-3-Fettsäuren bei ADHS-Patienten, es bedarf jedoch noch weiterer Studien, um die Ursachen abschließend zu klären. Ebenso ist noch unklar, in welchem Zusammenhang eine geringe LCPUFA-Konzentration mit der ADHS-Symptomatik steht. Eine Studie mit erwachsenen ADHS-Patienten fand bedeutsame Korrelationen zwischen der DHA Konzentration in den roten Blutzellen und Verhaltensauffälligkeiten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Aktivität und Impulsivität, gemessen mit den Selbstbeschreibungen im CAARS (Antalis et al., 2006). Auch männliche Gefangene mit einem geringen Omega-3-Index sind nach Selbstauskünften aggressiver und zeigen mehr Verhaltensauffälligkeiten, die mit einer Aufmerksamkeitsstörung in Verbindung gebracht werden (Meyer et al. 2015). Crippa et al. (2016) stellten fest, dass eine geringe LC-PUFA-Konzentration zwar mit Verhaltensauffälligkeiten der ADHS-Patienten zusammenhängt, sie jedoch keine Korrelation mit der kognitiven Leistungsfähigkeit aufweist. Eine weitere Studie mit erwachsenen ADHS-Patienten fand ebenso keine Korrelation zwischen der n-3 PUFA Konzentration und kognitiven Leistungsmaßen (Laasonen et al., 2009). Auch die Nahrungssupplementierung n-3 PUFAs bei Jungen mit ADHS hat keinen positiven Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit (Bos et al., 2015).

Zahlreiche Studien untersuchten die Effekte der Nahrungsergänzung auf die Symptomatik bei Kindern mit ADHS. Mehrere Reviews und Metaanalysen versuchten die Ergebnisse dieser Studien zu bündeln und sinnvoll zu interpretieren. Die Ergebnisse sind jedoch bisher nicht eindeutig. Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über die aktuellsten Metaanalysen und ihre

Ergebnisse. Die Metaanalyse von Hawkey und Nigg (2014) vereint insgesamt sechzehn kontrollierte Studien. In diesen Studien erfolgte die Messung der Symptome anhand von Eltern- und/oder Lehrerurteilen. In sechs der sechzehn Studien finden sich signifikante Reduktionen in der ADHS-Gesamtsymptomatik bei Kindern durch eine Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren. Die Autoren schlussfolgern, dass übergeordnet eine Reduktion der Schwere der ADHS-Symptomatik durch die Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren stattfindet. Die Autoren betrachteten zudem die Symptombereiche Aktivität-Impulsivität sowie Aufmerksamkeit getrennt voneinander. Im Bereich Aktivität-Impulsivität fand sich ebenso eine Verbesserung. Bezüglich der Aufmerksamkeit konnte in den Lehrerurteilen keine Verbesserung der Symptomatik verzeichnet werden.

Rytter et al. (2015) vereinten Studien mit kontrollierten und unkontrollierten sowie offenen oder blinden Designs und berichten unter anderem die Effekte einer Nahrungssupplementierung mit Pflanzenöl (ALA und LA), Fischöl (DHA und EPA) oder Fischöl versetzt mit zusätzlichen Omega-6-Fettsäuren separat. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass mit der Einnahme von Pflanzenöl kein bedeutsamer Effekt auf die Symptomatik der ADHS zu verzeichnen ist. Lediglich eine unkontrollierte Studie mit 30 Versuchspersonen fand einen übergeordneten Effekt. In zwei weiteren Studien wird keine Verbesserung der Gesamtsymptomatik berichtet. Weniger eindeutig sind die Ergebnisse bezüglich des Fischöls. Eine von zwei unkontrollierten Studien findet einen übergeordneten positiven Effekt. Bei den restlichen 11 kontrollierten Studien ist es ebenso nur eine, die übergeordnet einen Effekt auf die Gesamtsymptomatik beschreibt. In dieser Studie erfolgte jedoch die Bewertung der Symptomatik durch die Eltern der Kinder mithilfe einer nicht-standardisierten Checkliste (Perera et al., 2012). Drei weitere der Studien fanden einen positiven Effekt der Nahrungsergänzung mit Fischöl auf Subskalen der ADHS-Messung, wobei sich die Subskalen in den Studien unterscheiden und somit auch hier kein einheitliches Bild zustande kommt.

Tabelle 2.1: Ergebnisse ausgewählter Metaanalysen über die Auswirkungen der Nahrungssupplementierung mit LC-PUFAs bei Kindern mit ADHS

Metaanalyse	Charakteristika	Ergebnisse
Hawkey & Nigg (2014)	Anzahl Studien: 16 Altersrange: 6-18 Jahre Beurteilungsmaße: Eltern- und Lehrerurteile	<ul style="list-style-type: none"> • insgesamt geringer aber reliable Reduktion der Gesamtsymptomatik • für Bereich Hyperaktivität-Impulsivität Reduktion der Symptomatik in den Eltern- und Lehrerurteilen • für Bereich Unaufmerksamkeit zeigt sich nur in den Elternurteilen eine Reduktion der Symptomatik
Rytter et al. (2015)	Anzahl Studien: 16 Altersrange: 6-18 Jahre Beurteilungsmaße: Eltern- und Lehrerurteile; Fremdbeurteilung durch Untersucher; kognitive Leistungstest	<ul style="list-style-type: none"> • Pflanzenöl hat keinen Effekt auf die ADHS Symptomatik • bei Fischöl zeigen sich uneinheitliche Ergebnisse: In einer unkontrollierte und einer kontrollierte Studie hat Fischöl einen Effekt auf die Gesamtsymptomatik, drei weitere Studien beschreiben Verbesserungen in Subskalen der ADHS-Symptome
Königs & Kiliaan (2016)	Anzahl Studien = 25 Altersrange: 3.5-18 Jahre Beurteilungsmaße: Eltern- und Lehrerurteile; Fremdbeurteilung durch Untersucher; kognitive Leistungstest	<p><i>Studien ohne Placebogruppe (5 Studien)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Symptome auf Verhaltensebene nach Eltern und Fremdurteil <p><i>Studien mit Placebogruppe (20 Studien)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Treatment nur mit DHA hat keinen Effekt • die Kombination von DHA und EPA führt in einigen Symptombereichen der ADHS zu einer Verbesserung, aber nur geringe Aussagekraft (Studien mit positiven Effekt haben geringe Anzahl an VP oder zeigen Variabilität in ADHS Diagnose oder Komorbiditäten) • zusätzliche Gabe von Vit E oder Phospholipiden hat keinen Effekt • die Kombination von ω-3 and ω-6 LC-PUFAs ergab vielversprechende Resultate, insbesondere die Kombination DHA, EPA, GLA, LA und Vitamin E führt zu einer Verbesserung der AHDS Symptomatik

Anmerkung. Es gibt Überschneidungen in den von den Metaanalysen untersuchten Studien; VP = Versuchspersonen, DHA = Docosahexaensäure, EPA = Eicosapentaensäure, GLA = Gamma-Linolensäure, LA = Linolsäure

Auch Königs und Kilian (2016) berichten die Ergebnisse der Nahrungsergänzung mit den Omega-3- und Omega-6-Stammfettsäuren ALA und LA sowie mit Omega-3 LC-PUFAs alleine oder mit den Zusätzen Vitamin E, ω -6 LC-PUFAs und Phospholipide. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Nahrungsergänzung mit der Kombination DHA und EPA sowie die Kombination DHA, EPA, GLA, LA und Vitamin E zu einer Verbesserung der AHDS Symptomatik führt. Eine weitere Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass sich vor allem die Symptome aus dem Bereich der Aufmerksamkeitsstörung mit einer Nahrungsergänzung durch die Fettsäuren GLA und EPA verbessern lassen (Puri & Martins, 2014).

Im Vergleich zu der Forschung der Nahrungsergänzung mit LC-PUFAs bei Kindern existieren im Bereich der adulten ADHS deutlich weniger veröffentlichte Studien. Es konnte gezeigt werden, dass bei erwachsenen ADHS-Patienten die Konzentrationen an EPA, DHA sowie der gesamten Omega-3-Fettsäuren im Serum bei einer Nahrungssupplementierung mit Fischöl steigt und somit das Verhältnis zwischen AA zu EPA positiv verändert wird (Young et al., 2005). Die Literaturanalyse ergab keine Treffer hinsichtlich Studien die untersuchen, welche Auswirkungen eine Nahrungsergänzung mit LC-PUFAs auf die Symptomatik bei erwachsenen ADHS-Patienten hat. Lediglich eine kontrollierte Studie untersuchte die Auswirkungen der Nahrungsergänzung mit Omega 3/6-Fettsäuren bei männlichen Jugendlichen mit ADHS (Matsudaira et al., 2015). Nach 12 Wochen zusätzlicher Fettsäureeinnahme fanden sich keine Effekte auf die Schwere der ADHS-Symptomatik, gemessen mit der Conners' Teacher Rating Scale (CTRS). Auch in den weiter untersuchten Aspekten Aggression, Impulsivität, Depression und Ängstlichkeit stellte sich durch die zusätzliche Einnahme von Omega-3/-6-Fettsäure keine positive Veränderung ein, obwohl in den Phospholipiden der roten Blutzellen nach den 12 Wochen bei den ADHS-Patienten eine höhere Konzentration an EPA und DHA gemessen werden konnte. Vergleichbare Studien mit Erwachsenen fehlen bisher.

Bezüglich der Operationalisierung der AHDS Symptomatik verwendet die deutliche Mehrzahl der beschriebenen Studien Beurteilungsfragebögen. Bei Kindern handelt es sich dabei um Fremdbeurteilungsinstrumente wie Eltern- oder Lehrerfragebögen. Bei Studien mit erwachsenen ADHS-Patienten wird

die Symptomatik oftmals mit einem Selbstbeurteilungsinstrument erhoben. Nur wenige Studien verwenden objektivere Maße, um die ADHS-Symptomatik zu erfassen. Im Folgenden werden neurophysiologische Testungen vorgestellt, die zur Messung der ADHS-Symptomatik eingesetzt werden.

2.3 Neuropsychologische Testungen

Ratingskalen sind subjektive Messungen, sodass kognitive Verzerrungen oder sozial erwünschtes Antwortverhalten nicht ausgeschlossen werden können. Mit dem Einsatz zusätzlicher objektiver Messverfahren wird versucht, den Einfluss der subjektiven Einschätzung zu minimieren (Edebol et al., 2013b). Ausgangslage neuropsychologischer, und damit objektiverer, Testverfahren bei ADHS-Patienten ist die Annahme, dass mit der Erkrankung auch Einschränkungen in der Kognition einhergehen, vor allem in den exekutiven Funktionen (Krain & Castellanos, 2006). Da nicht jeder Patient in den gleichen Arealen im gleichen Ausmaß betroffen ist, besteht jedoch bezüglich möglicher kognitiver Einschränkungen eine große Heterogenität. (Morgan et al., 2015). In der Übersichtsarbeit von Philipp-Wiegmann et al. (2012) werden einige neuropsychologische Testverfahren vorgestellt, die bei erwachsenen ADHS-Patienten verwendet werden. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf den Continuous Performance Tests (CPT) und den aus dem CPT erweiterten Quantified Behavior Test Plus (QbTest-Plus).

Ursprünglich für die Testung von Patienten mit Hirnläsionen verwendet (Rosvold et al., 1956), entdeckte man, dass der CPT die Kardinalsymptome der ADHS anspricht. Bei dem CPT handelt es um ein Verfahren, welches die Vigilanz auf der Verhaltensebene misst. Vigilanz beschreibt die Fähigkeit, trotz selten auftretender Zielreize die Aufmerksamkeit dauerhaft aufrecht zu erhalten (Mackworth, 1970). Man kann also die selektive Aufmerksamkeit und die Daueraufmerksamkeit einer Person mit dem CPT bestimmen. Es gibt verschiedene Versionen des CPT, z. B. der IVA-2 „Integrated Visual and Auditory CPT“, der TOVA „Test of Variables of Attention“ oder der Conners' CPT-II, die sich in der spezifischen Ausführung unterscheiden. Allen gleich ist jedoch, dass die Testperson die Aufgabe bekommt, auf eine bestimmte Zielfolge zu reagieren und bei jeder anderen Kombination keine Reaktion zu

zeigen. Wichtig dabei ist, die Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten und relevante von irrelevanten Informationen zu trennen. Erfolgt die Reaktion auf eine Zielfolge nicht, spricht man von einem Auslassungsfehler (Omissionsfehler). Die Anzahl der Auslassungsfehler lässt Rückschlüsse auf mögliche Aufmerksamkeitsdefizite zu. Reagiert die Testperson stattdessen auf eine irrelevante Sequenz oder eine Non-Target-Sequenz, dann begeht sie einen Impulsfehler (Kommissionsfehler), ein Maß für die Effektivität der Inhibitionsleistung einer Testperson. Eine mangelnde Inhibition wird mit verstärkter Impulsivität in Verbindung gebracht. In zahlreichen Studien konnte bestätigt werden, dass Kinder mit ADHS im CPT schlechtere Leistungen erbringen als Kinder ohne ADHS (Charles et al., 1979; Corkum & Siegel, 1993; Grodzinsky & Barkley, 1999; Losier et al., 1996; Pliszka, 1992; Riccio & Reynolds, 2001; Sykes et al., 1973). Auch Erwachsene ADHS-Patienten machen im CPT mehr Fehler als gesunde Erwachsene (Cohen & Shapiro, 2007; Egeland & Koalick-Gran, 2007; Epstein et al., 1998; Epstein et al., 2001). Beim Einsatz in der Diagnostik ist der CPT jedoch durch weitere Verfahren zu ergänzen, da das Testverfahren zwischen ADHS-Betroffenen und gesunden Probanden zwar gut differenzieren kann, jedoch bei Kindern sowie Erwachsenen Schwächen in der Diskriminierung von anderen Störungsbildern zeigt (McGee et al., 2000; Riccio & Reynolds, 2001). Nichts desto trotz ist die zusätzliche Diagnostik durch neuropsychologische Testungen eine wichtige Informationsquelle für den einzelnen ADHS-Patienten, da sie die Diagnose absichern und mögliche funktionale Einschränkungen offenbaren, die mit der Erkrankung einhergehen (Morgan et al., 2015). Eine neue Studie konnte zeigen, dass auch die Leistung im CPT durch die Konzentration an Omega-3 und Omega-6-Fettsäure im Blut bestimmt wird (Parletta et al., 2016). Die Autoren haben die Konzentration einiger LC-PUFAs im Blut von Kindern mit ADHS gemessen und mit ihren Testergebnissen im TOVA in Zusammenhang gebracht. Das Testergebnis im TOVA korrelierte positiv mit DHA, EPA, AA und dem gesamten Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-Fettsäuren als auch negativ mit dem Verhältnis von AA zu EPA (Parletta, Niyonsenga & Duff, 2016).

Der QbTest-Plus ist ein computergestütztes Testverfahren und besteht aus einem CPT und einer Messung der motorischen Aktivität mithilfe eines

infraroten Bewegungsanalyse-System. Die Messung der motorischen Aktivität ermöglicht eine objektive Erfassung der Hyperaktivität bei ADHS-Patienten. Lis et al. (2010) bestätigen, dass bei adulten ADHS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden die gemessene motorische Aktivität erhöht ist. Durch die Kombination von dem CPT mit einer Messung der motorischen Aktivität können folglich alle drei Kardinalsymptome der ADHS Aufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität simultan und objektiv erfasst werden. Edebol et al., (2011) untersuchten die Genauigkeit des Instrumentes in der Diagnosestellung innerhalb einer klinischen Stichprobe. Die Autoren fanden eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 57%. Eine interne Untersuchung mit 63 ADHS-Patienten und 21 Kontrollprobanden ergab eine Sensitivität von 68,3% und eine Spezifität des Verfahrens von 71,4% (Hanten et al., 2015). Eine andere Studie untersuchte die Genauigkeit der Diagnosestellung anhand der einzelnen Kernsymptome gemessen mit dem QbTest-Plus und fand für Unaufmerksamkeit und Impulsivität eine Sensitivität von 36,3% und 58,5% sowie eine Spezifität von 100% und 80%. Für die Hyperaktivität resultierte eine Sensitivität von 68,3% und Spezifität von 65,0%. Außerdem manifestierte sich die QbTest-Plus-Variable Unaufmerksamkeit als stärkster Prädiktor bei der Gruppendiskriminierung (Söderström et al., 2014). Aufgrund der insgesamt eher schlechten Diskriminierung wird von den Autoren jedoch von einer Diagnosestellung allein basierend auf den Ergebnissen des QbTest-Plus abgeraten. In der Studie von Lis et al. (2010) unterschied sich die ADHS-Gruppe von der Kontrollgruppe am stärksten in der Variable Hyperaktivität, gefolgt von der Variable Unaufmerksamkeit. Die Variable Impulsivität dagegen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. In einer weiteren Studie mit unterschiedlichen klinischen Kontrollgruppen zeigte sich ebenfalls, dass die mit dem QbTest-Plus gemessene Hyperaktivität am stärksten zwischen den Gruppen differenziert (Edebol et al., 2012). Edebol et al. (2013a) schlagen in Folge der oben beschriebenen Befunde vor, die Messparameter der drei Kardinalsymptome entsprechend ihrer Diskriminierungsleistung zu gewichten und damit einen einzelnen Summenwert zu bilden. Aktivität multiplizierten sie entsprechend mit dem Faktor drei, Aufmerksamkeit mit dem Faktor zwei und Impulsivität mit dem Faktor eins. Ihr so entstandener gewichteter

Summenscore (WCS = Weighted Core Symptoms) diskriminierte die ADHS-Gruppe besser von gesunden Kontrollprobanden als die einzelnen Messparameter. In einer weiteren Studie konnten sie zeigen, dass der WCS den therapeutischen Effekt von MPH anzeigt (Edebol et al., 2013b).

Wie beschrieben, mangelt es an Studien, welche die Auswirkungen der Nahrungsergänzung mit Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren auf die Symptomatik erwachsener ADHS-Patienten untersuchen. Bei Kindern erfolgte in den bisherigen Untersuchungen die Beurteilung der Symptomatik überwiegend durch Lehrer- oder Elternurteile. Die vorliegende Arbeit setzt daher an zwei Forschungslücken an. Zum einen untersucht sie die Auswirkungen der Nahrungsergänzung bei der adulten ADHS, zum anderen wird neben der selbst- und fremdeingeschätzten Symptomatik auch auf eine neuropsychologische Messung der drei Kardinalsymptome mithilfe des QbTest-Plus zurückgegriffen.

2.4 Hypothesen

Persistiert die kindliche ADHS bis in das Erwachsenenalter, bleiben die drei Kernsymptome der ADHS Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität weiterhin bestehen. Aufgrund der hohen Prävalenz der adulten ADHS und der weitreichenden sozialen und gesellschaftlichen Folgen für die Betroffenen, werden Diagnose und Behandlung der Erkrankung intensiv erforscht. Wer eine medikamentöse Therapie ablehnt, sucht nach Alternativen um die Symptome zu mildern. Langkettige ungesättigte Fettsäuren (LC-PUFA) stellen möglicherweise eine solche Alternative dar. Bei Kindern konnten durch Studien einige positive Effekte auf die ADHS-Symptomatik durch die Nahrungsergänzung mit LC-PUFAs festgestellt werden (Gustafsson et al., 2010; Manor et al., 2012; Richardson & Puri, 2002; Joshi et al., 2006), wobei die Befunde bezüglich der einzelnen Symptombereiche kein einheitliches Bild ergeben. Bezüglich erwachsenen ADHS-Patienten liegen weitaus weniger Erkenntnisse vor. Eine Studie bestätigt, dass durch die Nahrungssupplementierung mit Fischöl die Konzentrationen an EPA, DHA sowie der gesamten Omega-3-Fettsäuren im Serum steigt und das Verhältnis zwischen AA zu EPA positiv verändert wird (Young et al., 2005). Ob und in

welcher Form sich die erhöhte Konzentration an mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf die Symptomatik der ADHS bei Erwachsenen auswirkt, wurde bisher nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit setzt an dieser Forschungslücke an. Sie untersucht die Auswirkungen einer sechsmonatigen Nahrungsergänzung mit LC-PUFAs auf die Symptomatik der adulten ADHS im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie. In der Studie werden zwei Treatmentbedingungen umgesetzt: eine Gruppe erhält eine Nahrungssupplementierung mit LC-PUFAs, die andere erhält ein Placebo-Präparat. Um ein umfassendes Bild zu erhalten, werden bei allen Probanden verschiedene Testverfahren eingesetzt, die sich im Grad der Subjektivität unterscheiden. Als subjektive Messverfahren kommen zwei Selbstbeurteilungsfragebogen zum Einsatz. Um die ADHS-Symptomatik auch objektiver erfassen zu können, wird neben einem strukturierten Interview die Leistung im QbTest-Plus erfasst. Die mit dem QbTest-Plus gemessenen Variablen werden einmal separat voneinander und, in Anlehnung an Edebol et al. (2013a), mit dem WSC betrachtet. Neben Probanden mit einer adulten ADHS werden außerdem gesunde Kontrollprobanden in die Studie integriert.

Der Beginn der Untersuchung kennzeichnet den ersten Messzeitpunkt (t_1). Alle Probanden bearbeiten die Testverfahren und werden von geschulten Untersuchern interviewt. Die Voraussetzung für weitere Analysen ist, dass zu diesem Zeitpunkt innerhalb der Untersuchungsgruppen (ADHS-Patienten und Kontrollprobanden) keine Unterschiede zwischen den Treatmentbedingungen (Serum vs. Placebo) vorliegen.

1. Zu t_1 gibt es innerhalb der Kontrollprobanden keine Unterschiede zwischen den Treatmentbedingungen (Placebo-Gruppe und Serum-Gruppe) in
 - a) der Selbstbeurteilung.
 - b) der Fremdbeurteilung.
 - c) den Parametern der QbTest-Plus Messung sowie im WSC.
2. Zu t_1 gibt es innerhalb der Gruppe der ADHS-Patienten keine Unterschiede zwischen den Treatmentbedingungen (Placebo-Gruppe und Serum-Gruppe) in

- a) der Selbstbeurteilung.
- b) der Fremdbeurteilung.
- c) den Parametern der QbTest-Plus Messung sowie im WSC.

Im Anschluss beginnt die Nahrungssupplementierung mit LC-PUFAs oder dem Placebopräparat über sechs Monate. Der zweite Messzeitpunkt bildet das Ende der Untersuchung (t_2). Aufgrund der Ergebnisse bei Kindern mit ADHS wird von einem positiven Effekt der Nahrungssupplementierung mit LC-PUFAs auf die ADHS-Symptomatik ausgegangen. Bei den Probanden der Serum-Gruppe sollte sich demnach mit der Zeit eine positive Veränderung einstellen, die sich folgendermaßen darstellen sollte:

3. Die Serum-Gruppe

- a) beschreibt in der Selbstbeurteilung eine geringe Symptombelastung ...
 - b) erhält ein günstigeres Ergebnis in der Fremdbeurteilung ...
 - c) zeigt bessere Leistungen in den Parametern der QbTest-Plus Messung sowie im WSC ...
- ... als die Placebo-Gruppe, welche im Verlauf keinen Unterschied zum ersten Messzeitpunkt aufweist.

Neben der Veränderungsanalyse soll ebenfalls untersucht werden, inwieweit die Parameter der QbTest-Plus-Messung mit der subjektiven und fremd eingeschätzten Symptombelastung korrespondieren. Die Fragestellung erscheint besonders im Hinblick auf die Notwendigkeit einer methodisch kombinierten Diagnostik interessant und ermöglicht eine mehrdimensionale Charakterisierung der einzelnen Aspekte. Es wird davon ausgegangen, dass konstruktnahe Skalen der Beurteilungsinstrumente mit den jeweiligen Parametern der QbTest-Plus-Messung einen höheren Zusammenhang aufweisen als konstruktferne Skalen. Als konstruktfern werden in der vorliegenden Arbeit solche Skalen verstanden, die nicht die Kernsymptomatik der ADHS erfassen, jedoch solche Symptome, die durchaus mit der adulten ADHS vergesellschaftet sein können, z. B. Aggressivität oder Unsicherheit im Sozialkontakt).

4.
 - a) Es finden sich Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Aufmerksamkeitsmessung im QbTest-Plus mit den sich auf die Aufmerksamkeitsleistung beziehenden Subskalen der Selbstbeurteilungsinstrumente sowie Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Aktivitäts- und Impulsivitätsmessung mit den Subskalen der Selbstbeurteilungsinstrumente, die sich ebenfalls auf die Hyperaktivität und Impulsivität beziehen.
 - b) Zwischen den Ergebnissen der Aufmerksamkeitsmessung sowie Aktivitäts- und Impulsivitätsmessung im ObTest-Plus und den sich inhaltlich entfernten Subskalen der Selbstbeurteilungsinstrumente besteht kein oder nur ein geringer Zusammenhang.
 - c) Es finden sich Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Aufmerksamkeitsmessung im QbTest-Plus mit den sich auf die Aufmerksamkeitsleistung beziehenden Subskalen des Fremdbeurteilungsinstrumentes sowie Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Aktivitäts- und Impulsivitätsmessung mit den sich auf die Hyperaktivität und Impulsivität beziehenden Subskalen des Fremdbeurteilungsinstrumentes.

3 Methode

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist ein Teilprojekt der OCEAN-Studie (Oils and Cognitive Effects in Adult ADHD Neurodevelopment-Study). Bei der OCEAN-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie an erwachsenen ADHS-Patienten und Kontrollprobanden mit einer Laufzeit von sechs Monaten. Ziel der Studie ist es, die Auswirkungen der Nahrungsergänzung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf diverse kognitive- und Verhaltensparameter zu überprüfen. Die Patienten wurden per Randomisierung in zwei Treatmentbedingungen eingeteilt: die Teilnehmer der Serum-Gruppe sollten sechs Monate lang täglich vier Kapseln mit jeweils 279 mg EPA, 87 mg DHA und 30 mg GLA einnehmen (EPA:DHA:GLA, 9:3:1).

Die anderen erhielten vier Kapseln täglich mit einem Placebopräparat. Mit den Kontrollprobanden wurde auf die gleiche Weise verfahren.

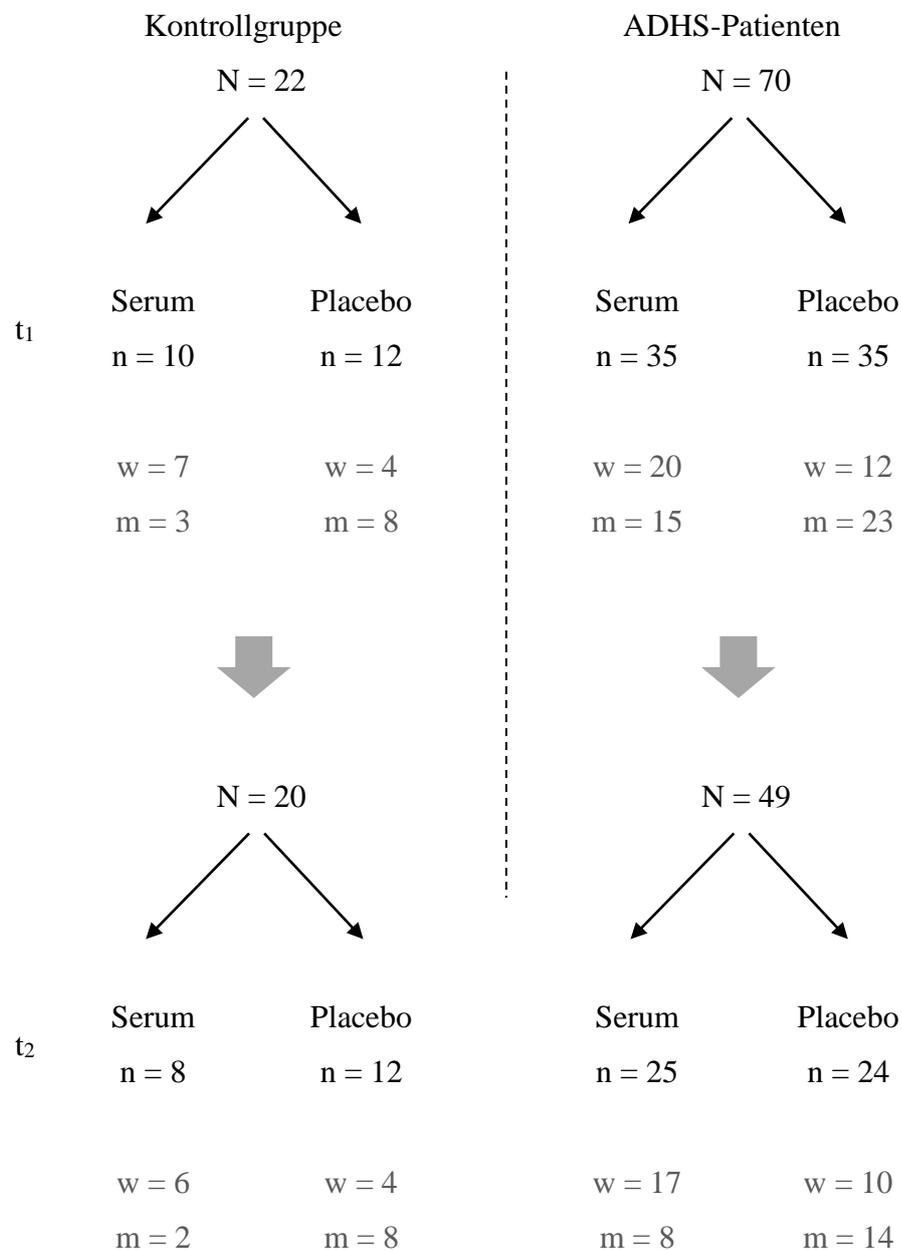


Abbildung 3.1: Gruppeneinteilung und Versuchspersonenanzahl in der vorliegenden Studie

Die Rekrutierung der ADHS-Patienten erfolgte über die ADHS Ambulanz für Erwachsene im Institut für Forensische Psychologie und Psychiatrie in

Homburg. Eingeschlossen wurden ADHS-Patienten, die in ihrer Kindheit die Diagnose einer ADHS des kombinierten Subtyps oder des unaufmerksamen Subtyps mit vier oder mehr hyperaktiven-impulsiven Symptomen erfüllten und gleichzeitig zum Zeitpunkt der Rekrutierung vier oder mehr Symptome in den Bereichen Unaufmerksamkeit oder Hyperaktivität-Impulsivität erfüllten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer komorbid vorhandenen Autismus-Spektrum-Störung und anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Bipolare Störung, Störungen aus dem psychotischen Formenkreis oder Zwangsstörung. Weitere Ausschlusskriterien waren neurologische Probleme, Substanzmissbrauch oder ein IQ unter 80. Die Diagnose der aktuellen ADHS-Symptomatik erfolgte anhand des Wender-Rheimherr-Interviews (Rösler, Retz-Junginger et al., 2008). Weitere psychiatrische Erkrankungen wurden mit dem M.I.N.I (Sheehan et al., 1998) abgefragt. Eine eingestellte Medikation war kein Hinderungsgrund für die Teilnahme an der Studie, wenn die Diagnosekriterien weiterhin erfüllt waren. Bei Aufnahme in die Studie durchliefen die Probanden mehrere diagnostische Verfahren.

Für die vorliegende Arbeit relevant sind die neurophysiologische Testung *QbTest-Plus*, die Subskalen des *Wender-Rheimherr-Interviews* sowie die Selbstbeurteilungsfragebögen *Conners Adult ADHD Rating Scale* (Conner et al., 1999) und *Brief Symptom Inventory* (Derogatis & Spencer, 1982). Als Entschädigung wurden den Patienten nach Studienablauf ihre anfallenden Fahrtkosten erstattet. Die Kontrollprobanden wurden an der Universität des Saarlandes rekrutiert und erhielten als Entlohnung für die erfolgreiche Teilnahme 50 Euro.

3.2 Stichprobe

Insgesamt beendeten 20 gesunde Kontrollprobanden und 49 ADHS-Patienten die Studie. Die Deskriptiven Daten werden ebenfalls in Tabelle 3.1 dargestellt. Das Alter der Kontrollprobanden reichte von 20.3 bis 37.7 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 25.6 Jahren ($SD = 3.92$). Die ADHS-Patienten waren zwischen 19.5 und 53.5 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag in dieser Gruppe bei 34.2 Jahren ($SD = 10.4$). Der IQ der gesunden Kontrollprobanden lag durchschnittlich bei 123 IQ-Punkten ($SD = 14.2$). Der durchschnittliche IQ der

ADHS-Patienten lag bei 99.82 IQ-Punkten ($SD = 16.6$). Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant im gemessenen IQ, ($t(67) = 5.39, p < .001$), als auch im Alter ($U(n_1 = 20, n_2 = 49) = 698, p = .006$). Alter und IQ-Punkte werden daher in den weiteren Analysen kontrolliert.

Tabelle 3.1: Deskriptive Daten der Stichprobe

	N	Alter		IQ	
		M	(SD)	M	(SD)
Gesunde Probanden	20	25.6	3.92	123	14.2
ADHS-Patienten	49	34.2	10.4	99.82	16.6

3.3 Instrumente

Wender-Reimherr-Interview (WRI)

Das WRI (Rösler, Retz-Junginger et al., 2008) ist ein strukturiertes Interviewverfahren, in dem der Betroffene zu insgesamt 28 Fragen über das Vorkommen und die Intensität von einzelnen Symptomen befragt wird. Der geschulte Interviewer hat die Möglichkeit, die Antworten des Befragten in einer dreistufigen Skala einzuordnen von 0 (nicht vorhanden) über 1 (leicht vorhanden) bis nach 2 (mittel und schwer vorhanden). Die 28 Einzelsymptome werden in sieben psychopathologische Bereiche zusammengefasst. Neben den drei Kernsymptomen der ADHS, Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität wird zusätzlich die Ausprägung der Symptomatik in den Dimensionen Desorganisation, affektive Labilität, überschießendes Temperament und Stressüberempfindlichkeit erfasst. Neben der Bildung eines Summenscores kann der Interviewer zusätzlich auf einer Likert-Skala von 0-4 ein Globalrating für jede Dimension abgeben. Wenn neben Dimensionen Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität noch zwei weitere von den verbleibenden fünf Dimensionen als erfüllt angesehen werden, ist die Diagnose der ADHS nach den Utah-Kriterien erlaubt.

Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)

Das M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998) ist ein strukturiertes diagnostisches Interview zur Erhebung psychiatrischer Erkrankungen nach ICD-10 und DSM-IV. Die Bearbeitungsdauer beträgt ungefähr 15 Minuten.

Deutsche Version der Conners Adult ADHD Rating Scale – Self (CAARS-S)

Der Selbstbeurteilungsbogen der deutschen Conners Adult ADHD Rating Scale (Conner et al., 1999) misst den Ausprägungsgrad der ADHS-Symptomatik bei Erwachsenen. Den Probanden steht eine vierstufige Likertskala von 0 (niemals) bis 3 (sehr häufig) zur Verfügung, auf der sie eine Einschätzung der persönlichen Symptomschwere treffen können. In der vorliegenden Studie wurde die Langform mit 66 Items verwendet. Conners et al. (1999) fanden eine Vier-Faktorenlösung für den CAARS-S mit den Faktoren Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe, Impulsivität und geringes Selbstkonzept. Christiansen et al. (2011) untersuchten die Parameter des Fragebogens und fanden ein Cronbach's alpha von .94 und eine mittlere Retest-Reliabilität von .90 bei Patienten und .87 bei einer gesunden Kontrollgruppe. Die Autoren fassen zusammen, dass es sich beim CAARS um ein reliables und valides Messinstrument handelt, welches die Symptome der adulten ADHS interkulturell erfassen kann.

Brief Symptom Inventory (BSI)

Bei dem BSI (Derogatis & Spencer, 1982) handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, der die psychische Symptombelastung misst. Insgesamt umfasst der BSI 53 Items, die zu 9 Skalen zusammengefasst werden: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Darüber hinaus wird mit drei globalen Kennwerten das Antwortverhalten der Probanden erfasst.

QbTest-Plus

Der QbTest-Plus (QbTech AB, 2010a, 2010b) kombiniert einen computerbasierten Continuous Performance Tests (CPT) mit einer Messung der motorischen Aktivität. Die Versuchsperson bearbeitet an einem Computer

den CPT, während mit einer Infrarotkamera, befestigt an einem Stirnband des Probanden, ihre Bewegungen simultan erfasst werden. Die Prozedur dauert insgesamt 20 Minuten. Der Versuchsperson werden alle 2 Sekunden mit einer Dauer von 200 ms auf dem Computerbildschirm eines von vier verschiedenen Stimuli präsentiert (ein roter Kreis, ein blauer Kreis, ein rotes Quadrat und ein blaues Quadrat). Sobald sich ein Stimulus wiederholt (Target), soll die Versuchsperson einen Knopf drücken. Folgt auf einen Stimulus ein anderes Zeichen (Nontarget), soll von der Versuchsperson keine Reaktion erfolgen. Insgesamt werden in den 20 min 600 Stimuli präsentiert. Die Wahrscheinlichkeit für eine Target-Sequenz liegt bei 25%. Mit dem QbTest-Plus sollen die Kardinalsymptome der ADHS objektiv erfasst werden: Unaufmerksamkeit und Impulsivität resultieren aus den Ergebnissen des CPT, die Hyperaktivität wird über die motorische Aktivität erfasst, die mithilfe der Kamera gemessen wird (QbTech AB, 2010b).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Kardinalsymptome der ADHS durch die Messparameter des QbTest-Plus folgendermaßen operationalisiert: Mithilfe des Parameters Distanz wurde die motorische Aktivität erhoben. Bei der Distanz handelt es sich um die Länge des Weges in Metern, die die Infrarotkamera während der Testdauer erfasst, also die Länge des Weges, die der Proband mit seinen Kopfbewegungen zurücklegt. Die Unaufmerksamkeit ist durch die Anzahl der Auslassungsfehler operationalisiert, d.h. wie oft der Proband bei einem Target nicht reagierte. Mithilfe der Impulsfehler (Kommissionsfehler) wird die Impulsivität erfasst. Die Anzahl der Impulsfehler entspricht der Häufigkeit, mit der der Proband auf ein Non-Target reagierte. Neben den absoluten Werten werden in der Auswertung für alle gemessenen Parameter auch sogenannte Q-Werte angegeben. Q-Werte werden berechnet, indem in einem ersten Schritt mithilfe einer Gammaverteilung die Wahrscheinlichkeit der Testperson bestimmt wird, einen geringeren Wert zu erhalten und zwar unter der Berücksichtigung des Geschlechts und des Alters der Testperson. Mit dieser Wahrscheinlichkeit wird in einem zweiten Schritt der korrespondierende z-Wert in der Normalverteilung ermittelt, welcher dann dem Q-Wert für das Testergebnis entspricht.

Angelehnt an Edebol et al. (2013a) wird neben den Kardinalsymptomen auch eine vereinte Messung durch den WCS berücksichtigt, da sich die

gewichtete Messung in ihrer Studie als bester Prädiktor in Diagnose der ADHS-Erkrankung darstellte. Der WCS vereint die drei Symptommessungen in einen einzelnen gewichteten Messwert.

Bildung des WCS:

$$\text{WCS} = (\text{Aktivität} \times 3) + (\text{Unaufmerksamkeit} \times 2) + (\text{Impulsivität} \times 1)/3$$

$$\text{WCS} = (\text{Distanz} \times 3) + (\text{Auslassungsfehler} \times 2) + (\text{Impulsfehler} \times 1)/3$$

3.4 Statistische Analysen

In der Auswertung wurden zunächst nur die Probanden berücksichtigt, die beide Messzeitpunkte durchliefen und das Treatment beendeten, da zunächst untersucht werden sollte, ob basale Effekte vorliegen. Probanden, die das Treatment ablehnten oder es aus sonstigen Gründen verweigerten, wurden demnach nicht berücksichtigt. Falls ein Effekt der Nahrungsergänzung gefunden wird, folgt eine Intention to Treat Analyse (ITT-Analyse), um die Wirksamkeit des Treatments in einem tatsächlichen klinischen Kontext zu überprüfen.

Die Erhebung der Selbstbeurteilungsinstrumente stellt eine Papier-Bleistift-Befragung dar, weshalb es zu fehlenden Werten kam. Die fehlenden Werte wurden vorab mittels der von Bernaards und Sijtsma (2000) vorgeschlagenen Two-Way-Imputation ersetzt. Es wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt, um die Charakteristika der vorhandenen Stichprobendaten zu untersuchen. Es zeigte sich, dass nur die gewonnenen Q-Daten aus der neurophysiologischen Testung annähernd die Kriterien einer Normalverteilung erfüllen. Bei den Skalen der Selbst- und Fremdeinschätzung wird der Kolmogorov-Smirnov-Test nicht signifikant. Daher werden für die Analysen dieser Daten nonparametrische Verfahren verwendet, während bei der Datenanalyse aus der neurophysiologischen Testung auf parametrische Verfahren zurückgegriffen werden kann.

Zur Bestimmung der Stichprobencharakteristika zu Beginn der Untersuchung wurde bei den nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-Test für die Testung auf Unterschiede innerhalb der Gruppen verwendet. Bei

den Normalverteilten Daten wurden Varianzanalysen gerechnet. Die Veränderungsanalyse in Bezug auf die neurophysiologische Testung wurde mit Hilfe von Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet. Die Sphärizität, die Annahme auf Varianzhomogenität der Differenzen zwischen den Faktorstufen, wurde mit dem Mauchly Test überprüft. Bei den nonparametrischen Daten kam der Wilcoxon-Test zum Einsatz. Die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Verfahren wurden mittels Korrelation nach Spearman überprüft.

4 Ergebnisse

Um eine bessere Anschaulichkeit zu gewährleisten, werden im ersten Schritt die Ergebnisse aus den Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumenten dargestellt und erst im Anschluss daran die Ergebnisse der QbTest-Plus-Messung. Am Ende erfolgt die Darstellung der korrelativen Zusammenhänge.

4.1 Veränderungsanalysen

Zunächst wurde überprüft, ob sich zu Beginn der Untersuchung innerhalb der beiden Gruppen in den verschiedenen Treatmentbedingungen bedeutsame Unterschiede finden lassen. Die Überprüfung der Gruppencharakteristika in den Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumenten zu Beginn der Untersuchung (t_1) hat ergeben, dass sich innerhalb der Kontrollprobanden die Serum-Gruppe von der Placebo-Gruppe auf der Skala paranoides Denken im BSI voneinander unterscheidet. Der Mittelwert der Serum-Gruppe auf dieser Skala ist signifikant höher als in der Placebo-Gruppe ($U(n_1 = 8, n_2 = 12) = 27, p = .033$). Hypothese 1a kann demnach als bestätigt angesehen werden, Hypothese 1b als teilweise bestätigt. Bei den ADHS-Patienten liegen keine Gruppenunterschiede in den beiden Treatmentbedingungen in den Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumenten zu Beginn der Untersuchung vor. Die Hypothesen 2a und 2b wurden also bestätigt. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass zu Beginn der Untersuchung bei den ADHS-Patienten keine Gruppenunterschiede vorliegen, also gleiche Voraussetzungen gegeben sind. Innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden ist ebenfalls, mit einer

Ausnahme, von einer Vergleichbarkeit der Placebo- und Serumgruppe auszugehen.

Hypothese 3a bezieht sich auf die Veränderungen durch die Nahrungsergänzung mit LC-PUFAs in den Selbstbeschreibungen der Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen der Skalen zu beiden Messzeitpunkten werden in den Tabellen 4.3 und 4.4 getrennt für die beiden Gruppen und die zwei Messzeitpunkte dargestellt. Die deskriptiven Daten zeigen innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden sehr wenig Varianz, was dadurch erklärt werden kann, dass die gewählten Fragebögen sensitiv für pathologische Verhaltensweisen sind und bei unauffälligen Kontrollprobanden demnach nur wenig Varianz aufklären. Die Folge ist, dass die Items nicht zwischen den Probanden differenzieren. Weitere Analysen sind daher in der Gruppe der Kontrollprobanden nicht zweckdienlich. Aus diesem Grund begrenzen sich die folgenden Berechnungen auf die Gruppe der ADHS-Patienten. In Tabelle 4.2 sind daher neben den Mittelwerten und der Standardabweichung noch die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests dargestellt.

Tabelle 4.1: Mittelwerte und Standardabweichung der Kontrollprobanden in den Selbstbeurteilungsfragebögen

		t ₁		t ₂	
		M	(SD)	M	(SD)
<i>CAARS</i>					
Unaufmerksamkeit/ Gedächtnisprobleme	Serum	0.50	(0.40)	0.47	(0.35)
	Placebo	0.54	(0.42)	0.44	(0.32)
Hyperaktivität/ motorische Unruhe	Serum	0.55	(0.37)	0.51	(0.27)
	Placebo	0.58	(0.45)	0.47	(0.34)
Impulsivität/ emotionale Labilität	Serum	0.47	(0.33)	0.35	(0.20)
	Placebo	0.52	(0.44)	0.38	(0.29)
Selbstkonzept- probleme	Serum	0.62	(0.28)	0.56	(0.29)
	Placebo	0.73	(0.54)	0.68	(0.47)
Gesamtes Mittel	Serum	0.45	(0.32)	0.40	(0.17)
	Placebo	0.53	(0.40)	0.40	(0.24)
<i>BSI</i>					
Somatisierung	Serum	0.20	(0.13)	0.13	(0.12)
	Placebo	0.83	(0.13)	0.24	(0.06)

		t ₁		t ₂	
		<i>M</i>	<i>(SD)</i>	<i>M</i>	<i>(SD)</i>
Zwanghaftigkeit	Serum	0.44	(0.37)	0.21	(0.35)
	Placebo	0.25	(0.36)	0.24	(0.30)
Unsicherheit im Sozialkontakt	Serum	0.44	(0.32)	0.09	(0.13)
	Placebo	0.23	(0.31)	0.19	(0.30)
Depressivität	Serum	0.27	(0.31)	0.13	(0.25)
	Placebo	0.32	(0.62)	0.10	(0.29)
Ängstlichkeit	Serum	0.10	(0.15)	0.00	(0.00)
	Placebo	0.15	(0.30)	0.13	(0.16)
Aggressivität/ Feindseligkeit	Serum	0.20	(0.34)	0.03	(0.07)
	Placebo	0.13	(0.30)	0.10	(0.18)
Phobische Angst	Serum	0.08	(0.15)	0.03	(0.07)
	Placebo	0.03	(0.08)	0.00	(0.00)
Paranoides Denken	Serum	0.20	(0.26)	0.05	(0.09)
	Placebo	0.02	(0.06)	0.02	(0.06)
Psychotizismus	Serum	0.10	(0.19)	0.08	(0.15)
	Placebo	0.12	(0.22)	0.07	(0.06)
Gesamtes Mittel	Serum	0.22	(0.17)	0.07	(0.06)
	Placebo	0.15	(0.18)	0.10	(0.10)

Anmerkung. $n_{\text{Serum}} = 8$, $n_{\text{Placebo}} = 12$, t_1 = erster Messzeitpunkt, t_2 = zweiter Messzeitpunkt nach 6 Monaten

Auffallend ist, dass sich bei den ADHS-Patienten die Symptomschwere in fast allen erhobenen Skalen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt reduziert, d.h. zum zweiten Zeitpunkt geringere Mittelwerte angegeben werden. Für die Placebo-Gruppe ist diese Reduzierung in allen Skalen des CAARS signifikant. In der Serum-Gruppe verringern sich die Werte nur in der Skala Impulsivität/emotionale Labilität und im Gesamtmittelwert signifikant. Im BSI wird auf der Skala Zwanghaftigkeit in beiden Gruppen zum zweiten Messzeitpunkt eine schwächere Symptomstärke angegeben. Die Serum-Gruppe weist zudem eine signifikante Reduktion in der Skala Depressivität auf. Zusammenfassend kann demnach beschrieben werden, dass sich Hypothese 3a nicht bestätigt, da in beiden Gruppen signifikante Symptomverringernungen beschrieben werden. Darüber hinaus ist die Anzahl der betroffenen Skalen in der Placebo-Gruppe höher als in der Serum-Gruppe.

Tabelle 4.2: Mittelwerte und Standardabweichungen der ADHS-Patienten in den Selbstbeurteilungsfragebögen

		t ₁		t ₂		Z	p
		M	(SD)	M	(SD)		
<i>CAARS</i>							
Unaufmerksamkeit/ Gedächtnisprobleme	Serum	1.46	(0.58)	1.39	(1.68)	-0.86	ns
	Placebo	1.64	(0.50)	1.26	(0.69)	-3.31	.001
Hyperaktivität/ motorische Unruhe	Serum	1.63	(0.60)	1.47	(0.68)	-1.79	ns
	Placebo	1.54	(0.51)	1.10	(0.65)	-3.23	.001
Impulsivität/ emotionale Labilität	Serum	1.62	(0.61)	1.36	(0.67)	-2.61	.009
	Placebo	1.74	(0.67)	1.21	(0.68)	-3.25	.001
Selbstkonzept- probleme	Serum	1.67	(0.68)	1.50	(0.74)	-1.07	ns
	Placebo	1.77	(0.79)	1.40	(0.85)	-2.18	.029
Gesamtes Mittel	Serum	1.60	(0.51)	1.41	(0.55)	-2.68	.007
	Placebo	1.69	(0.47)	1.22	(0.62)	-3.31	.001
<i>BSI</i>							
Somatisierung	Serum	0.84	(0.76)	0.77	(0.77)	-0.50	ns
	Placebo	0.81	(1.29)	0.56	(0.71)	-0.90	ns
Zwanghaftigkeit	Serum	1.82	(1.07)	1.55	(1.01)	-2.09	.036
	Placebo	1.88	(0.85)	1.38	(0.96)	-2.05	.040
Unsicherheit im Sozialkontakt	Serum	1.59	(1.13)	1.61	(1.07)	-0.06	ns
	Placebo	1.41	(1.07)	1.17	(1.20)	-1.07	ns
Depressivität	Serum	1.12	(0.88)	0.87	(0.92)	-2.29	.022
	Placebo	1.01	(0.99)	0.88	(1.02)	-0.84	ns
Ängstlichkeit	Serum	1.46	(0.86)	1.20	(0.95)	-1.78	ns
	Placebo	1.23	(0.88)	0.90	(0.87)	-1.88	ns
Aggressivität/ Feindseligkeit	Serum	1.34	(0.86)	1.19	(1.02)	-1.38	ns
	Placebo	1.19	(1.10)	0.99	(0.96)	-0.86	ns
Phobische Angst	Serum	0.50	(0.44)	0.61	(0.82)	-0.04	ns
	Placebo	0.66	(0.89)	0.65	(0.92)	-0.33	ns
Paranoides Denken	Serum	1.38	(0.97)	1.15	(0.98)	-1.80	ns
	Placebo	1.17	(1.14)	0.93	(1.01)	-1.26	ns
Psychotizismus	Serum	1.01	(0.72)	0.78	(0.71)	-1.55	ns
	Placebo	0.84	(0.86)	0.78	(0.99)	-0.20	ns
Gesamtes Mittel	Serum	1.21	(0.63)	1.07	(0.73)	-1.40	ns
	Placebo	1.11	(0.80)	0.90	(0.84)	-1.50	ns

Anmerkung. $n_{\text{Serum}} = 24$, $n_{\text{Placebo}} = 25$, t_1 = erster Messzeitpunkt, t_2 = zweiter Messzeitpunkt nach 6 Monaten

Hypothese 2b betrifft die Daten der Fremdbeurteilung durch geschulte Interviewer. Entsprechende Mittelwerte und Standardabweichungen sind in den Tabellen 4.3 und 4.4 dargestellt. Aus denselben Gründen wie bereits in den Ergebnissen zur Selbstbeurteilung dargestellt, existiert innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden in den gemessenen Skalen kaum Varianz. Daher werden hier nur die Daten der ADHS-Patienten weiter untersucht.

Tabelle 4.3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollprobanden in den Skalen des WRI

		t_1		t_2	
		M	(SD)	M	(SD)
Aufmerksamkeitsstörung	Serum	0.13	(0.35)	0.13	(0.35)
	Placebo	0.08	(0.29)	0.08	(0.29)
Überaktivität/Ratlosigkeit	Serum	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
	Placebo	0.08	(0.29)	0.00	(0.00)
Temperament	Serum	0.00	(0.00)	0.13	(0.35)
	Placebo	0.17	(0.39)	0.00	(0.00)
Affektlabilität	Serum	0.13	(0.35)	0.13	(0.35)
	Placebo	0.25	(0.45)	0.08	(0.29)
Emotionale Überreagibilität	Serum	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
	Placebo	0.00	(0.00)	0.00	(0.00)
Desorganisation	Serum	0.13	(0.35)	0.13	(0.35)
	Placebo	0.25	(0.45)	0.25	(0.45)
Impulsivität	Serum	0.25	(0.46)	0.13	(0.35)
	Placebo	0.17	(0.39)	0.00	(0.00)

Anmerkung. $n_{\text{Serum}} = 8$, $n_{\text{Placebo}} = 12$, t_1 = erster Messzeitpunkt, t_2 = zweiter Messzeitpunkt nach 6 Monaten

Bereits bei der Betrachtung der Mittelwerte innerhalb der Gruppe der ADHS-Patienten fällt auf, dass sie sich in allen gemessenen Skalen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt reduzieren und zwar unabhängig von der Treatmentbedingung. Der Wilcoxon-Test ist in beiden Bedingungen für jede Skala signifikant (Tabelle 4.4). Hypothese 3b wurde demnach nicht bestätigt.

Tabelle 4.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der ADHS-Patienten in den Skalen des WRI

		t ₁ n = 24		t ₂ n = 25		Z	p
		M	(SD)	M	(SD)		
Aufmerksamkeitsstörung	Serum	2.72	(0.61)	1.80	(1.04)	-3.76	.000
	Placebo	2.83	(0.48)	1.83	(0.92)	-3.61	.000
Überaktivität/ Ratlosigkeit	Serum	2.72	(0.89)	1.88	(1.17)	-3.23	.001
	Placebo	2.62	(1.06)	1.58	(1.21)	-3.52	.000
Temperament	Serum	2.25	(1.07)	1.44	(1.23)	-3.12	.002
	Placebo	2.17	(0.92)	1.57	(1.20)	-2.42	.016
Affektlabilität	Serum	2.50	(0.66)	1.60	(0.91)	-3.88	.000
	Placebo	2.83	(0.92)	1.74	(0.86)	-3.78	.000
Emotionale Überreagibilität	Serum	1.76	(1.17)	1.00	(0.91)	-3.44	.001
	Placebo	1.92	(1.28)	1.17	(1.27)	-2.95	.003
Desorganisation	Serum	2.36	(0.91)	1.48	(0.92)	-3.88	.011
	Placebo	2.71	(0.75)	1.83	(1.09)	-3.38	.001
Impulsivität	Serum	2.32	(0.85)	1.64	(0.91)	-3,35	.000
	Placebo	2.33	(0.87)	1.75	(0.94)	-2.73	.006

Anmerkung. $n_{\text{Serum}} = 24$, $n_{\text{Placebo}} = 25$, t_1 = erster Messzeitpunkt, t_2 = zweiter Messzeitpunkt nach 6 Monaten

In den Tabellen 4.5 sowie 4.6 sind die deskriptiven Daten der QbTest-Plus Parameter getrennt für die einzelnen Gruppen dargestellt. Die MANOVA ergab für die Leistungen im QbTest-Plus einen erwarteten signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe ($F(4, 60) = 41.64$, $p < .001$). Das bedeutet, dass sich die Ergebnisse der Kontrollprobanden im QbTest-Plus von den ADHS-Patienten unterscheiden. Die angeschlossene einfaktorielle multivariate Varianzanalyse zeigte, dass dieses Ergebnis auf alle im QbTest-Plus gemessenen Skalen und den WSC übertragen werden kann (Auslassungsfehler: $F(1, 67) = 21.37$, $p < .001$; Impulsfehler: $F(1, 67) = 7.75$, $p = .007$; Distanz: $F(1, 67) = 12.72$, $p = .001$; WSC: $F(1, 67) = 5.38$, $p = .023$). Ein Vergleich der Mittelwerte bestätigt, dass die Kontrollprobanden in dem QbTest Plus weniger Omissions- sowie Commissionsfehler begehen und während der Testung eine geringere Aktivität aufweisen als die ADHS-Patienten.

Tabelle 4.5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollprobanden in der neuropsychologischen Testung

		Serum <i>n</i> = 8		Placebo <i>n</i> = 12	
		<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)
Auslassungsfehler	t ₁	-0.33	(1.20)	-0.54	(0.69)
	t ₂	0.55	(0.93)	-0.34	(1.02)
Distanz	t ₁	-0.15	(0.68)	-0.16	(1.05)
	t ₂	-0.64	(1.30)	-0.75	(0.48)
Impulsfehler	t ₁	-0.03	(0.71)	0.08	(1.09)
	t ₂	-0.25	(0.91)	-0.16	(0.80)
WSC	t ₁	123.80	(36.63)	126.93	(29.67)
	t ₂	107.17	(43.83)	125.71	(29.86)

Anmerkung. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um standardisierte Q-Werte

Um zu überprüfen, ob sich aufgrund der Nahrungssupplementierung die Leistung im QbTest-Plus positiv verändert, wurde für die Analyse entsprechend dem 2 (Kontrollprobanden vs. ADHS-Patienten) x 2 (Serum vs. Placebo) x 2 (t₁ vs. t₂) Design eine mixed-modell MANCOVA durchgeführt. Der IQ-Wert wurde zur Kontrolle als Kovariate mit aufgenommen. Wenn die zusätzliche Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren einen positiven Effekt auf die Ergebnisse hat, dann sollte die Varianzanalyse eine signifikante Interaktion zwischen Fischöl und Zeitpunkt anzeigen.

Tabelle 4.6: Mittelwerte und Standardabweichungen der ADHS-Patienten in der neurophysiologischen Testung

		Serum <i>n</i> = 24		Placebo <i>n</i> = 25	
		<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)
Auslassungsfehler	t ₁	0.72	(1.08)	1.20	(1.36)
	t ₂	0.50	(1.14)	0.83	(1.54)
Distanz	t ₁	0.88	(1.46)	1.29	(1.45)
	t ₂	0.77	(1.53)	1.04	(1.30)
Impulsfehler	t ₁	0.76	(0.88)	1.00	(1.49)
	t ₂	0.84	(1.07)	0.81	(1.46)
WSC	t ₁	110.73	(35.84)	95.64	(39.27)

	Serum <i>n</i> = 24		Placebo <i>n</i> = 25	
	<i>M</i>	(<i>SD</i>)	<i>M</i>	(<i>SD</i>)
<i>t</i> ₂	113.06	(37.58)	104.11	(39.22)

Anmerkung. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um standardisierte Q-Werte

Dieses Ergebnis wird jedoch nicht erzielt. Der Mauchly-Test zeigt, dass die Annahme auf Sphärizität erfüllt ist. Bezüglich der abhängigen Variable der Auslassungsfehler ergibt sich eine signifikante Interaktion zwischen Zeitpunkt und Gruppe ($F(4, 61) = 7.62, p = .008$). Abbildung 4.1 veranschaulicht die gefundene Interaktion. Während sich die Patienten vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt verbessern, begehen die Kontrollprobanden in der zweiten Messung mehr Auslassungsfehler. Weitere Effekte wurden nicht gefunden.

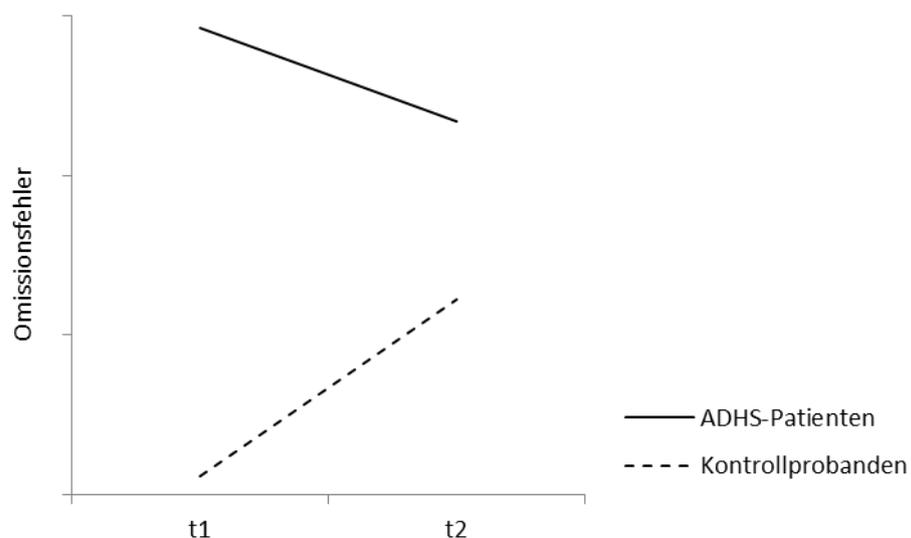


Abbildung 4.1: Auslassungsfehler beider Gruppen über die Messzeitpunkte

Im Anschluss wurde mit der Gruppe der ADHS-Patienten eine messwiederholte MANOVA durchgeführt. Es empfiehlt sich aus zwei Gründen, diese Gruppe separat zu betrachten. Zum einen sind die Stichprobengrößen innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden sehr klein, zum zweiten wird eventuell durch die insgesamt sehr gute Leistung dieser Gruppe ein möglicher Effekt der Nahrungsergänzung auf die QbTest-Plus Messung verschleiert. Ohne die Gruppe der Kontrollprobanden verbleiben für

die MANOVA die Faktoren Treatment (Serum vs. Placebo) und Messzeitpunkt (t_1 vs. t_2). Der IQ-Wert entfällt ebenfalls als Kovariate. Der Mauchly-Test bestätigt erneut, dass die Sphärizität angenommen werden kann. Es ergibt sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Zeitpunkt $F(4, 44) = 40.55$, $p < .001$. Die Tests auf Univariate zeigen an, dass dieser Haupteffekt für die abhängigen Variablen Auslassungsfehler marginal signifikant wird $F(1, 44) = 3.95$, $p < .053$. Die Interaktion wird in den Abbildungen 4.2 veranschaulicht. Es handelt sich um eine ordinale Interaktion, bei der die Gruppen beider Treatmentbedingungen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt weniger Auslassungsfehler begehen. Diese Verbesserung ist unabhängig von der Nahrungsergänzung. Zusammenfassend kann somit beschrieben werden, dass Hypothese 3c nicht bestätigt werden konnte.

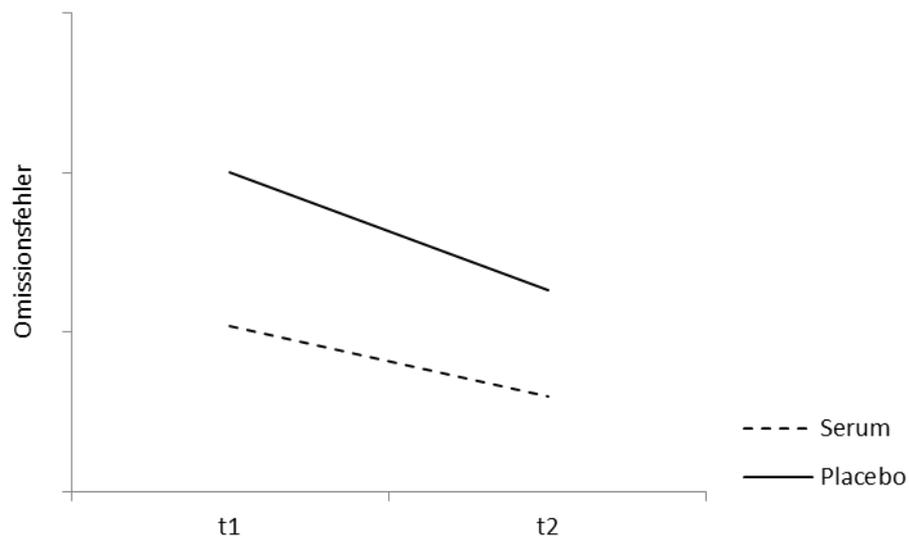


Abbildung 4.2: Auslassungsfehler der Serum- und Placebogruppe innerhalb der ADHS-Patienten

Aufgrund der nicht gefundenen Effekte in der vorliegenden Stichprobe, wurde auf eine ergänzende ITT-Analyse verzichtet.

4.2 Zusammenhangsanalysen

Für die Zusammenhangsanalysen wurden ebenfalls aufgrund der fehlenden Varianz innerhalb der Kontrollprobanden in den Selbst- und

Fremdbeurteilungsinstrumenten nur die Daten der ADHS-Patienten berücksichtigt. Die Korrelationen sind in den Tabellen 4.7 sowie 4.8 abgebildet. Hypothesenkonform korreliert die im QbTest-Plus gemessene Distanz zu beiden Messzeitpunkten signifikant mit der Skala Hyperaktivität im CAARS. Jedoch korreliert die berichtete Impulsivität nicht wie erwartet mit den Impulsfehlern im QbTest-Plus, sondern ebenfalls mit der gemessenen Distanz. Zum ersten Messzeitpunkt gibt es zudem einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Distanz und der Skala Selbstkonzeptprobleme, während zum zweiten Messzeitpunkt die Distanz mit der Skala Unaufmerksamkeit korreliert. Der WCS korreliert ebenfalls mit einigen Skalen des CAARS, wobei die Korrelationen nicht so hoch sind wie bei der gemessenen Distanz und die gefundenen Zusammenhänge folglich auf die im WCS dreifache eingegangene Distanz zurückgeführt werden können. Zusammenfassend kann beschrieben werden, dass Hypothese 4a zu weiten Teilen nicht bestätigt wurde.

Tabelle 4.7: Korrelationen nach Spearman zwischen den Parametern der neurophysiologischen Testung und der Selbsteinschätzung zum ersten Messzeitpunkt

Selbstbeurteilung	Auslassungs- fehler	Distanz	Impulsfehler	WCS
<i>CAARS</i>				
Unaufmerksamkeit/ Gedächtnisprobleme	.00	.26	.06	-.11
Hyperaktivität/ motorische Unruhe	.13	.44**	.01	-.29*
Impulsivität/ emotionale Labilität	.22	.47**	.22	-.41**
Selbstkonzept- probleme	.11	.38**	.11	-.28
<i>BSI</i>				
Somatisierung	.22	.29*	.37**	-.32*
Zwanghaftigkeit	.26	.37**	.35*	-.39**
Unsicherheit im Sozialkontakt	.23	.40**	.35*	-.39**
Depressivität	.10	.15	.03	-.11

Selbstbeurteilung	Auslassungs- fehler	Distanz	Impulsfehler	WCS
Ängstlichkeit	.18	.42**	.08	-.36*
Aggressivität/ Feindseligkeit	.17	.25	.23	-.26
Phobische Angst	.31*	.24	.19	-.31*
Paranoides Denken	.13	.09	-.01	-.10
Psychotizismus	.15	.14	.19	-.17

Anmerkung. * $p < .05$, ** $p < .01$

Beim BSI weisen zum ersten Messzeitpunkt die Skalen Somatisierung, Zwanghaftigkeit und Unsicherheit im Sozialkontakt signifikante Korrelationen mit denen im QbTest-Plus begangenen Auslassungsfehlern und der gemessenen Distanz auf. Zusätzlich korreliert die Skala Ängstlichkeit mit der Distanz. Zum zweiten Messzeitpunkt hängen alle Skalen des BSI, mit Ausnahme der Skala Paranoides Denken, mit der im QbTest-Plus gemessenen Distanz signifikant zusammen. Hypothese 4b, nach der kein Zusammenhang zwischen den Parametern der QbTest-Plus-Messung und den Skalen des BSI postuliert wurde, konnte demnach ebenfalls nicht bestätigt werden.

Tabelle 4.8: Korrelationen nach Spearman zwischen den Parametern der neurophysiologischen Testung und der Selbsteinschätzung zum zweiten Messzeitpunkt

Selbstbeurteilung	Auslassungs- fehler	Distanz	Impulsfehler	WCS
<i>CAARS</i>				
Unaufmerksamkeit/ Gedächtnisprobleme	.22	.36*	.01	-.29*
Hyperaktivität/ motorische Unruhe	.21	.37**	.05	-.33*
Impulsivität/ emotionale Labilität	.25	.38**	.10	-.38**
Selbstkonzept- probleme	.12	.25	-.08	-.25
<i>BSI</i>				
Somatisierung	.21	.40**	.06	-.36*
Zwanghaftigkeit	.24	.40**	.20	-.35*

Selbstbeurteilung	Auslassungs- fehler	Distanz	Impulsfehler	WCS
Unsicherheit im Sozialkontakt	.11	.35*	-.11	-.27
Depressivität	.07	.37**	-.10	-.25
Ängstlichkeit	.23	.55**	.01	-.45**
Aggressivität/ Feindseligkeit	.20	.41**	.04	-.36*
Phobische Angst	.12	.43**	-.19	-.29*
Paranoides Denken	.06	.21	-.02	-.17
Psychozitisimus	.11	.34*	-.01	-.26

Anmerkung. * $p < .05$, ** $p < .01$

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen den Skalen der Fremdeinschätzung und der QbTest-Plus Messung kann beschrieben werden, dass erneut die gemessene Distanz die stärksten Zusammenhänge mit der Fremdeinschätzung aufweist.

Tabelle 4.9: Korrelationen nach Spearman zwischen den Parametern der neurophysiologischen Testung und der Fremdeinschätzung zum ersten Messzeitpunkt

Fremdbeurteilung WRI	Auslassungs- fehler	Distanz	Impulsfehler	WCS
Aufmerksamkeits- störung	.25	.34*	.11	-.35*
Überaktivität/ Rastlosigkeit	.06	.45**	-.17	-.27
Temperament	.11	.17	.18	-.19
Affektlabilität	-.13	.25	.02	-.11
Emotionale Überreagibilität	.27	.25	.16	-.30*
Desorganisation	-.01	.12	.03	-.03
Impulsivität	.03	.31	-.03	-.17

Anmerkung. * $p < .05$, ** $p < .01$

Die gemessene Distanz korreliert hypothesenkonform mit der Skala der Überaktivität im WRI zu beiden Messzeitpunkten. Allerdings existiert zudem eine signifikante Korrelation mit der Skala Aufmerksamkeitsstörung zum ersten Messzeitpunkt sowie signifikante Zusammenhänge mit allen weiteren

Skalen beim zweiten Messzeitpunkt, mit Ausnahme der Skala Impulsivität. Zusätzlich korreliert die eingeschätzte emotionale Überreagibilität mit den begangenen Auslassungsfehlern. Auch bezogen auf die Fremdeinschätzung kann die Hypothese 4c somit nicht bestätigt werden.

Tabelle 4.10: Korrelationen nach Spearman zwischen den Parametern der neurophysiologischen Testung und der Fremdeinschätzung zum zweiten Messzeitpunkt

Fremdbeurteilung WRI	Auslassungs- fehler	Distanz	Impulsfehler	WCS
Aufmerksamkeits- störung	.27	.36*	-.08	-.36*
Überaktivität/ Rastlosigkeit	.12	.52**	-.04	-.34*
Temperament	.26	.39**	.24	-.40**
Affektlabilität	.19	.39**	.07	-.34*
Emotionale Überreagibilität	.45**	.44**	.18	-.56**
Desorganisation	.08	.32*	-.05	-.22
Impulsivität	.11	.15	-.02	-.15

Anmerkung. * $p < .05$, ** $p < .01$

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Auswirkungen einer Nahrungssupplementierung von LC-PUFAs auf die Symptomatik der adulten ADHS unter Verwendung verschiedener standardisierter Erhebungsinstrumente zu erfassen. Das multimodale Vorgehen wurde gewählt, um mögliche Effekte der Untersuchung umfassend darstellen zu können. In einem zweiten Schritt wurden die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Verfahren untersucht, um zu überprüfen, inwieweit die Ergebnisse aus den unterschiedlichen Zugangswegen miteinander korrespondieren.

5.1.1 Veränderungsanalysen

Es konnten nur wenige Studien gefunden werden, die sich mit dem Thema der Nahrungsergänzung mit LC-PUFAs bei erwachsenen ADHS-Patienten befassen. Die Literaturrecherche ergab keine Treffer in der Suche nach Studien, die die Auswirkungen auf die ADHS-Symptomatik bei der adulten ADHS kontrolliert untersuchen. Bei Kindern mit ADHS liegen dagegen einige Befunde vor, die einen positiven Effekt der Nahrungsergänzung mit LC-PUFAs auf die Symptomatik beschreiben (Gustafsson et al., 2010; Manor et al., 2012; Richardson & Puri, 2002; Joshi et al., 2006). Die Grundlage der Befunde bildeten dabei meistens Fremdbeurteilungen von Eltern und Lehrern über die Ausprägung der Symptomatik bei den betroffenen Kindern. Die vorliegende Arbeit erweiterte die Perspektive, indem neben einer Selbst- und Fremdbeurteilung der ADHS-Symptomatik auch eine neuropsychologische Testung der Aufmerksamkeit, Impulsivität und motorischen Aktivität erfolgte. Aufgrund der positiven Effekte bei Kindern, wurde ein positiver Effekt der zusätzlichen Nahrungszufuhr an LC-PUFAs bei adulten ADHS-Patienten postuliert. Dies sollte sich in einer Reduktion der Symptomschwere in den Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumenten sowie in einer Verbesserung in den Parametern der neuropsychologischen Testung äußern. Dafür wurde den Probanden im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie über einen Zeitraum von sechs Monaten Kapseln mit LC-PUFAs bzw. einem Placebo-Präparat zur Verfügung gestellt. Neben ADHS-Probanden wurden außerdem gesunde Kontrollprobanden in die Studie mit einbezogen. Die Grundvoraussetzung, dass zu Beginn der Untersuchung in den Gruppen der zwei Treatmentbedingungen (Serum vs. Placebo-Präparat) bei den ADHS-Patienten und den gesunden Probanden keine Unterschiede vorlagen, wurde in den Hypothesen 1 und 2 getestet und konnte zum größten Teil bestätigt werden. Lediglich bei den gesunden Kontrollprobanden zeigte sich ein signifikanter Unterschied auf einer Skala der Selbstbeurteilungsfragebogen zum ersten Messzeitpunkt. Die Treatmentgruppen der ADHS-Patienten und Kontrollprobanden können demnach zu Beginn der Untersuchung als vergleichbar angesehen werden.

Bezüglich der Auswirkungen der Nahrungsergänzung stellen sich die Befunde unterschiedlich dar. Die neuropsychologische Messung der Aktivität, Aufmerksamkeit und Impulsivität mithilfe des QbTest-Plus ergab keine Veränderung über die Zeit. Aus methodischen Gründen wurde in einer weiteren Analyse nur die Gruppe der ADHS-Patienten berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der Auslassungsfehler, also eine Verbesserung der Aufmerksamkeitsleistung, allerdings sowohl in der Placebo- als auch in der Serum-Gruppe. Mit den Ergebnissen kann somit nicht auf einen Effekt der Nahrungssupplementierung auf die neuropsychologische Messung geschlossen werden. In einigen Studien an Kindern mit ADHS zeigten sich ebenfalls keine Effekte der Nahrungsergänzung mit LC-PUFAs auf die Leistung im CPT (vgl. Harding et al., 2003; Hirayama Hamazaki & Terasawa, 2004; Raz et al., 2009; Voigt et al. 2001). Eine Studie berichtet über einen positiven Effekt der Nahrungsergänzung mit DHA und EPA bei Kindern mit ADHS auf die Gesamtleistung im TOVA (Vaisman et al. 2008). Allerdings beinhaltet dieser Gesamtwert nicht die Anzahl der Auslassungs- oder Impulsfehler per se, sondern bezog sich auf die Reaktionszeit, die Varianz der Reaktionszeit sowie die Veränderung der Leistung. Auch in der Studie von Stevens et al. (2003) in der eine Verbesserung der Leistung im CTP nach einer Nahrungsergänzung mit DHA und EPA bei Kindern mit ADHS registriert wurde, bezog sich diese Verbesserung auf die gemessene Reaktionszeit. Hierbei handelt es sich jedoch eher um ein kognitives Leistungsmaß, als um ein Kardinalsymptom der ADHS-Erkrankung. Wie bereits beschrieben, weisen nicht alle ADHS-Patienten die gleichen neuropsychologischen Einschränkungen auf. Es besteht demnach in dieser Gruppe eine natürliche Heterogenität bezüglich neuropsychologischer Leistungsmaße, welche für den nicht gefundenen Effekt verantwortlich sein könnte (Cooper et al., 2015). Die oben genannten positiven Effekte von Vaismann et al. (2008) basieren auf einer Gruppe von Kindern mit ADHS, die zusätzlich im TOVA bereits schlechte Leistungen gezeigt haben, wohingegen in der vorliegenden Arbeit ADHS-Patienten aufgenommen wurden, unabhängig von ihrer Leistung im QbTest-Plus vor Studienbeginn. Auch Cooper et al. (2015) schlussfolgern aus den Befunden ihrer Metaanalyse, dass es keinen Hinweis darauf gibt, dass sich eine Nahrungsergänzung mit Omega-3 Fettsäuren positiv auf die

neuropsychologische Leistung bei ADHS-Patienten auswirkt. Die gefundene Reduzierung der Auslassungsfehler in beiden Treatmentbedingungen innerhalb der ADHS-Gruppe könnte auf einen Übungseffekt hindeuten. Bei wiederholter Anwendung neuropsychologischer Testverfahren sind Übungseffekte nicht auszuschließen (Woodward et al., 2005). Dagegen spricht jedoch, dass zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt ein langer Zeitraum lag und die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden bei der zweiten Testung mehr Auslassungsfehler begehen als in der ersten Messung. Der Übungseffekt würde demnach nur bei den ADHS-Patienten auftreten. Möglicherweise waren die Patienten zum zweiten Messzeitpunkt besonders motiviert eine gute Leistung zu bringen oder sie konnten sich besser auf die Aufgabe einstellen, weil sie bereits wussten, was auf sie zukommt. Nach Barkley (2006) können selbst Kinder mit ADHS aufmerksam und zielorientiert arbeiten, wenn die Situation klar strukturiert wird und feste Regeln bestehen. Darüber hinaus erleichtern Vorsätze die Handlungsinitiierung und erhöhen damit die Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung (Gollwitzer & Brandstätter, 1997). Insgesamt können die gefundenen Effekte in der neuropsychologischen Testung besser mit motivationalen Prozessen erklärt werden, anstatt mit einem Effekt der LC-PUFAs auf die Leistung.

Bezüglich der Selbstbeurteilung kann beschrieben werden, dass innerhalb der Gruppe der ADHS-Patienten in vielen der gemessenen Skalen eine Reduktion der Symptomschwere angegeben wird und zwar unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Dies spricht ebenfalls gegen die vorab formulierte Hypothese und somit gegen einen Einfluss der Nahrungsergänzung. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit Befunden aus anderen kontrollierten Studien an Kindern mit ADHS, die ebenfalls keinen Effekt von LC-PUFAS auf behaviorale Beurteilungsmaße finden konnten (Assareh et al., 2017; Bélanger et al., 2009; Milte et al., 2012). Allerdings handelte es sich bei den Beurteilungsmaßen um Fremdbeurteilungen von Lehrern und Eltern über die Symptomatik der entsprechenden Kinder und nicht um eine Selbstbeschreibung der eigenen Symptomatik. Die Patienten in der vorliegenden Arbeit beschrieben eine Verbesserung der ADHS-Symptomatik vor allem in den Dimensionen des CAARS, also den Merkmalsbereichen, die mit der adulten ADHS direkt vergesellschaftet sind. In dem Fragebogen über

die allgemeine psychische Symptombelastung zeigte sich lediglich im Bereich der Zwanghaftigkeit in beiden Treatmentbedingungen eine signifikante Symptomreduzierung. Die Serum-Gruppe gab zum zweiten Messzeitpunkt zudem eine geringe Symptombelastung in der Dimension Depression an. Es stellt sich jedoch die Frage, warum in beiden Bedingungen diese Verbesserungen beschrieben werden. Möglicherweise ist die Tatsache, in einem klinischen Setting eingebunden zu sein, für ADHS-Erkrankte bereits eine Entlastung. Auch Cadman et al. (2016) mussten feststellen, dass die AHDS Betroffenen ihrer Follow-Up Studie weniger Komorbiditäten aufwiesen als es die Literatur erwarten lässt. Auch sie führen diesen Befund auf den positiven Einfluss der Studienteilnahme zurück. Da es sich um Selbstauskünfte handelt, könnten jedoch auch andere psychologische Prozesse bei der Itembeantwortung eine Rolle spielen. Nach Pospeschill (2010) können unerwünschte Kognitionen und Emotionen bei der Bearbeitung von Items zu diversen Fehlerquellen führen. In der vorliegenden Arbeit könnte dies der Wunsch gewesen sein, sich bewähren zu wollen oder den Erwartungen des Testleiters, der Studie oder einer antizipierten Norm gerecht zu werden (vgl. Pospeschill, 2010). Der Autor beschreibt, wie diese Kognitionen und Emotionen in verschiedenen Täuschungsarten resultieren, wobei es in der vorliegenden Arbeit am wahrscheinlichsten erscheint, dass die ADHS-Patienten der Selbsttäuschung unterlagen, also der unbewussten Tendenz, sich selbst vorteilhaft darzustellen. Ebenso wird von Pospeschill (2010) die Möglichkeit angesprochen, dass Aufmerksamkeitsprobleme Antworttendenzen, z. B. Zustimmung- oder Ablehnungstendenz oder der Tendenz zur Mitte hervorrufen können. Da innerhalb der OCEAN-Studie die Probanden eine ganze Testbatterie an Fragebögen ausfüllen mussten, könnten durchaus die Aufmerksamkeitsprobleme der ADHS-Patienten zu ungewollten Antworttendenzen geführt haben und so der beschriebene Effekt in den Selbstauskünften zustande gekommen sein.

Auch in den Fremdbeurteilungen werden beide Treatmentgruppen der ADHS-Patienten nach der Studie als weniger belastet beschrieben mit einer Reduktion der Symptombeschwerden in allen Dimensionen. Dieser Befund lässt sich möglicherweise durch die positive Selbstwahrnehmung der ADHS-Patienten zum zweiten Messzeitpunkt erklären. Die Einschätzungen der

Interviewer beruhen auf den Berichten der Patienten und nicht auf repräsentativen Beobachtungen. Da auch in den Selbstauskünften der Patienten eine deutliche Reduktion der Symptome beschrieben wird, unabhängig von der Treatmentzugehörigkeit, haben sich eventuell die Patienten auch während des Interviews als weniger belastet dargestellt. Natürlich können auch Testleitereffekte die Ergebnisse beeinflussen und deren Aussagekraft mindern. Pentzek et al. (2010) geben zu bedenken, dass durch Dritte durchgeführte Tests immer mit Vorsicht interpretiert werden sollten, auch wenn es sich dabei um geschulte Ärzte handelt. In der vorliegenden Arbeit könnten Effekte wie der Rosenthal-Effekt (Rosenthal & Fode, 1963) oder der Pygmalion-Effekt (Rosenthal & Jacobson, 1966) aufgetreten sein. Beide Effekte kennzeichnen sich dadurch aus, dass die Meinungen, Hypothesen oder Einstellungen des Testleiters das Testergebnis beeinflussen. Beim Rosenthal-Effekt verlaufen, durch den Testleiter unbewusst beeinflusst, Testdurchführung, -auswertung und -interpretation hypothesenkonform. Beim Pygmalion-Effekt wird das Verhalten des Probanden, im Sinne einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung, durch den Testleiter beeinflusst. Die Effekte führen zu mehr Fehlervarianz und erschweren die Interpretation der Ergebnisse. Da durch das doppelblinde Design der Studie auch die Interviewer der Fremdbeurteilungen nicht wussten, welcher Proband welche Treatmentbedingung durchläuft, könnte die allgemeine Einstellung über das Experiment und die Hypothese, dass es einen positiven Einfluss der LC-PUFAs auf die ADHS-Symptomatik gibt, die beschriebenen Effekte hervorgerufen haben.

Zusammenfassend muss beschrieben werden, dass in keiner der verwendeten Untersuchungsmethoden eine Verbesserungen der ADHS-Symptomatik beschrieben werden konnte, die im direkten Zusammenhang mit der sechsmonatigen Zufuhr an LC-PUFAs stehen. In der Literatur ist die Befundlage bezüglich der Nahrungsergänzung bei Kindern mit ADHS nicht eindeutig. In Metaanalysen wird oftmals übergeordnet jedoch eine Abnahme des Schweregrades der ADHS-Symptomatik bei Kindern verzeichnet (Hawkey & Nigg 2014; Königs & Kilian, 2016). Es werden vor allem methodische Aspekte bei der Studiendurchführung für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich gemacht. Zum einen ist die Frage entscheidend, welche Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren in den Untersuchungen verwendet werden.

Besonders eine hohe Dosis an EPA wird mit einer gesteigerten Wirksamkeit der Omega-3 Fettsäuren in Verbindung gebracht (vgl. Bloch & Qawasmi, 2011; Königs & Kilian, 2016). Das Fettsäureverhältnis in der vorliegenden Studie entspricht dem in der Literatur empfohlenen mit einem deutlichen Übergewicht an EPA und insgesamt deutlich mehr an Omega-3- als an Omega-6 Fettsäuren. Auch der unterschiedlich gewählte Interventionszeitraum in den Studien könnte für die verschiedenen Ergebnisse verantwortlich sein. Assareh et al. (2017) beschreiben, dass ein Minimum an einigen Wochen benötigt wird, damit Fettsäuren ihre Wirksamkeit zeigen können. Der Interventionszeitraum in der vorliegenden Arbeit erstreckte sich über sechs Monate, ein im Vergleich zu anderen Studien eher lang gewählter Zeitraum. Trotz den günstigen Voraussetzungen der Studie liefern die Ergebnisse der Arbeit keinen Hinweis darauf, dass sich durch eine zusätzliche Zufuhr an mehrfach ungesättigten Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren die Beschwerden der ADHS-Symptomatik bei Erwachsenen reduzieren lassen.

Eine Erklärung für den fehlenden Effekt in allen hier verwendeten methodischen Zugangswegen könnte sein, dass die ADHS-Patienten mit der Einnahme der vier Kapseln täglich überfordert waren und sie diese nicht oder nicht dauerhaft über sechs Monate einnahmen. Da das Störungsbild der ADHS mit Desorganisation und Vergesslichkeit vergesellschaftet ist, stellt die tägliche Einnahme eines Serums für die Patienten möglicherweise eine zu hohe Herausforderung dar (vgl. Kordon et al., 2006). Die fehlende Einnahme würde innerhalb der Serum-Gruppe die Fehlervarianz erhöhen und einen möglicherweise existierenden Effekt verschleiern. Hier wäre es für weitere Arbeiten sinnvoll, die Blutwerte der Probanden mit zu berücksichtigen und nur diejenigen in die Analysen mit einzubeziehen, die im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt einen höheren Blutspiegel an den verabreichten LC-PUFAs aufweisen.

Eine weitere Ursache für den fehlenden Effekt der LC-PUFAs bei Erwachsenen könnte auch im heterogenen Krankheitsbild der adulten ADHS verankert sein. Ebenso wie die medikamentöse Therapie mit MPH bei Kindern eine höhere Wirksamkeit aufweist als bei Erwachsenen, könnte es durchaus sein, dass Kinder und Erwachsene unterschiedlich auf LC-PUFAs reagieren.

Hier ist weitere Forschung angezeigt, um festzustellen, ob es tatsächlich keinen Einfluss von LC-PUFAs auf die Symptomatik bei Erwachsenen ADHS-Patienten gibt.

5.1.2 Zusammenhangsanalysen

Das zweite Ziel in der vorliegenden Arbeit befasste sich mit der Fragestellung, in welchem Zusammenhang die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung mit den Beurteilungsinstrumenten stehen. Es wurde erwartet, dass die gemessenen Parameter des QbTest-Plus mit den Skalen des Selbstbeurteilungsfragebogens CAARS zusammenhängen und zwar in den sich ähnelnden Konzepten (Hypothese 4a). Mit den Skalen des BSI, welcher andere Merkmale erfasst, die bei einer ADHS zwar ebenfalls auftreten können, jedoch keine Kernsymptome darstellen, sollten sich dagegen keine oder nur geringe Zusammenhänge finden lassen (Hypothese 4b). Es zeigte sich, dass die im QbTest-Plus gemessene Distanz zu beiden Zeitpunkten mit der selbst beschriebenen motorischen Unruhe und Impulsivität korrelierte. Auch mit dem beschriebenen Selbstkonzept zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt ein bedeutsamer Zusammenhang. Die Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass möglicherweise das Kardinalsymptom der motorischen Hyperaktivität die Selbstwahrnehmung der ADHS-Patienten bezüglich Unruhe, Impulsivität und Wertschätzung der eigenen Person stark beeinflusst. Auch Edebol et al. (2012) heben die gemessene Distanz als bedeutsamsten Faktor in der prognostischen Validität des QbTest-Plus hervor. Die anderen beiden Parameter korrelieren dagegen mit keinen Dimensionen des CAARS, womit Hypothese 4a nicht bestätigt wurde.

Bezüglich der Dimensionen des BSI zeigt erneut die gemessene motorische Aktivität die häufigsten Korrelationen. Zum zweiten Messzeitpunkt korreliert sie mit fast allen Dimensionen des BSI. Auch hier zeigt sich der starke Einfluss der motorischen Unruhe in dem Erleben der Patienten. Die mit dem QbTest-Plus gemessene Impulsivität weist zum ersten Messzeitpunkt Zusammenhänge mit den Dimensionen Somatisierung, Zwanghaftigkeit und Unsicherheiten im Sozialkontakt auf. Auch wenn zunächst ein Zusammenhang zwischen Impulsivität und Unsicherheiten im Sozialkontakt als plausibel erscheint, korrelieren inhaltlich engere Dimensionen nicht mit der Impulsivität wie

beispielsweise die Aggressivität. Zum ersten Messzeitpunkt liegt zudem ein schwacher, aber signifikanter Zusammenhang zwischen der Unaufmerksamkeit und der phobischen Angst vor. Diese Ergebnisse sind inhaltlich nur schwer zu interpretieren. Es lässt sich jedoch schlussfolgern, dass Hypothese 4b verworfen werden muss, da die Parameter der QbTest-Plus-Messung auch mit konstruktfernen Skalen signifikante Korrelationen aufweisen.

Hinsichtlich der Fremdbeurteilung ist abermals die motorische Aktivität der Faktor, der am häufigsten mit den Dimensionen bedeutsam zusammenhängt. Zum ersten Messzeitpunkt korreliert sie hypthesenkonform mit der fremd eingeschätzten Überaktivität, aber auch mit der eingeschätzten Aufmerksamkeitsstörung. Zum zweiten Messzeitpunkt zeigt sie zusätzlich signifikante Zusammenhänge mit den Dimensionen Temperament, Affektlabilität, Emotionale Überreagibilität und Desorganisation, also erneut mit fast allen Skalen der Beurteilung. Nur die im QbTest-Plus gemessene Unaufmerksamkeit weist noch eine signifikante Korrelation mit der fremd eingeschätzten emotionalen Überreagibilität zum zweiten Messzeitpunkt auf. Hypothese 4c konnte demnach ebenfalls nicht bestätigt werden.

Über alle Beurteilungen hinweg fällt auf, dass zum zweiten Messzeitpunkt mehr Skalen der Beurteilungsinstrumente mit den im QbTest-Plus gemessenen Parametern korrelieren als zum ersten Messzeitpunkt und zwar in einem Muster, welches sich nicht mit den vorab formulierten Hypothesen in Einklang bringen lässt. Eine mögliche Erklärung dieser Befunde könnte sein, dass sich die Konstrukte, auf die sich die unterschiedlichen Messungen beziehen, weniger miteinander vergleichen lassen als angenommen. Das würde bedeuten, dass sich beispielsweise die im QbTest-Plus gemessene Unaufmerksamkeit nicht mit der selbst- oder fremdwahrgenommenen Aufmerksamkeitsleistung vergleichen ließe, sondern hier zwei unterschiedliche Konstrukte erfasst werden. Söderström et al. (2014) finden innerhalb ihrer Stichprobe signifikante, aber schwache Korrelationen zwischen den gemessenen Parametern im QbTest-Plus und den Selbstauskünften, wobei hier lediglich die Korrelationen mit den Summenwerten angegeben sind und nicht mit den einzelnen Dimensionen. In Verbindung mit den bereits diskutierten Ergebnissen könnten die nicht eindeutigen Zusammenhänge auch aufgrund eines gewissen unreflektierten

Antwortverhaltens, besonders zum zweiten Messzeitpunkt, zustande gekommen sein. Es lässt sich demnach konstatieren, dass weitere Forschung benötigt wird, um die Konstrukt- und Kriteriumsvalidität des QbTest-Plus hinsichtlich der Testung von erwachsenen ADHS-Patienten stärker zu untersuchen.

5.2 Einschränkungen

In der vorliegenden Arbeit werden einige Aspekte realisiert, die in früheren Studien zu diesem Thema an Kindern mit ADHS kritisch betrachtet wurden. Zum einen handelt es sich um einen langen Interventionszeitraum von sechs Monaten. Zum zweiten wird in dem verabreichten Serum ein Omega-3 zu Omega-6 Fettsäureverhältnis realisiert, welches ein deutliches Übergewicht an Omega-3 Fettsäuren aufweist. Besonders die in der Wirksamkeit als hoch beschriebene EPA war im Serum vornehmlich vorhanden. Außerdem wurden ADHS-Patienten mit komorbiden Erkrankungen von der Untersuchung ausgeschlossen. Nichts desto Trotz sind diverse Einschränkungen in der Studie vorhanden, die die Generalisierbarkeit der vorliegenden Befunde begrenzen.

Die Stichprobe der Kontrollprobanden besteht zu einem Großteil aus Studenten der Universität des Saarlandes, eine positiv vorselektierte Gruppe, die eine homogenere Einheit bildet und nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit der gesunden Bevölkerung ist. Besonders kritisch stellt sich der eingeschränkte Altersrange und der hohe IQ der studentischen Stichprobe dar. Möglicherweise hätten sich mit einer repräsentativeren Kontrollstichprobe die Varianzeinschränkungen in den Ergebnissen der Selbst- und Fremdbeurteilungsinstrumenten nicht in dieser Form gezeigt und weitere Analysen wären möglich gewesen, was eventuell die gesamte Aussagekraft der Arbeit gesteigert hätte.

Eine häufig vorkommende Limitation bei der Arbeit mit Fischölkapseln ist, dass das Serum anders schmeckt als das Placebo-Präparat und die Versuchspersonen so ihre Gruppenzugehörigkeit herausfinden können. Cooper et al. (2015) empfehlen die Verwendung von gleich schmeckenden Flüssigkeiten, um dieser Einschränkung zu begegnen.

Eine weitere Einschränkung der Studie stellt die relativ geringe Anzahl an Versuchsteilnehmern dar. Auch wenn sie sich mit anderen Studien in dem Bereich vergleichen lässt, ist sie besonders in Hinblick auf die neuropsychologische Testung eventuell nicht ausreichend, um einen möglichen Effekt der Nahrungsergänzung zu finden. Cooper et al. (2015) berechneten anhand ihrer Daten einen sehr kleinen Treatmenteffekt von LC-PUFAs auf Kognitionen von 0.3 und geben an, dass eine Stichprobe von 352 Versuchspersonen benötigt werde, um einen entsprechenden Effekt zu finden. Mit einer Anzahl von 49 ADHS-Patienten liegt die Anzahl der Versuchspersonen in der vorliegenden Arbeit weit unter diesem Wert. 7

5.3 Implikationen für die Praxis

In Anbetracht der Befunde der vorliegenden Arbeit kann eine allgemeine Empfehlung zur Einnahme von LC-PUFAs bei erwachsenen Patienten mit ADHS nicht erfolgen. Dies schließt jedoch nicht aus, dass auf individueller Ebene eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden kann. Besonders im Hinblick auf das Ergebnis, dass sich die ADHS-Patienten, unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit, subjektiv weniger stark von den Symptomen belastet fühlten, sollte die positive Wirkung des Placebo-Effektes nicht ausgeschlossen werden. Die geringen hypothesenkonformen Korrelationen zwischen der Selbst- und Fremdbeurteilung mit den gemessenen Parametern der QbTest-Plus Messung unterstreichen erneut die Bedeutsamkeit einer multimodalen Diagnosestellung.

5.4 Implikationen für die Forschung

Auch wenn ein möglicher Effekt der Nahrungssupplementierung mit LC-PUFAs im Rahmen dieser Studie nicht gefunden werden konnte, sind weitere Studien nötig, um die vorliegenden Befunde zu untermauern oder zu widerlegen. Für eine Verbesserung in der Diagnostik von adulten ADHS-Patienten sollte die Kriteriums- und Konstruktvalidität des QbTest-Plus weiter untersucht werden.

Es stellte sich in der vorliegenden Untersuchung heraus, dass der von Ebedol et al. (2013a) vorgestellte WCS keinen Mehrwert in der Interpretation der Ergebnisse lieferte. Möglicherweise kann der Nutzen des gewichteten Summenwertes nicht auf andere Studien übertragen werden. In der Untersuchung von Söderström, Pettersson und Nilsson (2014) stellte sich die gemessene Unaufmerksamkeit als wichtigster Prädiktor in der Diskriminierung zwischen gesunden Probanden und ADHS-Patienten heraus, während bei Ebedol et al. (2013a) die gemessene Distanz als bedeutsamster Faktor in den gewichteten Summenwert mit dreifachem Wert einfließt. Weitere Forschung sollte überprüfen, inwieweit der WCS tatsächlich einen Mehrwert, vor allem im Hinblick auf eine Verbesserung der Diagnostik, erbringt.

Literaturverzeichnis

1. Acosta MT, Swanson J, Stehli A, Molina BSG, Martinez AF, Arcos-Burgos M, Muenke M (2016) ADGRL3 (LPHN3) variants are associated with a refined phenotype of ADHD in the MTA study. *Mol Genet Genomic Med* 3:1-8
2. Adler LA, Cohen J (2004) Diagnosis and evaluation of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 27:187-201
3. Adler LA, Shaw DM, Kovacs K, Alperin, S (2015) Diagnosing ADHD in children and adults. In Adler A, Spencer TJ, Wilens TE (eds) *Attention-deficit hyperactivity disorder an adults and children*. Cambridge University Press, Cambridge (UK), pp 16-23
4. American Psychiatric Association (1968). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2nd edn (DSM-II)*. American Psychiatric Association, Washington (DC)
5. American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 2nd edn, rev (DSM-III-R)*. American Psychiatric Association, Washington (DC)
6. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington (DC)
7. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn (DSM-5)*. American Psychiatric Association, Washington (DC)
8. Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR (2006) Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75:299-308
9. Arcos-Burgos M, Muenke M (2010) Toward a better understanding of ADHD: LPHN3 gene variants and the susceptibility to develop ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 2:139-147

10. Arnsten AFT, Berridge CW (2015) Catecholamine influences on prefrontal cortex circuits and function. In Adler A, Spencer TJ, Wilens TE (eds) Attention-deficit hyperactivity disorder in adults and children. Cambridge University Press, Cambridge (UK), pp 161-174
11. Arnsten AFT, Steere JC, Hunt RD (1996) The contribution of alpha-2 noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function: Potential significance to attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53:448-455
12. Assareh M, Davari Ashtiani R, Khademi M, Jazayeri S, Rai A, Nikoo M (2017). Efficacy of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Atten Disord* 21:78-85
13. Bachmann M, Bachmann C, Rief W, Mattejat F (2008). Wirksamkeit psychiatrischer und psychotherapeutischer Behandlungen bei psychischen Störungen von Kindern und Jugendlichen. Eine systematische Auswertung der Ergebnisse von Metaanalysen und Reviews. Teil II: ADHS und Störungen des Sozialverhaltens. *Z Kinder-Jugendpsychiatr Psychother* 36:321-333
14. Barkley RA (2002) Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 63(suppl 12):10-15
15. Barkley RA (2006). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. 3rd ed. Guilford Press, New York
16. Barkley RA, Murphy KR (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder. A clinical workbook. Guilford Press, New York
17. Barkley RA, Murphy K, Kwasnik D (1996) Psychological adjustment and adaptive impairments in young adults with ADHD. *J Attention Disord* 1:41-54
18. Bélanger SA, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre M-P, Lippé S, L'heureux F, Ghadirian P, Vanasse CM, Levy E (2009) Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Child Health* 14:89-98
19. Bornaards CA, Sijtsma K (2000) Influence of imputation and EM methods on factor analysis when Item nonresponse in questionnaire data is nonignorable. *Multivar Behav Res* 35:321-364
 20. Biederman J (2004) Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 65:3-7
 21. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A, Ouellette C, Moore P, Spencer T (1996) Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: Results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:343-351
 22. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux M C, Bober M, Cadogan E (2004) Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biol Psychiatry* 55:692-700
 23. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC (2006) Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry* 67:524-540
 24. Biederman J, Faraone S, Spencer T, Wilens T, Mick E, Lapey KA (1994) Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 53:13-29
 25. 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* 157:816-818
 26. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, Faraone SV (2009) Do stimulations protect against psychiatric disorder in youth with ADHD? A 10-year follow up study. *Pediatrics* 124:71-78
 27. Biederman J, Newcorn J, Sprich S (1991) Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 148:564-577

28. Bird H, Gould M, Staghezza-Jaramillo B (1990) The comorbidity of ADHD in a community sample of children aged 6 through 16 years. *J Child Fam Stud* 3:365-378
29. Bloch MH, Qawasmi A (2011) Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50:991-1000
30. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, Van Diepen RM, Weusten JM, Demmelmaier H, Koletzko B, de Sain-van der Velden MGM, Eilander A, Hoeksma M, Durston S (2015) Reduced symptoms of inattention after dietary omega-3 fatty acid supplementation in boys with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol* 40:2298-2306
31. Brenna JT, Salem N, Sinclair AJ, Connane SC (2009). Alpha-linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 80:85-91
32. Brook U, Boaz M (2005) Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and learning disabilities (LD): Adolescents perspective. *Patient Educ Couns* 58:187-191
33. Brookes KJ, Chen W, Xu X, Taylor E, Asherson P (2006). Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 60:1053-1061
34. Bruxel EM, Salatino-Oliveira A, Akutagava-Martins GC, Tovo-Rodrigues L, Genro JP, Zeni CP, Polanczyk GV, Chazan R, Schmitz M, Arcos-Burgos M, Rohde LA, Hutz MH (2015) LPHN3 and attention-deficit/hyperactivity disorder: A susceptibility and pharmacogenetic study. *Genes Brain Behav* 14:419-427
35. Bulut M, Selek S, Savas HA, Yuce M, Ekici G (2007) Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 32:435-438

-
36. Bunge SA, Ochsner KN, Desmond, JE, Glover GH, Gabrieli JD (2001) Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain* 124:2074-2086
 37. Burdge GC, Jones AE, Wootton SA (2002) Eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids are the principal products of alpha-linolenic acid metabolism in young men. *Br J Nutr* 88:355-363
 38. Burdge GC, Wootton SA (2002) Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *Br J Nutr* 88:411-420
 39. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 71(suppl):327-330
 40. Busch G, Valera EM, Seidman LJ (2005) Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 57:1273-1284
 41. Buschman TJ, Miller EK (2007) Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315:1860-1862
 42. Cadman T, Findon J, Eklund H, Hayward H, Howley D, Cheung C, Kuntsi J, Glaser K, Murphy D, Asherson P (2016) Six-year follow-up study of combined type ADHD from childhood to young adulthood: Predictors of functional impairment and comorbid symptoms. *Eur Psychiatry* 35:47-54
 43. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288:1740-1748
 44. Castle L, Aubert RE, Verbrugge RR, Khalid M, Epstein RS (2007) Trends in medication treatment for ADHD. *J Atten Disord* 10:335-342

-
45. Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, Durand G (1998) Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr* 128:2512-2519
 46. Charles L, Schain RJ, Zelniker T, Guthrie D (1979) Effects of methylphenidate on hyperactive children's ability to sustain attention. *Pediatrics* 64:412-418
 47. Chilton FH, Rudel LL, Parks JS, Arm JP, Seeds MC (2008) Mechanisms by which botanical lipids affect inflammatory disorders. *Am J Clin Nutr* 87:498-503
 48. Clements KM, Girard TA, Xing HC, Wainwright PE (2003) Spontaneously hypertensive rats and Wistar Kyoto rats differ in delayed matching-to-place performance and response to dietary long-chain polyunsaturated fatty acids. *Dev Psychobiol* 43:57-69
 49. Cohen AL, Shapiro SK (2007) Exploring the performance differences on the Flicker Task and the Conner's Continuous Performance Test in adults with ADHD. *J Atten Disord* 11:49-63
 50. Conners CK, Ehrhard D, Sparrow D (1999) CAARS adult ADHD rating scales. MHS, New York
 51. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P (2015) Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 29:753-763
 52. Corkum PV, Siegel LS (1993) Is the continuous performance task a valuable research tool for use with children with attention deficit hyperactivity disorder? *J Child Psychol Psychiatry* 34:1217-1239
 53. Crippa A, Agostoni C, Mauri M, Molteni M, Nobile M (2016) Polyunsaturated fatty acids are associated with behavior but not with cognition in children with and without ADHD: An Italian study. *J Atten Disord*. doi:10.1177/1087054716629215

-
54. Davids E, Gastpar M (2005) Attention deficit hyperactivity disorder and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:865-877
 55. Daviss WB, Birmaher B, Diler RS, Mintz J (2008) Does pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder predict risk of later major depression? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:229-237
 56. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard, JC, Durand G (1996) Alpha-linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 66:1582-1591
 57. Delion S, Chalon S, Herault J, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G (1994) Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 124:2466-2476
 58. Derks EM, Hudziak JJ, Boomsma DI (2007) Why more boys than girls with ADHD receive treatment: A study of Dutch twins. *Twin Res Hum Genet* 10:765-770
 59. Derogatis LR, Spencer PM (1982) Brief Symptom Inventory. Clinical Psychometric Research, Baltimore
 60. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (1991) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Huber, Bern
 61. DuPaul GJ, Volpe RJ, Jitendra AK, Lutz JG, Lorah KS, Gruber R (2004) Elementary school students with AD/HD: predictors of academic achievement. *J Sch Psychol* 42:285-301
 62. Drewe EA (1975) Go-no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex* 11:8-16
 63. Eakin L, Minde K, Hechtman L, Krane OE (2004) The marital and family functioning of adults with adhd and their spouses. *J Atten Disord* 8:1-10

-
64. Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C (2003). ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Nervenarzt* 10: 939-945
 65. Edbom T, Lichtenstein P, Granlund M, Larsson, JO (2006) Long-term relationships between symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and self-esteem in a prospective longitudinal study of twins. *Acta Paediatrica* 95:650-657
 66. Edebol H, Helldin L, Holmberg E, Gustafsson S, Norlander T (2011) In search for an objective measure of hyperactivity, impulsivity and inattention in adult attention deficit hyperactivity disorder using the quantified behavior test plus. *Eur J Psychol* 7:443-457
 67. Edebol H, Helldin L, Norlander T (2012) Objective measures of behavior manifestations in adult ADHD and differentiation from participants with bipolar II disorder, borderline personality disorder, participants with disconfirmed ADHD as well as normative participants. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 8:134-143
 68. Edebol H, Helldin L, Norlander T (2013a) Measuring adult attention deficit hyperactivity disorder using the quantified behavior test plus. *Psychol J* 2:48-62
 69. Edebol H, Helldin L, Norlander T (2013b) The weighed core symptom scale and prediction of ADHD in adults - objective measures of remission and response to treatment with methylphenidate. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 9:171-179
 70. Egeland J, Koalick-Gran I (2007) Measuring several aspects of attention in one test: The factor structure of Conner's Continuous Performance Test. *J Atten Disord* 13:339-319
 71. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. (2013) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368:1279-1290
 72. Epstein JN, Conners CK, Sitarenios G, Erhardt D (1998) Continuous performance test results of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol* 12:155-168

-
73. Epstein JN, Johnson DE, Varia IM, Conners CK (2001) Neuropsychological assessment of response inhibition in adults with adhd. *J Clin Exp Neuropsychol* 23:362-371
 74. Faraone SV, Biedermann J (1998) Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 10:951-958
 75. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1313-1323
 76. Faraone SV, Sergeant J, Billberg C, Biedermann J (2003) The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry* 2:104-113
 77. Faraone SV, Wilens T (2003) Does stimulant treatment lead to substance use disorders? *J Clin Psychiatry* 64(suppl 64):9-13
 78. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R C, 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
 79. Fayyad J, Kessler RC (2015) The epidemiology and societal burden of ADHD. In Adler A, Spencer TJ, Wilens TE (eds) *Attention-deficit hyperactivity disorder an adults and children*. Cambridge University Press, Cambridge (UK), pp 24-41
 80. Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, Scarmeas N, Barberger-Gateau P (2009) Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 302:638-648
 81. Ferget JM, Bode H, Hach I, Hargarter L, Müller WE (2007) Behandlung mit Methylphenidat im Kindesalter. Ergebnisse einer Expertenkonsensuskonferenz. *Monatsschr Kinderheilkd* 155:747-752
 82. France`s H, Monier C, Bourre JM (1995) Effects of dietary alpha-linolenic acid deficiency on neuromuscular and cognitive functions in mice. *Life Sci* 57:1935-1947

-
83. Frazier TW, Youngstrom EA, Glutting JJ, Watkins MW (2007) ADHD and achievement meta-analysis of the child, adolescent, and adult literatures and a concomitant study with college students. *J Learn Disabil* 40:49-65
 84. Frölich J, Döpfner M (2008) Die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren - eine wirksame Behandlungsoption? *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 36:109-116
 85. Frölich J, Lehmkuhl G (2004) Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Nervenarzt* 75:1074-1082
 86. Goldman-Rakic PS (1987) Circuitry of the primate prefrontal cortex and the regulation of behavior by representation memory. In: Plum F (ed) *Handbook of physiology: Vol V. The nervous system, higher functions of the brain*. American Physiological Society, Bethesda, pp 373-417
 87. Gollwitzer PM, Brandstätter V (1997) Implementation intentions and effective goal pursuit. *J Per Soc Psychol* 73:186-199
 88. Gustafsson PA, Birberg-Thornberg U, Duchén K, Landgren M, Malmberg K, Pelling H, Strandvik B, Karlsson T (2010) EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatr* 99:1540-1549
 89. Grodzinsky GM, Barkley RA (1999) Predictive power of frontal lobe tests in the diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol* 13:12-21
 90. Groß S, Figge C, Matthies S, Philipsen A (2015) ADHS im Erwachsenenalter. *Diagnostik und Therapie*. *Nervenarzt* 86:1171-1180
 91. Hampel P, Petermann F (2004) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen. *Kindheit und Entwicklung* 13:131-136
 92. Hanten M, Giesen L, Philipp-Wiegmann F, Jenetzky E, Retz-Junginger P, Retz W, Rösler M (2015) Diagnose der ADHS bei Erwachsenen mit

- dem Qb-Test Plus. Unveröffentlichtes Poster präsentiert bei der DGPPN 2015, Berlin
93. Hansson Halleröd SL, Anckarsäter H, Råstam M (2015) Experienced consequences of being diagnosed with ADHD as an adult – A qualitative study. *BMC Psychiatry* 15:1-13
 94. Harding KL, Judah RD, Gant C (2003) Outcome-based comparison of Ritalin versus food-supplement treated children with AD/HD. *Altern Med Rev* 8:319-330
 95. Hawkey E, Nigg JT (2014) Omega-3 fatty acid and ADHD: Blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev* 34:496-505
 96. Heird WC, Lapillone A (2005) The role of fatty acids in development. *Annu Rev Nutr* 25:549-571
 97. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K (2004) Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - A placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 58:467-463
 98. Hoza B, Mrug S, Gerdes AC, Hinshaw SP, Bukowski WM, Gold JA, Kraemer HC, Pelham WE, Wigal T, Arnold LE (2005) What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Consult Clin Psychol* 73:411-423
 99. Janssen CIF, Kiliaan AJ (2014) Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res* 53:1-17
 100. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn J, Abikoff HB, et al. (2001) ADHD comorbidity findings from the MTA study: Comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:147-58
 101. Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B, Chaudhary A, Bhavé S, Pandit A (2006) Supplementation with flax oil and vitamin

-
- C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 74:17-21
102. Karande S, Bhosrekar K, Kulkarni M, Thakker A (2009) Health-related quality of life of children with newly diagnosed specific learning disability. *J Trop Pediatr* 55:160-169
103. Kessler RS, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Üstün 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* 163:716-723
104. Kessler RS, Adler LA, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Faraone SV, Greenhill LL, Jaeger S, Secnik K, Spencer T, Üstün TB, Zaslavsky AM (2005) Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: Results from the national comorbidity survey replication. *Biol Psychiatry* 57:1442-1451
105. Klimkeit I, Graham C, Lee P, Morling M, Russo D, Tonge B (2006) Children should be seen and heard. Self-report of feelings and behavior in primary-school-age children with ADHD. *J Atten Disord* 10:181-191
106. Königs A, Kiliaan AJ (2016) Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12:1869-1882
107. Koletzko B, Braun M (1991) Arachidonic acid and early human growth: Is there a relation? *Ann Nutr Metab* 35:128-131
108. Kordon A, Hofecker Fallahpour M (2006) Pharmakotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Z Psychiatrie Psychologie Psychotherapie* 54:99-110
109. Krain AL, Castellanos FX (2006) Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 26:433-444
110. Krause J, Krause KH (2005) ADHS im Erwachsenenalter (2. Aufl.). Schattauer, Stuttgart New York

-
111. Krause KH, Krause J (2010) Neuere Aspekte zur Wirkungsweise von Methylphenidat. *Nervenheilkunde* 1-2:35-37
 112. Krause KH (2006) Ätiologie der ADHS. In MA Edel, W Vollmoeller (eds) *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen*. Springer, Heidelberg, pp 1-20
 113. Laasonen M, Hokkanen L, Leppämäki S, Tani P, Erkkilä AT (2009) Project DyAdd: Fatty acids and cognition in adults with dyslexia, ADHD, or both. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 81:79-88
 114. Lange S, Tröster, H (2016) Adaptive und maladaptive Emotionsregulation bei Jugendlichen mit ADHS. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiat* 65:298-314
 115. Lapillone A, Clarke SD, Heird WC (2003) Plausible mechanisms for effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on growth. *J Pediatr* 143:9-16
 116. Leaf A, Xiao YF, Kang JX (2002) Interactions of N-3 fatty acids with ion channels in excitable tissues. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 67:113-120
 117. Lis S, Baer N, Stein-en-Nosse C, Gallhofer B, Sammer G, Kirsch P (2010) Objective measurement of motor activity during cognitive performance in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 122:285-294
 118. Losier BJ, McGrath PJ, Klein RM (1996) Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: A meta-analysis review. *J Child Psychol Psychiatry* 37:971-987
 119. Mackworth JF (1970) *Vigilance and attention. A signal detection approach*. Penguin Books, Baltimore
 120. Manor I, Magen A, Keidar D, Rosen S, Tasker H, Cohen T, Richter Y, Zaaroor-Regev D, Manor Y, Weizman A (2012) The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: A double-blind placebo-

- controlled trial, followed by an open-label extension. *Eur Psychiatry* 27:335-342
121. Matsudaira T, Gow RV, Kelly J, Murphy C, Potts L, Sumich A, Ghebremeskel K, Crawford MA, Taylor E (2015) Biochemical and psychological effects of omega-3/6 supplements in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 25:775-782
122. McGee RA, Clark SE, Symons DK (2000) Does the Conners' continuous performance test aid in ADHD diagnosis? *J Abnorm Child Psychol* 28:415-424
123. Meyer BJ, Byrne MK, Collier C, Parletta N, Crawford D, Winberg PC, Webster D, Chapman K, Thomas G, Dally J, Batterham M, Farquhar I, Martin AM, Grant L (2015) Baseline omega-3 index correlates with aggressive and attention deficit disorder behaviours in adult prisoners. *PLoS ONE* 10:1-13
124. Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ (1997) Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Atten Disord* 2:159-166
125. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PRC (2012) Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Nutrition* 28:670-667
126. Moore T, Armstrong KM (2003) Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. *Nature* 421:370-373
127. Morgan JE, Armstrong KE, Hahn LG (2015) Neuropsychological testing. In Adler A, Spencer TJ, Wilens TE (eds) *Attention-deficit hyperactivity disorder in adults and children*. Cambridge University Press, Cambridge (UK), pp 210-223
128. Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA (2013) Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD - A systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectr* 18:296-306

-
129. Murphy KR, Adler LA (2004) Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: Focus on rating scales. *J Clin Psychiatry* 65(suppl 3):12-17
130. Murphy K, Barkley RA (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: Comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry* 37:393-401
131. Murphy P, Schacher R (2000). Use of self-ratings in the assessment of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 157:1156-1159
132. Nyberg E, Stieglitz RD (2006) Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Z Psychiatrie Psychologie Psychotherapie* 54:111-121
133. Parletta N, Niyonsenga T, Duff J (2016) Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls. *PLoS ONE* 11:1-16
134. Pentzek M, Dyllong A, Grass-Kapanke B (2010) Praktische Voraussetzungen und Hinweise für die Durchführung psychometrischer Tests – was jeder Testleiter wissen sollte. *NeuroGeriatric* 7:20-25
135. Perera H, Jeewandara KC, Seneviratne S, Guruge C (2012) Combined 3 and 6 Supplementation in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Refractory to Methylphenidate Treatment: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Child Neurol* 27:747-753
136. Philipp-Wiegmann F, Retz-Junginger P, Retz W, Rösler M (2012) Neuropsychologische Befunde zur ADHS im Erwachsenenalter. *Zeitschr Neuropsy* 23:215-224
137. Philipsen A (2006) Differential diagnosis and comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and borderline personality disorder (BPD) in adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256(suppl 1):42-46

-
138. Pliszka SR (1992) Comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder and overanxious disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:197-203
139. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007) The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 164:942-948
140. Pospechill M (2010) Testtheorie, Testkonstruktion, Testevaluation. UTB, München
141. Puri BK, Martins JG (2014) Which polyunsaturated fatty acids are active in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving PUFA supplementation? A fatty acid validated meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty* 90:179-189
142. QbTech AB (2010a) QbTest plus clinical manual. Author, Göteborg (Sweden)
143. QbTech AB (2010b) QbTest technical manual. Author, Göteborg (Sweden)
144. Rapport MD, Scalan W, Denney CB (1999) Attention-deficit/hyperactivity disorder and scholastic achievement: A model of dual developmental pathways. *J Child Psychol Psych* 40:1169-1183
145. Raz R, Carasso RL, Yehuda S (2009) The influence of short-chain essential fatty acids on children with attention-deficit-hyperactivity disorder: A double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19:167-177
146. Retz-Junginger P, Sobanski E, Alm B, Retz W, Rösler M (2008) Alters- und Geschlechtsspezifische Besonderheiten der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Nervenarzt* 79:809-819
147. Riccio AC, Reynolds RC (2001) Continuous performance tests are sensitive to ADHD in adults but lack specificity - A review and critique for differential diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 931:113-139

-
148. Richardson AJ (2004) Long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood developmental and psychiatric disorders. *Lipids* 39:1215-1222
149. Richardson AJ, Puri BK (2002) A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:233-239
150. Rösler M, Retz W (2006) Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. Allgemeine Grundlagen, Epidemiologie, Psychopathologie, Klassifikation, Verlauf, Neurobiologie und soziale Adaptation. *Z Psychiatrie Psychologie Psychotherapie* 54:77-86
151. Rösler M, Retz-Junginger P, Retz W, Stieglitz RD (eds) (2008) HASE. Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene. Hogrefe, Göttingen
152. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Stieglitz RD, Kessler H, Reimherr F, Wender PH (2008) ADHS-Diagnose bei Erwachsenen. Nach DSM-IV, ICD-10 und den UTAH-Kriterien. *Nervenarzt* 79:320-327
153. Rohde LA, Biedermann J, Busnello EA, Zimmermann H, Schmitz M, Martins S, Tramontina S (1999) ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: A study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:865-877
154. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M (2002) Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine- β -hydroxylase gene. *Am J Med Genet* 114:154-158
155. Rosenthal R, Fode K L (1963) The effect of experimenter bias on the performance of the albino rat. *Behav Sci* 8:183-189
156. Rosenthal R, Jacobson L (1966) Teachers' expectancies: Determinants of pupils' IQ gains. *Psychol Rep* 19:115-118
157. Rosvold EH, Mirsky FA, Sarason I, Bransome DE, Beck HL (1956) A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 20:343-350

-
- 158.Rothenberger A, Albrecht B, Becker A, Bock N, Roessner V, Uebel H (2013) ADHS erfolgreich mit Methylphenidat behandeln: entwicklungsorientierte Behandlung im Tiermodell, Pharmakogenetik und Besonderheiten bei der klinischen Anwendung. In Rösler M, Retz W, von Gontard A, Paulus FW (eds) Soziale Folgen der ADHS. Kinder – Jugendliche – Erwachsene. Kohlhammer, Stuttgart, pp 137-145
- 159.Rytter MJH, Andersen LBB, Houmann T, Bilenberg N, Hvolby A, Molgaard C, Michaelsen KF, Lauritzen L (2015) Diet in the treatment of ADHD in children – A systematic review of the literature. *Nord J Psychiatry* 69:1-18
- 160.Schmidt S, Petermann F (2008) Entwicklungspsychopathologie der ADHS. *Z Psychiatrie Psychologie Psychotherapie* 56:265-274
- 161.Schreyer I, Hampel P (2009) ADHS bei Jungen im Kindesalter - Lebensqualität und Erziehungsverhalten. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 37:69-75
- 162.Seidman LJ, Valera EM, Makris N (2006) Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 60:1071-1080
- 163.Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(suppl 20):22-33
- 164.Sheridan MA, Hinshaw S, D’Esposito M (2007) Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1357-1366
- 165.Singer SJ, Nicolson GL (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175:720-731

-
- 166.Sobanski E, Alm B (2004) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *Nervenarzt* 75:697-716
- 167.Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, Philipsen A, Rietschel M (2007) Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:371-377
- 168.Sobanski E, Brüggemann D, Alm B, Kern S, Philipsen A, Schmalzried H, Heßlinger B, Waschkowski H, Rietschel M (2008) Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *Eur Psychiatry* 23:142-149
- 169.Söderström S, Pettersson R, Nilsson KW (2014) Quantitative and subjective behavioural aspects in the assessment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Nord J Psychiatry* 68:30-37
- 170.Spencer T, Biederman J, Mick E (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol* 32:631-642
- 171.Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S (1996) Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:409-432
- 172.Sprich S, Biederman J, Harding-Crawford M, Mundy E, Faraone SV (2000) Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1432-1437
- 173.Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, Zentall SS, Arnold LE, Burgess JR (2003) EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 38:1007-1021
- 174.Stieglitz R-D, Rösler M (2006) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. Eine

Herausforderung an Diagnostik und Therapie. *Z Psychiatrie Psychologie Psychotherapie* 54:75-76

175. Still G (1902) The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. *Lancet* 159:1008-1012
176. Sykes DH, Douglas VI, Morgenstern G. (1973) Sustained attention in hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 14:213-220
177. Vidal-Estrada R, Bosch-Munso R, Nogueira-Morais M, Casas-Brugue M, Ramos-Quiroga JA (2012) Psychological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review. *Actas Esp Psiquiatr* 40:147-154
178. Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, Pelled D, Brichon G, Zwingelstein G, Bodennec J (2008) Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: Effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *Am J Clin Nutr* 87:1170-1180
179. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC (2001) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 139:189-196
180. Wainwright PE (2002) Dietary essential fatty acids and brain function: A developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc* 61:61-69
181. Wainwright PE, Xing HC, Mutsaers L, McCutcheon D, Kyle D (1997) Arachidonic acid offsets the effects on mouse brain and behavior of a diet with a low (n-6)/(n-3) ratio and very high levels of docosahexaenoic acid. *J Nutr* 127:184-193
182. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein A, Balk K, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J (2006) N-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 84:5-17

-
183. 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* 150:885-890
184. Wehmeier PM, Schacht A, Barkley RA (2010) Social and emotional impairment in children and adolescents with ADHD and the impact on quality of life. *J Adolesc Health* 46:209-217
185. Wender PH (1995) Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Oxford University Press, New York Oxford
186. Wilens TE, Faraone S, Biederman J, Gunawardene S (2003) Does stimulant therapy of ADHD beget later substance abuse: A meta analytic review of the literature. *Pediatrics* 111:179-185
187. Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, Kwon A, Spencer TJ, Clark S, Scott M, Podolski A, Ditterline JW, Morris MC, Moore H (2005) Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 66:253-259
188. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH (2005) A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:457-472
189. Young GS, Maharaj NJ, Conquer JA (2004) Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids* 39:117-123
190. Young GS, Conquer JA, Thomas R (2005) Effect of randomized supplementation with high dose olive, flax or fish oil on serum phospholipid fatty acid levels in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Reprod Nutr Dev* 45:549-558
191. Zimmer L, Delion-Vancassel S, Durand G, Guilloteau D, Bodard S, Besnard JC, Chalon S (2000) Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 41:32-40

192. Zimmer I, Hembert S, Dward G, Breton P, Guilloteau D, Besnard JC & Chalon S (1998) Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: A microdialysis study. *Neurosci Lett* 240:177-181
193. de Zwaan M, Gruss B, Müller A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, Hilbert A, Philipsen A (2012) The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262:79-86

Danksagung

Bedanken möchte mich vor allem bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Petra Retz-Junginger und zwar nicht nur für ihre Betreuung bei der Erstellung dieser Dissertation sondern darüber hinaus für ihre umfassende Unterstützung und wohlwollende Führung während meiner wissenschaftlichen Arbeit am Institut.

Ein besonderer Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. Michael Rösler, welcher mir die Möglichkeit gab, meinem wissenschaftlichen Forschungsinteresse nachzugehen und mich in meiner wissenschaftlichen Arbeit stets gefördert hat.

Meinen Kollegen von der Homburger Arbeitsgruppe danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit. Besonders Herrn Toivo Zinnow, der mir durch seinen Beistand den Einstieg in das neue Arbeitsumfeld erleichtert hat und Frau Iris Schmitt, für ihre gutherzige Unterstützung in jeglichen Belangen.