

Aus den Kliniken für Psychosomatik und Psychotherapie und für Neurologie
der Medizinischen Hochschule Hannover
Angefertigt im Rahmen der strukturierten Doktorandenausbildung
KlinStrucMed (Projekt 2.4)

**Prävalenz und Ausprägungsgrad einer
Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
bei Patientinnen und Patienten mit
Amyotropher Lateralsklerose (ALS)**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin in der
Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von Leonie Ebel
aus Göttingen

Hannover 2018

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover
am: 12.12.2019

Präsident:	Prof. Dr. med. Michael P. Manns
Betreuerin der Arbeit:	Prof.´in Dr. med. Martina de Zwaan
Kobetreuerin der Arbeit:	Prof.´in Dr. med. Susanne Petri
1. Referent/in:	Prof. Dr. med. Kai Günter Kahl
2. Referent/in:	Prof. Dr. phil. Thomas von Lengerke

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2019

Prüfungsausschuss

Vorsitz:	Prof. Dr. med. Nils Schneider
1. Prüfer/in:	PD Dr. rer. medic. Stephanie Stiel
2. Prüfer/in:	Prof. Dr. med. Klaus Hager

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	5
1.1.1 Epidemiologie und Klinik	5
1.1.2 Verlaufs- und Sonderformen	7
1.1.3 Pathophysiologie	8
1.1.4 Diagnostik	9
1.1.5 Therapie	10
1.2 Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	12
1.2.1 Definition und Klassifikation	12
1.2.2 Verlauf	14
1.2.3 ADHS im Erwachsenenalter	14
1.2.4 Pathophysiologie	15
1.2.5 Diagnostik	16
1.2.6 Therapie	17
1.3 Hinführung zum Thema	19
1.4 Ziel der Promotionsarbeit	23
1.4.1 Fragestellung	23
1.4.2 Hypothesen	24
2 Material und Methodik	25
2.1 Beschreibung der Stichprobe und der Kontrollgruppen	25
2.2 Erhebungsinstrumente und Methodik	26
2.3 Erhebung der ADHS Symptomatik	26
2.3.1 Wender Utah Rating Scale - WURS-k	26
2.3.2 ADHS Selbstbeurteilungsbogen - ADHS-SB	27
2.3.3 Ultrakurzform des Gesundheitsfragebogens für Patienten - PHQ-4	27
2.3.4 Exercise Dependence Scale - EDS-21	28
2.3.5 Barratt Impulsiveness Scale - BIS-15	28
2.3.6 Revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS _r)	28
2.4 Statistik	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Soziodemografische Merkmale der Studiengruppen	30
3.2 Krankheitsspezifische Charakteristika der klinischen Gruppen	30
3.3 Auswertung der Fragebögen zur ADHS-Symptomatik	31
4 Publikation	33
5 Diskussion	39
5.1 Ziel der Arbeit	39
5.2 Interpretation der Ergebnisse	39
5.3 Stärken und Limitierungen der Studie	44
5.4 Ausblick	46
6 Zusammenfassung	48
7 Literaturverzeichnis	50
8 Kongressbeiträge und Publikation	64
9 Danksagung	65
10 Lebenslauf	67
11 Erklärung nach §2 Abs. 2, Punkte 6 und 7 PromO	69

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung
ADHS-SB	ADHS-Selbstbeurteilungsbogen für Erwachsene
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS _r	ALS Functional Rating Scale-revised
APA	American Psychological Association
BIS-15	Barratt Impulsiveness Scale, Kurzform
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, dzt. DSM-V
Dzt.	Derzeit
EDS-21	Exercise Dependence Scale
EMG	Elektromyogramm
fALS	familiäre ALS
FFM	Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeitspsychologie
FTD	Frontotemporale Demenz
GAD-2	Generalized Anxiety Disorder, Kurzfragebogen
ICD	International Classification of Diseases, dzt. ICD-10
KI	Konfidenzintervall
MP	Morbus Parkinson
OR	Odds Ratio
PHQ-D	Deutsche Version des <i>Patient Health Questionnaire</i>
PHQ-4	Ultrakurzform des Gesundheitsfragebogens für Patienten
PLS	Primäre Lateralsklerose
RNA	Ribonukleinsäure
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SHT	Schädel-Hirn-Traumata
SOD1	Superoxid-Dismutase
USUMA	Unabhängiger Service für Umfragen, Methoden und Analysen
WFN	World Federation of Neurology
WHO	World Health Organization
WURS-k	Wender Utah Rating Scale, Kurzform

1 Einleitung

1.1 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

1.1.1 Epidemiologie und Klinik

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wurde erstmals um 1873 von Jean Martin Charcot beschrieben (1). Es handelt sich um eine unheilbare degenerative Motoneuronerkrankung mit rasch progredientem Verlauf. Das klinische Bild ist Folge der Degeneration der oberen bzw. 1. Motoneurone im primär motorischen Kortex der Großhirnrinde (kortikospinales System mit der Pyramidenbahn und den Pyramidenzellen des motorischen Kortex) und der unteren bzw. 2. Motoneurone (motorische Hirnnervenkerne sowie alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks) (2). Die Pathologie der Erkrankung liegt in der Atrophie der motorischen Vorderwurzeln und der motorischen Hirnnervenkerne (Amyotroph) sowie in der Verschmälerung und Verhärtung der grauen Substanz in Vorder- und Seitensträngen des Rückenmarks (Lateralsklerose).

ALS gehört mit einer Inzidenz von 2.16 pro 100.000 Einwohner im Jahr (3) zu den sogenannten *orphan diseases* (Definition: <5/10.000 Einwohner) (4), und ist dennoch die häufigste Motoneuronerkrankung im Erwachsenenalter. Die Punktprävalenz der ALS liegt zwischen 3-8 pro 100.000 Einwohnern, das mittlere Erkrankungsalter zwischen 50-70 Jahren und der Häufigkeitsgipfel bei 60 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,6:1) (5). Die mittlere Überlebensdauer beträgt durchschnittlich 2 bis 5 Jahre, wobei es je nach Verlaufsform zu Abweichungen kommen kann.

Bei der Erkrankung kommt es zu einem charakteristischen Symptomkomplex von peripher und zentral motorischen Läsionen. Der Befall des 1. Motoneurons führt zu gesteigerten Muskeleigenreflexen, erhöhtem Muskeltonus sowie spastischen Paresen und Pyramidenbahnzeichen. Bei Befall des 2. Motoneurons kommt es gegensätzlich zu Reflexabschwächung bis hin zum Reflexausfall, Muskelatrophien, schlaffen Paresen sowie vorübergehende Faszikulationen und Fibrillationen (6). Hierbei handelt es sich um kurze unwillkürliche Kontraktionen von Muskelfaserbündeln, die optisch wahrgenommen werden können, aber nicht mit einer Bewegung einhergehen. Sensible Ausfälle kommen in der Regel nicht vor. Ebenso bleiben Sphinkterfunktion und die Okulomotorik meist erhalten (7). Es

sind zwei klassische Verlaufsformen bekannt, die sich durch eine spinale oder bulbäre Erstmanifestation unterscheiden. Spinal beginnt die Erkrankung in 2/3 der Fälle.

Der Symptombeginn ist häufig dominiert durch Symptomatik des 2. Motoneurons, wobei sich parallel auch immer Schädigungszeichen des 1. Motoneurons zeigen. Initial zeigt sich die spinale Form fokal (8) mit progredienten schmerzlosen atrophischen Paresen, die sich in der Regel an den distal gelegenen kleinen Muskelgruppen wie Hand- oder Wadenmuskulatur asymmetrisch äußern. Zu 40-50% beginnen sie an der oberen Extremität (9). Die Patienten¹ klagen meist über auffallende Ungeschicklichkeit in der Feinmotorik, Schwäche und vermehrtes stolpern. Typisch sind Atrophien der kleinen Handmuskulatur und Faszikulationen. Im Verlauf breiten sich die Symptome auf beide motorischen Systeme diffus weiter aus (10). Bei 30 bis 60% der Patienten kommt es zu leichten kognitiven Einschränkungen (11), am häufigsten finden sich Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen. 10-15% der Fälle erfüllen die Kriterien der Frontotemporalen Demenz (FTD) (11, 12).

Die bulbäre Form der ALS kommt in ca. 35% der Fälle vor (13) und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (2). Sie betrifft die motorischen kaudalen Hirnnervenkerne. Die Symptome beginnen mit Dysarthrophonie und Dysphagie, die Paresen der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur folgen. Bei Affektion der bulbären Motoneurone ist ein vermehrter Speichelfluss typisch, der den Leidensdruck psychosozial erhöht und das Risiko für Pneumonien verstärkt (14). Es handelt sich um eine Pseudohypersalivation, da nicht die Speichelproduktion vermehrt ist, sondern der Speichel durch Schluckstörungen nicht genügend heruntergeschluckt werden kann (15). Es kommt häufig zu einem Gewichtsverlust, der sich durch den Verlust von Muskelmasse und die zunehmende Schwierigkeit zu schlucken, erklären lässt (9). Weitere Ursachen des Gewichtsverlusts bis hin zur Kachexie sind noch nicht ausreichend verstandene metabolische Störungen im Rahmen der Grunderkrankung. Studien zeigen, dass hohe Triglycerid- und Cholesterolspiegel einen lebensverlängernden Effekt zu haben scheinen (16). Es können sogenannte pseudobulbäre Affektstörungen wie pathologisches Lachen und Weinen auftreten (15). Typisch ist auch Zungenatrophie mit Faszikulationen.

Zu Beginn äußert sich das Krankheitsbild der ALS häufig mit schwach ausgeprägten und unspezifischen Symptomen. Die Patienten erhalten in vielen Fällen ein breites Spektrum an Diagnostik, bis die Diagnose einer Amyotrophen Lateralsklerose gestellt wird.

¹ Dieser Ausdruck bezieht sich in der gesamten Arbeit gleichermaßen auf Patientinnen und Patienten

1.1.2 Verlaufs- und Sonderformen

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Progredienz und Ausbreitung der Symptome, wobei es individuell große Unterschiede zu geben scheint (17). Ein höheres Erkrankungsalter und eine kurze Latenzzeit von Symptomen zu Diagnosestellung, eine primär bulbäre Symptomatik und ein niedriger Body Mass Index sind mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (7). Die Patienten sind meist an einen Rollstuhl gebunden und die Nahrungsaufnahme, Artikulation und Respiration werden zunehmend schlechter. Die ALS führt im Mittel innerhalb weniger Jahre zum Tod durch respiratorische Insuffizienz bei alveolärer Hypoventilation (18).

Es sind verschiedene klinische Formen der ALS bekannt, die sich hinsichtlich ihres Manifestationsursprungs und im Verlauf unterscheiden. *Der klassische Beginn der Erkrankung äußert sich einseitig und fokal, meist distal an der oberen Extremität betont. Es folgt eine generalisierte Ausbreitung auf die anderen Extremitäten und die bulbären Bereiche, wobei die Zeichen des 2. Motoneurons dominieren (7).* Neben der oben beschriebenen klassischen ALS mit spinalem oder bulbärem Beginn existieren Sonderformen, die im folgenden Absatz kurz beschrieben werden.

Bei dem *Flail Arm Syndrom* liegt der Schwerpunkt der Symptome symmetrisch an der oberen Extremität mit proximal betonten Paresen, wobei die untere Extremität lange nicht betroffen ist und die Schädigung des 2. Motoneurons dominiert. Diese Verlaufsform tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen (9:1) und hat eine bessere Prognose (19).

Die *Progressive Bulbärparalyse (PBP)* betrifft die Degeneration der kaudalen motorischen Hirnnervenkerne (V., VII., IX., X. und XII.) in der Medulla oblongata. Diese Variante der ALS setzt mit einer Sprech- und Schluckstörung ein, was durch die Lähmung der Zungen- und Kaumuskulatur hervorgerufen wird (18). Die Störung der Respiration und des Schluckaktes führen zu Gewichtsreduktion und Aspirationen, mit der Gefahr respiratorischer Infekte. Die Augenmuskelkerne sind erst im späten Krankheitsprozess befallen. Frauen sind in dem Fall häufiger betroffen als Männer (18). Als zusätzliche pseudobulbäre Affektstörung finden sich pathologisches Lachen, Weinen und Gähnen (15).

Eine fast ausschließliche klinische Beteiligung des 2. Motoneurons kann bei der *Progressiven Muskelatrophie (PMA)* gefunden werden (20). Hier zeigen sich die fokal beginnenden und langsam progredienten Paresen mit Muskelatrophien und fehlenden Muskeleigenreflexen.

Bei der *Primären Lateralsklerose (PLS)* liegt eine Erkrankung des 1. Motoneurons mit pseudobulbärer Beteiligung vor. Der Verlauf ist meist günstiger, da die Progredienz langsamer voranschreitet (7).

Die genannten Sonderformen können alle in eine klassische ALS übergehen (21).

1.1.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der ALS ist noch weitgehend ungeklärt. Es wird angenommen, dass man von einer multifaktoriellen Pathogenese ausgehen kann (22). 90-95% der Fälle treten sporadisch auf (23), ohne dass eine genaue Ursache der Erkrankung ausgemacht werden kann. In 5-10% kann eine positive Familienanamnese mit einer meist autosomal dominant vererbten genetischen Mutation festgestellt werden (24). Klinisch und histologisch lassen sich die beiden Formen kaum unterscheiden (25). Die familiäre ALS (fALS) tritt ungefähr 10 Jahre früher auf (26) und beide Geschlechter sind gleichhäufig betroffen (18). In dieser Arbeit soll nur kurz auf die bislang bekanntesten pathophysiologischen Faktoren eingegangen werden.

Eine wichtige Mutation ist die SOD1-Mutation im Gen der Kupfer-/Zink-Superoxid-Dismutase (SOD1) (27). Sie wurde 1993 nachgewiesen und findet sich bei ca. 20% der fALS-Fälle (24). Die pathophysiologische Überlegung beschäftigt sich mit der physiologischen Aufgabe des Enzyms. Die physiologische Funktion der SOD1 ist der Abbau freier Sauerstoffradikale. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass oxidativer Stress zu pathologischen Veränderungen bei ALS-Patienten führen kann (28). Man geht jedoch mittlerweile eher davon aus, dass die Mutation eine toxische Fehlfunktion hervorrufen könnte (*gain of function*), die zusätzliche Radikale freisetzt und vermehrt zur Bildung von Aggregaten neigt (29). Weiterhin spielen Mutationen im C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72)-Gens in Form einer abnormen Hexanukleotid-Repeat-Expansion eine wichtige Rolle (30). Bis zu 20% der sporadischen und 50% der fALS-Fälle sollen mit dieser Mutation assoziiert sein (31). Es handelt sich um ein zytoplasmatisches Protein in Neuronen und präsynaptischen Endigungen, welches auch mit der FTD vergesellschaftet ist (32, 18). Es wird noch diskutiert, auf welche Weise die Mutation zur Entstehung der Erkrankung beiträgt, wobei auch hier fehlgefaltete Proteine involviert zu sein scheinen (33). Ebenso sind Mutationen der Proteine TDP43 (TAR-DNA-bindendes Protein) und der RNA-bindenden FUS/TLS-Proteine (fused in sarcoma/translocated in sarcoma) nachgewiesen, die ebenfalls bei Patienten mit FTD gefunden wurden (34,35). Auch hier zeigen neuropathologische

Untersuchungen zytoplasmatische Eiweißeinschlüsse in untergegangenen Neuronen (36), was darauf schließen lässt, dass Proteinaggregate eine zentrale Position in der Pathogenese einnehmen. Ein weiterer Ansatz beschäftigt sich mit der Hypothese der glutamatergen Exzitotoxizität. Die Überstimulation und daraus resultierende extreme Aktivierung von postsynaptischen Glutamatrezeptoren führt zur Schädigung bis hin zum Zelltod von Motoneuronen durch den massiv erhöhten Kalziumeinstrom (37). Für eine relevante Rolle der Exzitotoxizität in der Pathogenese spricht auch, dass das gegen die ALS eingesetzte Medikament Riluzol ein Glutamatantagonist ist.

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik der ALS basiert vor allem auf klinischer Manifestation und Verlauf der Symptomatik, was die Diagnose ALS zu einer Ausschlussdiagnose werden lässt. Allgemein sind degenerative Zeichen des 1. sowie 2. Motoneurons und die progrediente Ausbreitung auf weitere Muskelregionen obligat. Seit 1998 ist eine Diagnosestellung anhand der sogenannten *El Escorial Kriterien* von der World Federation of Neurology (WFN) möglich. Hierbei wird die Ausbreitung der Symptome mit der Diagnosesicherheit korreliert. Je mehr Regionen betroffen sind, desto sicherer wird die Diagnose: Hirnstamm (bulbär), obere Extremität (zervikal), Rumpf (thorakal) oder untere Extremität (lumbal). Die Kriterien sind weniger für die klinische Praxis relevant, als zum Einschluss von Patienten für wissenschaftliche Studien.

2015 wurden die *El Escorial Kriterien* überarbeitet (38) und unterteilen sich in eine:

- klinisch wahrscheinliche, laborunterstützte ALS mit klinischen Zeichen des 1. und 2. Motoneurons in nur einer Region mit zusätzlichen elektromyografischen Zeichen des 2. Motoneurons in mindestens 2 Extremitäten
- klinisch wahrscheinliche ALS mit klinischen Zeichen des 1. und 2. Motoneurons in mindestens 2 Regionen, wobei die Symptome des 1. Motoneurons auch rostral der Symptome des 2. Motoneurons vorkommen müssen
- klinisch definitive ALS mit klinischen Zeichen des 1. und 2. Motoneurons in mindestens 3 unterschiedlichen Regionen.

Die neurophysiologische Untersuchung mit einem Elektromyogramm (EMG) trägt neben der klinischen Diagnostik am meisten zu einer Diagnosestellung bei. Im EMG zeigen sich pathologische Spontanaktivität und eine Reduktion der motorischen Einheiten mit

hochamplitudigen Potenzialen und gelichtetem Aktivitätsmuster als Nachweis akuter und chronischer Denervierung. Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) ist meist normal oder allenfalls gering verzögert. Muskelbiopsien können Muskelfaseratrophien aufzeigen sowie eine kompensatorische Hypertrophie (18). Eine kortikale Atrophie kann in bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden. Sie dienen auch als Ausschlussverfahren von radikulären Pathologien und kompressiven Myelopathien. Liquoruntersuchungen ergeben in der Regel keine auffälligen Befunde und dienen vorrangig zum Ausschluss entzündlicher Erkrankungen. Im Labor ist die Kreatinphosphokinase (CK) als Zeichen der neurogenen Muskelschädigung oft leicht bis mittelgradig erhöht. Eine Lungenfunktionsprüfung gibt Aufschluss über eine reduzierte Vitalkapazität aufgrund einer beginnenden respiratorischen Insuffizienz.

Zusätzlich werden neuropsychologische Tests durchgeführt, um mögliche kognitive Beeinträchtigungen auszuschließen.

1.1.5 Therapie

Bislang besteht kein kurativer Therapieansatz der ALS. Das Hauptziel liegt darin, symptomatisch zu therapieren und den Patienten so viele Beschwerden zu nehmen, wie möglich (39). Im Vordergrund steht hierbei die Verknüpfung sowohl von ergotherapeutischer, physiotherapeutischer und logopädischer Betreuung, als auch psychologische sowie palliativmedizinische Anbindung. Bei Dysphagie ist anfangs die Gabe von angedickter Flüssignahrung möglich, fortschreitende Schluckstörungen machen die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG-Anlage) erforderlich (40). Durch die verringerte Nahrungsaufnahme sollte zusätzlich auf Gewichtsverlust geachtet werden, der ggf. mit hochkalorischer Kost behandelt werden muss. Eine insuffiziente Atmung kann eine nicht-invasive Heimbeatmung erforderlich machen (15). Eine Dysarthrie kann zu Beginn mit logopädischer Therapie unterstützt werden, im Verlauf sind Maßnahmen wie Sprachcomputer möglich. Pharmakologisch wird das Medikament Riluzol (Rilotek®) eingesetzt, das derzeit einzige Präparat, das als Medikament gegen ALS zugelassen ist. Es handelt sich um einen Glutamatantagonisten mit neuroprotektiver Wirkung. Die Lebenszeitverlängerung durch Riluzol liegt bei ungefähr 3 Monaten (41,42), wobei auch Verlängerungen von bis zu 20 Monaten beschrieben werden (43). Edaravone, ein intravenöses Medikament mit bislang unbekanntem Wirkungsmechanismus, ist seit 2015 in Japan und seit 2017 in den USA zur Behandlung der ALS zugelassen (44).

Zur symptomatischen medikamentösen Therapie können Magnesiumpräparate oder Chininsulfat gegen Muskelkrämpfe und Baclofen als Myotonolytikum gegen Muskelspastiken gegeben werden. Anticholinerge Präparate wie Scopolamin sind gegen die Pseudohypersalivation wirksam. Außerdem sind Injektionen von Botulinum-Toxin in die Speicheldrüsen zur Symptomlinderung möglich (45). Depressive Symptome und Affektlabilität werden mit trizyklischen Antidepressiva oder Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) behandelt. Parallel wird durch diese Medikamentengruppe auch der Speichelfluss reduziert.

1.2 Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.2.1 Definition und Klassifikation

Die Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) gehört zu den hyperkinetischen Störungen und äußert sich durch vermehrte körperliche und kognitive Unruhe im Vergleich zur Norm. Im Vordergrund stehen Unaufmerksamkeit, motorische Hyperaktivität und/oder Impulsivität. Sie ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Kindesalters (46) und wurde 1974 in der *internationalen Klassifikation der Krankheiten* (engl. ICD) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie 1980 in das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM III-R) der American Psychiatric Association (APA) aufgenommen.

Die Prävalenz des Krankheitsbildes liegt bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland bei 5,3% (47), wobei Jungen etwa viermal häufiger betroffen sind als Mädchen (46).

Eine Aufmerksamkeitsstörung macht sich dadurch bemerkbar, dass Handlungen vorzeitig abgebrochen und Tätigkeiten häufig gewechselt werden. Die Kinder können insbesondere kognitive Anforderungen schlecht umsetzen und Aktivitäten erschwert organisieren. Zu den Kernsymptomen der Impulsivität gehören unüberlegtes und nicht-abwartendes Handeln mit dem direkten Drang, seinen Bedürfnissen nachzugehen. Es kann sich ein dissoziales Verhalten mit emotionalen Ausbrüchen und Distanzlosigkeit in sozialen Beziehungen zeigen (48). Eine Hyperaktivität äußert sich in einer desregulierten motorischen Aktivität, die schlecht koordiniert werden kann. Eine starke Rastlosigkeit wird vor allem in Situationen beobachtet, in denen eine Verhaltenskontrolle im Fokus steht, beispielsweise in der Schule oder bei den Hausaufgaben.

Die Diagnosekriterien der ADHS richten sich nach den Leitlinien des Klassifikationssystems der ICD (dzt. ICD-10) von der WHO und des DSM (dzt. DSM-5) der APA. Beide Klassifikationssysteme legen als allgemeine Diagnosekriterien weitgehend fest, dass sich die Symptome einer ADHS vor dem 7. Lebensjahr (DSM-5: 12. Lebensjahr (49)) äußern müssen und ein mit dem Entwicklungsstand des Kindes nicht zu vereinbarendes Ausmaß vorliegt (50). Die Problematik hat mindestens seit 6 Monaten zu bestehen. Die Symptome sollten in mehr als einem Lebensbereich auftreten und das Kind in seiner sozialen und schulischen Entwicklung stark beeinträchtigen (47). Andere klinische Ursachen und Differentialdiagnosen müssen ausgeschlossen sein.

In der ICD-10 wird die ADHS in Kapitel V (F) in der Kategorie von *Verhaltens- und emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend* aufgeführt. Das Krankheitsbild ist unter *hyperkinetische Störungen (F90.-)* verschlüsselt und fordert die allgemeinen Diagnosekriterien mit einem Symptomkomplex aus „beeinträchtiger Aufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität“ (51). Sind diese erfüllt, lässt sich die ADHS unter *einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0)* kodieren. Sind zusätzlich die Kriterien für eine *Störung des Sozialverhaltens (F91)* erfüllt, ergibt sich eine *hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1)*. Bei Unklarheit zwischen *F90.0* und *F90.1* sowie dem Nichterfüllen aller Kriterien, kann die Kodierung *sonstige hyperkinetische Störungen (F90.8)*, oder *hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet (F90.9)* verwendet werden. Die Diagnose *sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F98.8)* umfasst eine Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität. (51).

Nach den Kriterien der 5. Version des DSM muss auf einen ADHS-Patienten mindestens eins der Verhaltensmuster „Unaufmerksamkeit“ und „Hyperaktivität-Impulsivität“ zutreffen und er sollte mindestens sechs typische Symptome in diesem Bereich aufzeigen (52). Zudem wird im DSM-5 zwischen drei Subtypen unterschieden:

dem gemischten Typ (entspricht ICD-10: F90.0), dem vorwiegend hyperaktiv-impulsiven Typ (entspricht ICD-10: F90.1) und dem vorwiegend unaufmerksamen Typ (entspricht ICD-10: F98.9). Hierbei soll es sich um eine momentane Einschätzung handeln, die sich wieder verändern kann (52).

Bei der ADHS werden in bis zu 80% komorbide Störungen diagnostiziert (53). Hierzu gehören Störungen des Sozialverhaltens, Tic-Störungen und affektive Störungen. Weitere Assoziationen sind Persönlichkeits- sowie Angststörungen (54). In 40% werden Teilleistungsstörungen wie Legasthenie und Rechenstörungen gefunden (47), was die Symptomatik insbesondere im schulischen Alltag zusätzlich verstärkt. Im Verlauf der Erkrankung beginnen 15 bis 19% der Patienten zu rauchen oder entwickeln andere Substanzabhängigkeiten (55).

1.2.2 Verlauf

Je nach Symptomstärke lässt sich im höheren Kindesalter eine Reduktion der Symptome nachweisen, wobei sich diese vor allem in der Impulsivität und Hyperaktivität zeigt (50). Das bedeutet aber nicht, dass sich die Erkrankung mit Ende der Adoleszenz limitiert. Studien zeigen, dass 60 bis 85% der Kinder weiterhin die Diagnosekriterien einer ADHS bis ins Jugendalter erfüllen (56). In den Vordergrund rücken Symptome der Aufmerksamkeitsstörung wie Motivationsschwäche und fehlende Ausdauer. Wie bereits erwähnt, neigen die Patienten vermehrt zu Substanzmissbrauch und haben häufig Schwierigkeiten, einen hochrangigen Schulabschluss zu erhalten. Psychosoziale Probleme mit Minderwertigkeitsgefühlen sind keine Seltenheit (56).

1.2.3 ADHS im Erwachsenenalter

Etwa 30 bis 60% der ADHS-Symptome persistieren ins Erwachsenenalter (57) und werden als adulte Form der ADHS bezeichnet. Eine noch größere Anzahl hat weiterhin beeinträchtigende Symptome, ohne dass ein Vollbild der ADHS gezeigt wird (55). Die Prävalenz von ADHS im Erwachsenenalter liegt bei 4,7% (58), wobei auch Männer häufiger betroffen sind als Frauen (1,6:1).

Vermutlich gibt es eine weitaus höhere Prävalenzrate, da die Symptomverschiebung im Erwachsenenalter zum Übersehen von persistierenden ADHS-Symptomen führen kann (59). Hierbei werden motorische Unruhe und Hyperaktivität von einer „inneren Unruhe“ (60) mit starkem Mitteilungsbedürfnis, Ungeduld und unüberlegtem Handeln abgelöst. Die Kernsymptomatik zeigt sich in einer mangelnden Alltagsorganisation, schlechter Impulskontrolle und emotionaler Dysregulation mit starken Stimmungsschwankungen (48). Die Betroffenen haben deutliche Einschränkungen im Sozial- und Berufsleben. Diese äußern sich durch vermehrte Konflikte und vorzeitige Abbrüche in beruflichen und zwischenmenschlichen Beziehungen. Charakterlich zeigen sich häufig eine andauernde Reizbarkeit mit geringer Frustrationstoleranz, Distanzlosigkeit und eine ausgeprägte Sprunghaftigkeit (61,48).

Durch Vergesslichkeit und vermehrtem Verlegen von Gegenständen werden die Betroffenen von ihren Mitmenschen häufig als unzuverlässig bezeichnet (62). Zudem bestehen Schwierigkeiten darin, Gespräche zu verfolgen, da eine selektive Aufmerksamkeit kaum möglich ist. Die Symptome bestehen in verschiedenen Lebensbereichen, wobei auch ein

verringertes Funktionsniveau eine wichtige Rolle spielt. Dies äußert sich unter anderem im Straßenverkehr durch Ordnungswidrigkeiten und Unachtsamkeit (63).

Es sind drei Verlaufsformen der ADHS von der Kindheit bis in die Adoleszenz bekannt:

- Remission bis zur Adoleszenz
- Fortbestehen des klinischen Vollbildes oder einer residualen ADHS mit Abnahme der Hyperaktivität im Erwachsenenalter bei Persistenz der Aufmerksamkeitsstörung und daraus resultierenden funktionellen Einschränkungen
- Fortbestehen der ADHS mit komorbiden psychischen Störungen, Delinquenz und Suchterkrankungen (64).

Entgegengesetzt der gängigen Kriterien, dass für eine adulte ADHS die Symptomatik bereits im Kindesalter bestanden haben muss, beschäftigen sich aktuelle Studien mit der Frage, ob es eine eigenständige ADHS-Diagnose mit Beginn im Erwachsenenalter geben könnte. Es wird diskutiert, ob kindliche und adulte ADHS unterschiedliche Syndrome ohne gemeinsamen Ursprung sein könnten (65) und ob die adulte ADHS einen komplexeren Ursprung als eine einfache Fortdauer der kindlichen Störung habe (66). Eine weitere Hypothese besagt, dass die adulte ADHS keine neurologische Entwicklungsstörung sei (67). Demnach komme es erst im Erwachsenenalter zu einer Symptomentwicklung und es finde sich kein Ursprung im Kindesalter oder in der Adoleszenz (67).

Für die Diagnose einer adulten ADHS verlangen die Kriterien des DSM-5 den Symptombeginn vor dem 12. Lebensjahr und das Vorhandensein von mindestens fünf typischen Symptomen ab dem 17. Lebensjahr. Die Anzahl der notwendigen Symptome wurde den möglichen Symptomverschiebungen bis in das Erwachsenenalter angepasst (68). Die Diagnose einer primär adulten ADHS hat noch keinen Eintritt in die gängigen Diagnosekriterien des DSM-5 oder der ICD-10 gefunden.

1.2.4 Pathophysiologie

Die Ursache der Entstehung einer ADHS ist multifaktoriell bedingt. Genetische Faktoren scheinen den stärksten Einfluss auf die Entwicklung der Erkrankung zu haben (50). In Zwillingsstudien konnte eine Erblichkeit von bis zu 76% gezeigt werden (69), was ADHS zu den am häufigsten vererbten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter gehören

lässt. Es gibt Hypothesen, dass die Erkrankung durch funktionelle und strukturelle Störungen bestimmter Hirnregionen ausgelöst wird. Bei Patienten konnte anhand von MRT-Studien eine Minderaktivierung in frontostriatalen Regionen bei Aufgaben zu selektiver Aufmerksamkeit gezeigt werden, die gut mit Befunden von geringerer dopaminerger Transmission in diesen Gebieten korreliert (47). Es wird vermutet, dass Beeinträchtigungen im Präfrontalkortex mit Störungen von exekutiven Funktionen zusammenhängen. Dazu zählen metakognitive Bereiche wie Planungsvermögen, Arbeitsgedächtnis und Reaktionshemmung. Diese Funktionsstörungen könnten eine Rolle in der Entwicklung von ADHS spielen, allerdings ist die Annahme bisher nicht vollständig gesichert (70). Aufgrund der Symptomlinderung von Medikamenten, die die mimetische Wirkung von biogenen Aminen wie Dopamin und Noradrenalin haben (s.u.), wird vermutet, dass im Bereich dieser Transmitter eine Fehlregulation im Übertragungssystem vorliegt (71). Schädigungen des Zentralnervensystems durch Alkohol- und Nikotinabusus der Mutter während der Schwangerschaft sowie ein niedriges Geburtsgewicht und Hirnschädigungen mit Infektionen nach der Geburt sollen das Auftreten einer ADHS erhöhen (50, 72). Weitere Ansätze beschäftigen sich mit dem Einfluss von Nahrungszusätzen wie Farbstoffe, die Symptome einer ADHS auslösen können (73). Da bei einigen Patienten ein erniedrigter Serumspiegel von ungesättigten Fettsäuren festgestellt werden konnte, untersuchen Studien diesen Zusammenhang (74). Neben genetischen- und Umweltfaktoren sind gestörte familiäre Verhältnisse und ein geringer sozioökonomischer Status mit einer ADHS assoziiert. Somit geht der Schweregrad der Erkrankung, der Verlauf und die Wahrscheinlichkeit für Komorbiditäten mit psychosozialen Problemen einher (75). Vernachlässigung in der frühen Kindheit und ein ungünstiges soziales Milieu tragen zum Schweregrad der Symptomatik bei (76). Hierzu zählen fehlende Zuwendung und divergierende Erziehungsmaßnahmen der Eltern sowie beengende Wohnstrukturen mit vermehrter Lärmexposition. Somit scheint es ein Zusammenspiel von exogenen und genetischen Faktoren zu geben, welche die Genese der ADHS bedingen.

1.2.5 Diagnostik

Grundlegend für eine valide Diagnosestellung einer ADHS ist die Einbeziehung von mehreren Quellen aus den unterschiedlichen Lebensbereichen des Kindes. Die Diagnostik fächert sich auf in Befragungen des betroffenen Kindes, Anamnesegespräche mit den Eltern, Lehrern und Erziehern sowie den Einsatz von standardisierten Fragebögen. In diesen

neuropsychologischen Testverfahren werden verschiedene Situationen erfasst und Verhaltensbeobachtungen dokumentiert. Zusätzlich sind psychometrische Tests zur Intelligenzerfassung und zur Einschätzung von Teilleistungsstörungen obligat. Zur Standarddiagnostik gehören ebenfalls internistische und neurologische Untersuchungen sowie bildgebende Verfahren zum Ausschluss organischer und psychischer Ursachen der vorliegenden Symptome (48). Vor Beginn einer medikamentösen Therapie sollte die Herzfunktion untersucht werden (47).

Die Diagnose einer ADHS im Erwachsenenalter fordert ein Vorhandensein der Symptome bereits im Kindes- und Jugendalter und die gängigen Kriterien nach ICD-10/DSM-5 müssen durchgehend erfüllt sein. Sie setzt sich aus drei Komponenten zusammen (77):

- Aktuelle Beschwerden, schulische und berufliche Entwicklung
- Retrospektive Erfassung der ADHS-Symptomatik im Kindesalter
- Angaben zur Familienanamnese.

Es erfordert Erfahrung, die Diagnose einer adulten ADHS zu stellen, da die Beschwerden oft unspezifisch sind und nicht selten mit komorbiden psychischen Störungen einhergehen. Zusätzlich zur Patientenbefragung anhand von Fragebögen, psychopathologischen Testungen und der Anamnese ist eine Fremdeinschätzung durch Bezugspersonen essentiell, um sich eine Diagnosegrundlage zu verschaffen. Die Beurteilung des Sozial- und Leistungsverhalten im schulischen Werdegang und am Arbeitsplatz ist von besonderer Relevanz (48). Zusätzlich sollte immer ein Ausschluss internistischer Erkrankungen mit organisch-psychischen Störungen erfolgen. Es müssen Nebenwirkungen von Medikamenten beachtet und eine Suchtanamnese durchgeführt werden (64).

1.2.6 Therapie

Bei der Therapie einer kindlichen ADHS ist eine multimodale Behandlung (47) vorgesehen. Eltern und Lehrer sollten ausführlich über das Krankheitsbild informiert und aufgeklärt werden. Eine primäre Pharmakotherapie ist bei erheblicher Funktionsbeeinträchtigung durch eine ausgeprägte Symptomatik notwendig. Die erste Wahl ist das Methylphenidat (Ritalin®), bei dem es sich um ein Psychostimulanz in Form eines indirekten zentralen Sympathomimetikums handelt. Es kommt zu einer Verhinderung der Wiederaufnahme und zu vermehrter Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin durch reversible Blockade des

präsynaptischen Dopamintransporters. Die Wirkung zeigt sich in erhöhter Konzentrationsfähigkeit mit verbesserter Kognition und reduziertem Konfliktpotenzial. Häufige Nebenwirkungen sind sympathomimetische Symptome wie Blutdruckanstieg, Schlafstörungen, Schwindel und Appetitlosigkeit (78).

Ein weiteres Präparat ist das Atomoxetin, ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Die Wirkung basiert auf einer Vermehrung der Noradrenalkonzentration im synaptischen Spalt mit sympathomimetischer Wirkung. Vergleichsstudien zeigen eine geringere Wirksamkeit als bei Methylphenidat (79). Neben einer medikamentösen Therapie ist eine Kombination aus psychoedukativen Maßnahmen, Verhaltenstherapie und Elternterapie vorgesehen.

Je nach Alter des Kindes sind die Ansatzpunkte der Verhaltenstherapie unterschiedlich. Bei älteren Kindern stehen das Selbstinduktionstraining und die Durchführung von Bewältigungsstrategien im Vordergrund. Es ist von großer Bedeutung, dass die Lehr- und Erziehungskräfte eng in das Therapieprogramm integriert werden, damit ein Transfer von erlerntem Verhalten im häuslichen und schulischen Umfeld stattfinden kann.

Auch die Behandlung einer adulten ADHS enthält multimodale Maßnahmen mit kombinierten psychoedukativen, psychotherapeutischen und pharmakotherapeutischen Bestandteilen. Es wird empfohlen, die Therapie spätestens dann zu beginnen, wenn ausgeprägte Störungen in einem Lebensbereich, leichtere Störungen in mehreren Lebensbereichen, oder psychische Beeinträchtigungen bestehen, die eindeutig auf eine ADHS zurückverfolgt werden können (61). Medikamentös ist auch Methylphenidat das Mittel der 1. Wahl, Atomoxetin ist bei Unverträglichkeit oder komorbiden Substanzmissbrauch indiziert (78). Antidepressiva können ebenfalls zum Einsatz kommen, insbesondere zur Behandlung von psychischen Komorbiditäten (61,78). Wichtig ist die individuelle Berücksichtigung von komorbiden psychiatrischen Erkrankungen (80), die vor einer ADHS-Diagnose behandelt werden sollten, um sie als Differentialdiagnosen ausschließen zu können (78).

Die Behandlungsindikation richtet sich nach dem Ausprägungsgrad der Erkrankung und den Beeinträchtigungen im psychosozialen Bereich, verbunden mit den individuellen Ressourcen des Patienten. Selbsthilfegruppen können eine Unterstützung für Betroffene und Angehörige darstellen.

1.3 Hinführung zum Thema

Die ALS-Erkrankung tritt in der Mehrzahl der Fälle sporadisch ohne nachvollziehbare positive Familienanamnese auf, sodass von einer multifaktoriellen Ätiologie mit einem Zusammenwirken von genetischen- und Umweltfaktoren (Komorbiditäten, Lebensstil) ausgegangen wird (81). Basierend auf der klinischen Beobachtung, dass ALS-Patienten vor Krankheitsbeginn häufig überdurchschnittlich sportlich aktiv sind, lässt eine Verbindung zwischen ALS und intensiver sportlicher Betätigung vermuten (82). Insgesamt werden erhöhte körperliche Aktivität und Leistungssport sowie wiederholte Traumata, vor allem Schädel-Hirn-Traumata (SHT), als exogene Risikofaktoren der Erkrankung postuliert. Dies wurde mittlerweile auch in epidemiologischen Studien mit zum Teil kontroversen Ergebnissen untersucht (83–86).

Die ADHS persistiert bei 30-60% der Betroffenen in das Erwachsenenalter hinein (57), sodass die Symptomatik teilweise unwissend bestehen bleibt. Ebenso wie für die ALS werden bei Patienten mit ADHS vermehrte sportliche Aktivität und das erhöhte Auftreten von Traumata, einschließlich SHT beschrieben (87,88).

Weiterhin finden sich sowohl bei der ALS wie auch bei der ADHS vergleichbare neurobiologische Veränderungen (Hyperaktivität des glutamatergen und Hypoaktivität des dopaminergen Systems) und es sind mittels neuropsychologischer Testungen häufig Defizite in frontalen Exekutivfunktionen nachweisbar (89–92), was mit reduzierter exekutiver Kontrolle und Unaufmerksamkeit assoziiert ist. Auch Areale des parietalen Kortex spielen eine wichtige Rolle für gezielte und orientierende Aufmerksamkeit (93). Bei ADHS-Patienten konnte dort eine Dysfunktion gezeigt werden (94). Zudem haben beide Erkrankungen einen vergleichbaren männlich/weiblich Anteil von 3:2 (95,96).

Diese Ähnlichkeiten in der Phänomenologie und der Neurobiologie haben zu der Hypothese geführt, dass zwischen ALS und ADHS eine pathophysiologische Verbindung existieren könnte (97).

Wie bereits erwähnt, scheint es einen nennenswerten Anteil an professionellen Sportlern sowie Künstlern und Geschäftsmännern unter dem ALS-Patientenkollektiv zu geben (98) und es wurden Erwerbstätigkeiten im Bereich des Programmierens mit einem signifikanten Risiko für ALS in Verbindung gebracht (99). Kliniker erfahren häufig, dass Berufe mit unabhängigen Zeitmanagement von ADHS-Betroffenen bevorzugt werden (97). Spezialisten beobachteten, dass ALS-Patienten vermehrt außergewöhnlich hohe physische und psychische Aktivität vor Diagnosezeitpunkt aufwiesen (100). Auch wenn die Verbindung

von körperlichem Training und ALS kontrovers diskutiert wird, gibt es Anhaltspunkte für eine offensichtlich hohe Inzidenz von ALS bei italienischen professionellen Fußballspielern (83,101-102) und amerikanischen Footballspielern (103). Zudem ist die ALS-Erkrankung in den USA auch unter dem Namen „Lou Gehrig's disease“ bekannt, nachdem Lou Gehrig, einer der erfolgreichsten Baseball-Spieler des Landes, 1941 an der ALS verstorben ist. In anderen Studien wurde zwar keine erhöhte sportliche Aktivität aufgezeigt, aber ein Zusammenhang zwischen vermehrten Freizeitaktivitäten und einem früheren Krankheitsbeginn (104). Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen berufsbezogener körperlicher Aktivität und erhöhtem ALS-Risiko (105).

ADHS-Patienten werden insbesondere in der Kindheit durch gesteigerten Bewegungsdrang und ständiger körperlicher Tätigkeit charakterisiert. Im Erwachsenenalter zeigt sich ebenfalls eine kontinuierlich erhöhte Tagesaktivität im Vergleich zu Kontrollen (106).

Nicht alle ADHS-Patienten stehen in ständigem Konflikt mit ihrem Umfeld. Je nach Intensität können die ADHS-typischen Symptome von vermehrter Aktivität und Impulsivität zu dynamischem Verhalten kanalisiert und positiv genutzt werden. Bestimmte Methoden können Ablenkbarkeit zu erhöhter Umgebungswahrnehmung, Impulsivität zu Spontanität und Hyperaktivität zu energetischer Aktivität werden lassen (107). Diese Umwandlungen können im sportlichen Kontext entladen und weiterhin mit Hyperfokussierung und erhöhter Risikobereitschaft assoziiert werden (107). Die Betrachtung der sportlichen Thematik weist Gemeinsamkeiten zwischen ALS und ADHS auf. ALS-Patienten könnten mit ihrer erhöhten sportlichen Aktivität und vermehrter kognitiver Leistung vor der Erkrankung verdeckte ADHS-Symptome kompensiert bzw. in eine produktive Verhaltensweise umgewandelt haben.

Störungsspezifische Defizite einer ADHS könnten insgesamt zu anderen Ressourcen umfunktioniert werden. Emotionale Überreagibilität wird zu Begeisterungsfähigkeit, desorganisiertes Verhalten zu Kreativität und Störungen der Affektkontrolle zu Leidenschaft (78).

Neurobiologische Ähnlichkeiten von ALS und ADHS äußern sich in dopaminergem Hypo- und glutamaterger Hyperaktivität. Studien belegen, dass sowohl bei ALS-Patienten (108), als auch bei ADHS-Patienten (109–111) eine verminderte Aktivität im dopaminergen System besteht. Diese Anhaltspunkte zeigen sich ebenfalls in bildgebenden Untersuchungen (112, 113). Es wird vermutet, dass es unter anderem zu einer Fehlregulation von Neurotransmittern wie Dopamin im frontostriatalem Regelkreis kommt, (114,115), was die

Verbindung zwischen Frontalhirn und dem Striatum, einem Teil der Basalganglien, bezeichnet. Die Fehlregulation beinhaltet Störungen in der Steuerung von Exekutivfunktionen, in den Schaltkreisen für motorische Kontrolle, in der Modulation des Belohnungszentrums und in der Inhibierung bestimmten Verhaltens (116). Bei den Patienten besteht eine erhöhte Dichte von dopaminergen Transportern an präsynaptischen Membranen in den Basalganglien (117), was einen gesteigerten Rücktransport und einen Mangel an Dopamin zur Folge haben könnte (118). Methylphenidat ist ein indirektes zentrales Sympathomimetikum und hemmt u.a. die präsynaptischen Wiederaufnahme-Transporter von Dopamin, was in diesem Zusammenhang die dopaminerge Hypoaktivität verringert (119).

Weiterhin zeigt sich in beiden Patientengruppen eine verstärkte glutamaterge Neurotransmission im Gehirn (120, 121). Diese Hyperaktivität könnte in dem Fall ursächlich mit dem hypoaktiven Status von Dopamin zusammenhängen, da Dopamin normalerweise die Glutamatfreigabe im Kortex inhibiert (97). Reduzierte Dopaminspiegel in kortikalen Arealen wie dem Präfrontalkortex können demnach zu einem gesteigerten Glutamatspiegel führen. Für ADHS wurde solch ein Zusammenhang angenommen (122). Momentan basiert die einzige Therapieoption der ALS mit einer Lebensverlängerung von ungefähr 3 Monaten auf der Behandlung mit Riluzol, einem Glutamatantagonisten (121). Dies deutet auf eine glutamatassoziierte Toxizität hin. Glutamaterge Hyperaktivität könnte zu übermäßiger Kortexaktivität führen, was wiederum den Neuronenuntergang provozieren könnte (123). Hochsensible Motoneuronen des Nervensystems wären durch eine kontinuierliche Überstimulation exzitatorischer glutamaterger Signale gefährdet. Insgesamt scheint für beide Krankheitsbilder eine Korrelation mit den genannten neurobiologischen Veränderungen zu bestehen.

Zusätzlich spielt glutamaterge Hyperaktivität eine wichtige Rolle in der Entstehung von sekundär neurologischen Schäden nach SHT (124). Die glutamaterge Hyperaktivität könnte bei ALS und ADHS-Patienten durch SHT erzeugt werden. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass ein Zusammenhang zwischen Kopfverletzungen und sekundären ADHS-Symptomen besteht (125), außerdem haben Kinder mit ADHS eine signifikant höhere Neigung zu Kopfverletzungen durch ihre Hyperaktivität (126). Demnach entsteht eine Art Teufelskreis, in dem glutamaterge Defizite durch Kopftraumata verursacht werden. Diese führen zu krankheitsspezifischen Symptomen die wiederum zu erneuten Verletzungen führen können.

Auch bei ALS-Patienten wird ein Zusammenhang mit schweren Kopftraumata postuliert (127), die das Risiko der Krankheitsentstehung steigern könnten (128).

Störungen in der frontalen Exekutivfunktion wurden in beiden Gruppen festgestellt, was mit einer reduzierten exekutiven Kontrolle und gestörten Handlungsdurchführungen verbunden ist. Exekutive Funktionen erfassen die Fähigkeit, die Auswirkungen unseres Handelns zu planen und vorauszusehen. Durch das Kreieren von persönlicher Flexibilität, Impulskontrolle und kritischem Denken wird eigenes Verhalten reguliert und der Umgebung angepasst. Hierzu zählen selektive und dauerhafte Aufmerksamkeit (91) mit der Möglichkeit, äußere und innere Reize zu filtern (129). Gleichzeitig ist in exekutiven Funktionen das Nutzen von Aufmerksamkeitsressourcen enthalten, um unvorhersehbares Geschehen einordnen und bewältigen zu können. Ein weiterer Bereich ist das Steuern von nacheinander ablaufenden Handlungen und gleichzeitigen kognitiven Anforderungen. Zudem werden Selbstkontrolle und Ichbewusstsein für angemessenes Auftreten gebildet (107). Verhaltensauffälligkeiten durch beeinträchtigte Empathie und soziale Auffassungsgabe werden für beide Krankheitsgruppen vermutet (130, 131). Es gibt Anhaltspunkte für reduzierte verbale Fähigkeiten und mangelnde auditive Verarbeitung mit Gedächtnisstörungen bei ADHS- (132) und ALS-Patienten (133–135). Bei ALS-Patienten scheinen Defizite in non-verbaler und verbaler Sprachkompetenz sowie in der Begriffsbildung besonders vertreten zu sein (135). Diese Verhaltensauffälligkeiten könnten durch den vermuteten Dopaminmangel und exekutive Funktionsstörungen entstehen.

Weiterhin spielt das Dopaminsystem eine entscheidende Rolle in der Entwicklung von Abhängigkeitsverhalten, da Neurone innerhalb des Nucleus accumbens als Teil des Belohnungszentrums von Dopamin moduliert werden. Es gibt Nachweise, dass vor allem unbehandelte ADHS-Patienten eine höhere Anfälligkeit für Suchtverhalten aufweisen (136). Eine weitere Studie beschreibt einen erhöhten Amphetamin-Missbrauch von ALS-Patienten (137), was auf eine Selbstmedikation aufgrund von nicht-diagnostizierten ADHS-Symptomen hinweisen könnte.

1.4 Ziel der Promotionsarbeit

1.4.1 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurde die Häufigkeit und Ausprägung von ADHS-typischen klinischen Symptomen bei Patienten mit ALS retrospektiv untersucht.

Es wurden Symptome einer ADHS in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter betrachtet. Es wurde der Frage nachgegangen, inwieweit eine ADHS-Symptomatik ein prädisponierender Faktor für die Entstehung einer ALS im höheren Lebensalter sein könnte und ob ALS-Patienten eine höhere Prävalenz an adulten ADHS-Symptomen im Vergleich zu Kontrollgruppen aufweisen. Als Kontrollgruppe dienten Patienten mit Morbus Parkinson (MP), also Patienten mit einer weiteren neurodegenerativen Erkrankung, da bei diesem Krankheitsbild das Vorkommen von ADHS im Kindesalter bereits retrospektiv untersucht wurde. Es konnte keine erhöhte Prävalenz der ADHS im Kindesalter nachgewiesen werden (138). Des Weiteren wurde ein Vergleich zu einer repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung gezogen. Hinsichtlich der vorangehenden Hypothese von Lule et al. (97), erwarteten wir eine höhere Prävalenz von kindlicher und adulter ADHS-Symptomatik bei ALS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und im Gegensatz dazu keine erhöhte Prävalenz bei MP-Patienten verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Wir erwarteten höhere pathologische Werte von ADHS-typischen Merkmalen und assoziierten Symptomen bei Patienten mit ALS, auch wenn die Symptomschwere die Grenze zur klinischen Relevanz nicht überschreitet. Zusätzlich sollte der Frage nachgegangen werden, ob die klinische Stichprobe von ALS-Patienten mehr exzessive sportliche Aktivitäten aufzeigt, als die Kontrollgruppen. Es konnte bei einer repräsentativen Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen ADHS in der Kindheit und exzessiver körperlicher Aktivität im Erwachsenenalter besteht (139).

Von einem methodologischen Standpunkt aus ist es schwer, sich der Frage nach einer Assoziation zwischen ALS und ADHS anzunähern. Die Tatsache, dass die Prävalenzraten der beiden Krankheiten (ALS: 3-8/100.000 zu ADHS: 1-5%) und das mittlere Erkrankungsalter (ALS: 58 Jahre und ADHS: 8 Jahre) weit auseinander liegen, macht das Risiko von ADHS-Patienten, an einer ALS zu erkranken, sehr gering. ALS-Patienten könnten die Symptome gehabt haben oder immer noch haben, ohne die Schwelle zur klinischen Relevanz jemals erreicht zu haben. Zudem werden beide Krankheitsbilder anhand klinischer Diagnosen

gestellt und es gibt keine Biomarker oder Laborparameter die eine ALS oder ADHS beweisen, was die Diagnostik erschwert.

Es muss erwähnt werden, dass bei der Diagnosestellung einer ADHS ein mehrstufiger Prozess notwendig ist, der von erfahrenen Klinikern durchgeführt wird. Eine zusätzliche Fremdanamnese von Angehörigen sollte zudem mit eingeschlossen werden. Ein solches Vorgehen war im Rahmen dieser Studie nicht möglich, sodass anhand unserer Ergebnisse lediglich eine diagnostische Annäherung möglich ist, jedoch keinesfalls eine ADHS-Diagnose bei unseren Probanden gestellt werden kann.

Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, dass ADHS erst seit 1974 in der ICD der WHO aufgenommen wurde. Die heute an ALS erkrankten Patienten konnten in ihrer Kindheit daher nicht mit ADHS diagnostiziert werden, da es die Diagnose noch nicht offiziell gab. Daher ist eine prospektive Longitudinalstudie so gut wie unmöglich und es erfolgte die Durchführung einer retrospektiven Beobachtungsstudie.

1.4.2 Hypothesen

Zusammenfassend können zwei Hypothesen formuliert werden, denen in dieser Studie nachgegangen werden soll:

1. ADHS-Symptome im Erwachsenenalter sind bei Patienten/innen mit ALS signifikant häufiger als in einer repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung.
2. ADHS-Symptome im Erwachsenenalter sind bei Patienten/innen mit Morbus Parkinson nicht signifikant häufiger als in einer repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung.

2 Material und Methodik

2.1 Beschreibung der Stichprobe und der Kontrollgruppen

Die Rekrutierung der klinischen Stichprobe von ALS-Patienten erfolgte von Juli 2016 bis Februar 2017 in der Spezialambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen der neurologischen Klinik an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), weitere Patienten wurden bei stationärem Aufenthalt eingeschlossen. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die gemäß der *El Escorial Kriterien* eine sichere, wahrscheinliche, oder wahrscheinliche laborunterstützte ALS hatten. Außerdem kam es zum Einschluss von Patienten mit Primärer Lateralsklerose und einem *Lower Motor Neuron Syndrom*.

Als Ausschlusskriterien galten schwere kognitive Beeinträchtigungen, unklare Diagnosestellungen sowie Sprachbarrieren und eine extreme emotionale Belastung der Patienten. Es ergab sich eine konsekutive Stichprobe mit einer Anzahl von 139 Patienten. Davon wurden 19 Patienten aufgrund der genannten Kriterien ausgeschlossen. Von den verbleibenden 120 Patienten lehnten 16 Patienten die Studie ab und es fand sich am Ende eine klinische Stichprobe von 104 Teilnehmern. Im selben Zeitraum wurde die klinische Kontrollgruppe von MP-Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom sowohl über die Spezialambulanz für Bewegungsstörungen als auch stationär an der MHH rekrutiert. Hierbei handelte es sich um eine willkürliche Stichprobe von 69 Patienten. Insgesamt wurden 15 Patienten ausgeschlossen, wobei die gleichen Ausschlusskriterien wie für die ALS-Stichprobe galten. Zusätzlich wurden alle Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom ausgeschlossen. Es kam zu 2 Ablehnungen, sodass sich am Ende eine klinische Kontrollgruppe von 52 MP-Patienten ergab. Alle Studienteilnehmer gaben ein schriftliches Einverständnis und die Studie wurde von der Ethikkommission der MHH bewilligt. Eine weitere Kontrollgruppe bildete eine repräsentative Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung, die mit Hilfe eines Markt- und Sozialforschungsinstituts (USUMA, Berlin) erfasst wurde. Die Einschlusskriterien waren Alter über 14 Jahre, die Fähigkeit zu lesen und das Beherrschen der deutschen Sprache. Eine Gesamtanzahl von 2520 Teilnehmern zwischen 14 und 93 Jahren konnte rekrutiert werden und beantwortete Selbstbeurteilungsfragebögen vom 27. November bis 16. Dezember 2009. Die Befragung der Bevölkerungsstichprobe entsprach den ethischen Richtlinien des internationalen Codes von Marketing- und Sozialforschung. Sie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Leipzig bewilligt. Für die vorliegende Studie wurden alle Teilnehmer unter 30

Jahren ausgeschlossen (N=451), um dem Altersdurchschnitt der klinischen Stichproben zu entsprechen und um die Studienergebnisse nicht durch falsch hohe Werte der ADHS-Symptomatik durch eine Mehrheit von adoleszenten Personen in einer der Kontrollgruppen zu beeinflussen. Somit ergab sich final eine Gruppengröße von 2069 Teilnehmern für die Analysen.

2.2 Erhebungsinstrumente und Methodik

Als Erhebungsinstrumente dienten insgesamt fünf einzelne validierte Frage- und Selbstbeurteilungsbögen. Die Teilnehmer für die klinischen Stichproben wurden gebeten, die Zeit vor ihrer neurologischen Erkrankung zu bewerten. Vor jedem neuen Beurteilungsbogen erhielten die Teilnehmer eine kurze Instruktion und es konnten jederzeit Verständnisfragen gestellt werden. Durch das kontrollierte Ausfüllen konnten Flüchtigkeits- und Verständnisfehler bzw. fehlende Werte vor Abgabe meistens korrigiert werden. Je nach Beeinträchtigung wurden die Bögen selbstständig oder mit Hilfe ausgefüllt.

2.3 Erhebung der ADHS Symptomatik

2.3.1 Wender Utah Rating Scale - WURS-k

Zur klinischen Einschätzung einer kindlichen ADHS-Symptomatik wurde die deutsche Kurzform der Wender Utah Rating Scale (WURS-k) (140) eingesetzt. Die Patienten bewerteten retrospektiv ihre ADHS-Symptomatik im Kindesalter (8.-10. Lebensjahr). Als Ergänzung wird subjektives Erleben der Patienten berücksichtigt. Es werden Affektlabilität, desorganisiertes Verhalten, verminderte Affektkontrolle und emotionale Überreagibilität mit erfasst (141).

Die WURS-k besteht aus 21 Items, die auf einer 5-Punkte-Likert-Skala geschätzt werden (0-4, „trifft nicht zu“-„stark ausgeprägt“). Zusätzlich gibt es 5 Kontrollitems, die nicht mit dem ADHS Konzept kompatibel sind. Auf der Skala werden typische ADHS-Symptome im Kindesalter als auch häufig damit assoziierte Verhaltensprobleme sowie Probleme im schulischen und medizinischen Bereich erfasst. Das Vorhandensein einer ADHS-Symptomatik in der Kindheit stellt eine Voraussetzung für eine ADHS-Diagnose im Erwachsenenalter dar. Ein cut-off von ≥ 30 Punkten deutet auf das Vorliegen einer ADHS-Symptomatik im Kindesalter hin. Dieser cut-off Wert wurde von den Autoren des

Fragebogens mit einer Sensitivität von 85% und Spezifität von 76% für kindliche ADHS (140) aufgestellt. Die interne Konsistenz betrug in allen Stichproben $>.80$ (Cronbachs α).

2.3.2 ADHS Selbstbeurteilungsbogen - ADHS-SB

Der ADHS Selbstbeurteilungsbogen (ADHS-SB) (57) ist ein Verfahren zur Erfassung einer ADHS-Symptomatik im Erwachsenenalter. Die 18 DSM-IV Kriterien für die 3 Symptombereiche Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala erfasst (0-3, "trifft nicht zu" bis "schwer ausgeprägt"). Ein cut-off ≥ 15 deutet auf eine ADHS-Symptomatik im Erwachsenenalter hin. Dieser cut-off wurde von den Autoren des Fragebogens vorgeschlagen und zeigte eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 75% für ADHS im Erwachsenenalter (57). Die interne Konsistenz betrug erneut in allen Stichproben $>.80$ (Cronbachs α).

Nur für die Teilnehmer, die sowohl auf der WURS-k als auch im ADHS-SB den cut-off überschritten haben, wurde eine wahrscheinliche ADHS-Symptomatik im Erwachsenenalter gewertet. Weiterhin wurden alle Patienten zu einer diagnostizierten ADHS in ihrer Vorgeschichte und bei Verwandten ersten Grades (v.a. Kinder und Enkelkinder) befragt. Zusätzlich zur reinen ADHS-Diagnostik wurden weitere klinische Aspekte erhoben, die in engem Zusammenhang sowohl mit der ALS sowie der ADHS stehen.

2.3.3 Ultrakurzform des Gesundheitsfragebogens für Patienten - PHQ-4

Zu diesen klinischen Aspekten gehört das Erfassen von aktuell depressiver Verstimmung. Hierzu diente die Ultrakurzform des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-4). Es handelt sich um ein Gesamt-Screening Instrument für Depression und Ängstlichkeit (142,143). Der PHQ-4 umfasst die ersten beiden Fragen des Depressionsmoduls des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-2) (143,144) und die ersten beiden Fragen zur Erfassung der generalisierten Ängstlichkeit (GAD-2) (145). Die Antwortmöglichkeiten reichen von 0 („überhaupt nicht“) bis 3 („beinahe jeden Tag“) für jede der vier Fragen. Insgesamt wurde für den PHQ-2 und GAD-2 jeweils ein cut-off von ≥ 3 festgelegt, um von einer möglichen Depression und Ängstlichkeit auszugehen (143-145). Die Patienten sollten die Aussagen auf die Zeit in den vergangenen zwei Wochen vor Studienteilnahme beziehen.

2.3.4 Exercise Dependence Scale - EDS-21

Um Bezug auf die phänomenologischen Ähnlichkeiten zwischen ADHS- und ALS-Patienten zu nehmen und um der Frage nach erhöhter körperlicher Aktivität bei ALS-Patienten nachzugehen, haben wir zusätzlich die Exercise Dependence Scale (EDS-21) (146) eingesetzt, um Hinweise auf exzessive sportliche Aktivität in der Vorgeschichte der Patienten zu erlangen. Die EDS-21 beinhaltet 21 Items, die sich in sechs Subskalen unterteilen lassen. Diese bestehen aus „Withdrawal Effects“, „Continuance“, „Tolerance“, „Lack of Control“, „Reduction in Other Activities“, „Time“ und „Intention Effects“. Die Antwortmöglichkeiten reichen auf einer Skala von 1 („nie“) bis 6 („immer“) mit einer zu erreichenden Höchstpunktzahl von 126. Der cut-off liegt bei ≥ 77 , um von einer beginnenden Sportsucht sprechen zu können.

2.3.5 Barratt Impulsiveness Scale - BIS-15

Weiterhin wurden Persönlichkeitszüge mit Fokus auf Impulsivität über die Barratt Impulsiveness Scale (BIS-15) (147) erfasst. Die BIS-15 besteht aus 15 Items mit den drei Subskalen „nicht-planende, motorische und aufmerksamkeitsbasierte Impulsivität“ auf einer 4-Punkte-Likert-Skala („selten/nie“ bis „fast immer/immer“). Nach der Datensammlung ist die BIS-15 nicht weiter in die Auswertung mit eingegangen.

2.3.6 Revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS_r)

Die überarbeitete ALS Functional Rating Scale (ALSFRS_r) (148), dient zur Quantifizierung der funktionellen Beeinträchtigung durch die ALS-Symptome und dazu, die Krankheit im Verlauf zu dokumentieren. Sie beinhaltet 12 Items auf einer Skala von 0 (komplette Beeinträchtigung) bis 4 (gar keine Beeinträchtigung), wobei 48 Punkte maximal erreicht werden können. Die Items gliedern sich in vier klinische Subskalen, die jeweils drei Items beinhalten: bulbäre, feinmotorische, grobmotorische und respiratorische Funktion.

Zusätzlich haben wir die klinischen Teilnehmer in der Studie nach Schädel-Hirn-Traumata vor Krankheitsbeginn gefragt, wobei diese mit Krankenhausaufenthalt und/oder Bewusstlosigkeit verbunden sein mussten. Außerdem wurde bei allen Teilnehmern eine kurze Berufs- und Sozialanamnese durchgeführt.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte über die Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics*.

Um einen Überblick zu klinischen und soziodemografischen Charakteristika der unterschiedlichen Stichproben zu erhalten, erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse einzelner Variablen. Für rang- und intervallskalierte Variablen wurden der jeweilige Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Für diskrete Variablen wurde die jeweilige Anzahl der Werte angegeben und deren Anteil an der Gesamtzahl in Prozent berechnet.

Weiterhin wurden die Prävalenzraten von kindlicher und adulter ADHS-Symptomatik zwischen den Gruppen statistisch verglichen. Eine kindliche ADHS-Symptomatik kann bei einer cut-off Überschreitung der WURS-k von ≥ 30 angenommen werden und eine adulte ADHS-Symptomatik bei einer jeweiligen cut-off Überschreitung der WURS-k ≥ 30 und des ADHS-SB ≥ 15 . Dazu führten wir eine binäre logistische Regression durch, wobei die kategorialen und linearen ADHS-Symptome als abhängige Variable und die drei Gruppen als unabhängige Variable eingesetzt wurden.

Um die Gesamtpunktzahlen und die Subskalen der Selbstbeurteilungsbögen zwischen den Gruppen zu vergleichen, führten wir eine lineare Regression durch.

Da sich die drei Gruppen signifikant für Alter, Geschlecht, Bildungsstand und Symptome für Depression und Ängstlichkeit unterschieden haben, wurden alle Analysen für diese Variablen adjustiert.

Für die Häufigkeitsberechnung der cut-off-Überschreitung des ADHS-SB bei Patienten mit ALS und MP sowie Teilnehmern aus der Allgemeinbevölkerung dienten Kreuztabellen.

Das Ermitteln von möglichen signifikanten Unterschieden in den drei Gruppen bezüglich des ADHS-SB cut-offs erfolgte anhand eines Chi-Quadrat-Tests.

3 Ergebnisse

3.1 Soziodemografische Merkmale der Studiengruppen

Insgesamt wurden 104 ALS-Patienten in die Befragung mit eingeschlossen. Davon waren 31 (39,4%) Teilnehmer weiblich und das mittlere Alter des Kollektivs lag bei 61,5 Jahren (SD 12,3). Bei Befragung war der jüngste 31 Jahre und der älteste Patient 84 Jahre alt.

Für die Kontrollgruppe ergab sich eine finale Teilnehmerzahl von 52 MP-Patienten mit 22 (42,3%) weiblichen Teilnehmern und einem mittleren Alter von 70 Jahren (SD 8,6). Der jüngste Patient war 48 und der älteste Patient 82 Jahre alt. Aus der Stichprobe der Allgemeinbevölkerung wurden alle Teilnehmer unter 30 Jahren ausgeschlossen und es verblieb eine Anzahl von 2069. Davon waren 1124 (54,3%) weiblich und das mittlere Alter ergab 56,6 Jahre (SD 14,4). Der jüngste Teilnehmer war 14 Jahre alt, wobei alle unter 30 Jahren aus der Studie ausgeschlossen wurden. Der älteste Teilnehmer war 95 Jahre alt.

Weitere soziodemografische Daten beinhalteten die Frage nach dem Bildungsstand. Den Schulabschluss mit einem Abitur hatten 26 (25%) der ALS-Patienten, 10 (19,2%) der MP-Patienten und 258 (12,5%) in der Bevölkerungsstichprobe. Zusätzlich wurde der Heiratsstand der klinischen Studienteilnehmer erfasst, wobei 78 (75%) der ALS-Patienten und 37 (71,2%) der MP-Patienten verheiratet waren.

3.2 Krankheitsspezifische Charakteristika der klinischen Gruppen

Es wurde die Krankheitsdauer in Monaten erfragt. Der Mittelwert ergab 18,1 (SD 24,5) Monate bei den ALS-Patienten und 132,6 (SD 85,5) Monate bei den MP-Patienten. Bei 3 (2,9%) der ALS-Patienten kam eine ADHS in der Verwandtschaft ersten Grades vor, bei den MP-Patienten waren es 4 (7,7%) der Fälle.

Weitere krankheitsspezifische Charakteristika bezogen auf die ALS war die bereits beschriebene Einteilung der *El Escorial Kriterien*. 44 (42,3%) Teilnehmer hatten eine definitive ALS, 38 (36,5%) eine wahrscheinliche ALS, 5 (4,8%) eine wahrscheinliche, laborgestützte ALS, 9 (8,7%) eine mögliche ALS und 4 (3,8%) eine PLS. Der Krankheitsbeginn äußerte sich bei 24 (15,4%) der Patienten bulbär, bei 79 (50,6%) spinal und in einem Fall (0,6%) generalisiert. Der Mittelwert für den ALSFRS_r Score ergab 35,1 (SD 10,2). Zusätzlich wurden Komorbiditäten der ALS-Patientengruppe erfasst. In 42 (40,2%) der

Fälle lag keine weitere Erkrankung vor, keiner hatte eine Demenz oder Morbus Parkinson. 62 (59,6%) Patienten hatten eine weitere Erkrankung.

3.3 Auswertung der Fragebögen zur ADHS-Symptomatik

Bei 3 (2,9%) der ALS-Patienten wurde jeweils der cut-off für eine kindliche und adulte ADHS-Symptomatik überschritten. 2 (3,8%) MP-Patienten überschritten den cut-off für eine kindliche ADHS-Symptomatik und ein (1,9%) Patient für eine adulte ADHS-Symptomatik. Für die Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung lag die Überschreitung des cut-offs für eine kindliche ADHS-Symptomatik bei 90 (4,4%) Teilnehmern, für eine adulte ADHS-Symptomatik bei 200 (9,9%) Teilnehmern.

16 (15,4%) der Patienten mit ALS überschritten den cut-off des ADHS-SB. Bei Patienten mit MP überschritten 8 (15,4%) den ADHS-SB cut-off. In der Allgemeinbevölkerungsstichprobe lag das Überschreiten des cut-offs für den ADHS-SB bei 351 (14,2%) der Teilnehmer. Bezüglich der cut-off Überschreitung des ADHS-SB unterschieden sich die Gruppen (ALS, MP, Allgemeinbevölkerung) nicht signifikant voneinander ($\chi^2=0,172$ (df=2), $p=0,918$).

Der Vergleich der Prävalenzraten von kindlicher und adulter ADHS-Symptomatik zwischen den Studiengruppen zeigte, dass das adjustierte Odds Ratio (OR) für den Vergleich einer adulten ADHS-Symptomatik zwischen Allgemeinbevölkerungsstichprobe und ALS-Patienten bei 0,431 (95% KI: 0,129-1,440) und für die kindliche ADHS-Symptomatik bei 0,211 (95% KI: 0,065-0,685) lag. Dieser Wert wurde signifikant mit einem $p<0,01$. Der Prävalenzvergleich einer adulten ADHS-Symptomatik zwischen der Allgemeinbevölkerungsstichprobe und den MP-Patienten ergab ein adjustiertes OR von 0,259 (95% KI: 0,034-1,982), für eine kindliche ADHS-Symptomatik ein adjustiertes OR von 0,298 (95% KI: 0,070-1,273). Adjustiert wurde für Alter, Geschlecht, Bildungsgrad und PHQ-4 Werte. Somit wurden keine Unterschiede in den Prävalenzraten einer adulten ADHS-Symptomatik zwischen ALS-Patienten und MP sowie der Allgemeinbevölkerung gefunden. Insgesamt waren die Prävalenzraten in beiden Klinikgruppen sehr niedrig. Die Prävalenz einer kindlichen ADHS-Symptomatik war in dem Kollektiv der ALS-Patienten signifikant niedriger als in der Allgemeinbevölkerung. Alle Patienten, die den cut-off einer kindlichen und adulten ADHS-Symptomatik überschritten haben, waren männlich.

Bezogen auf die ADHS-Subskalen, erreichten ALS-Patienten und MP-Patienten signifikant niedrigere WURS-k Summenwerte als die Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung. Der Mittelwert (SD) bei ALS-Patienten war 9,8 (15), bei MP-Patienten 9,3 (9,4) und bei der

Bevölkerungsstichprobe 13 (11,4). Im direkten Vergleich von ALS-Gruppe und Bevölkerungsstichprobe ergab sich ein signifikant niedrigeres adjustiertes OR von 2,19 (95% KI: 1,072-3,303) mit einem $p < 0,001$. Der Vergleich MP-Patienten und Bevölkerungsstichprobe ergab ein signifikant niedrigeres adjustiertes OR von 4,09 (95% KI: 0,995-7,200) mit einem $p < 0,01$.

Im ADHS-SB erreichten beide klinische Gruppen signifikant niedrigere Werte in der Subskala „attention deficit“ im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Der Mittelwert (SD) bei den ALS-Patienten lag bei 2,6 (3,3), bei Patienten mit MP bei 3 (3,8) und in der Allgemeinbevölkerungsstichprobe bei 3,9 (4,4). Im Vergleich von ALS-Patienten und der Allgemeinbevölkerung zeigte sich ein adjustiertes OR von 1,10 (95% KI: 0,678-1,523) bei einem $p < 0,001$, für den Vergleich MP-Patienten und Allgemeinbevölkerung ein adjustiertes OR von 2,34 (95% KI: 1,153-3,519) bei einem $p < 0,001$. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen für die Subskalen „hyperactivity“ und „impulsivity“ gefunden, auch der Summenscore des ADHS-SB unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Die Auswertung des PHQ-4 Gesundheitsbogens ergab, dass 26 (25%) der ALS-Patienten und 12 (23,1%) der MP-Patienten den cut-off überschritten hatten. In der Allgemeinbevölkerungsstichprobe waren es 129 (6,2%).

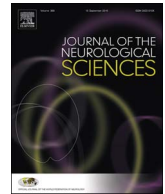
Die Auswertung der Summenwerte des EDS-21 Fragebogens zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, allerdings ergab sich ein signifikant höherer Wert für die Subskala „time“ bei ALS- und MP Patienten, was bedeutet, dass die klinischen Stichproben mehr Zeit mit sportlichen Aktivitäten im Erwachsenenalter verbracht haben. Das adjustierte OR für den Vergleich zwischen ALS-Kollektiv und Bevölkerungsstichprobe lag bei -0,392 (95% KI: -0,655—0,129) mit einem $p < 0,01$ und für den Vergleich MP-Kollektiv und Bevölkerungsstichprobe bei -0,905 (95% KI: -1,625-0,185) mit einem $p < 0,05$.

4 Publikation

„Lack of an association between
attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)
and amyotrophic lateral sclerosis (ALS)“

Leonie Ebel, Susanne Petri, Joachim K. Krauss,
Reinhard Dengler, Martina de Zwaan

J Neurol Sci. 2018 Feb 15;385:7-11. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.042, PMID: 29406917



Lack of an association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS)



Leonie Ebel^{a,b}, Susanne Petri^b, Joachim K. Krauss^c, Reinhard Dengler^b, Martina de Zwaan^{a,*}

^a Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Strasse 1, Hannover 30625, Germany

^b Department of Neurology, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Strasse 1, Hannover 30625, Germany

^c Department of Neurosurgery, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Strasse 1, Hannover 30625, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis
Attention deficit/hyperactivity disorder
Parkinson's disease

ABSTRACT

Background: Lulé, Ludolph, and Ludolph (2008) hypothesized that there may be a pathophysiological link between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). They summarized common clinical features, specifically enhanced physical and psychological activity, which have been described typically for ADHD patients and also as common personality traits before disease onset in patients with ALS.

Methods: We assessed the lifetime prevalence rate of ADHD in 104 patients with ALS using valid self-report instruments for ADHD symptoms in childhood (WURS-k) and adulthood (ADHD-SB). Results were compared with a population-based sample (n = 2069) and with patients with Parkinson's disease (PD, n = 52) using regression analyses and adjusting for sociodemographic differences. Physical activity was assessed by the 21-item exercise dependency scale (EDS-21).

Results: ALS patients reported a lower prevalence of childhood ADHD compared to the general population. Both clinical groups reported significantly lower scores on the WURS-k scale and the attention deficit subscale of the ADHD-SB. The EDS-21 showed significantly longer exercise times in ALS and PD patients.

Conclusions: We could not show that ADHD is more common in ALS patients. However, our results revealed shared personality traits in ALS and PD with lower rates of premorbid attention deficit symptoms and increased physical activity.

1. Introduction

It is a frequent observation in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinics that patients report intensive exercise or even have been professional athletes in their premorbid life. This suggests an association between ALS and a generally high physical activity and fitness [2–4]. Even though contrasting results have been reported [5], it has been hypothesized that physical activity is likely an exogenous risk factor for developing ALS [6,7].

In 2008, Lulé, Ludolph and Ludolph [1] hypothesized that there may be a pathophysiological link between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ALS. ADHD is a childhood-onset, highly heritable neurodevelopmental disorder characterized by impairing inattention, motor hyperactivity, and impulsivity. Around 65% of patients continue to meet full criteria or have achieved only partial remission by adulthood [8]. The hypothesis [1] was based on the observation that there are common clinical features shared by patients

with ADHD and with ALS, specifically enhanced physical and psychological activity. More accurately, high levels of physical exercise have been found in both ALS and ADHD [9–13]. In addition, a high proneness for traumatic brain injury (TBI) most likely due to increased activity has been evidenced in both diseases [14,15].

In addition, neuroimaging studies have revealed evidence for a deficient dopamine system [16,17] and glutamate hyperactivity [18–20] in both diseases. The latter has been associated with neuronal damage, especially following head injury. Moreover, clinical and neuropsychological evidence for frontal lobe dysfunctions can be found in both diseases, associated with reduced executive control and inattention [21,22]. One study found a high percentage of amphetamine abusers among ALS patients which could point towards a self-medication for relief of non-diagnosed ADHD symptoms [23]. Finally, both illnesses have a comparable male/female ratio of 3:2 [24,25].

From a methodological standpoint it is challenging to approach the question of an association between ADHD and ALS. The prevalence of

* Corresponding author.

E-mail addresses: leonie.ebel@stud.mh-hannover.de (L. Ebel), petri.susanne@mh-hannover.de (S. Petri), krauss.joachim@mh-hannover.de (J.K. Krauss), dengler.reinhard@mh-hannover.de (R. Dengler), dezwaan.martina@mh-hannover.de (M. de Zwaan).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.042>

Received 16 August 2017; Received in revised form 1 November 2017; Accepted 30 November 2017

Available online 01 December 2017

0022-510X/ © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

ADHD in adults has been found to be 1–5% [26,27], and for ALS to be 4–6/100.000 [24]. Thus, the risk for a person with ADHD to develop ALS is rather low. Prospective long-term studies that would allow investigating a cause-effect relationship through individual trajectories across the lifespan are almost impossible to conduct leaving only retrospective study designs.

We aimed at investigating if patients with verified ALS report a higher frequency of ADHD in childhood and in adulthood compared to a representative sample of the general population. Since also subclinical symptoms of the key symptoms of ADHD might be of clinical relevance, not only categorical but also continuous data of ADHD-typical symptoms were compared between groups.

Parkinson's disease (PD), another neurodegenerative disease, was chosen as a clinical control group. Since there is strong evidence that the abuse of amphetamines may increase the risk of developing PD [28–31] patients were asked about prior amphetamine use. An earlier study that investigated the prevalence of childhood ADHD in 88 patients with PD reported that most scores on the questionnaire used were within the normal range [32].

We expected a higher prevalence of childhood and of adult ADHD as well as a higher exercise activity and more traumatic brain injuries in patients with ALS but not in patients with PD compared to the general population. We also expected more pathological values of ADHD-typical symptoms preceding the onset of ALS even if the symptoms might not exceed the threshold of clinical relevance. The results could play a role in the search for joint pathophysiological mechanism for ALS and ADHD.

2. Material and methods

2.1. Participants

A representative sample of the German general population was selected with the assistance of a demographic consulting company (USUMA, Berlin, Germany). The sample was selected to be representative in terms of age, sex and education. A total of 2520 people aged between 14 and 93 years agreed to participate and completed the self-rating questionnaires (participation rate: 61.9% of valid addresses attempted) between November 27 and December 16, 2009. A more detailed description of the procedure has been published [27]. All respondents whose age was below 30 (18%, $n = 451$) were excluded from the present study to match the age range of the clinical sample. This resulted in a final sample of 2069 individuals for analysis. The survey was approved by the ethics committee of the University of Leipzig Medical School.

All consecutive 139 patients with a putative diagnosis of ALS who presented at the outpatient clinic of the Department of Neurology at Hannover Medical School from July 2016 to February 2017 were asked to participate. Nineteen patients met exclusion criteria (diagnosis not verified, severe cognitive or emotional impairment, language problems) and 16 patients declined participation. Thus, 104 (75%) patients with a confirmed diagnosis of at least possible ALS according to the revised El Escorial criteria participated [33]. In addition, a convenience sample of 52 out- and in-patients with PD was recruited at the same institution. All patients gave written informed consent; the study was approved by the ethics committee of Hannover Medical School; all data were fully anonymized.

2.2. Assessment

Standard self-report screening instruments were used to assess childhood and adult ADHD. The German short version of the Wender Utah Rating Scale (WURS-k) [34] was used which is a reliable measure for the retrospective diagnosis of childhood ADHD. The WURS-k consists of 21 items on a five-point scale (0–4, “not at all” to “severe”). The short version of the WURS has one of the best psychometric properties

of all ADHD rating scales [35]. We used a cut-off score of > 30 to indicate the presence of a diagnosis of ADHD in childhood (age 8–10 years). This cut-off was proposed by the authors of the questionnaire with a sensitivity of 85% and a specificity of 76% for childhood ADHD [34]. The internal consistency in all samples in this study was > 0.80 (Cronbach's α).

The ADHD self-rating scale (ADHD-SR) [36], was used to assess ADHD symptoms in adulthood. It comprises 18 items to be rated on a four-point scale (0–3, “not at all” to “severe”). Subscale scores for inattention, hyperactivity, and impulsivity were calculated. We used a cut-off score of > 15 to indicate that participants met criteria for adult ADHD. This cut-off has been suggested by the authors of the questionnaire and has shown to exhibit a sensitivity of 77% and a specificity of 75% for adult ADHD [36]. Patients were asked to rate the time preceding the onset of their neurological disorder. The internal consistency in all samples of this study was > 0.80 (Cronbach's α).

Both the WURS-k cut-off and the ADHD-SR cut-off had to be fulfilled for participants to be rated as likely cases of adult ADHD.

In addition, patients were asked if they themselves or a first degree family member was ever diagnosed with ADHD by a professional and if they have ever been using amphetamines.

The 4-item Patient Health Questionnaire (PHQ-4) is an ultra-brief self-report questionnaire for use as an overall screening tool for depression and anxiety [37]. The PHQ-4 total score ranges from 0 to 12 points. The total scale is used as an overall screening tool for depression and anxiety using a cut-off of > 6 .

Preoccupation with exercise and physical activity were measured with the 21-item exercise dependency scale (EDS-21) [38]. Originally developed as a screening tool for exercise dependency, the EDS-21 has shown to not only measure addictive traits but also other forms of “excessive exercising” [11,39]. It consists of a total score and 7 subscale scores. The total score and the subscale score “Time” were analysed since the latter best describes the putatively high exercise activity in ALS patients (“I spent a lot of time exercising”; “I spent most of my free time exercising”; “A great deal of my time was spent exercising”). The internal consistencies for both scales (PHQ-4, EDS-21) in all samples of this study were > 0.85 (Cronbach's α).

The severity of ALS was rated with the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS_r) [40], a scale based on symptom description comprising questions representing different clinical domains relevant to ALS. The ALSFRS_r has become a recognized standard for measurement in clinical trials. The scale score ranges from 0 to 48 with higher scores reflecting less impairment and higher functionality.

2.3. Statistical analyses

ALS and PD groups were each compared with the general population sample using binary logistic and linear regression analyses with categorical and linear ADHD and excessive exercise symptoms as dependent variables and group as main independent variable. Since the 3 groups differed significantly with regard to age, sex distribution, educational level, and degree of depression and anxiety, all analyses were adjusted for these variables.

3. Results

The socio-demographic data of the 3 groups are presented in Table 1. The disease specific characteristics of ALS patients are shown in Table 2. Chart review revealed mild cognitive impairment in 3 patients with ALS (2.9%); however, no ALS patient was diagnosed with dementia or comorbid PD. Total scores of the ALSFRS_r ranged from 7 to 48 (mean 35.1, SD 10.2; median 38). Overall, 37.5% ($n = 39$) were young onset ALS patients (< 55 years). There were no significant differences between early onset and the remaining ALS patients with regard to disease duration (33.1 (SD 20.4) versus 38.6 (SD 32.8) months)

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics of study samples.

	Population > 30 years N = 2069	ALS N = 104	PD N = 52
Age, mean (SD)	56.6 (14.4)	61.5 (12.3)	70 (8.6)
Sex, female, n (%)	1124 (54.3)	31 (39.4)	22 (42.3)
Educational level, ≥ 12 years of school attendance, n (%)	258 (12.5)	26 (25)	10 (19.2)
Marital status, married, n (%)	—	78 (75)	37 (71.2)
Disease duration, months, mean (SD), range	—	18.1 (24.5), 1–188	132.6 (85.5), 2–408
Depression/Anxiety, PHQ-4 cut-off ≥ 6, n (%)	129 (6.2)	26 (25)	12 (23.1)
ADHD in first degree relatives, yes, n (%)	—	3 (2.9)	4 (7.7)

ADHD = attention deficit/hyperactivity disorder, ALS = amyotrophic lateral sclerosis, PD = Parkinson's disease.

Table 2
Disease specific characteristics of ALS patients.

Age at onset, years, mean (SD), range	61.5 (12.3), 31–84
Early onset (< 55 years), n (%)	39 (37.5)
Late onset (> 75 years), n (%)	9 (8.7)
El Escorial criteria, n (%)	
Definite ALS	44 (42.3)
Probable ALS	38 (36.5)
Probable, lab supported ALS	5 (4.8)
Possible ALS	9 (8.7)
PLS	4 (3.8)
Region of disease onset, n (%)	
Bulbar onset	24 (15.4)
Spinal onset	79 (50.6)
Generalized onset	1 (0.6)
Disease severity, ALSFRSr mean score (SD)	35.1 (10.2)
Comorbidities, n (%)	
None	42 (40.4)
Dementia	0
Parkinson's disease (PD)	0
Others	62 (59.6)

ALS = amyotrophic lateral sclerosis.

PLS = primary lateral sclerosis.

ALSFRSr = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale.

and disease severity (ALSFRSr score 37.8 (SD 8.4) versus 33.9 (SD 10.5)). As described by others [41–43], both clinical groups had significantly higher depression and anxiety scores compared to the general population with one fourth exceeding the cut-off on the PHQ-4 screening instrument.

No differences were found between patients with ALS and with PD and the general population with regard to the prevalence of adult ADHD. Overall, the prevalence rates in both clinical samples were very low. In the ALS group the prevalence of childhood ADHD was significantly lower compared to the general population (Table 3). All patients screening positive for childhood ADHD and adult ADHD were men.

None of the patients in the two clinical groups has received a lifetime diagnosis of ADHD in the past or reported amphetamine use in the past. When these patients were children, ADHD was frequently not diagnosed and the ADHD diagnosis might well have been missed in childhood. Also a diagnosis of ADHD in family member was rare and there was no overlap between the patient's ADHD and ADHD in first-degree family members.

With regard to the individual ADHD symptom scores, both patients with ALS and PD reported significantly lower childhood ADHD scores (WURS-k) and significantly lower attention deficit scores in adulthood compared to the general population (Table 4). No differences were found between groups for hyperactivity and impulsivity levels in

Table 3
Comparison of prevalence rates of childhood and adult ADHD between group.

	Population N = 2069 N (%)	ALS N = 104 N (%)	PD N = 52 N (%)	Comparison population vs ALS Adjusted OR (95% CI)	Comparison population versus PD Adjusted OR (95% CI)
Adult ADHD	90 (4.4)	3 (2.9)	1 (1.9)	0.431 (0.129 to 1.440)	0.259 (0.034 to 1.982)
Childhood ADHD	200 (9.9)	3 (2.9)	2 (3.8)	0.211 (0.065 to 0.685)*	0.298 (0.070 to 1.273)

ADHD = attention deficit/hyperactivity disorder, ALS = amyotrophic lateral sclerosis, PD = Parkinson's disease; Adult ADHD: WURS-k cut-off ≥ 30 and ADHS-SB cut-off ≥ 15; Childhood ADHD: WURS-k cut-off ≥ 30.

Binary logistic regression, OR adjusted for age, sex, educational level and depression/anxiety.

All Hosmer-Lemeshow tests are non-significant.

* p = 0.01.

adulthood.

Finally, the clinical groups did not differ from the general population with regard to EDS-21 total scores; however, both ALS and PD groups reported significantly longer times spent with exercising in adulthood compared to the population sample.

4. Discussion

This study is the first to investigate the association between childhood and adult ADHD and ALS. Contrary to our expectation and the hypotheses put forward by Lulé et al. [1], patients with ALS reported significantly lower rates of self-reported childhood ADHD, no difference in adult ADHD rates, and lower levels of attention deficit symptoms compared to the general population also after controlling for socio-demographic differences between samples. It must be noted that, overall, self-reported ADHD symptoms in childhood and adulthood were low in patients with ALS.

Our data do not support the hypothesis of a link between ADHD and ALS. The lower attention deficit scores in adulthood compared to the general population are, however, compatible with the frequently described successful business career, higher educational level, and higher cognitive fitness in patients with ALS [1,7]. ADHD patients, on the contrary, are often financially less-well-off and show lower educational achievement and job performance [26].

The lack of an association between ADHD symptoms and ALS might not be specific for ALS relative to other neurodegenerative diseases. Our results show for the first time that there are similarities between ALS and PD patients regarding low childhood ADHD scores (WURS-k) and low attention deficit scores in adulthood. Also, the EDS-21 revealed significantly longer time spent with physical activities in both patient groups compared to the general population, which at least for ALS is currently discussed as risk factor [4–6].

The strengths of the present study include the use of standardized questionnaires, the availability of a general population sample, and the inclusion of a clinical control group with another neurodegenerative disease. None of the patients in both groups reported amphetamine use in the past. This is of relevance since there is strong evidence that amphetamine use increases the risk of developing PD [28–30] and there is at least weak evidence that it might also increase the risk for developing ALS [23,28]. The sample of ALS patients represents a consecutive clinical sample. However not all patients agreed to participate or were eligible (75%) and thus, as with many previous studies in ALS, the statistical analyses were limited by small sample sizes.

Also, caution must be exercised in interpreting our findings, since we do not know the sensitivity of the self-rating instruments in identifying childhood and adult ADHD using retrospective reports in an

Table 4
Comparison of ADHD subscales.

	Population N = 2069		ALS N = 104		PD N = 52		Population vs ALS	Population vs PD
	Mean(SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Mean (SD)	Median (IQR)	Adjusted B (95% CI)	Adjusted B (95% CI)
WURS-K total score	13 (11.4)	10 (15)	9.8 (9.4)	7 (14)	9.3 (9.4)	7 (11)	2.19 (1.072 to 3.303)**	4.09 (0.995 to 7.200)*
ADHS-SB total score	6.9 (7.5)	5 (9)	7.5 (8.1)	5 (9)	7.4 (8.4)	4.5 (11)	0.63 (−0.090 to 1.357)	1.76 (−0.335 to 3.743)
Attention deficit	3.9 (4.4)	3 (6)	2.6 (3.3)	2 (4)	3 (3.8)	1 (5)	1.10 (0.678 to 1.523)**	2.34 (1.153 to 3.519)**
Hyperactivity	1.7 (2.3)	1 (3)	2.2 (2.5)	1.5 (4)	1.7 (2.3)	1 (3)	−0.002 (−0.221 to 0.217)	0.44 (−0.161 to 1.040)
Impulsivity	1.3 (1.9)	0 (2)	1.7 (2)	1 (2)	1.4 (2)	1 (2)	0.01 (−0.180 to 0.201)	0.261 (−0.266 to 0.788)
EDS-21 total score	29.7 (15.0)	21 (11.5)	29.8 (15.3)	22.5 (10.6)	26.7 (8.0)	23 (11)	0.125 (−1.352 to 1.603)	1.525 (−2.537 to 5.586)
Time subscale	4.4 (2.6)	3 (2)	5.2 (3.5)	3 (3)	5.0 (3.0)	3 (3)	−0.392 (−0.655 to −0.129)*	−0.905 (−1.625 to −0.185)#

ADHD = attention deficit/hyperactivity disorder, ALS = amyotrophic lateral sclerosis, EDI-21 = Exercise Dependence Scale-21, PD = Parkinson's disease.

Linear regressions adjusted for age, sex, educational level and depression/anxiety.

p < 0.05.

* p < 0.01.

** p < 0.001.

older age cohort with severe neurodegenerative diseases. Even though we excluded patients with dementia, mild and subtle cognitive impairment is common in patients with ALS and PD [44], which may have resulted in a lack of accurate recall and contributed to an underestimation of ADHD symptoms.

Finally, the ADHD hypothesis might be more appropriate for patients with disease onset early in life [45], with a more rapid disease progression, and more severe cognitive and behavioural changes. Even though our ALS sample included 37.5% of patients with disease onset < 55 years, the group of ALS patients in this study represents a less severely affected ALS group as evidenced by higher ALSFRS-r scores. ALS is a heterogeneous disorder with phenotypic variability [46] and larger patient samples would be required to be able to adequately investigate subgroups of ALS patients.

5. Conclusion

In summary, ADHD traits in childhood and adulthood might be less pronounced in ALS patients compared to the general population. Our study, thus, does not support the hypothesis of a pathophysiological link between ALS and ADHD [1]. On the contrary it provides first evidence for shared personality traits in ALS and PD with lower rates of premorbid attention deficit and increased physical activity.

Funding

This work was supported by the Else-Kröner-Fresenius-Foundation: doctoral program (KlinStrucMed) project number 2.4 at Hannover Medical School.

Disclosure of interest

LE, JKK, RD: none; MdZ: received funding from the German Ministry of Education and Research (01GV0601, 01GV0624, 01GI0835) and travel grants from Novo Nordisk and Danone for serving on advisory boards and giving lectures; SP: received funding from the EU (JNPD 01ED1511B) and the German Ministry of Education and Research (01GM1103B), gave invited talks for Teva and Genzyme and scientific advice for Cytokinetics Inc.

References

- [1] D. Lule, A.C. Ludolph, A.G. Ludolph, Neurodevelopmental and neurodegenerative diseases - is there a pathophysiological link? Attention-deficit/hyperactivity disorder and amyotrophic lateral sclerosis as examples, *Med. Hypotheses* 70 (2008) 1133–1138, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2007.11.002>
- [2] A. Chiò, G. Benzi, M. Dossena, R. Mutani, G. Mora, Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players, *Brain* 128

- (2005) 472–476, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh373>.
- [3] E. Pupillo, P. Messina, G. Giussani, G. Logroscino, S. Zoccollella, A. Chiò, A. Calvo, M. Corbo, C. Lunetta, B. Marin, O. Hardiman, J. Rooney, Z. Stevic, M. Bandettini Di Poggio, M. Filosto, M.S. Cotelli, M. Perini, N. Riva, L. Tremolizzo, E. Vitelli, D. Damiani, E. Beghi, Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study, *Ann. Neurol.* 75 (2014) 708–716, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24150>.
- [4] C.A. Harwood, K. Westgate, S. Gunstone, S. Brage, N.J. Wareham, C.J. McDermott, P.J. Shaw, Long-term physical activity: an exogenous risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 17 (2016) 377–384, <http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2016.1154575>.
- [5] B. Hamidou, P. Couratier, C. Besançon, M. Nicol, P.M. Preux, B. Marin, Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS, *Eur. J. Epidemiol.* 29 (2014) 459–475, <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9923-2>.
- [6] M.H.B. Huisman, M. Seelen, S.W. de Jong, K.R.I.S. Dorresteijn, P.T.C. van Doormaal, A.J. van der Kooij, M. de Visser, H.J. Schelhaas, L.H. van den Berg, J.H. Veldink, Lifetime physical activity and the risk of amyotrophic lateral sclerosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84 (2013) 976–981, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-304724>.
- [7] E. Longinetti, D. Mariosa, H. Larsson, C. Almqvist, P. Lichtenstein, W. Ye, F. Fang, Physical and cognitive fitness in young adulthood and risk of amyotrophic lateral sclerosis at an early age, *Eur. J. Neurol.* 24 (2017) 137–142, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13165>.
- [8] A. Thapar, M. Cooper, Attention deficit hyperactivity disorder, *Lancet* 387 (2016) 1240–1250, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X).
- [9] E. Beghi, G. Logroscino, A. Chiò, O. Hardiman, A. Millul, D. Mitchell, R. Swingler, B.J. Traynor, Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study, *Amyotroph. Lateral Scler.* 11 (2010) 289–292, <http://dx.doi.org/10.3109/17482960903384283>.
- [10] F. Fang, C. Ingre, P. Roos, F. Kamel, F. Pielh, Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis, *Clin. Epidemiol.* 7 (2015) 181, <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S37505>.
- [11] N.A. Berger, A. Müller, E. Brähler, A. Philipsen, M. de Zwaan, Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with symptoms of excessive exercising in an adult general population sample, *BMC Psychiatry* 14 (2014) 250, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-014-0250-7>.
- [12] C.L. Reardon, Psychiatric comorbidities in sports, *Neurol. Clin.* 35 (2017) 537–546, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2017.03.007>.
- [13] M. Putukian, J.B. Kreher, D.B. Coppel, J.L. Glazer, D.B. McKeag, R.D. White, Attention deficit hyperactivity disorder and the athlete: an American Medical Society for Sports Medicine position statement, *Clin. J. Sport Med.* 21 (2011) 392–401, <http://dx.doi.org/10.1097/JSM.0b013e3182262eb1>.
- [14] E. Pupillo, P. Messina, G. Logroscino, et al., Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study from a population-based registry, *Eur. J. Neurol.* 19 (2012) 1509–1517, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03723.x>.
- [15] G. Ilie, E.R. Vingilis, R.E. Mann, H. Hamilton, M. Toplak, E.M. Adlaf, N. Kolla, A. Ialomiteanu, M. van der Mass, M. Asbridge, L. Vingilis-Jaremko, J. Rehm, M.D. Cusimano, The association between traumatic brain injury and ADHD in a Canadian adult sample, *J. Psychiatr. Res.* 69 (2015) 174–179, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.08.004>.
- [16] G.D. Borasio, R. Linke, J. Schwarz, V. Schlamp, A. Abel, P.D. Mozley, K. Tatsch, Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [I-123] IPT single photon emission computed tomography, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65 (1998) 263–265, <http://dx.doi.org/10.1136/JNPP.65.2.263>.
- [17] N.D. Volkow, G.-J. Wang, J. Newcorn, F. Telang, M.V. Solanto, J.S. Fowler, J. Logan, Y. Ma, K. Schulz, K. Pradhan, C. Wong, J.M. Swanson, R. JL, R. JC, R. JL, Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Arch. Gen. Psychiatry* 64 (2007) 932, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.64.8.932>.
- [18] O.J.M. Vogels, W.J.G. Oyen, B.G.M. van Engelen, G.W.A.M. Padberg, M.W.I.M. Horstink, Decreased striatal dopamine-receptor binding in sporadic ALS: glutamate hyperactivity? *Neurology* 52 (1999) 1275, <http://dx.doi.org/10.1212/>

- WNL.52.6.1275.
- [19] P.R. Heath, P.J. Shaw, Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis, *Muscle Nerve* 26 (2002) 438–458, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.10186>.
- [20] N.J. Carrey, F.P. MacMaster, L. Gaudet, M.H. Schmidt, Striatal Creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder, *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 17 (2007) 11–17, <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2006.0008>.
- [21] C. Seer, S. Fürkötter, M.-B. Vogts, F. Lange, S. Abdulla, R. Dengler, S. Petri, B. Kopp, Executive dysfunctions and event-related brain potentials in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Front. Aging Neurosci.* 7 (2015) 225, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00225>.
- [22] S. Salomone, G.R. Fleming, J. Bramham, R.G. O'Connell, I.H. Robertson, Neuropsychological deficits in adult ADHD: evidence for differential attentional impairments, deficient executive functions, and high self-reported functional impairments, *J. Atten. Disord.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1177/1087054715623045>.
- [23] S.A. Rudnicki, R.L. Archer, B.T. Labib, Motor neuron disease in methamphetamine abusers, *Amyotroph. Lateral Scler.* 8 (2007) 126–127, <http://dx.doi.org/10.1080/17482960701223808>.
- [24] P. Mehta, W. Kaye, L. Bryan, et al., Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis - United States, 2012-2013, *MMWR Surveill. Summ.* 65 (2016) 1–12, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6508a1>.
- [25] R.C. Kessler, L. Adler, R. Barkley, J. Biederman, C.K. Conners, O. Demler, S.V. Faraone, L.L. Greenhill, M.J. Howes, K. Secnik, T. Spencer, T.B. Ustun, E.E. Walters, A.M. Zaslavsky, The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication, *Am. J. Psychiatry* 163 (2006) 716–723, <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>.
- [26] J. Fayyad, R. De Graaf, R. Kessler, J. Alonso, M. Angermeyer, K. Demyttenaere, G. De Girolamo, J.M. Haro, E.G. Karam, C. Lara, J.-P. Lépine, J. Ormel, J. Posada-Villa, A.M. Zaslavsky, R. Jin, Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder, *Br. J. Psychiatry* 190 (2007), <http://bjp.rcpsych.org/content/190/5/402.long> (accessed August 13, 2017).
- [27] M. de Zwaan, B. Grub, A. Müller, H. Graap, A. Martin, H. Glaesmer, A. Hilbert, A. Philipsen, The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 262 (2012) 79–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-011-0211-9>.
- [28] E.R. Garwood, W. Bekele, C.E. McCulloch, C.W. Christine, Amphetamine exposure is elevated in Parkinson's disease, *Neurotoxicology* 27 (2006) 1003–1006.
- [29] K. Curtin, A.E. Fleckenstein, R.J. Robison, M.J. Crookston, K.R. Smith, G.R. Hanson, Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: a population-based assessment, *Drug Alcohol Depend.* 146 (2015) 30–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugaldep.2014.10.027>.
- [30] R.C. Callaghan, J.K. Cunningham, G. Sajeev, S.J. Kish, Incidence of Parkinson's disease among hospital patients with methamphetamine-use disorders, *Mov. Disord.* 25 (2010) 2333–2339, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23263>.
- [31] B.M. Kuehn, Meth use linked to risk of Parkinson disease, *JAMA* 306 (2011) 814, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1205>.
- [32] S. Walitza, S. Melfsen, G. Herhaus, P. Scheuerpflug, A. Warnke, T. Müller, K.W. Lange, M. Gerlach, Association of Parkinson's disease with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in childhood, *Neuropsychiatric Disorders An Integrative Approach*, Springer Vienna, Vienna, 2007, pp. 311–315, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-211-73574-9_38.
- [33] B.R. Brooks, R.G. Miller, M. Swash, T.L. Munsat, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases, El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 1 (2000) 293–299 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464847> (accessed August 14, 2017).
- [34] P. Retz-Junginger, W. Retz, D. Blocher, R.-D. Stieglitz, T. Georg, T. Supprian, P.H. Wender, M. Rösler, Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform, *Nervenarzt* 74 (2003) 987–993, <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-002-1447-4>.
- [35] A. Taylor, S. Deb, G. Unwin, Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review, *Res. Dev. Disabil.* 32 (2011) 924–938, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.036>.
- [36] M. Rösler, W. Retz, P. Retz-Junginger, J. Thome, T. Supprian, T. Nissen, R.-D. Stieglitz, D. Blocher, G. Henges, G.E. Trott, Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter, *Nervenarzt* 75 (2004) 888–895, <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-003-1622-2>.
- [37] B. Löwe, I. Wahl, M. Rose, C. Spitzer, H. Glaesmer, K. Wingenfeld, A. Schneider, E. Brähler, W. Herzog, P. Morosini, G. Polidori, T. Kikkawa, N. Kawakami, Y. Ono, T. Takeshima, H. Uda, E.G. Karam, J.A. Fayyad, A.N. Karam, Z.N. Mneimneh, M.E. Medina-Mora, G. Borges, C. Lara, R. de Graaf, J. Ormel, O. Gureje, Y. Shen, Y. Huang, M. Zhang, J. Alonso, J.M. Haro, G. Vilagut, E.J. Bromet, S. Gluzman, C. Webb, R.C. Kessler, K.R. Merikangas, J.C. Anthony, M.R. Von Korff, P.S. Wang, T.S. Brugha, S. Aguilar-Gaxiola, S. Lee, S. Heeringa, B.E. Pennell, A.M. Zaslavsky, T.B. Ustun, S. Chatterji, A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population, *J. Affect. Disord.* 122 (2010) 86–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.019>.
- [38] A. Müller, L. Claes, D. Smits, et al., Psychometric properties of the German version of the exercise dependence scale, *Eur. J. Psychol. Assess.* 29 (2013) 213–219.
- [39] A. Müller, B. Cook, H. Zander, A. Herberg, V. Müller, M. de Zwaan, Does the German version of the exercise dependence scale measure exercise dependence? *Psychol. Sport Exerc.* 15 (2014) 288–292, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychsport.2013.12.003>.
- [40] J.M. Cedarbaum, N. Stambler, E. Malta, C. Fuller, D. Hilt, B. Thurmond, A. Nakanishi, R. Tandan, K. Szirony, J. Wittes, M. Charatan, N. Stambler, J.M. Cedarbaum, A.C.T.S.P.I. Group, The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III), *J. Neurol. Sci.* 169 (1999) 13–21, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00210-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00210-5).
- [41] P. Wicks, S. Abrahams, D. Masi, S. Hejda-Forde, P.N. Leigh, L.H. Goldstein, Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS, *Eur. J. Neurol.* 14 (2007) 993–1001, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01843.x>.
- [42] L. Taylor, P. Wicks, P.N. Leigh, L.H. Goldstein, Prevalence of depression in amyotrophic lateral sclerosis and other motor disorders, *Eur. J. Neurol.* 17 (2010) 1047–1053, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02960.x>.
- [43] S. Körner, K. Kollwe, J. Ilsemann, A. Müller-Heine, R. Dengler, K. Krampfl, S. Petri, Prevalence and prognostic impact of comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis, *Eur. J. Neurol.* 20 (2013) 647–654, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12015>.
- [44] L.H. Goldstein, S. Abrahams, Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment, *Lancet Neurol.* 12 (2013) 368–380, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70026-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70026-7).
- [45] M. Cecchi, P. Messina, L. Airoldi, E. Pupillo, Bandettini di Poggio, A. Calvo, M. Filosto, C. Lunetta, J. Mandrioli, F. Pisa, R. Pastorell, E. Beghi, EURALS Consortium, Plasma amino acids patterns and age of onset of amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 15 (2014) 371–375, <http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2014.920032>.
- [46] M. Filaretì, S. Luotti, L. Pasetto, M. Pignataro, K. Paoletta, P. Messina, E. Pupillo, M. Filosto, C. Lunetta, J. Mandrioli, G. Fuda, A. Calvo, A. Chiò, M. Corbo, C. Bendotti, Beghi E1, V. Bonetto, Decreased levels of foldase and chaperone proteins are associated with an early-onset amyotrophic lateral sclerosis, *Front. Mol. Neurosci.* 10 (2017) 99, <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2017.00099>.

5 Diskussion

5.1 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Hypothese von Lule et al. (97), dass eine Verbindung zwischen den Krankheitsbildern einer ALS und einer ADHS aufgrund von phänomenologischen und neurobiologischen Ähnlichkeiten bestehen könnte, zu untersuchen.

Die Daten wurden durch die Befragung von ALS-Patienten anhand validierter Fragebögen in der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover erhoben.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde das erste Mal der Zusammenhang zwischen ALS und kindlicher sowie adulter ADHS-Symptomatik untersucht. Gegensätzlich zu unserer Annahme und der vorhergegangenen Hypothese von Lule et al. (97), ergaben die Auswertungen der Selbsteinschätzung von ALS-Patienten bezüglich einer ADHS-Symptomatik in der Kindheit signifikant geringere Werte im Vergleich zur Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung. Für die Werte einer adulten ADHS-Symptomatik zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen und die Subskala des ADHS-Selbstbeurteilungsbogens für „attention deficit“ zeigte geringere Werte bei den ALS-Patienten. Diese Ergebnisse ergaben sich auch nachdem für soziodemografische Daten zwischen den Gruppen adjustiert wurde. Insgesamt waren die Werte der selbsteingeschätzten ADHS-Symptome für Kindes- und Erwachsenenalter bei den ALS-Patienten niedrig.

Andere bereits erwähnte Studien beschreiben bei ALS-Patienten vermehrte kognitive Aktivität und sportliche Leistungen (100). In der Arbeit von Lule et al. (97), wurde postuliert, dass der nennenswerte Anteil an professionellen Sportlern sowie Künstlern und Geschäftsmännern unter dem ALS-Patientenkollektiv (98, 149) ein Hinweis auf kanalisierte ADHS-Symptome bei diesen Patienten sein könnte.

Ärzte und Pflegende beschreiben ALS-Patienten häufig als „aufrichtig freundlich“ (150), ebenso wie „hilfsbereit“ und „folgsam“ im Sinne eines gutwilligen und lenkbaren Charakters (151).

Eine der fünf zentralen Dimensionen im Fünf-Faktoren-Modell (FFM) der Persönlichkeit (152) ist die *Verträglichkeit*, welche für ALS-Patienten hoch eingestuft wurde (151). Personen mit hohen Werten für diese Dimension können als warme, nette und offenerzige Menschen

beschrieben werden, die kooperativ und nachsichtig gegenüber ihren Mitmenschen agieren (153). In einer weiteren Studie wurden Verwandte der Patienten nach der prämorbidem Persönlichkeit ihrer Angehörigen gefragt und es ergaben sich niedrigere Werte für die Dimension *Offenheit* (154). Geringe Werte für diese Dimension beschreiben einen eher faktisch orientierten Charakter mit konventionellen und routinierten Ansichten (155). Weitere bei ALS-Patienten beschriebene Charaktereigenschaften vor Erkrankungsbeginn sind die Neigung, sich nur auf eine konkret formulierte Aufgabe zu fokussieren und das Ausüben von emotionaler Kontrolle. Routine und traditionelle Ansichten werden bevorzugt (154).

Diese prämorbidem charakterlichen Züge enthalten eher keine Verhaltensweisen, die ADHS-typisch wären, oder die Möglichkeit bestehen lassen, dass Symptome in sportliche Erfolge und produktives Arbeiten umgewandelt wurden. Vielmehr untermauern sie die Ergebnisse dieser Studie, dass es klinisch keinen Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsbildern einer ALS und ADHS zu geben scheint. Hierzu passen zudem die niedrigeren Aufmerksamkeitsdefizit-Werte von ALS-Patienten aus der Auswertung des ADHS-SB Fragebogens im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Sie sind vereinbar mit den erfolgreichen Berufslaufbahnen, höheren Bildungsstufen und gesteigerten kognitiven Fähigkeiten, die in der Patientengruppe beschrieben wurden (156). ADHS-Patienten hingegen sind oftmals finanziell schlechter aufgestellt, zeigen geringere Ausbildungserfolge und Leistungsfähigkeiten im Beruf (157). Die Annahme, dass manche ALS-Patienten durch kanalisierte Hyperaktivität besonders effektiv arbeiten und sich strukturieren können, lässt sich somit durch unsere Studie nicht bestätigen. Es muss im Gegenteil angenommen werden, dass das geringere Ausmaß an Aufmerksamkeitsdefiziten eine effiziente Arbeitsweise ermöglichte.

Zudem kann sich das Verhalten von ALS-Patienten im Krankheitsverlauf durch ALS-bedingte exekutive Funktionsstörungen in Richtung einer gesteigerten Impulsivität verändern (158), ohne dass vor Ausbruch der Krankheit Ähnlichkeiten mit ADHS-Symptomen vorhanden waren.

Bezogen auf die Patienten mit MP wurde bereits der Zusammenhang zwischen MP und ADHS untersucht und es konnte kein Zusammenhang festgestellt werden (138). Dazu passen die Ergebnisse unserer Untersuchung, die bei MP-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein geringeres Aufmerksamkeitsdefizit zeigen.

Der prämorbid Charakter von MP-Patienten wird generell als fleißig, unflexibel, pünktlich und vorsichtig beschrieben (159). Weiterhin berichten Autoren von einem sehr genauen, ehrgeizigen und perfektionistischem Persönlichkeitsprofil (160), gekennzeichnet durch Pünktlichkeit und Ordnung (161). Für das FFM erreichten Patienten zum Teil geringere Werte für die Dimension *Offenheit* und höhere Werte für *Neurotizismus* (162). Neurotizismus beschreibt traurige und stressanfällige Verhaltensweisen sowie klagsame, reizbare Eigenschaften (163).

Es werden Züge einer ängstlichen Persönlichkeit als Risikofaktor angenommen (164). Weiterhin wird von einem zwanghaften und introvertierten prämorbidem Persönlichkeitsprofil berichtet (161). Eine Reihe von Studien haben die Verbindung von Morbus Parkinson und einer rigiden Persönlichkeit, im Sinne von Starrsinn in Zielsetzungen und Meinungen, beobachtet (165). In anderen Untersuchungen wird ein ruhiges und ausgeglichenes Verhalten bei MP-Patienten aufgeführt (166). Eine retrospektive Zwillingsstudie ergab, dass die betroffenen Zwillinge in der Kindheit weniger aggressiv und selbstsicher und im Jugendalter eher beherrscht und nervös waren (167). Ähnlich dazu seien sie ruhiger, schüchterner und ernsthafter sowie introvertierter (168).

Die Aussagen unterstützen die vorliegenden Ergebnisse dieser Studie. Patienten mit MP zeigen demnach keine auffälligen Verhaltensmuster, die auf eine ADHS-Symptomatik bezogen werden könnten. Ein prämorbid Charakter wird vielmehr als gehorsam, abhängig (169) sowie ausgeglichen und weniger impulsiv (162) beschrieben, als dass Symptome einer ADHS auffallen würden.

Zusätzlich zeigen MP-Patienten im Vergleich zu Kontrollen ein Persönlichkeitsprofil mit niedrigeren Tendenzen zu *Novelty Seeking* (162). Dies weist auf fehlerhafte Aktivierung oder Initiierung von plötzlicher Entdeckungslust bei Reizen des Neuen, von spontanen Entscheidungsfindungen und die aktive Vermeidung von Enttäuschungen hin. Die Tendenz zu *harm avoidance* ist dagegen erhöht (162), was eine mangelnde Inhibierung von Pessimismus, passives Vermeidungsverhalten mit der Angst vor Ungewissheit, Schüchternheit und schneller Ermüdbarkeit beschreibt (170).

In einer Vielzahl von Studien wurde sich mit der Frage beschäftigt, ob das Auftreten von ALS mit einer erhöhten sportlichen Aktivität bis hin zu Leistungssport korreliert und diese einen exogenen Risikofaktor für die Erkrankung darstellen könnte (82). In dieser Arbeit wurde zusätzlich der EDS-21 Sportfragebogen mit erhoben, um Hinweise auf eine vermehrte

sportliche Aktivität von ALS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu bekommen. Auch wenn im Ergebnis der Summenwerte keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden, unterschieden sich ALS- und MP-Patienten signifikant von der Allgemeinbevölkerung in der Subskala „time“, indem sie im Erwachsenenalter mehr Zeit mit sportlichen Aktivitäten verbrachten. Es muss beachtet werden, dass es durch die kleine Stichprobengröße zu Zufällen in der Auswertung gekommen sein kann. Die klinischen Stichproben könnten zufällig besonders viele Teilnehmer enthalten, die vermehrt Sport in ihrer Freizeit getrieben haben. Auch nach einer Auswertung aller Studien zu Sport und ALS bis 2015 wurde kein einheitliches Ergebnis zu der Frage gefunden, ob ALS mit vorheriger sportlicher Leistung einhergeht (171).

Somit gibt es Hinweise auf eine Verbindung zwischen Sport und ALS, die aber mit der bisherigen Datenlage nicht eindeutig belegt werden können. Sportliches Verlangen muss nicht zwingend mit einem hyperaktiven und impulsiven Charakter in Verbindung gebracht werden. Vielmehr kann ein sportlicher Ehrgeiz auch als Zeichen von Disziplin und als Ausgleich zum Arbeitsleben gesehen werden.

Im Kontext der Ergebnisse dieser Arbeit und bezogen auf die zuvor genannten charakterlichen Züge von ALS-Patienten unterstützt dieser Ansatz die vorliegenden Ergebnisse.

Die Lebenszeitprävalenz von Schädel-Hirn-Traumata lag bei den befragten ALS-Patienten bei 15,4% und bei den Patienten mit MP bei 21,2%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Prävalenz von Selbstberichten über SHT mit Bewusstseinsverlust in einer Bevölkerungsumfrage in Colorado (172). Diese lag bei 24,4%. Daher ergeben sich für unsere Studiengruppen keine erhöhten Prävalenzen für SHT vor Erkrankungsbeginn. Passend hierzu zeigte eine Studie aus Finnland in ihren Ergebnissen, dass moderate bis schwere SHT in der Vorgeschichte kein gesteigertes Risiko für eine ALS darstellen (173). Eine andere Studie ergab einen Zusammenhang zwischen vorangegangenen SHT und früherem Einsetzen der Symptome der ALS (174).

Der schwerwiegende Verlauf einer ALS-Erkrankung macht es nicht verwunderlich, dass die Klinikgruppen vergleichsweise zur Allgemeinbevölkerung weitaus höhere Werte in dem PHQ-4 Gesundheitsbogen zu Depression und Ängstlichkeit erreichten. Dies gilt auch für Patienten mit MP.

Somit wurde in dieser Studie weder ein Zusammenhang einer Prävalenz von kindlicher und/oder adulter ADHS-Symptomatik und ALS gefunden, noch konnten die Ansätze belegt werden, dass ALS-Patienten vermehrt Schädel-Hirn-Traumata und sportliche Leistungen vor Krankheitsbeginn aufweisen.

An dieser Stelle soll noch einmal Bezug auf die aktuelle Studienlage hinsichtlich der Existenz einer adulten ADHS im Zusammenhang unserer Studienergebnisse genommen werden.

Trotz der Diagnosekriterien einer adulten ADHS, die eine Symptomatik bereits im Kindesalter voraussetzen, konnte in einer longitudinalen follow-back Studie aus Neuseeland gezeigt werden, dass Studienteilnehmer mit einer adulten ADHS zu 87% keine vorhergegangenen Symptome einer kindliche ADHS aufzeigten und die DSM-5 Kriterien erst im Erwachsenenalter erfüllten (67). Eine weitere Untersuchung aus Brasilien brachte ähnliche Ergebnisse, 84,6% der erwachsenen Probanden erfüllten nicht die Diagnosekriterien in der Kindheit (65).

Gegenteilige Meinungen äußern, dass es sich vielmehr um die Existenz einer unterschweligen kindlichen ADHS handle und die voll ausgebildete Störung darauffolgend im Erwachsenenalter beginne (175,176).

Der Symptombeginn und die resultierende Beeinträchtigung liegen demnach mehrere Jahre auseinander. Dies könne insbesondere bei Einzelpersonen mit ausgeprägten intellektuellen und kognitiven Fähigkeiten der Fall sein (176). Zudem sei der Zeitpunkt der Symptommanifestation von einer unterstützenden sowie strukturierten und familiären Umgebung abhängig (66). Dieses intellektuelle und soziale Gerüst helfe die unterschwellige ADHS-Symptomatik in jungen Jahren zu kompensieren und gehe später bei Verlust der Regulationsmechanismen in eine voll ausgeprägte ADHS über (176).

Im Hinblick auf unsere Untersuchungen konnten die befragten Patienten keine Hinweise einer adulten ADHS-Symptomatik aufzeigen, wenn sie die cut-off Werte der Fragebögen für eine kindliche ADHS-Symptomatik nicht überschritten haben. Es wäre möglich, dass einige Patienten die Symptome erst nach dem 12. Lebensjahr entwickelt haben. In so einem Fall wären die Diagnosekriterien nach DSM-5 und ICD-10 jedoch nicht erfüllt gewesen und

hätten von uns nicht als adulte ADHS-Symptomatik gewertet werden können. Es ist somit nicht ausgeschlossen, dass die von uns befragten Patienten mit ALS erst im Erwachsenenalter Symptome einer ADHS entwickelt haben.

In unserer Auswertung haben 16 (15,4%) Patienten mit ALS den cut-off des ADHS-SB überschritten. Bei Patienten mit MP überschritten 8 (15,4%) diesen cut-off und in der Allgemeinbevölkerungsstichprobe lag das Überschreiten des cut-offs des ADHS-SB bei 351 (14,2%) Teilnehmern. Anhand statistischer Testungen zeigte sich, dass sich die drei Gruppen (ALS, MP, Allgemeinbevölkerung) bezüglich der cut-off Überschreitung des ADHS-SB nicht signifikant voneinander unterschieden haben ($\chi^2=0,172$ (df=2), $p=0,918$). Der Anteil von Probanden, der einen Wert von 15 oder mehr im ADHS-SB erreicht hat, war nahezu identisch in den Gruppen. Die Patienten mit ALS in unserer Studie scheinen somit im Vergleich zu den Kontrollgruppen keine Hinweise für vermehrte Symptome einer adulten ADHS gehabt zu haben.

Dennoch könnte auch eine ADHS-Symptomatik mit Beginn im Erwachsenenalter - hypothetisch - einen Risikofaktor für eine ALS darstellen.

Anhand der aktuellen Diskussionen wird noch einmal deutlich, dass die ADHS ein multidimensionales Krankheitsbild ist und sich das Auftreten der initialen Symptome sehr heterogen äußern kann (176).

5.3 Stärken und Limitierungen der Studie

Die Stärken dieser Studie liegen im Gebrauch von validierten und standardisierten Fragebögen und in einer klinischen Kontrollgruppe mit einer anderen neurodegenerativen Erkrankung. Zusätzlich waren Daten einer Allgemeinbevölkerungsstichprobe zum weiteren Vergleich verfügbar. Das klinische Sample der ALS-Patienten wurde konsekutiv erarbeitet. Allerdings haben nicht alle potenziellen Teilnehmer der Studie zugestimmt oder waren nicht in der Lage dazu, außerdem ist die Zahl der eingeschlossenen Patienten für den Befragungszeitraum recht groß, für die allgemeine Aussagekraft der Studie und für die statistische Auswertung dennoch klein. Daher sind Zufallsergebnisse nicht auszuschließen. Des Weiteren handelt es sich bei den genutzten Selbstbeurteilungsbögen um reine Screening-Instrumente, die in keinem Fall für eine Diagnosestellung einer ADHS ausreichend sind. Zusätzlich sollte die fehlende ausführliche Fremdanamnese von

Angehörigen für eine umfassende Diagnostik erwähnt werden, die im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt werden konnte. Somit lässt sich nicht mit eindeutiger Wahrscheinlichkeit sagen, ob eine tatsächliche kindliche oder adulte ADHS bei den Patienten bestanden hat.

Weitere Probleme hinsichtlich der Validität der Ergebnisse ergeben sich durch den retrospektiven Selbstbericht der befragten Patienten. Das Zurückerkennen an die Kindheit könnte zu fehlenden oder abgeänderten Aussagen geführt haben, was die Sensitivität der Aussagen geringer werden lässt. Auch wenn Patienten mit diagnostizierter Demenz und kognitiven Beeinträchtigungen ausgeschlossen wurden, könnten bisher unerkannte kognitive Einschränkungen bei Patienten vorhanden gewesen sein. Dies könnte zu einer Unterschätzung der ADHS-Symptome besonders in der Kindheit, aber auch im Erwachsenenalter geführt haben.

Die Schwere der aktuellen Erkrankung macht es schwierig, die jetzigen Beschwerden auszublenden und sich an die Vergangenheit zu erinnern. Es kann zu Verschiebungen der Empfindungen kommen, durch jetzige Beschwerden wird die Vergangenheit verzerrt und zu positiv wahrgenommen. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass langjährige ADHS-Symptome zu einer Gewohnheit mit Alltagsadaptation ohne gravierende Einschränkungen führen, sodass diese Patienten ihre Symptome als weniger belastend oder als nicht relevant eingestuft haben könnten. Dies würde die vorhandene Symptomatik maskieren und ebenfalls zu veränderten Aussagen führen.

Letztendlich könnte die Hypothese eines Zusammenhangs mit ADHS-Symptomen am ehesten auf ALS-Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, einem schnelleren Verlauf und schweren kognitiven- sowie Verhaltensänderungen passen. Auch wenn unser Patientenkollektiv 37,5% an Betroffenen mit einem Krankheitsbeginn unter 55 Jahren einschloss, repräsentieren die Patienten in dieser Studie eine ALS-Gruppe mit weniger schwerwiegenden Verläufen, was durch höhere ALSFRS_r-Punkte bewiesen wird.

5.4 Ausblick

Zusammenfassend kann man anhand der vorliegenden Ergebnisse annehmen, dass ADHS-Symptome bei Patienten mit ALS nicht häufiger vorkommen als in der Allgemeinbevölkerung. Demnach unterstützt unsere Studie die Hypothese von Lule et al. (97) nicht. Die Ergebnisse lassen sogar vermuten, dass ADHS-Symptome bei Patienten mit ALS seltener vorkommen könnten als in der Allgemeinbevölkerung. Bei einer geringen Fallzahl und der geringen Ereignisrate unserer Studie lässt sich diese Annahme jedoch nicht hinreichend belegen. Sie liefert jedoch erste Anhaltspunkte dafür, dass es zwischen Patienten mit ALS und MP phänomenologische Ähnlichkeiten geben könnte, wie niedrige Werte für eine kindliche ADHS-Symptomatik (WURS-k) und geringere Aufmerksamkeitsdefizite im Erwachsenenalter. Die Auswertung des EDS-21 zeigt zusätzlich in beiden Patientengruppen signifikant längere Zeiten, die in sportliche Aktivität investiert wurde. Für die bereits beschriebenen Persönlichkeitszüge finden sich für beide Gruppen Gemeinsamkeiten, beispielsweise die Zurückhaltung und Kontrolle emotionaler Reaktionen (154,177) und dass es sich um Personen mit eher traditionellen und konventionellen Ansichten handelt (151,178). Weiterhin werden gemeinsame Merkmale in der Pathogenese vermutet (114). Unterstützt wird die Annahme durch die Tatsachen, dass beide Erkrankungen eine höhere Inzidenz mit steigendem Lebensalter aufweisen, es sich jeweils um einen allmählich fortschreitenden Verlauf handelt und postmortale Untersuchungen des Gehirns gemeinsame pathologische Charakteristika für beide Krankheitsbilder zeigen (114). Ein bedeutendes Beispiel für eine Verbindung ist der ALS-Parkinson-Demenz-Komplex, der vor allem im Westpazifik verbreitet ist (179). Ähnlichkeiten in der Dysfunktion auf neurobiologischer Ebene in serotonergen und glutamatergen Regelkreisen (180) lassen einen gemeinsamen pathologischen Ursprung vermuten, was in experimentellen Studien genauer untersucht werden müsste.

In dieser Studie wurde erstmalig versucht, sich der vorangegangenen Hypothese mit einem klinischen Ansatz zu nähern, um potentielle Verbindungen zwischen den Krankheitsbildern ADHS und ALS herzustellen. Weder die Ätiologie noch die Pathogenese der ALS sind bisher hinreichend bekannt und lassen sich nicht zu einem einheitlichen Krankheitsmodell zusammenfügen. Vielmehr scheint es sich nicht um eine klar definierte Krankheit zu handeln, sondern um eine heterogene Störung (181) mit multifaktoriellem Geschehen. Die Schwere und der rasch progrediente Verlauf der ALS ohne kurative Therapieoption machen

diese Erkrankung zu einer Herausforderung in der Behandlung und bedarf breitgefächerter Forschungsansätze, um mögliche pathologische Ursprünge zu finden und an ihnen kurativ ansetzen zu können.

Es gilt, sich Erkrankungen, in dem Fall neurodegenerativen Erkrankungen, nicht nur eindimensional zu widmen, sondern den diagnostischen und therapeutischen Blickwinkel zu erweitern.

6 Zusammenfassung

Einleitung: Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine unheilbare neurodegenerative Erkrankung, die einen progredienten Verlauf zeigt und innerhalb weniger Jahre zum Tod durch respiratorische Insuffizienz führt. Eine Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zeigt sich durch motorische und kognitive Hyperaktivität im Vergleich zur Norm und zählt zu den häufigsten psychiatrischen Krankheitsbildern im Kindesalter. Phänomenologische und neurobiologische Ähnlichkeiten weisen auf eine mögliche Verbindung zwischen den Krankheitsbildern ALS und ADHS hin. Hierzu zählen eine erhöhte sportliche Aktivität, häufige Schädel-Hirn-Traumata, Defizite in Exekutivfunktionen und glutamaterge Hyper- bei dopaminerger Hypoaktivität in beiden Patientengruppen.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, das erste Mal die Häufigkeit und Ausprägung von ADHS-typischen klinischen Symptomen bei Patienten mit ALS retrospektiv zu untersuchen. Es wurden Symptome einer ADHS in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter betrachtet. Es wurde der Frage nachgegangen, inwieweit ADHS-Symptome ein prädisponierender Faktor für die Entstehung einer ALS im höheren Lebensalter sein könnte und ob ALS-Patienten eine höhere Prävalenz an adulten ADHS-Symptomen im Vergleich zu Kontrollgruppen aufweisen. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die klinische Stichprobe von ALS-Patienten höhere exzessive sportliche Aktivitäten sowie vermehrt Fälle von Schädel-Hirn-Traumata aufzeigt, als die Kontrollgruppen.

Methoden: Die Untersuchung erfolgte bei 104 ALS-Patienten mittels validierter Selbstbeurteilungsbögen zur Erfassung von ADHS-Symptomen im Kindes- (WURS-k) sowie Erwachsenenalter (ADHS-SB) und zur Erfassung von exzessivem Sporttreiben (EDS-21). Die Ergebnisse wurden mit Daten von 52 MP-Patienten und 2069 Teilnehmern aus einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung verglichen. Es wurden Regressionsanalysen durchgeführt und für soziodemografische Unterschiede adjustiert.

Ergebnisse: Die Auswertung ergab eine niedrigere Prävalenz für eine kindliche ADHS-Symptomatik bei Patienten mit ALS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Zwischen Patienten mit MP und der Allgemeinbevölkerungsstichprobe ergaben sich keine Unterschiede. Für die Prävalenzraten einer adulten ADHS-Symptomatik zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Summenwert des Fragebogens zu ADHS-Symptomatik in der Kindheit erreichten sowohl die ALS- als auch die MP-Gruppe signifikant

geringere Summenwerte als die Allgemeinbevölkerung. Weiterhin ergaben sich signifikant geringere Werte in der Subskala „Aufmerksamkeitsdefizit“ des ADHS-SB bei den Patienten mit ALS und MP im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die Auswertung der Summenwerte des EDS-21 brachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings ergab sich in beiden Patientengruppen ein signifikant höherer Wert für die Subskala „time“, also die investierte Zeit für sportliche Aktivitäten.

Diskussion: Zusammenfassend kann man anhand der vorliegenden Ergebnisse annehmen, dass ADHS-Symptome bei Patienten mit ALS nicht häufiger vorkommen als in der Allgemeinbevölkerung. Im Gegenteil dazu bietet die Untersuchung erste Anhaltspunkte dafür, dass es phänomenologische Ähnlichkeiten vor Krankheitsbeginn zwischen Patienten mit ALS und MP geben könnte, wie niedrige Werte für eine kindliche ADHS-Symptomatik (WURS-k) und geringere Aufmerksamkeitsdefizite im Erwachsenenalter sowie eine erhöhte sportliche Aktivität. Zudem scheint es für beide Krankheitsbilder gemeinsame Charaktereigenschaften und Merkmale in der Pathogenese zu geben.

7 Literaturverzeichnis

1. Charcot J-M. Leçons sur les maladies du système nerveux: faites à la Salpêtrière. Delahaye, Paris; 1873.
2. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Feb 3;4:3.
3. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Apr;81(4):385–90.
4. Kopeć G, Podolec P. Establishing a curriculum on rare diseases for medical students. *J Rare Cardiovasc Dis*. 2015;2(3):74-76.
5. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio' A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan 1;79(1):6–11.
6. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):942–55.
7. Ludolph AC, Anneser J. Die Amyotrophe Lateralsklerose und andere Motoneuronerkrankungen. In: Brandt T, Diener HC, Gerloff C, editors. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Stuttgart: Kohlhammer; 2012. p. 1080-86.
8. Ravits J, Paul P, Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1571–5.
9. Dengler R. Klinik und Differenzialdiagnose. In: Dengler R, Ludolph A, Ziers S, editors. *Amyotrophe Lateralsklerose*. Stuttgart: Thieme; 2000. p. 59-62.
10. Brooks BR. The role of axonal transport in neurodegenerative disease spread: a meta-analysis of experimental and clinical poliomyelitis compares with amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1991 Aug;18:435–8.
11. Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G, et al. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Feb 1;86(2):168–73.
12. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jun;87(6):611–9.
13. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Ann Neurol*. 2014 Feb 1;75(2):287–97.
14. Banfi P, Ticozzi N, Lax A, Guidugli GA, Nicolini A, Silani V. A Review of Options for Treating Sialorrhea in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Respir Care*. 2015;60(3).

15. Kollwe K, Petri S. Amyotrophe Lateralsklerose. *Klin Neurophysiol.* 2009;40(1):3-16.
16. Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2011 Apr 3;258(4):613–7.
17. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain.* 1995 Jun;118:707–19.
18. Ludolph A. Amyotrophe Lateralsklerose und andere Motoneuronenerkrankungen. In: Hacke W, editor. *Neurologie.* Berlin Heidelberg; Springer. 2016. p. 819-821; 824-25.
19. Czaplinski A, Steck AJ, Andersen PM, Weber M. Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2004 Aug 1;11(8):567–8.
20. Liewluck T, Saperstein DS. Progressive Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015 Nov;33(4):761–73.
21. Brugman F, Wokke JHJ, Vianney de Jong JMB, Franssen H, Faber CG, Van den Berg LH. Primary lateral sclerosis as a phenotypic manifestation of familial ALS. *Neurology.* 2005 May 24;64(10):1778–9.
22. Beal MF. Mitochondria and the pathogenesis of ALS. *Brain.* 2000 Jul 1;123(7):1291–2.
23. Ludolph A. Ätiologie und Pathogenese. In: Dengler R, Ludolph A, Ziers S, editors. *Amyotrophe Lateralsklerose.* Stuttgart: Thieme; 2000. p. 17.
24. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993 Mar 4;362(6415):59–62.
25. Husquinet H, Franck G. Hereditary amyotrophic lateral sclerosis transmitted for five generations. *Clin Genet.* 2008 Apr 23;18(2):109–15.
26. Cudkovicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Chin W, Geller B, Hayden DL, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 1997 Feb 1;41(2):210–21.
27. Rabe M, Felbecker A, Waibel S, Steinbach P, Winter P, Ludolph AC. The epidemiology of CuZn-SOD mutations in Germany: a study of 217 families. *J Neurol.* 2010 Aug 23;257(8):1298–302.
28. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol.* 2011 Oct 11;7(11):603–15.
29. Gurney M, Pu H, Chiu A, Dal Canto M, Polchow C, Alexander D, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science.* 1994;264(5166).
30. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A

- Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):257–68.
31. Mendez EF, Sattler R. Biomarker development for C9orf72 repeat expansion in ALS. *Brain Res*. 2015 May 14;1607:26–35.
 32. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):245–56.
 33. Mori K, Weng S-M, Arzberger T, May S, Rentzsch K, Kremmer E, et al. The C9orf72 GGGGCC Repeat Is Translated into Aggregating Dipeptide-Repeat Proteins in FTL/ALS. *Science*. 2013 Mar 15;339(6125):1335–8.
 34. Mackenzie IRA, Rademakers R. The role of transactive response DNA-binding protein-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol*. 2008 Dec;21(6):693–700.
 35. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Cleveland DW. TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Hum Mol Genet*. 2010 Apr 15;19(R1):R46-64.
 36. Leigh PN, Dodson A, Swash M, Brion J-P, Anderton BH. Cytoskeletal abnormalities in motor neuron disease. *Brain*. 1989 Apr 1;112(2):521–35.
 37. Cleveland DW, Rothstein JD. From charcot to lou gehrig: deciphering selective motor neuron death in als. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Nov 1;2(11):806–19.
 38. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2015;16(5-6):291-2.
 39. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong M-A, Goldstein LH, Johnson J, et al. The management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Dec;74 Suppl 4:iv32–47.
 40. Mitsumoto H, Davidson M, Moore D, Gad N, Brandis M, Ringel S, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients with ALS and bulbar dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003 Sep;4(3):177–85.
 41. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001447.
 42. Costa J, Gomes C, de Carvalho M. Diagnosis, Pathogenesis and Therapeutic Targets in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2010 Dec 1;9(6):764–78.
 43. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole

- in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2003 Apr 1;250(4):473–9.
44. Takei K, Watanabe K, Yuki S, Akimoto M, Sakata T, Palumbo J. Edaravone and its clinical development for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017 Oct 31;18(sup1):5–10.
 45. Giess R. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jul 1;69(1):121–3.
 46. Schlack R, Hölling H, Kurth B-M, Huss M. Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2007 May;50(5–6):827–35.
 47. Schulte-Körne G, Braun-Scharm H. Kinder- und jugend-psychiatrische Erkrankungen. In: Möller HJ, Laux G, Deister A, editors. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 463, 465.
 48. Paulzen M, Habel U, Schneider F. Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (F90) im Erwachsenenalter. In: Schneider F, editor. *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. p. 539–51.
 49. Epstein JN, Loren REA. Changes in the Definition of ADHD in DSM-5: Subtle but Important. *Neuropsychiatry*. 2013 Oct 1;3(5):455–8.
 50. Döpfner M, Banaschewski T, Sonuga-Barke E. Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). In: Petermann F, editor. *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie*. Göttingen: Hogrefe; 2008. p. 258-64.
 51. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, editors. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Hogrefe; 2015 .p. 358-63, 394.
 52. Döpfner M. Störungen der neuronalen und mentalen Entwicklung. In: Falkai P, Wittchen HU, editors. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5*. Göttingen: Hogrefe; 2015. p. 77.87.
 53. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: Implications for Research, Practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Aug;36(8):1065–79.
 54. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Hengesch G, Schneider M, Supprian T, et al. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Dec 12;254(6):365–71.
 55. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type. *Am J Psychiatry*. 2000 May 1;157(5):816–8.

56. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L, Nemeth E, Sykes E. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990 Jul 1;29(4):546–57.
57. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Thome J, Supprian T, Nissen T, et al. Instrumente zur Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Nervenarzt.* 2004 Oct;75(9):888–95.
58. de Zwaan M, Grub B, Müller A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, et al. The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Feb 17;262(1):79–86.
59. Davids E, Gastpar M. [Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse]. *Psychiatr Prax.* 2003 May;30(4):182–6.
60. Rösler M, Retz W. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Psychiatr Psychol und Psychother.* 2006 Jan;54(2):77–86.
61. Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C. [ADHD in adulthood--guidelines based on expert consensus with DGPPN support]. *Nervenarzt.* 2003 Oct;74(10):939–46.
62. Krause K-H, Krause J, Trott G-E. Diagnostik und Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2008 Mar 25;124(44):1309–13.
63. Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GI, Bush T. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002 Jul;8(5):655–72.
64. Sobanski E, Alm B. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *Nervenarzt.* 2004 Jul;75(7):697–716.
65. Caye A, Rocha TB-M, Anselmi L, Murray J, Menezes AMB, Barros FC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood. *JAMA Psychiatry.* 2016 Jul 1;73(7):705.
66. Agnew-Blais JC, Polanczyk G V, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L. Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA psychiatry.* 2016 Jul 1;73(7):713–20.
67. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry.* 2015 Oct;172(10):967–77.
68. Cooper M, Hammerton G, Collishaw S, Langley K, Thapar A, Dalsgaard S, et al.

- Investigating late-onset ADHD: a population cohort investigation. 2018.
69. Faraone S V., Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1313–23.
 70. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V., Pennington BF, Hart B, et al. Validity of the Executive Function Theory of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1336–46.
 71. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Current Perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Mar;35(3):264–72.
 72. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr*. 2003 Jul;143(1):104–10.
 73. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007 Nov 3;370(9598):1560–7.
 74. Frölich J, Döpfner M. Die Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren-eine wirksame Behandlungsalternative? *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2008:109-16.
 75. Scahill L, Schwab-Stone M, Merikangas KR, Leckman JF, Zhang H, Kasl S. Psychosocial and clinical correlates of ADHD in a community sample of school-age children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Aug 1;38(8):976–84.
 76. Sandberg S. Psychosocial contributions. In: Sandberg S, editor. *Hyperactivity and attention disorder of childhood*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 367-416.
 77. Krause J, Krause KH, editors. *ADHS im Erwachsenenalter. Die Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen*. Stuttgart: Schattauer; 2003. p. 96.
 78. Jacob CP, Philipsen · A, Ebert · D, Deckert · J. Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-störung im Erwachsenenalter Leitthema. *Nervenarzt*. 2008;79:801–8.
 79. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Dec 5 ;15(8):476–95.

80. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010 Dec 3;10(1):67.
81. Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, Colville S, Ellis CM, Hardiman O, et al. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1108–13.
82. Harwood CA, Westgate K, Gunstone S, Brage S, Wareham NJ, McDermott CJ, et al. Long-term physical activity: an exogenous risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2016 Aug 17;17(5–6):377–84.
83. Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*. 2005 Mar 1;128(Pt 3):472–6.
84. Beghi E, Logroscino G, Chiò A, Hardiman O, Millul A, Mitchell D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: Results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010 Jan 3;11(3):289–92.
85. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, Calvo A, et al. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: A case-control study from a population-based registry. *Eur J Neurol*. 2012;19(12):1509–17.
86. Hamidou B, Couratier P, Besançon C, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS. *Eur J Epidemiol*. 2014 Jul 2;29(7):459–75.
87. Ilie G, Vingilis ER, Mann RE, Hamilton H, Toplak M, Adlaf EM, et al. The association between traumatic brain injury and ADHD in a Canadian adult sample. *J Psychiatr Res*. 2015 Oct;69:174–9.
88. Reardon CL. Psychiatric Comorbidities in Sports. *Neurol Clin*. 2017 Aug 1;35(3):537–46.
89. Lange F, Vogts M-B, Seer C, Fürkötter S, Abdulla S, Dengler R, et al. Impaired set-shifting in amyotrophic lateral sclerosis: An event-related potential study of executive function. *Neuropsychology*. 2016;30(1):120–34.
90. Bush G. Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):1160–7.
91. Seer C, Fürkötter S, Vogts M-B, Lange F, Abdulla S, Dengler R, et al. Executive Dysfunctions and Event-Related Brain Potentials in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:225.
92. Salomone S, Fleming GR, Bramham J, OConnell RG, Robertson IH. Neuropsychological Deficits in Adult ADHD: Evidence for Differential Attentional

- Impairments, Deficient Executive Functions, and High Self-Reported Functional Impairments. *J Atten Disord*. 2016 Jan 14;pii: 1087054715623045.
93. Fan J, McCandliss B, Fossella J, Flombaum J, Posner M. The activation of attentional networks. *Neuroimage*. 2005 Jun;26(2):471–9.
 94. Schneider MF, Krick CM, Retz W, Hengesch G, Retz-Junginger P, Reith W, et al. Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults — A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2010 Jul;183(1):75–84.
 95. Mehta P, Kaye W, Bryan L, Larson T, Copeland, T, Wu J, et al. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis — United States, 2012–2013. *MMWR Surveill Summ*. 2016 Aug 5;65(8):1–12.
 96. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):716–23.
 97. Lule D, Ludolph AC, Ludolph AG. Neurodevelopmental and neurodegenerative diseases - Is there a pathophysiological link? Attention-deficit/hyperactivity disorder and amyotrophic lateral sclerosis as examples. *Med Hypotheses*. 2008;70(6):1133–8.
 98. Scarneas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):773–5.
 99. Weisskopf MG, McCullough ML, Morozova N, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality. *Am J Epidemiol*. 2005 Dec 15;162(12):1146–52.
 100. Young JM, McNicoll P. Against all odds: positive life experiences of people with advanced amyotrophic lateral sclerosis. *Health Soc Work*. 1998 Feb;23(1):35-43.
 101. Taioli E. All causes mortality in male professional soccer players. *Eur J Public Health*. 2007 Dec 1;17(6):600–4.
 102. Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S, Manzoni T, Frati L, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Jun 1;12(5):327–9.
 103. Lacorte E, Ferrigno L, Leoncini E, Corbo M, Boccia S, Vanacore N. Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jul;66:61–79.
 104. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JHJ, van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):241–5.

105. Visser AE, Rooney JPK, Ovidio FD', Westeneng J, C H Vermeulen R, Beghi E, et al. Multicentre, cross-cultural, population-based, case-control study of physical activity as risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;0:1–7.
106. Boonstra AM, Kooij JJS, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Van Someren EJW. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep*. 2007 Apr;30(4):433–42.
107. Stabeno ME. *The ADHD Affected Athlete*. Victoria: Trafford; 2004. p. 3,27.
108. Kato S, Oda M, Tanabe H. Diminution of dopaminergic neurons in the substantia nigra of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993 Aug 1;19(4):300–4.
109. Krause K-H, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett*. 2000 May;285(2):107–10.
110. Jucaite A, Fernell E, Halldin C, Forsberg H, Farde L, Pietrzyk U, et al. Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry*. 2005 Feb 1;57(3):229–38.
111. Yang B, Chan RCK, Jing J, Li T, Sham P, Chen RYL. A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Jun 5;144B(4):541–50.
112. Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, Telang F, Solanto M V., Fowler JS, et al. Depressed Dopamine Activity in Caudate and Preliminary Evidence of Limbic Involvement in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Aug 1;64(8):932.
113. Takahashi H, Snow BJ, Bhatt MH, Peppard R, Eisen A, Calne DB. Evidence for a dopaminergic deficit in sporadic amyotrophic lateral sclerosis on positron emission scanning. *Lancet (London, England)*. 1993 Oct 23;342(8878):1016–8.
114. Borasio GD, Linke R, Schwarz J, Schlamp V, Abel A, Mozley PD, et al. Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [*I*-123] IPT single photon emission computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Aug 1;65(2):263–5.
115. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Mar;35(3):264-

72.

116. Biederman J. Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder: A Selective Overview. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1215-20.
117. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 1999 Dec;354(9196):2132–3.
118. Solanto M V. Dopamine dysfunction in AD/HD: Integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res*. 2002;130(1–2):65–71.
119. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding Y-S, et al. Dopamine Transporter Occupancies in the Human Brain Induced by Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 1998 Oct;155(10):1325–31.
120. Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH. Striatal Creatine and Glutamate/Glutamine in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Feb 7;17(1):11–7.
121. Vogels OJM, Oyen WJG, van Engelen BGM, Padberg GWAM, Horstink MWIM. Decreased striatal dopamine-receptor binding in sporadic ALS: Glutamate hyperactivity? *Neurology*. 1999 Apr 1;52(6):1275–1275.
122. Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M, et al. Differences in Brain Chemistry in Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder With and Without Comorbid Bipolar Disorder: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb 1;163(2):316–8.
123. Ionov ID. Survey of ALS-associated factors potentially promoting Ca²⁺ overload of motor neurons. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007 Jan 10;8(5):260–5.
124. Yi J-H, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int*. 2006 Apr;48(5):394–403.
125. Narad ME, Kennelly M, Zhang N, Wade SL, Yeates KO, Taylor HG, et al. Secondary Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents 5 to 10 Years After Traumatic Brain Injury. *JAMA Pediatr*. 2018 May 1;172(5):437.
126. Lindemann C, Langner I, Banaschewski T, Garbe E, Mikolajczyk RT. The Risk of Hospitalizations with Injury Diagnoses in a Matched Cohort of Children and Adolescents with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Germany: A Database Study. *Front Pediatr*. 2017 Oct 24;5:220.
127. Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, Kamel F. Head Injury and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2007 Jun 27;166(7):810–6.
128. Wright DK, Liu S, van der Poel C, McDonald SJ, Brady RD, Taylor L, et al. Traumatic Brain Injury Results in Cellular, Structural and Functional Changes Resembling Motor

- Neuron Disease. *Cereb Cortex*. 2016 Aug 27;27(9):4503–15.
129. DeShazo Barry T, Klinger LG, Lyman RD, Bush D, Hawkins L. Visual selective attention versus sustained attention in boys with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*. 2001 Apr 26;4(4):193–202.
 130. Miller SR, Miller CJ, Bloom JS, Hynd GW, Craggs JG. Right hemisphere brain morphology, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) subtype, and social comprehension. *J Child Neurol*. 2006 Feb 2;21(2):139–44.
 131. Lulé D, Diekmann V, Anders S, Kassubek J, Kübler A, Ludolph AC, et al. Brain responses to emotional stimuli in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol*. 2007 Apr;254(4):519–27.
 132. Pineda DA, Puerta IC, Aguirre DC, García-Barrera MA, Kamphaus RW, Kamphaus RW, et al. The role of neuropsychologic tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*. 2007 Jun 1;36(6):373–81.
 133. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand*. 1992 Feb 1;85(2):81–9.
 134. Lulé D, Kurt A, Jürgens R, Kassubek J, Diekmann V, Kraft E, et al. Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2005 Dec 24;252(12):1517–24.
 135. Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, Graf M, Uttner I, Mücke R, et al. Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2005 Jul 8;252(7):772–81.
 136. Goksøyr PK, Nøttestad JA. The burden of untreated ADHD among adults: The role of stimulant medication. *Addict Behav*. 2008 Feb;33(2):342–6.
 137. Rudnicki SA, Archer RL, Labib BT. Motor neuron disease in methamphetamine abusers. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8(2):126–7.
 138. Walitza S, Melfsen S, Herhaus G, Scheuerpflug P, Warnke A, Müller T, et al. Association of Parkinson's disease with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *J Neural Transm Suppl*. 2007;(72):311-5.
 139. Berger NA, Müller A, Brähler E, Philipsen A, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with symptoms of excessive exercising in an adult general population sample. *BMC Psychiatry*. 2014 Dec 12;14(1):250.
 140. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Stieglitz R-D, Georg T, Supprian T, et al. Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform. *Nervenarzt*. 2003 Nov 1;74(11):987–93.
 141. Wender PH, Ward MF, Reimherr FW, Marchant BK. ADHD IN ADULTS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 May;39(5):543.

142. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics*. 2001 Nov 1;50(6):613–21.
143. Löwe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord*. 2010 Apr 1;122(1–2):86–95.
144. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: Validity of a Two-item Depression Screener. *Med Care*. 2003 Nov 1;41(11):1284–92.
145. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Monahan PO, Löwe B, K K, et al. Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence, Impairment, Comorbidity, and Detection. *Ann Intern Med*. 2007 Mar 6;146(5):317.
146. Hausenblas HA, Downs DS. How Much is Too Much? The Development and Validation of the Exercise Dependence Scale. *Psychol Health*. 2002 Jan;17(4):387–404.
147. Spinella M. Normative data and a short form of the Barratt Impulsiveness Scale. *Int J Neurosci*. 2007 Mar;117(3):359-68.
148. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999 Oct 31;169(1-2):13-21.
149. St Louis EK. Musical tradition, insurrection, and resurrection: the life and legacy of composer/bassist Charles Mingus. *Semin Neurol*. 1999;19 Suppl 1:25-8.
150. Wilbourn AJ, Mitsumoto H. Why are patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis so nice? Proceedings of the 9th International Symposium on ALS/MND. Munich, Germany: International Alliance of ALS/MND Associations. 1998.
151. Mehl T, Jordan B, Zierz S. “Patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are usually nice persons”—How physicians experienced in ALS see the personality characteristics of their patients. *Brain Behav*. 2017 Jan; 7(1): e00599.
152. Soto CJ, Kronauer A, Liang JK. Five-factor model of personality. In: Whitbourne SK, editor. *Encyclopedia of adulthood and aging*. Hoboken: Wiley; 2016. p. 506-10.
153. Ostendorf F, Angleitner A. NEO-PI-R—NEO Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae—Revidierte Fassung. Göttingen: Hogrefe. 2004.
154. Grossman AB, Levin BE, Bradley WG. Premorbid personality characteristics of patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006;7(March 2005):27–31.
155. Kanning UP. NEO-Fünf-Faktoren-Inventar nach Costa und McCrae (NEO-FFI). *Zeitschrift Für Arbeits- Und Organisationspsychologie A&O*. 2009, 53(4), 194–198.

156. Longinetti E, Mariosa D, Larsson H, Almqvist C, Lichtenstein P, Ye W, et al. Physical and cognitive fitness in young adulthood and risk of amyotrophic lateral sclerosis at an early age. *Eur J Neurol*. 2017 Jan 1;24(1):137–42.
157. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190(5).
158. Burke T, Pinto-Grau M, Lonergan K, Bede P, O’Sullivan M, Heverin M, et al. A Cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017 May 1;4(5):305–17.
159. Menza M. The personality associated with Parkinson ’ s Disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Oct;2(5):421-6.
160. Mitscherlich M. The Psychic State of Patients Suffering from Parkinsonism. *Fortschr Psychosom Med*. 1960;1:317-24.
161. Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmayr G, Plörer S. Premorbid personality of Parkinson patients. *J Neural Transm Suppl*. 1983;19:215–24.
162. Poletti M, Bonuccelli U. Personality traits in patients with Parkinson’s disease: Assessment and clinical implications. *J Neurol*. 2012;259(6):1029–38.
163. Axfors C, Hellgren C, Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, Wikström AK, et al. Neuroticism is associated with higher antenatal care utilization in obstetric low-risk women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Nov 20;doi: 10.1111/aogs.13506.
164. Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, Ahlskog JE, Colligan RC, Geda YE, et al. Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2010 Oct 15;25(13):2105–13.
165. Ishihara LS, Brayne C. What is the evidence for a premorbid Parkinsonian personality: A systematic review. *Mov Disord*. 2006;21(8):1066–72.
166. Hubble JP, Venkatesh R, Hassanein RE, Gray C, Koller WC. Personality and depression in Parkinson’s disease. *J Nerv Ment Dis*. 1993 Nov;181(11):657–62.
167. Ward CD, Duvoisin RC, Ince SE, Nutt JD, Eldridge R, Calne DB, et al. Parkinson's disease in twins. *Adv Neurol*. 1984;40:341-4.
168. Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D. Twin study of Parkinson disease. *Neurology*. 1981 Jan;31(1):77–80.
169. Prichard JS, Schwab RS, Tillmann WA. The Effects of Stress and the Results of Medication in Different Personalities with Parkinson’s Disease. *Psychosom Med*. 1951 Mar;13(2):106–11.

170. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jun;44(6):573–88.
171. Lacorte E, Ferrigno L, Leoncini E, Corbo M, Boccia S, Vanacore N. Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jul;66:61-79.
172. Whiteneck GG, Cuthbert JP, Corrigan JD, Bogner JA. Prevalence of Self-reported Lifetime History of Traumatic Brain Injury and Associated Disability: A Statewide Population-based Survey. *J Head Trauma Rehabil*. 2016 Jan 1;31(1):E55–E62.
173. Raj R, Kaprio J, Korja M, Mikkonen ED, Jousilahti P, Siironen J. Risk of hospitalization with neurodegenerative disease after moderate-to-severe traumatic brain injury in the working-age population: A retrospective cohort study using the Finnish national health registries. Brohi K, editor. *PLoS Med*. 2017 Jul 5;14(7):e1002316.
174. Feddermann-Demont N, Junge A, Weber KP, Weller M, Dvořák J, Tarnutzer AA. Prevalence of potential sports-associated risk factors in Swiss amyotrophic lateral sclerosis patients. *Brain Behav*. 2017;7(4):1–10.
175. Lecendreux M, Konofal E, Cortese S, Faraone S V. A 4-Year Follow-Up of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Sample. *J Clin Psychiatry*. 2015 Jun 24;76(06):712–9.
176. Faraone S V., Biederman J. Can Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Onset Occur in Adulthood? *JAMA Psychiatry*. 2016 Jul 1;73(7):655.
177. Ogawa T. Personality Characteristics of Parkinson's Disease. *Percept Mot Skills*. 1981 Apr 22;52(2):375–8.
178. Santangelo G, Piscopo F, Barone P, Vitale C. Personality in Parkinson's disease: Clinical, behavioural and cognitive correlates. *J Neurol Sci*. 2017;374:17–25.
179. Wilson J, Shaw C. Late appearance of glutamate transporter defects in a murine model of ALS–parkinsonism dementia complex. *Neurochem Int*. 2007 Jun;50(7–8):1067–77.
180. Vermeiren Y, Janssens J, Van Dam D, De Deyn PP. Serotonergic Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's Disease: Similar Mechanisms, Dissimilar Outcomes. *Front Neurosci*. 2018 Mar 20;12:185.
181. Filareti M, Luotti S, Pasetto L, Pignataro M, Paoletta K, Messina P, et al. Decreased Levels of Foldase and Chaperone Proteins Are Associated with an Early-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Mol Neurosci*. 2017 Apr 6;10:99.

8 Kongressbeiträge und Publikation

Kongressbeiträge:

4th International Conference on Behavioral Addictions (ICBA)

20.02.-22.02.2017 in Haifa, Israel

Minitalk: Excessive exercising in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Deutscher Kongress für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)

22.03.-24.03.2017 in Berlin, Deutschland

Poster: Prävalenz und Ausprägungsgrad einer ADHS bei Patienten mit ALS

15th Meeting of the European Network to Cure ALS (ENCALS)

18.05.-20.05.2017 in Ljubljana, Slowenien

Poster: Is there an association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS)?

Publikation:

Ebel L. Petri S., Krauss J.K., Dengler R., de Zwaan M. Lack of an association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol Sci.* 2018 Feb 15;385:7-11. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.042, PMID: 29406917

9 Danksagung

Zu Anfang möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Martina de Zwaan für die hervorragende Betreuung während unseres Projekts und bei der Erstellung der Publikation und meiner Dissertationsschrift ganz herzlich bedanken. Ihre Begeisterung und Zielstrebigkeit hat mich erst zu der Bewerbung für das KlinStrucMed-Programm motiviert und diese Arbeit somit ins Leben gerufen. Trotz ihrer zahlreichen beruflichen Verpflichtungen hat sie sich immer Zeit genommen, meine Fragen zu beantworten und mich in den verschiedenen Phasen meiner Forschungsarbeit anzuleiten und zu unterstützen. Ihre Expertise hat mich stets bereichert und den Prozess der Arbeit gefördert.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meiner Kobetreuerin Frau Prof. Dr. Susanne Petri, die mich ebenso tatkräftig unterstützt und mir bei Denkanstößen und Korrekturen immer geholfen hat. Außerdem ermöglichte sie mir meinen Arbeitsplatz im Büro der ALS-Forschungsgruppe und den Kontakt zu den neurologischen Stationen und Polikliniken. Sie war meine Ansprechpartnerin während der Datenerhebung und dafür bin ich ihr sehr dankbar.

Großer Dank gilt der gesamten neurologischen Abteilung der Medizinischen Hochschule Hannover, insbesondere den neurologischen Polikliniken für ALS und Muskelerkrankungen sowie Bewegungsstörungen und dem Forschungsteam zu Motoneuronerkrankungen. Ohne diese Hilfe und Vernetzung über zahlreiche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und deren Zuverlässigkeit wäre mir die Erhebung meiner Daten nicht möglich gewesen. Es war eine lehrreiche und besondere Zeit, in der ich viel im Umgang mit schwerstkranken Patienten gelernt habe.

Herrn Andreas Niesel und Frau Ewa Missol-Kolka danke ich besonders für die Hilfe bei technischen Fragen.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. Krauss aus der Abteilung für Neurochirurgie für das Interesse und die Mitarbeit an unserer Studie danken. Wir hatten die Möglichkeit, passende Patienten aus seiner Abteilung rekrutieren zu können.

Ein besonderer Dank gilt der Else Kröner-Fresenius-Stiftung, die mich im Rahmen des KlinStrucMed-Programms der Medizinischen Hochschule Hannover finanziell und fachlich unterstützt und geschult hat. Die Möglichkeit, meine Ergebnisse auf internationalen

Kongressen vorstellen zu dürfen und wissenschaftliche Kurse zu besuchen, war in jeglicher Hinsicht eine Bereicherung.

Großer Dank gilt auch meinen Freundinnen und Mitbewohnerinnen Lena und Anna, die mich insbesondere während des Schreibens immer wieder motiviert und inspiriert haben. Meinem Studienfreund Moritz danke ich für die tolle Hilfe bei der Formatierung und den letzten Schritten vor der Abgabe.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie danken, die mir mein Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht hat und mich schon mein ganzes Leben stets tatkräftig und liebevoll unterstützt und an meiner Seite steht. Dafür bin ich unendlich dankbar!

11 Erklärung nach §2 Abs. 2, Punkte 6 und 7 PromO

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Prävalenz und Ausprägungsgrad einer Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Patientinnen und Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

in den Kliniken für Psychosomatik und Psychotherapie und für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover

unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Martina de Zwaan

und unter Kobetreuung von Frau Prof. Dr. Susanne Petri

mit der Unterstützung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung

im Rahmen des KlinStrucMed-Programms

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine andere als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe. Ergebnisse der Dissertation wurden in folgendem Publikationsorgan „Journal of the Neurological Sciences“ veröffentlicht.

Hannover, den 13.01.2020

Leonie Ebel