

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. DR. PHIL. JOHANNES THOME

**WIRKUNG EINER FÜNFWÖCHIGEN LICHTINTERVENTION AUF
DEN ZIRKADIANEN RHYTHMUS ERWACHSENER
PATIENTEN MIT AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-
/HYPERAKTIVITÄTSSYNDROM**

INAUGURALDISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR DER MEDIZIN
DER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON
MARINA GOERLITZ-GROSS
ZUR FEUERWACHE 11
19055 SCHWERIN

DATUM: 19.04.2023

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004676

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, MBA

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Thome, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. Peter Kropp, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Wolfgang Retz, Institut für Gerichtliche Psychologie und Psychiatrie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung 2024

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
1	ADHS im Erwachsenenalter.....	1
1.1	Ziele der Untersuchung	1
1.2	Prävalenz und Persistenz von ADHS bei Erwachsenen	1
1.3	Klinik des ADHS.....	2
1.4	Hypothesen zur Ätiologie des ADHS.....	3
1.5	Diagnose des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms.....	5
1.6	Therapie des ADHS.....	7
2	Chronobiologie.....	9
2.1	Generierung zirkadianer Rhythmen.....	9
2.2	Generierung zirkadianer Rhythmen auf genetischer Ebene	10
3	Lichttherapie.....	15
3.1	Anwendungsgebiete der Lichttherapie	15
3.2	Effekte der Lichttherapie	15
3.3	Physikalische Parameter der Lichttherapie.....	16
3.4	Zeitpunkt und Dauer der Lichttherapie	16
4.	Fragestellung der Studie	17
II	Probanden, Materialien und Methoden	18
1	Studiendesign	18
2	Studiendurchführung	18
2.1	Rekrutierung der Probanden.....	18
2.2	Studienablauf.....	19
2.3	Erfassung psychometrischer Daten	20
2.4	Aktigrafie.....	24
2.5	Schlaftagebuch	25
2.6	24-h-Tagesprofile von Melatonin und Cortisol	26
2.7	Bestimmung der CLOCK-Gene und ihrer Polymorphismen	26
2.8	Expression der CLOCK-Gene BMAL1 und PER2	26
2.9	Durchführung der Lichtintervention.....	27
3	Datenauswertung	27
3.1	Datenerfassung	27
3.2	Statistische Auswertung	28

III	Auswertung und Ergebnisse	29
1	Stichprobenbeschreibung	29
3	Persönlichkeitsprofile (Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar)	33
4	Chronotyp	33
5	Messung der Schlafparameter	34
5.1	Schlafqualität anhand des PSQI	34
5.2	Auswertung des Schlafprotokolls	35
6	Chronometrie	43
6.1	Actiwatch	43
6.2	Endokrinologische Rhythmen	53
IV	Diskussion	58
1	Psychometrie	58
1.1	Soziodemografie	58
1.2	ADHS Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen	59
2	Chronotyp	59
3	Schlafparameter und Aktigrafie	60
4	Endokrinologisches Profil	65
5	Zusammenfassung und Ausblick	67
V	Thesen	72
VI	Literaturverzeichnis	73
VII	Danksagung	91
VIII	Erklärung	92
IX	Lebenslauf	93
X	Anhang	94

Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Ungekürzter Begriff</u>
Abb.	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-, Hyperaktivitätssyndrom
ADHS-DC	Diagnostische Checkliste zum ADHS
ADHS-SB	ADHS-Selbstbeurteilungsskala
AMPA-Rezeptor	engl.: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
BMAL1/ARNTL	engl.: aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1
CAARS-S:L	engl.: Conners' Adult ADHD Rating Scale
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CFT-20R	Grundintelligenz-Skala 2-Revision
CKIδ	Casein kinase 1 δ
CKIϵ (CSNK1E)	Casein kinase 1 ϵ
CLOCK	engl.: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CRE	engl.: cAMP response elements
CREB	engl.: cAMP-response-element-binding-protein
CRY1	Cryptochrom 1
CRY2	Cryptochrom 2
DAT-1-Transporter	engl.: dopamine active transporter 1
DLMO	engl.: dim light melatonin onset
DSM	engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELISA	engl.: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ADHS	Studiengruppe aller Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
ADHS-0	Studiengruppe der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom ohne Teilnahme an der Lichtintervention
ADHS-L	Studiengruppe der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom mit Teilnahme an der Lichtintervention
K	Studiengruppe gesunder Kontrollprobanden
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ipRGCs	engl.: intrinsically photosensitive retinal ganglion cells
IQ	Intelligenzquotient

<u>Abkürzung</u>	<u>Ungekürzter Begriff</u>
IV	engl.: interdaily variability
IS	engl.: interdaily stability
L5	durchschnittliche Aktivität in den fünf Stunden mit dem niedrigsten Aktivitätsniveau
M10	durchschnittliche Aktivität in den zehn Stunden mit dem höchsten Aktivitätsniveau
D-MEQ	Deutsche Version des Morningness-Eveningness-Questionnaire
M_{Diff}	Mittlere Differenz
Min.	Minuten
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
o.g.	oben genannte/r/s
PAS-Domäne	Per-Arnt-Sim-Domäne
PER-1	Period circadian regulator 1
PER-2	Period circadian regulator 2
PER-3	Period circadian regulator 3
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
PSSI	Persönlichkeits-Stil- und -Störungsinventar
REM	engl.: Rapid Eye Movement
Rev-erb-α (NR1D1)	engl.: Nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1
RORα	engl.: RAR-related orphan receptor alpha
SCF(Fbx13)	engl. Skp, Cullin, F-box containing complex / F-Box und Leucine-Rich Repeat Protein 3 Protein
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SKID-I	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
Vs.	versus
WASO	engl.: wake time after sleep onset
WRI	Wender-Reimherr-Interview
WST	Wortschatztest
Wurs-k	Kurzversion der Wender-Utah-Rating-Scale
β-TRCP	engl.: β -transducin-repeat containing protein

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Studienablauf	20
Abbildung 2: Durchschnittliches Körpergewicht der Probanden in kg	30
Abbildung 3: Vorkommen der ADHS-Subtypen unter den Probanden mit ADHS.....	31
Abbildung 4: Chronotyp anhand des D-MEQ-Scores.....	34
Abbildung 5: Schlafqualität anhand des PSQI.....	35
Abbildung 6: Mittlere Schlafdauer in Stunden (Schlafprotokoll).....	36
Abbildung 7: Mittlere Zubettgehzeit (Schlafprotokoll).....	37
Abbildung 8: Stimmung am Abend (Schlafprotokoll).....	38
Abbildung 9: Müdigkeit am Morgen (Schlafprotokoll).....	39
Abbildung 10: Stimmung am Morgen (Schlafprotokoll).....	39
Abbildung 11: Anteil der Tage mit Mittagsschlaf (Schlafprotokoll).....	40
Abbildung 12: Mittlere Dauer des Mittagsschlafs in Minuten (Schlafprotokoll).....	41
Abbildung 13: Leistung am Tag (Schlafprotokoll).....	41
Abbildung 14: Mittlere Rhythmisiertheit in Prozent (Aktigrafie).....	44
Abbildung 15: Mittlere Interdaily Stability (Aktigrafie).....	44
Abbildung 16: Mittlere Interdaily Variability (Aktigrafie).....	45
Abbildung 17: Mittlere Einschlafzeit in Minuten (Aktigrafie).....	46
Abbildung 18: Mittlere Schlummerzeit in Minuten (Aktigrafie).....	46
Abbildung 19: Mittlere Wachzeit im Tagesverlauf (Aktigrafie).....	47
Abbildung 20: Mittlere Schlafdauer (Aktigrafie).....	48
Abbildung 21: Mittlere Zeit ohne Bewegung in Minuten (Aktigrafie).....	49
Abbildung 22: Mittlere Zeit in Bewegung in Minuten (Aktigrafie).....	50
Abbildung 23: Durchschnittliche Beleuchtung mit weißem Licht (Aktigrafie).....	51
Abbildung 24: Mittlere Melatoninkonzentrationen der Studiengruppe K in pg/ml im Tagesverlauf	53
Abbildung 25: Mittlere Melatoninkonzentrationen der Studiengruppe ADHS-0 in pg/ml im Tagesverlauf.....	53
Abbildung 26: Mittlere Melatoninkonzentrationen der Studiengruppe ADHS-L in pg/ml im Tagesverlauf.....	54
Abbildung 27: Mittlere Melatoninkonzentrationen in pg/ml im Tagesverlauf, Messwoche 1.....	54
Abbildung 28: Mittlere Melatoninkonzentrationen in pg/ml im Tagesverlauf, Messwoche 2.....	55
Abbildung 29: Mittlere Cortisolkonzentrationen der Studiengruppe K in µg/dl im Tagesverlauf.....	55
Abbildung 30: Mittlere Cortisolkonzentrationen der Studiengruppe ADHS-0 in µg/dl im Tagesverlauf	55
Abbildung 31: Mittlere Cortisolkonzentrationen der Studiengruppe ADHS-L in µg/dl im Tagesverlauf	56
Abbildung 32: Mittlere Cortisolkonzentrationen in µg/dl im Tagesverlauf, Messwoche 1	56
Abbildung 33: Mittlere Cortisolkonzentrationen in µg/dl im Tagesverlauf, Messwoche 2	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die CLOCK-Gen Familie.....	10
Tabelle 2: CAARS:L: Untersuchte Skalen.....	21
Tabelle 3: Chronotyp anhand des D-MEQ-Scores	24
Tabelle 4: Schlafqualität anhand des PSQI.....	24
Tabelle 5: Deskriptive soziodemografisch Variablen der untersuchten Studiengruppen.....	30
Tabelle 6: Schweregrade der ADHS-typischen Beeinträchtigungen nach WIR	32
Tabelle 7: Schlafqualität anhand des PSQI	34
Tabelle 8: Statistische Auswertung des Schlafprotokolls	42
Tabelle 9: Statistische Auswertung der aktigrafischen Daten	52
Tabelle 10: Melatoninkonzentrationen im Tagesverlauf	57
Tabelle 11: Cortisolkonzentrationen im Tagesverlauf	57

I. Einleitung

1 ADHS im Erwachsenenalter

1.1 Ziele der Untersuchung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Veränderungen des zirkadianen Rhythmus erwachsener Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und der Frage, ob diese mit Hilfe einer Lichtintervention revidiert werden können. In der Einleitung werden zunächst das Krankheitsbild, die Theorien zur Ätiologie, die diagnostischen sowie die therapeutischen Möglichkeiten beschrieben. Außerdem stehen die Grundlagen der Generierung zirkadianer Rhythmen und die möglichen Wirkungen einer Lichtintervention auf den Tagesrhythmus im Vordergrund. Nachfolgend werden die Methodik, die verwendeten Materialien sowie die Ergebnisse dargestellt und in der abschließenden Diskussion zur aktuellen Studienlage in Bezug gesetzt.

1.2 Prävalenz und Persistenz von ADHS bei Erwachsenen

Die Prävalenz des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms variiert in Abhängigkeit des Alters der Probanden, der geografischen Lage bzw. der kulturellen Gegebenheiten und der angewandten Diagnoseverfahren¹. In Deutschland besteht in den letzten Jahrzehnten stabil bei durchschnittlich 5 % der Kinder und Jugendlichen die Diagnose eines ADHS^{2,3}. Dabei sind Jungen mehr als doppelt so häufig betroffen wie Mädchen^{4,5}. Die geringsten Prävalenzraten sind im Vorschulalter, die höchsten im jugendlichen Alter zu finden^{5,6}. Im weiteren Verlauf liegen die Persistenzraten bis in das Jugendalter bei 71 % bis 85 % und bis in das Erwachsenenalter bei 35 % bis 78 % mit einer Prävalenz von 2,5 % bei Erwachsenen^{4,5,7-12}, wobei die unterschiedlichen Prozentwerte durch unterschiedliche Definitionen für die syndromatische, symptomatische und funktionale Persistenz entstehen^{8,13,14}. Soziale Benachteiligung, psychiatrische Begleiterkrankungen, funktionale Einschränkungen in Schule, Beruf und privatem Umfeld sowie eine positive Familienanamnese bezüglich ADHS gehen mit einem höheren Risiko für eine Persistenz einher. Das Alter der Patienten zu Symptombeginn, deren Anzahl und Ausprägung sowie der Therapieverlauf haben keinen Einfluss auf die Persistenz^{6,7,13,14}.

1.3 Klinik des ADHS

1.3.1 Hauptsymptome des Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätssyndroms

Das ADHS wird durch den in individuell unterschiedlichen Kombinationen und Ausprägungen vorliegenden Symptomkomplex aus Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität, in jeweils dem Alter und der Intelligenz entsprechender Manifestation, definiert^{1,15}. Unaufmerksamkeit äußert sich häufig durch Schwierigkeiten, sich lange Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren. Betroffene lassen sich leicht ablenken, wechseln von einer Tätigkeit zur Nächsten und machen gehäuft Flüchtigkeitsfehler. In Gesprächen neigen sie dazu, nur bedingt zuzuhören, ihren Gesprächspartner zu unterbrechen und Sätze selbst zu beenden oder das Thema zu wechseln. Insgesamt erscheinen sie vergesslich, schlecht organisiert und ihr Arbeitsstil als nicht effizient. Motorische Unruhe und Bewegungsdrang treten als Zeichen der Hyperaktivität vor allem im Kindes- und Jugendalter auf^{1,16,17}. Erwachsene beschreiben dagegen eine innere Unruhe und Ungeduld. Sie fühlen sich rastlos, von ihren rasenden Gedanken getrieben und können schlecht entspannen¹⁷. Männliche Patienten leiden dabei deutlich öfter unter der Hyperaktivität als Frauen¹⁸. Impulsivität und mangelnde Impulskontrolle führen zu instabilen Emotionen, geringer Frustrationstoleranz, Affektlabilität und Stressanfälligkeit. Häufig werden vorschnelle und unbedachte Entscheidungen und Äußerungen getroffen¹⁷. Die Impulsivität führt zu nicht in den sozialen Kontext passenden, abrupten motorischen und verbalen Aktionen, übertriebenen Gefühlsausbrüchen, risikoreichem Verhalten im Alltag, beim Sport oder im Straßenverkehr sowie impulsivem Essverhalten mit daraus resultierenden Gesundheitsrisiken^{1,16,19}.

1.3.2 Veränderungen der Symptome im Erwachsenenalter

Mit zunehmendem Alter treten Hyperaktivität und Impulsivität in geringerer Ausprägung auf. Dennoch berichten 45 % bis 60 % der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom in Remission von weiterbestehenden Beschwerden^{20,21}. Ebenfalls erleben Erwachsene vermehrt innere Unruhe und Rastlosigkeit statt motorischer Hyperaktivität¹⁷. Ausgleichend wählen sie oft bewegungs- und abwechslungsreiche Berufe mit geringeren Anforderungen an die Konzentrationsfähigkeit^{13,14}. Unaufmerksamkeit hingegen persistiert häufig bis in das Erwachsenenalter^{7,8,13,14}.

1.3.3 Begleiterkrankungen und Komplikationen

ADHS wird in bis zu 85 % der Fälle von psychischen und organischen Erkrankungen begleitet und erschwert²²⁻²⁴, in bis zu 65 % der Fälle bestehen sogar multiple

Komorbiditäten²⁵. Schwere und Anzahl der Beschwerden sind dabei bei persistierendem ADHS am höchsten^{20,26}. Insgesamt kann die Prävalenz psychiatrischer Begleiterkrankungen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung doppelt so hoch sein¹⁵. Besonders häufig treten Angsterkrankungen und posttraumatische Belastungsstörungen²⁷⁻³⁰, Erkrankungen aus dem Formenkreis affektiver Störungen^{31,32}, eine höhere Anzahl an Suizidversuchen^{29,33,34}, Suchterkrankungen³⁵⁻³⁸, Persönlichkeitsstörungen^{31,39}, sowie psychotischen Störungen, Schizophrenie, Tic-Störungen, Zwangsstörungen und somatoformen Krankheitsbildern auf^{19,23,26,29,31,37,40,41}.

1.3.4 Individuelle und gesellschaftliche Konsequenzen

Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom leiden häufig unter Schwierigkeiten im sozialen und beruflichen Leben⁴². Bereits Kinder mit bestehender Diagnose aber auch in Remission wiederholen häufiger eine Klassenstufe, besuchen eine Spezialklasse, bekommen Nachhilfeunterricht oder werden suspendiert¹⁸. Bei Erwachsenen führt vor allem die Unaufmerksamkeit zu Flüchtigkeitsfehlern und zu Abbrüchen von Schul- und Berufsausbildungen, Führerscheinverlust, häufigem Arbeitsplatzwechsel sowie Arbeitslosigkeit¹³. Des Weiteren führt Impulsivität mit wechselhaften Stimmungslagen, mangelndem Zuhören und Desorganisation zu weniger dauerhaften Beziehungen^{15,16,40}. Statistisch verursachen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom durch risikoreiches Verhalten, Hyperaktivität und mangelnde Impulskontrolle mehr Unfälle und körperliche Verletzungen im Straßenverkehr⁴³, begehen häufiger kriminelle Delikte und werden häufiger verhaftet^{44,45}. Sozioökonomisch ergeben sich höhere Kosten durch stationäre, ambulante sowie medikamentöse Therapien, Fehltage an Arbeits- oder Lehrstellen, sowie die geringere Qualität und Quantität der Arbeitskraft. Da nur ein geringer Anteil der Betroffenen tatsächlich in Behandlung ist, sollte eine konsequente und effektive Therapie der Betroffenen mit daraus folgendem individuellem und gesellschaftlichem Nutzen, erfolgen^{23,46}.

1.4 Hypothesen zur Ätiologie des ADHS

Der genaue Mechanismus der Entstehung des ADHS ist nicht geklärt. In der Literatur werden Hypothesen zu genetischen Komponenten, Umwelteinflüssen, Veränderungen der Gehirnstruktur und der Neurotransmission beschrieben.

1.4.1 Genetische Komponenten der Entstehung von ADHS

Eine hohe, von Alter, Geschlecht und Erkrankungsschwere unabhängige, durch Umweltfaktoren beeinflussbare erbliche Komponente des ADHS wird durch zahlreiche

Studien belegt^{47,48}. Insgesamt liegen die Erblichkeitsraten zwischen 50 % und 98 %⁴⁹⁻⁵¹. Mit 52 % bis 73 % der dizygoten und 80 % bis 89 % der monozygoten Zwillinge wird ein großer Anteil der untersuchten Zwillingspaare sogar demselben ADHS-Typ zugeordnet^{52,53}. Außerdem ist das Risiko eines Probanden ADHS und seine Begleiterkrankungen zu entwickeln bei einer positiven Familienanamnese erhöht^{54,55}.

1.4.2 Prä-, intra- und postpartale Risiken

Zu den prä-, intra-, und postpartalen Risiken zählen ein Geburtsgewicht von unter 2.500 g, Alkohol- und Nikotinabusus, Ängstlichkeit und ein hohes Stresslevel der Mutter sowie neonatale Komplikationen⁵⁶⁻⁶⁰. Ein erhöhtes Risiko haben außerdem männliche Neugeborene und Kinder, deren Eltern einen niedrigen sozialen Status oder Bildungsstand aufweisen^{56,57,61}.

1.4.3 Veränderungen in Neurotransmission und Gehirnstruktur

Einige Studien beschreiben neuroanatomische, -physiologische und -chemische Veränderungen des Gehirns. Sie betreffen vor allem die für die Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen verantwortlichen Strukturen in den kortikalen Arealen des frontalen und parietalen Gehirnlappens. Diese werden eingeteilt in ein anteriores System (präfrontaler Cortex und Cingulum), das verantwortlich ist für die nicht fokussierte Aufmerksamkeit, das Gedächtnis, die exekutiven Funktionen und die Reizhemmungsmechanismen, sowie ein posteriores System (rechter Parietallappen, Pulvinar und Colliculi superiores), welches für die Erkennung neuer Stimuli von Bedeutung ist⁶². Bei erwachsenen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom sind vor allem das verbale Gedächtnis, die fokussierte und dauerhafte Aufmerksamkeit, das abstrakte verbale Lösen von Problemen, die Reaktionshemmung und das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt^{63,64,65}. Untersuchungen des Gehirns und einzelner Gehirnstrukturen zeigen bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, im Vergleich zu gesunden Probanden, kleinere Volumina des Cerebellums und der weißen Substanz⁶⁶. So wurden bei Patienten mit ADHS auch abnorme Volumina des Frontal- und Parietallappens⁶⁷⁻⁶⁹, der präfrontalen und anterior-cingulären Regionen⁷⁰, des orbitofrontalen Cortex⁷¹ und des Nucleus caudatus⁶⁶ sowie ein reduzierter Glucosemetabolismus im prämotorischen und superior präfrontalen Cortex⁷² und ein verminderter zerebraler Blutfluss im rechten Striatum⁷³ gemessen. Das in der Substantia nigra gebildete und vor allem im Striatum vorkommende Dopamin stellt eine weitere Komponente der Erkrankungsentstehung dar. Messbare Abweichungen finden sich dabei sowohl bei der extraneuronalen Dopaminkonzentration, als auch bei der Bindungskapazität des Dopamins an den Dopamintransporter DAT1 und der Funktion des postsynaptischen Dopaminrezeptors. So

wurde bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom eine um 70 % erhöhte Dichte des Dopamintransporters DAT1 im synaptischen Spalt gemessen⁷⁴. Genetische Untersuchungen des DAT1-Gens zeigen außerdem bei ADHS eine mit höherer Bindungskapazität des Transportproteins einhergehende, erhöhte Frequenz eines aus 480 Basenpaaren bestehenden Allels⁷⁵⁻⁷⁹. Andererseits wurde auch eine 48-bp-repeat-Sequenz des DRD4-Gens, welches für einen postsynaptischen Dopaminrezeptor kodiert, gefunden⁸⁰. Durch die Bindung an diesen veränderten Rezeptor wird eine abgeschwächte intrazelluläre Dopamin-Reaktion ausgelöst⁷⁷. Folglich ist die Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt erniedrigt und die postsynaptische Reaktion abgeschwächt.

1.5 Diagnose des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms

Zur Diagnose des ADHS existieren keine eindeutigen bildmorphologischen, laborchemischen, neurobiologischen oder neurophysiologischen Untersuchungen, sodass sie klinisch gestellt wird⁸¹. Dazu werden eigen- und fremdanamnestisch das Vorhandensein und die Schwere der aktuellen und in der Kindheit aufgetretenen Symptome erfragt und im Zusammenhang mit der intellektuellen und körperlichen Entwicklung beurteilt. Unterstützend werden Zeugnisse, psychologische Beurteilungen, Intelligenz- und psychometrische Tests, Symptomchecklisten, sowie Untersuchungen der Aufmerksamkeitsleistung und Exekutivfunktionen, der speziellen Begabungen und Teilleistungsstörungen eingesetzt. Andere psychiatrische und organische Erkrankungen und Medikamentennebenwirkungen sollen ausgeschlossen werden^{15,81,82}. Die Diagnose ergibt sich aus allen erhobenen Informationen anhand von Diagnosekriterien. Aktuell existieren dazu drei Diagnosesysteme: die ICD-10- (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), die DSM-IV- (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und die Wender-Utah-Kriterien.

1.5.1 Die ICD-10-Kriterien

Die ICD-10-Kriterien wurden von der Weltgesundheitsorganisation entwickelt und unterteilen die hyperkinetischen Syndrome in vier Gruppen^{17,83}:

1. Einfache Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung, F90.0
2. Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens, F90.1
3. Sonstige Hyperkinetische Störungen, F 90.8
4. Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet, F90.9

Voraussetzung für die Diagnose eines Hyperkinetischen Syndroms sind ein erkennbarer Leidensdruck und Beeinträchtigungen in mehr als einem Lebensbereich. Die WHO schließt

das separate Vorkommen einzelner Hauptsymptome aus und macht für die Diagnose das Vorliegen aller drei Hauptsymptome in ausgeprägter Form erforderlich⁸⁴. Hierzu müssen jeweils sechs aus neun Symptomen der Unaufmerksamkeit, eines von vier Symptomen der Impulsivität und drei aus vier Symptomen der Überaktivität im Verlauf von mindestens einem halben Jahr vorhanden und vor dem Alter von sechs Jahren aufgetreten sein (Anhang 1, S.95).

1.5.2 Die DSM-IV/-V-Kriterien

Die häufig verwendeten DSM-Kriterien wurden von der American Psychological Association formuliert und die aktuelle Version (DSM-V) im Jahr 2013 veröffentlicht^{84,85}. Im Zeitraum der Studiendurchführung wurden jedoch die DSM-IV-Kriterien verwendet. Die drei Hauptsymptome werden hier als gleichwertig betrachtet, können separat oder in unterschiedlich starker Ausprägung vorliegen und schließen eine breitere Patientengruppe ein^{81,85}. Je nach Symptomausprägung werden folgende ADHS-Typen unterschieden¹⁷:

- ADHS des überwiegend unaufmerksamen Subtyps
- ADHS des überwiegend hyperaktiv-impulsiven Subtyps
- ADHS des gemischten Subtyps

ADHS liegt vor, wenn die Symptome in mindestens zwei Lebensbereichen zu Einschränkungen führen und teilweise bereits vor dem siebten Lebensjahr aufgetreten sind. Dazu müssen jeweils sechs der neun Kriterien der Symptombereiche A1 (Unaufmerksamkeit) und A2 (Impulsivität/Hyperaktivität) erfüllt sein. Werden Symptome aus beiden Bereichen angegeben, liegt ADHS vom gemischten Subtyp vor. Bei ADHS vom unaufmerksamen Typ werden nur die A1-Symptome, vom vorwiegend hyperaktiven-impulsiven Typ nur die A2-Symptome erfüllt^{1,17,81}. Die DSM-V-Kriterien beschreiben zusätzlich für Erwachsene angepasste Ausprägungen. Bereits fünf positive Kriterien aus den Symptombereichen A1 oder A2 werden dabei für die Diagnose eines ADHS im Erwachsenenalter als ausreichend betrachtet. Außerdem wurde das Alter, in dem Symptome aus der Kindheit berichtet werden sollen, auf 12 Jahre angehoben⁸⁶ (Anhang 2, S.96).

1.5.3 Die Wender-Utah-Kriterien

Die Wender-Utah-Kriterien wurden explizit für ADHS im Erwachsenenalter entwickelt^{17,81}. Neben den Hauptsymptomen beschreiben sie auch desorganisiertes Verhalten, Affektlabilität und emotionale Überreagibilität. Die Kriterien sind erfüllt, wenn neben den Hauptsymptomen mindestens zwei der weiteren Kriterien vorliegen^{15,81} (Anhang 3, S.97).

1.5.4 Probleme bei der Diagnosefindung

Das Erkennen des ADHS ist durch unterschiedliche Diagnosesysteme und variable Ausprägungen erschwert. Die geforderte retrospektive Selbstbeurteilung für die Kindheit ist aufgrund mangelnder oder fehlerhafter Erinnerungen oft schwierig, eine Fremdanamnese, auch durch Dokumente, Zeugnisse oder psychologische Beurteilungen nicht immer möglich. Aufgrund hoher Intelligenz, adäquater Schulleistungen oder ausgeprägter Kompensationsmechanismen bleibt außerdem ein Anteil der ADHS-Erkrankungen unerkannt⁸⁷. Auch eine eingeschränkte Selbstwahrnehmung der Patienten und das Auftreten vermehrt interpsychischer Beschwerden können das Erkennen von ADHS erschweren²². Stattdessen werden oft andere psychiatrische Erkrankungen diagnostiziert⁸⁷.

1.6 Therapie des ADHS

Zur Verfügung stehen medikamentöse und psychotherapeutische Maßnahmen. Die Therapie sollte bereits im Kindesalter begonnen und multimodal durchgeführt werden¹⁵. Komorbide Begleiterkrankungen sollten zuerst behandelt, hiernach das Ausmaß der ADHS-Symptome eingeschätzt und dementsprechend therapiert werden.

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Stimulanzien stellen heute die Therapie der ersten Wahl (Evidenzstufe 1B und Empfehlungsgrad A) dar. Die Zulassung von Methylphenidat für ADHS im Erwachsenenalter ist 2011 erfolgt^{88,89}. Stimulanzien wirken über den DAT-1- und den Noradrenalintransporter und führen so zu höheren Konzentrationen von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt und einer positiven Wirkung auf Unruhe, Aufmerksamkeit, Konzentration, Impulsivität, depressive Verstimmungen und Irritabilität⁹⁰⁻⁹². Die Dosierung wird gewichtsadaptiert, entsprechend den Bedürfnissen der Patienten und des Ansprechens gewählt^{93,94}. Ein Abhängigkeitspotential konnte im therapeutischen Dosisbereich nicht festgestellt werden⁹⁵. Kontraindikationen stellen kardiale Erkrankungen und arterieller Hypertonus, eine nicht therapierte Hyperthyreose, epileptische Anfälle oder ein Engwinkelglaukom dar. Als Nebenwirkungen sind Appetitmangel, Schlafstörungen, Sedierung, Agitiertheit, Magenschmerzen, depressive Verstimmung sowie die leichte Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz beschrieben⁹⁶, sodass vor und während der Therapie EKG-Kontrollen erfolgen sollen⁹⁷. Interaktionen mit anderen Medikamenten sind selten⁹⁸. Durch Kontraindikationen, Nebenwirkungen oder mangelndes Ansprechen sind Stimulanzien bei ca. 30 % der Patienten nicht anwendbar⁹⁹, sodass weitere Medikamente, wie Selektive Noradrenalin- und Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Reversible Monoaminoxidasehemmer, Trizyklische

Antidepressiva, Lithium und Phenylalanin, als Therapie der zweiten Wahl, eingesetzt werden (Evidenzstufe III). Seit 2013 ist der Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin als Erstmedikament bei Erwachsenen zugelassen. Es erhöht die Konzentrationen von Dopamin und Norepinephrin vor allem im präfrontalen Cortex und zeigt positive Wirkungen auf exekutive Funktionen, Inhibitionskontrolle und Hyperaktivität¹⁰⁰⁻¹⁰². Arterieller Hypertonus, strukturelle kardiale Veränderungen, Kardiomyopathie oder Herz-Rhythmusstörungen stellen hier ebenfalls Kontraindikationen dar¹⁰³. Die medikamentöse Therapie erfolgt bis zum Erreichen der Symptombesserung¹⁵.

1.6.2 ADHS-Medikation und zirkadianer Rhythmus

Baird et al. gehen davon aus, dass Methylphenidat und Atomoxetin eine veränderte Expression von Circadian Locomotor Output Cycles Kaput-Genen (CLOCK) und ihren Produkten bewirken. So zeigen sich eine signifikante Reduktion der period circadian regulator 2 (PER2)-Expression und ein signifikanter Effekt auf die period circadian regulator 1 (PER1)-Upregulation durch Methylphenidat und PER-1-Downregulation durch Atomoxetin im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus. Im Nucleus suprachiasmaticus zeigen beide Medikamente Wirkungen auf die PER2-Expression, sodass hier die Modulierung der zirkadianen Uhr zu vermuten ist. Diese Veränderungen können auch die Verhaltensänderungen und Nebenwirkungen unter der Therapie erklären¹⁰⁴.

1.6.3 Psychotherapie

Ziel der psychotherapeutischen Betreuung ist es, über Jahre erlernte negative Verhaltensmuster zu modifizieren. Unterstützend können Partner und Familie einbezogen werden. Dabei bestehen Hinweise, dass die Kombination aus medikamentöser Therapie und Psychotherapie der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen ist^{105,106}.

2 Chronobiologie

Die Chronobiologie beschäftigt sich mit in Lebewesen ablaufenden, als endogen bezeichneten, Rhythmen und Zyklen¹⁰⁷. Zirkadiane Rhythmen beziehen sich dabei auf eine Zeitspanne von 24 Stunden und bestimmen zahlreiche Funktionen des menschlichen Körpers, wie den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Regulation der Körpertemperatur, die Lernkurve, die Rhythmik der Hormonausschüttung oder des Blutdrucks¹⁰⁸⁻¹¹¹. Aschoff untersuchte in seinen Bunkerexperimenten die zirkadianen Rhythmen des Menschen anhand des Schlaf-Wach-Verhaltens und vegetativer Körperfunktionen. Dabei begaben sich Probanden für drei bis vier Wochen unter Ausschluss äußerer Einflüsse in einen Bunker und lebten so nach ihrem endogenen Rhythmus. Bei neun der zehn Probanden lag dieser bei durchschnittlich 24,70 h bis 26,00 h und zeigte trotz fehlender externer Zeitgeber eine Periodizität. Außerdem führte eine höhere Beleuchtungsstärke im Bunker zu einer Verkürzung der Periodendauer¹¹². Diese gemessenen, interindividuell schwankenden Periodenlängen werden durch sogenannte Zeitgeber an unsere Umwelt angepasst und folgen dann einem Rhythmus mit einer Periodenlänge von circa 24 Stunden. Der bedeutendste Zeitgeber ist das Tageslicht. Weitere Zeitgeber, wie soziale Interaktionen, das Schlaf-Wach-Verhalten und die Nahrungsaufnahme spielen eine untergeordnete Rolle^{110,113,114}.

2.1 Generierung zirkadianer Rhythmen

Zirkadiane Rhythmen des Menschen entstehen im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) des anterioren Hypothalamus. Eine bilaterale elektrolytische Läsion dieses Hirnkerns führt im Tierversuch zum Verlust der zirkadianen Rhythmik der motorischen Aktivität und des Trinkverhaltens, die über Transplantation von Material aus der suprachiasmatischen Region erneut generiert werden können¹¹⁵⁻¹¹⁷. Einzelne Zellen dieses Kerns generieren ferner individuelle zirkadiane Rhythmen, die in ihrer neuronalen elektrischen Aktivität, der Rhythmizität der Genexpression und des hormonellen Systems zu einem gemeinsamen Takt synchronisiert werden¹¹⁸⁻¹³⁰. Der Vorteil eines solchen Systems besteht in der Flexibilität der Phasenkopplung. Liu et al. beschreiben ein Modell in dem, sofern eine Phasenverschiebung bei einem Anteil der SCN-Zellen auftritt, der gesamte Nucleus neu synchronisiert wird¹²². Ein anderes Modell beschreibt zwei Zellpopulationen innerhalb des SCN, zum einen die „oscillator cells“ zur Rhythmusgenerierung, zum anderen die „gate cells“, zur Rhythmusanpassung an äußere Umstände. Anatomisch lassen sich eine äußere „shell region“ als rhythmusgenerierender „Oszillator“ und die innere „core region“, die photopische Informationen erhält, unterscheiden¹³¹. Die photopischen Informationen werden an den

Oszillator weitergeleitet und dieser nachfolgend synchronisiert. Auf molekularer und zellulärer Ebene basiert die Rhythmusgenerierung der „shell region“ auf positiven und negativen Translations-Transkriptions-Loops der CLOCK-Gene¹³²⁻¹³⁴.

2.2 Generierung zirkadianer Rhythmen auf genetischer Ebene

Die Translations-Transkriptions-Loops basieren auf aktivierenden und inhibitorischen Interaktionen zwischen CLOCK-Genen und ihren Produkten (Tabelle 1). Ferner spielen die Phosphorylierung der Genprodukte und der ubiquitinabhängige proteosomale Abbau eine wichtige Rolle in der Feinabstimmung der Koordinationsketten.

Gene/Transkriptionsprodukt	Funktion
Clock (CLOCK)	Transkriptionsfaktor
Bmal1 (ARNTL)	Transkriptionsfaktor
Per1 (PER1)	PER/CRY Interaktion; Inhibition von BMAL1/CLOCK
Per2 (PER2)	PER/CRY Interaktion; Inhibition von BMAL1/CLOCK
Per3 (PER3)	PER/CRY Interaktion
Cry1 (CRY1)	Interaktion mit PER; Inhibition von BMAL1/CLOCK
Cry2 (CRY2)	Interaktion mit PER; Inhibition von BMAL1/CLOCK
Rev-erb α (NR1D1)	BMAL-Inhibitor; Kopplung der positiven und negativen Schleife
CKI ϵ (CSNK1E)	Phosphorylierung von PER, CRY und BMAL1
Timeless (TIMELESS)	Interaktion mit PER

Tabelle 1: Übersicht über die CLOCK-Gen Familie^{135,136}

2.2.1 Transkriptions-Translations-Loops

Der positive Loop besteht in der Aktivierung der Transkription der Gene Period (Per) und cryptochrome circadian clock (Cry) durch die Transkriptionsfaktoren CLOCK und Brain and Muscle ARNT-Like 1 (BMAL1)^{133,137}. Über ihre PAS-Domänen bilden sie ein Heterodimer^{138,139}, binden an als E-Boxen bezeichnete Bereiche der Promotorregionen mit der Sequenz CACGTG und aktivieren so die Transkription der Clock-Gene Period 1 (Per1), Period 2 (Per2), Period (Per3), sowie Cry1 und Cry2^{133,140}. Die zeitliche Abfolge der Transkriptions- und Translationsprozesse führt zu gegenläufigen zyklischen Schwankungen des Transkriptionsfaktors BMAL1 und der Proteinprodukte PER und CRY. So erreicht BMAL1 seine höchste Konzentration in der Nacht, mPER und mCRY hingegen am subjektiven Tag. Für den Transkriptionsfaktor CLOCK zeigen sich keine tagesrhythmischen Veränderungen¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Dennoch scheint CLOCK eine entscheidende Rolle in der Rhythmusgenerierung einzunehmen. So zeigen Clock-Gen-mutierte Mäuse trotz der Bildung des Heterodimers CLOCK-BMAL1 keine Aktivierung der Transkription^{133,145}.

Für die Hemmung der Clock-Gen-Transkription sind zwei Mechanismen bekannt: der PER/CRY-abhängige negative Feedback und die rev-erb-alpha (rev-erb- α)-vermittelte Inhibition der BMAL1-abhängigen Transkription^{135,140,146,147}.

Die Proteine PER1, PER2 und PER3, sowie die Cryptochrome CRY1 und CRY2 besitzen die Fähigkeit, über PAS-Domänen zu dimerisieren^{144,148-150} und werden als CRY:PER-Komplex mit der Casein Kinase 1 isoform epsilon (CKI ϵ) in den Nucleus aufgenommen¹³⁵, binden an die DNA und hemmen die Transkription der Clock-Gene¹⁴³ über eine chryptochrom-abhängige rhythmische Acetylierung und Deacetylierung der H3-Histone in den Promotorregionen der Gene Per1/2 und Cry, sowie eine rhythmische Bindung der RNA-Polymerase-II¹⁵¹. Außerdem besitzt auch der Transkriptionsfaktor CLOCK die Fähigkeit zur rhythmischen Acetylierung seines Dimerisationspartners BMAL1.

Der zweite Inhibitionsmechanismus der CLOCK/BMAL1-anhängigen Transkription erfolgt über einen rev-erb- α -vermittelten Weg. Das rev-erb- α -Gen wird der Clock-Gen-Familie zugeordnet und kodiert für einen Orphan-nuclear-rezeptor¹⁵². Seine Expression erfolgt durch die Bindung des CLOCK/BMAL1-Heterodimers an E-Box-Elemente im Nucleus suprachiasmaticus rhythmisch und synchron zu BMAL1 und antiphasisch zu PER2 mit einem nächtlichen Peak und seinen niedrigsten Konzentrationen am Tag^{147,153,154}. Die nun steigenden Konzentrationen des rev-erb- α -Proteins binden an das sogenannte RAR-related orphan receptor alpha (ROR- α)-Element der DNA und inaktivieren die eigene Transkription, sowie die Transkription von Clock und Bmal^{142,147,153,155}. Gleichzeitig stellt der rev-erb- α -Weg eine Verbindung zwischen dem positiven CLOCK/BMAL1- und dem negativen PER/CRY-Loop dar. So wird die Transkription des rev-erb- α -Gens ihrerseits durch PER2 gehemmt. Insgesamt spielt dieser Regulationsweg eine bedeutende Rolle bei der Generierung und Feinabstimmung des Transkriptions- und Translationszyklus. So wurde bei Mäusen mit Mutationen des rev-erb- α -Gens eine größere Variabilität der Periodenlängen beobachtet¹⁵³.

2.2.2 Posttranslationale Prozesse

Posttranslationale Prozesse, wie die Phosphorylierung und der ubiquitinabhängige proteosomale Abbau, spielen bei der Rhythmusgenerierung ebenfalls eine bedeutende Rolle¹³⁷. Zwei für den zirkadianen Rhythmus wichtige Kinasen sind die Casein-Kinasen I ϵ und δ (CKI ϵ , CKI δ). Erreichen die Konzentrationen der PER- oder CRY-Proteine eine kritische Höhe, werden sie durch diese Kinasen phosphoryliert, ihre Stabilität reduziert¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ und die Proteine so über den SKP1-CUL1-F-box protein complex containing the F-box protein FBXL3 (SCF(Fbx13))-Ubiquitin-Ligase-Komplex- und den ubiquitin-ligase-Adapterprotein β -transducin repeat-containing protein (β -TRC) vermittelten Ubiquitinierungs- und

Degradationssprozess abgebaut¹⁶⁰⁻¹⁶². Durch diese ebenfalls zyklischen Abbauprozesse ist zu bestimmten Zeitpunkten die Komplexbildung des PER-CRY-Heterodimers und der Transport der phosphorylierten PER-Proteine zur Transkriptionshemmung in den Zellkern nicht möglich^{156,163}. Die Hemmung des Proteinabbaus führt hingegen zu einer verlängerten Halbwertszeit der Proteine und einer Verlängerung der zirkadianen Periode¹⁶⁴.

2.2.3 Input und Output des Nucleus suprachiasmaticus

Die weitere Justierung des endogenen Rhythmus besteht in der Synchronisierung mit der Umwelt, vor allem über den Zeitgeber Licht¹¹⁰. Die photopischen Informationen werden unabhängig von unserem visuellen System über das Photopigment Melanopsin im Bereich der Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) der inneren Retina erfasst¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Es weist eine andere spektrale Sensitivität als die Photorezeptoren auf^{168,169}. Den ipRGCs und dem Melanopsin wird eine bedeutende Rolle in der Regelung des zirkadianen Rhythmus, der akuten lichtinduzierten Suppression von Melatonin und anderen physiologischen Anpassungsreaktionen zugerechnet¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Von der Retina ausgehend bestehen über neuronale Bahnen und den Transmitter Glutamat Verbindungen zum Hypothalamus, dem Nucleus suprachiasmaticus, dem linken intergenikulaten Blatt, den Raphe-Kernen und der surpaventrikulären Zone¹⁷²⁻¹⁷⁶. Am SCN ruft Glutamat über α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) und N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA) eine Phasenverzögerung hervor^{174,177}. Die Aktivierung der Rezeptoren führt zu einem Einstrom von Kalzium in die Zelle und Phosphorylierung und Aktivierung von cAMP-response-element-binding-Proteinen (CREB)¹⁷⁸⁻¹⁸⁵. Diese werden in den Zellkern eingeschleust, binden an sogenannte cAMP response elements (CRE) und fungieren als Transkriptionsfaktoren¹⁸⁶. Die Expression der CRE-enthaltenden Gene, der CREB, ihre Phosphorylierung und die CRE-abhängige Genexpression unterliegt ebenfalls zirkadianen Schwankungen¹⁸⁷.

Der Nucleus suprachiasmaticus unterhält über neuronale Verbindungen und die rhythmische Ausschüttung von Transmittern Kontakt zu anderen Bereichen des Gehirns, darunter auch zur Glandula pinealis, in der die Melatoninsynthese erfolgt¹⁸⁸⁻¹⁹⁶. Hier führt eine adrenerge Stimulation zur Aktivierung der Adenylatcyclase und einem Anstieg des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP)¹⁹⁷⁻¹⁹⁹. Nachfolgend wird die n-Acetyltransferase phosphoryliert und wirkt als Katalysator für den ersten Schritt der Melatoninsynthese, die in einem zirkadianen Rhythmus mit einem nächtlichen Peak stattfindet. Wird jedoch über die Retina Licht wahrgenommen, sinkt die Aktivität der N-Acetyltransferase und es wird nun weniger Melatonin gebildet^{169,200}. So wird über den Nucleus suprachiasmaticus eine

lichtabhängige zirkadiane Rhythmik der Melatoninsynthese mit hohen Werten in der Nacht und niedrigen Konzentrationen am Tag generiert. Darüber hinaus existiert auch eine Rückkopplungsschleife von der Glandula pinealis zum SCN²⁰¹. Es bestehen weitere neuronale Verbindungen des SCN zur Nebennierenrinde, die einen zirkadianen Rhythmus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ermöglichen²⁰².

2.2.4 Zirkadianer Rhythmus und Endokrinologie

Melatonin spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Schlafs. Es fördert die Schläfrigkeit, verkürzt die Reaktionszeit und nimmt Einfluss auf die Regulierung der Körpertemperatur, reproduktiver Funktionen sowie der Immunantwort²⁰³⁻²⁰⁷. Die Melatoninsynthese und -ausschüttung findet nicht nur zeit- sondern auch altersabhängig statt, mit höchsten Konzentrationen im Kindesalter und niedrigsten Konzentrationen im Alter²⁰⁸. Melatonin ist als zuverlässiger Parameter zur Abbildung zirkadianer Rhythmen beschrieben^{209,210}. Außerdem unterliegen sowohl die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse als auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse einem zirkadianen Rhythmus^{191,211,212}. So findet auch die Cortisolsynthese licht- und tageszeitabhängig mit hohen Konzentrationen am Tag und niedrigen Konzentration in der Nacht statt²⁰².

2.2.5 Zirkadiane Rhythmen und ADHS

Patienten, die unter ADHS leiden, zeigen häufig auch Veränderungen der zirkadianen Rhythmen, wie ein von gesunden Menschen abweichendes Schlaf- und Aktivitätsverhalten oder veränderte endokrine und genetische Rhythmen^{213,214}. Veränderungen des Schlaf-Wach-Verhaltens und der Tagesaktivität können mittels Polysomnografie und Aktigrafie objektiv untersucht werden^{215,216}. Dabei zeigt sich, dass Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom unter einer schlechteren Schlafqualität und Einschlafproblemen leiden¹⁸. Sie bleiben länger wach und aktiv, weisen eine längere Schlaflatenz auf, sind nachts vermehrt motorisch aktiv, wachen häufiger auf, haben nur kurze Perioden von durchgehendem Schlaf sowie einen reduzierten Anteil an REM-Schlaf-Phasen und stehen am Morgen später auf. Dabei ist die effektive Schlafdauer dennoch um etwa eine Stunde kürzer und die Effizienz des Schlafs geringer als bei gesunden Menschen²¹⁷. Gleichzeitig geht der Schlafentzug mit einer erhöhten Unaufmerksamkeit einher und verstärkt die ADHS-Symptome^{18,218,219}.

Das Aktivitätsniveau der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom ist im Tagesverlauf höher als bei gesunden Probanden^{215,217,220}. Während in der Allgemeinbevölkerung die Chronotypen Morgentyp und Neutraltyp am häufigsten vertreten

sind²²¹, erreichen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom im Score des Morningsness-Eveningness-Questionnaire (MEQ) höhere Werte und sind eher dem Abendtyp zuzuordnen^{18,104,222}. Dieser wird mit einem höheren Schlafbedürfnis, späteren Zubettgeh- und Aufstehzeiten, einem ungleichmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus und einem höheren Koffeinkonsum assoziiert^{18,221,223,224}. Außerdem korreliert der Abendtyp mit einem höheren Maß an Impulsivität und Unaufmerksamkeit und objektiv ermittelten neuropsychologischen Defiziten z.B. mangelnder Impulskontrolle und Zielorientierung²²⁵. Auch andere Vorgänge des Körpers zeigen sich bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom verändert. So sind die zirkadianen Rhythmen der Herzfrequenz und der Körpertemperatur zu späteren Zeiten phasenverschoben^{217,220}.

Das Schlafhormon Melatonin und das Stresshormon Cortisol werden typischerweise in einer zirkadianen Rhythmik sezerniert. Melatonin wird vorwiegend in der Nacht, mit einem Maximum zwischen 02:00 Uhr und 04:00 Uhr, und niedrigen Werten am Morgen gebildet und stellt einen stabilen Parameter zur Abbildung zirkadianer Rhythmen dar²²⁶⁻²²⁸. Cortisol unterliegt einem dem entgegenlaufenden zirkadianen Rhythmus. Patienten mit ADHS zeigen einen aufgehobenen Melatoninrhythmus mit gedämpfter Amplitude²²⁹ und insgesamt signifikant höherem Melatoninlevel²²⁶. Der dim light melatonin onset (DLMO) tritt etwa zwei Stunden später auf als in der Kontrollgruppe. Mit etwa einer Stunde liegt darüber hinaus ein längerer Zeitabstand zwischen dem DLMO und dem Einschlafen^{217,229,230}. Der Cortisolrhythmus zeigt sich auch bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom stabil und rhythmisch. Jedoch treten die maximalen Konzentrationen zu einem späteren Zeitpunkt auf²²⁹. Dabei werden eine Assoziation zwischen ADHS-Symptomen und einer reduzierten Cortisolkonzentration sowie ein geringerer Anstieg der Cortisolausschüttung bei Stress beschrieben. Mit einer niedrigeren Cortisolkonzentration werden insbesondere Unaufmerksamkeit und Impulsivität in Verbindung gebracht²³¹⁻²³³.

Auf genetischer Ebene konnte bei Patienten mit ADHS der Single-Nucleotid-Polymorphismus „rs1801260“ an der 3'-UTR-Region des Clock-Gens gefunden werden. Das T-Allel dieses Gens ist bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom überexprimiert, geht mit einer höheren Anzahl der ADHS-Symptome einher und stellt so einen möglichen Risikofaktor dar. Für dieses Allel ist auch eine Verbindung mit der Abendpräferenz und gestörten Schlafmustern beschrieben. Das C-Allel kommt in der ADHS-Population mit einem vergleichsweise niedrigeren Anteil vor und ist möglicherweise sogar von protektiver Bedeutung^{219,234-236}. Des Weiteren lassen sich Abweichungen des zirkadianen Rhythmus der

Clock-Gen-Produkte darstellen. So erfolgt die Expression von PER2 mit einer geringen Amplitude, die Expression von BMAL1 und PER2 nicht rhythmisch. Die Amplitude von PER2 korreliert dabei invers mit dem DSM-IV-Score und bildet den Zusammenhang zwischen dem Clock-Gen-Rhythmus und der klinischen Ausprägung von ADHS ab^{229,237}.

3 Lichttherapie

3.1 Anwendungsgebiete der Lichttherapie

Das ADHS ist ein vergleichbar neues und wenig erforschtes Anwendungsgebiet der Lichttherapie. Bei anderen Erkrankungen, wie den Erkrankungen des affektiven Formenkreises, der Alzheimer-Demenz, Parkinson-Krankheit, Jetlag, Schichtarbeit und Essstörungen wird helles weißes Licht bereits erfolgreich angewandt^{205,225,238-246}. Die besten Erfolge werden hierbei mit Licht hoher Intensität erreicht²⁴⁷. Darüber hinaus führt eine Lichttherapie zu Verbesserungen bei Schlafstörungen und Störungen des zirkadianen Rhythmus²⁴⁸⁻²⁵⁰.

3.2 Effekte der Lichttherapie

Das als Lichttherapie applizierte künstliche Licht entfaltet seine Wirkung über den im Abschnitt „2.1 Generierung zirkadianer Rhythmen“ beschriebenen physiologischen Weg und zeigt Effekte auf struktureller, genetischer, hormoneller und behavioraler Ebene²⁵¹. So werden bestimmte Gehirnregionen, z.B. der posteriore Thalamus oder der frontale und parietale Cortex durch Licht aktiviert^{252,253}. Auf genetischer Ebene induziert helles Licht die Transkription von Clock-Genen und verschiebt darüber die Tagesrhythmen von Melatonin und Cortisol^{254,255}. Die Expression von Melatonin wird bei abendlicher Lichtapplikation dabei um circa eine Stunde nach hinten verschoben und bei Lichteinfluss in der Nacht sogar auf Tagesniveau abgesenkt^{194,255-257}. Auf behavioraler Ebene reduziert helles Licht am Morgen die subjektive Schläfrigkeit und Tagesmüdigkeit, die Schlaflatenz sowie die Wachzeiten in der Nacht und erhöht die Schlafdauer und Leistungsfähigkeit²⁵⁸⁻²⁶⁰. Je nach Zeitpunkt der Applikation können Schlafphasen zu früheren oder späteren Zeitpunkten verschoben werden²⁶¹. Licht reguliert des Weiteren die zirkadianen Rhythmen von Körpertemperatur und Herzfrequenz^{262,263}. Mit zunehmendem Alter nimmt die Empfindlichkeit der Retina durch Trübung der Augenlinse ab, sodass nachfolgend zirkadiane Störungen, Schlaflosigkeit und sogar somatische Erkrankungen entstehen²⁶⁴. Zusammenfassend wirkt sowohl natürliches als auch künstliches Licht als Zeitgeber stabilisierend auf den individuellen zirkadianen Rhythmus und passt diesen an den 24-Stunden-Tagesrhythmus an^{265,266}. So führt auch bei

gesunden Probanden die morgendliche Lichtexposition, appliziert als Lichttherapie oder als gutes Beleuchtungskonzept, zu einer besseren sozialen Funktionalität, Lebensqualität und -zufriedenheit sowie gesteigertem emotionalem Wohlergehen²⁶⁷⁻²⁷⁰. Im Gegensatz führt eine falsche und unnatürliche Illumination, beispielsweise unzureichende Beleuchtung am Tag oder die Nutzung von Smartphones am Abend, zu unnatürlichem Schlafverhalten, Schlafmangel mit Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und des Wohlergehens²⁷¹. Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom profitieren der aktuellen Studienlage zufolge mit Verbesserung der ADHS-Symptome, der Stimmung sowie der Tageszeitpräferenz von einer Lichttherapie²²⁵. Sonnenlicht wirkt ebenfalls präventiv²⁷².

3.3 Physikalische Parameter der Lichttherapie

Zur Durchführung einer effektiven Lichttherapie sind eine Lichtquelle mit den entsprechenden physikalischen Parametern, der richtigen Anwendungsdauer und dem passenden Therapiezeitpunkt notwendig.

Zur Untersuchung der Effekte unterschiedlicher Intensitäten des Lichts wurden die Probanden entweder hellem weißen Licht zwischen 2.500 bis 10.000 Lux oder einer der Raumbeleuchtung entsprechenden Lichtintensität von 90 bis 150 Lux ausgesetzt und zirkadiane Parameter wie der Melatonin- und Cortisolrhythmus, der DLMO und das Outcome der entsprechenden Erkrankungen ermittelt. Helles weißes Licht zeigt dabei stärkere Effekte und trägt zum Erhalt gesunder zirkadianer Rhythmen bei²⁷³⁻²⁷⁷. So wird zur Therapie saisonal affektiver Störungen helles weißes Licht ohne UV-A-Anteil mit einer Intensität von mindestens 2.500 Lux, unter einer regelmäßigen morgendlichen 30- bis 40-minütigen Anwendung, empfohlen²⁴⁶.

Zur Bestimmung der optimalen Therapiedauer wurden die Auswirkungen unterschiedlicher Therapielängen auf die Phasenverschiebung des zirkadianen Rhythmus untersucht. Diese Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass eine längere Therapiedauer zu einer größeren Phasenverschiebung des DLMOs, zu einer stärkeren Melatoninsuppression sowie zu einer verminderten Schläfrigkeit führt²⁷⁸⁻²⁸⁰.

3.4 Zeitpunkt und Dauer der Lichttherapie

Die Wirkung der Lichttherapie hängt auch davon ab, zu welcher Tageszeit bzw. zu welchem Zeitpunkt des individuellen zirkadianen Rhythmus die Applikation des Lichts erfolgt. Wird ein Stimulus vor dem Zeitpunkt der minimalen Körpertemperatur appliziert, führt das zu einer Verzögerung bzw. einem Zurückstellen der zirkadianen Phase. Ein Lichtstimulus nach dem

Zeitpunkt der minimalen Körpertemperatur bewirkt ein Vorausstellen der zirkadianen Phase^{281,282}. Die einmalige Applikation von Lichtpulsen ermöglicht eine maximale Phasenverschiebung von zwei Stunden, die Lichtapplikation über drei Zyklen ermöglicht Phasenverschiebungen von vier bis sieben Stunden²⁸³. Im Allgemeinen induziert helles Licht am Morgen das Vorausstellen und am Abend das Nachstellen der zirkadianen Uhr. So wird für Patienten mit einer Winterdepression die Anwendung von hellem Licht direkt nach dem Aufwachen empfohlen²⁸⁴.

Vergleicht man die Effekte von Licht mit einer Wellenlänge von 460 nm und 555 nm, so ist festzustellen, dass blaues Licht am Abend eine signifikant höhere Melatoninsuppression und Verschiebung des DLMOs zu einem späteren Zeitpunkt, eine ausgeprägtere Wachreaktion sowie eine höhere Körpertemperatur und Herzfrequenz bewirkt^{262,285,286}. Des Weiteren zeigt sich eine erhöhte Aktivität in Hippocampus, Thalamus, Amygdala und Locus caeruleus im Vergleich mit grünem und violetter Licht²⁷⁶. Einige Studien beschreiben dennoch für die Therapie zirkadianer Störungen mit blauem Licht, basierend auf der Sensitivität der für die Synchronisation des zirkadianen Systems verantwortlichen „Photorezeptoren“ für Licht mit einer Wellenlänge von 460 nm, eine höhere Effektivität als für helles weißes Licht^{262,277,286,287}.

4. Fragestellung der Studie

Entsprechend der oben beschriebenen Literatur spielen Veränderungen des zirkadianen Rhythmus bei der Erkrankungsgenese und folglich der Symptomatik von ADHS eine entscheidende Rolle. Gleichzeitig ist mit der Lichttherapie eine effektive Behandlungsmöglichkeit zirkadianer Störungen bekannt. Bestand aktueller Forschung, wie auch dieser Studie, ist die Fragestellung, inwieweit die Lichttherapie die beschriebenen zirkadianen Abweichungen bei ADHS revidieren und damit eine kausale Therapie bei ADHS darstellen kann.

II Probanden, Materialien und Methoden

1 Studiendesign

In diese sowohl quasi-experimentelle als auch kontrollierte parallelisierte experimentelle Studie mit Messwiederholungen wurden Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (Gruppe ADHS) und gesunde Kontrollprobanden (Gruppe K) eingeschlossen. Ein Anteil der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom nahm an einer Lichtintervention teil (Gruppe ADHS-L), ein weiterer nicht (Gruppe ADHS-0). Die Studiengruppen wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter und Intelligenzquotient parallelisiert. Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Rostock genehmigt (Referenznummer: A-2012-0019).

2 Studiendurchführung

2.1 Rekrutierung der Probanden

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom waren Patienten der Psychiatrischen Institutsambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Rostock und haben hier nach ausführlichen Patientengesprächen und den im Weiteren beschriebenen ADHS-spezifischen und psychometrischen Untersuchungen die Diagnose ADHS erhalten. Der Erstkontakt erfolgte entweder telefonisch oder in der Institutsambulanz. Bereits vor dem ersten Studientermin wurden die Ambulanzakten gesichtet und nur Patienten mit der Diagnose ADHS, mit aktuell bestehenden und seit mindestens sechs Monaten in zwei Lebensbereichen relevanten ADHS-Symptomen, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Probanden, die unter organisch psychischen Störungen, Anfallsleiden und Schädel-Hirn-Traumata, affektiven Störungen, schizophrenen Spektrumserkrankungen, Substanzabhängigkeiten, schwerwiegenden Angststörungen, Schlafstörungen, sowie Katarakt, Glaukom, bekannten Erkrankungen der Retina und Makula, Entzündungen von Iris, Glaskörper und Sehnerv oder anderen Erkrankungen mit möglicher Beteiligung der Retina, z.B. Diabetes mellitus, litten. Die Probanden mussten außerdem geschäftsfähig sein, einen IQ über 85 aufweisen, über ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache verfügen und durften keiner Nachtschichtarbeit nachgehen. Des Weiteren durfte weder eine medikamentöse Behandlung des ADHS noch die Einnahme photosensibilisierender Medikamente erfolgen. Weiterhin wurden gesunde Kontrollprobanden, zumeist aus dem universitären oder privaten Umfeld, rekrutiert.

2.2 Studienablauf

Der erste Termin enthielt die ausführliche Aufklärung über den Studienablauf (Abb. 1) und den Studieninhalt. Es wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, und wenn noch nicht erfolgt, hierzu auch der PSSI und der SKID-I-Fragebogen eingesetzt. Alle Probanden willigten, nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung, zur Teilnahme an der Studie ein. Außerdem erfolgte für alle Probanden die Testung der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung, der Ausschluss komorbider psychischer Störungen, die Erfassung soziodemografischer Daten, die Bestimmung des Chronotyps und der Schlafqualität. Liegen die entsprechenden Testungen bereits in den Ambulanzakten vor, wurden diese übernommen, anderenfalls ergänzt. Nach dem Erstgespräch erfolgte eine venöse Blutentnahme (2 EDTA-Röhrchen) zur Untersuchung der CLOCK-Gene und ihrer Polymorphismen. Die Probanden wurden den entsprechenden Studiengruppen zugeordnet und es wurde Ihnen das zur Teilnahme benötigte Material (Schlafstagebuch, Actiwatch 2 der Firma Philips zur Aktigrafie sowie jeweils 10 Salivetten und Wattestäbchen, FTA-Karten und die entsprechende Anweisung für die Entnahme der Mundschleimhautproben zur Bestimmung der Expression der CLOCK-Gene und der Speichelproben zur Bestimmung der Hormone Melatonin und Cortisol) ausgehändigt. Die Zuordnung der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom zu der an der Lichtintervention teilnehmenden Gruppe erfolgte nach ihren Möglichkeiten, die Lichttherapie regelmäßig und vorschriftsgemäß zu Hause durchzuführen.

In der ersten Messwoche führten die Probanden der drei Studiengruppen jeden Abend und Morgen ein Schlafstagebuch und trugen die Actiwatch 2 durchgehend am nichtdominanten Handgelenk. Ein Ablegen der Uhr sollte nur in Notfällen erfolgen. Am siebenten Tag der Messwoche entnahmen die Probanden zu den Uhrzeiten 9:00 Uhr, 13:00 Uhr, 17:00 Uhr, 20:00 Uhr, 21:00 Uhr, 22:00 Uhr, 23:00 Uhr, 24:00 Uhr, 1:00 Uhr und 5:00 Uhr eigenständig Mundschleimhaut- und Speichelproben. Am Tag 8 wurden die Materialien von den Probanden zurückgegeben, die Dateien der Actiwatch 2 ausgelesen und anonymisiert gespeichert, die Speichelproben zentrifugiert und in 2ml-Eppendorf-Gefäße gefüllt und, wie auch die FTA-Karten, eingefroren. Den Probanden der Studiengruppe ADHS-L wurden die Lichttherapielampen ausgehändigt und sie wurden in die Nutzung dieser eingewiesen.

Anschließend nahmen die Probanden dieser Studiengruppe im gewohnten und häuslichen Umfeld an der fünföchigen Lichtintervention teil. Das verwendete Lichttherapiegerät „Philips energylight HF3319“ strahlt UV-freies, weißes Licht mit einer Lichtstärke bis zu

10.000 Lux aus. Die Probanden wandten das Lichttherapiegerät jeden Morgen für 30 Minuten und mit einem maximalen Abstand von einem Meter zum Gerät an. Zur Bestimmung des Anwendungszeitraums wurde dem D-MEQ-Score des Probanden jeweils ein Startzeitraum zugeordnet (Anhang 6, S. 101). Für die Probanden der Studiengruppe ADHS-0 und der Kontrollgruppe erfolgte in dieser Zeit keinerlei Intervention. Am Ende des Interventionszeitraums wurden die Lichttherapielampen an das Institut zurückübergeben und alle Probanden erneut einbestellt.

In der zweiten Messwoche führten anschließend alle Probanden erneut ein Schlafprotokoll über sieben Tage und entnahmen an Tag 7 erneut zu den oben angegebenen Uhrzeiten Mundschleimhaut- und Speichelproben. Die Proben wurden genau wie in der ersten Messwoche aufgearbeitet und an das Labor des Instituts übergeben.

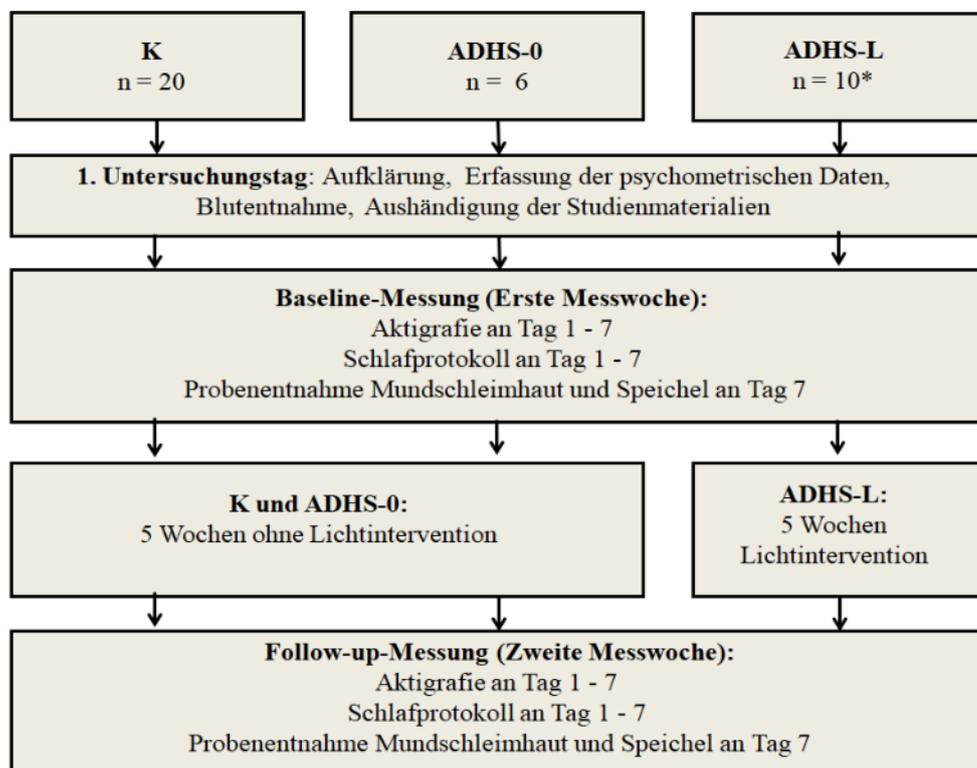


Abbildung 1: Studienablauf;
*1 Proband wurde von der Auswertung ausgeschlossen.

2.3 Erfassung psychometrischer Daten

2.3.1 Soziodemografie

Der Fragebogen erfasst die grundlegenden demografischen und sozialen Eigenschaften der Probanden: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, höchster Schulabschluss, aktuell ausgeübter Beruf, Händigkeit und die regelmäßige Medikamenteneinnahme (Anhang 4, S. 98).

2.3.2 Kurzversion der Wender-Utah-Rating-Scale (WURS-k)

Der auf der Originalversion der Wender-Utah-Rating-Scale und den Utah-Kriterien zur Diagnose des ADHS basierende Selbst- oder Fremdbeurteilungsbogen dient der retrospektiven Erfassung von ADHS-Symptomen zwischen dem achten und zehnten Lebensjahr. Er besteht aus 21 Items und vier Kontrollitems zur Messung der Zuverlässigkeit der Fragenbeantwortung. Die Items werden in einer Fünf-Punkte-Skala bewertet und die Punkte anschließend addiert. Anhand des Summenscores erfolgt die Gesamtbeurteilung. Bei einem Summenscore über 30 besteht ein Hinweis auf das Vorliegen eines ADHS²⁸⁸⁻²⁹⁰.

2.3.3 Conners‘ Adult ADHD Rating Scale (CAARS-S:L)

Dieser Fragenbogen dient der Diagnostik und den Verlaufsuntersuchungen von Aufmerksamkeitsstörungen bei Erwachsenen. Von den drei existierenden Versionen (Lang-, Kurz-, Screeningversion) wurde der aus 66 Fragen und neun Subskalen (Tabelle 2) bestehende ausführliche Fragebogen verwendet.

Skalen	Testvariable
A	Unaufmerksamkeit
B	Hyperaktivität
C	Impulsivität
D	Probleme mit dem Selbstkonzept
E	DSM-IV: Unaufmerksamer Typus
F	DSM-IV: Hyperaktiv-impulsiver Typus
G	DSM-IV: ADHS-Symptome gesamt
H	ADHS Index
I	Inkonsistenzindex

Tabelle 2: CAARS:L: Untersuchte Skalen

Erfragt werden das aktuelle Vorliegen der Hauptsymptome, für das Erwachsenenalter typische Einschränkungen sowie die DSM-IV-Kriterien für ADHS. Die in Form einer Vier-Faktoren-Skala beantworteten Fragen werden anschließend zu einem Summenscore und einem Prozentrang zusammengefasst. Prozentrangwerte über 84 sprechen für das Vorliegen eines ADHS. Prozentrangwerte zwischen 16 und 84 liegen im Normbereich. Mit einem Inkonsistenzindex unter acht ist der Test invalide^{291,292}.

2.3.4 ADHS-Selbstbeurteilungsskala (ADHS-SB)

Die Skala misst anhand von DSM-IV- und ICD-10-Kriterien die ADHS-Symptome bei Erwachsenen. Sie besteht aus 18 Fragen zur Symptomatik sowie vier weiteren Fragen, die sich auf den Zeitraum des Symptombeginns und die damit verbundenen Beeinträchtigungen

in unterschiedlichen Lebensbereichen beziehen. Die Beurteilung erfolgt in Form einer Vier-Werte-Skala, wobei ein Item bei einem Wert über Null als positiv gilt. Die Beurteilungspunkte werden weiterhin zu Symptomwerten für Unaufmerksamkeit (Fragen 1 bis 9), Impulsivität/Hyperaktivität (Fragen 10 bis 18) sowie einem Summenwert addiert. Die Auswertung der Probanden der ADHS-Gruppe ist nach den DSM-IV-Kriterien erfolgt. Sie gelten bei Vorliegen von jeweils sechs positiven Merkmalen in den Fragen 1 bis 9 bzw. 10 bis 18 als erfüllt²⁹³.

2.3.5 Diagnostische Checkliste zum ADHS (ADHS-DC)

Diese Diagnosecheckliste dient basierend auf den DSM-IV- und den ICD-10-Kriterien der Sicherung der Diagnose und Verlaufsbeobachtung durch einen Diagnostiker. Sie besteht aus 18, anhand einer Vier-Punkte-Skala beantworteten Fragen zu psychopathologischen Merkmalen und vier weiteren Fragen zum Symptombeginn und den damit verbundenen Beeinträchtigungen in verschiedenen Lebensbereichen. Die DSM-IV-Kriterien sind erfüllt, wenn jeweils mindestens sechs positive Merkmale in den Fragen 1 bis 9 bzw. 10 bis 18 erfüllt sind²⁹³.

2.3.6 Wender-Reimherr-Interview (WRI)

Dieses strukturierte Interview dient als diagnostisches Instrument zur Verlaufsbeobachtung und Erfassung der ADHS-Symptome bei Erwachsenen. Es werden 28 Items aus den Symptombereichen Aufmerksamkeitsstörung, Überaktivität/Rastlosigkeit, Temperament, Affektlabilität, Emotionale Überreagibilität auf Belastung, Desorganisation und Impulsivität anhand einer fünfstufigen Skala gemessen und eines Gesamtsummenwertes beurteilt. Dabei müssen die Subskalen «Aufmerksamkeitsstörung» und «Hyperaktivität» stark ausgeprägt und zusätzlich zwei der fünf verbleibenden Subskalen auffällig sein. Ein Kriterium gilt als erfüllt, wenn der Summenwert einer Skala mindestens der Zahl der darin vorhandenen Items entspricht und ein Globalwert mit mindestens zwei (mittel) angegeben wird. Eine Gesamtpunktzahl zwischen 20 und 40 gibt einen Hinweis auf das Vorliegen eines ADHS, eine Punktzahl über 40 spricht für eine deutliche Form des ADHS. Werte unter 20 sprechen gegen das Vorliegen eines ADHS^{294, 295}.

2.3.7 Wortschatztest (WST)

Der Test dient der Einschätzung der verbalen Intelligenz und des Sprachverständnisses. Er besteht aus 42 Einzelfragen, von denen jede ein Zielwort und fünf Distraktoren enthält. Die

Anforderung besteht darin, möglichst das Zielwort zu erkennen. Anhand der Anzahl richtig erkannter Zielwörter können altersadaptiert ein z- und IQ-Wert bestimmt werden²⁹⁶.

2.3.8 Grundintelligenz-Skala 2-Revision (CFT-20R)

Der Fragebogen misst die Grundintelligenz. Die revidierte Version erlaubt dabei die genauere Differenzierung im oberen Leistungsbereich. Der Test besteht aus zwei Teilen mit je vier Untertests, die in einem vorgegebenen Zeitraum beantwortet werden müssen. Für diese Studie wurde die aus dem ersten Teil des Tests (56 Items) bestehende Kurzform verwendet. Der Test wird unter normierten Bedingungen und ohne Vorbereitung oder Nutzung von Hilfsmitteln durchgeführt. Anhand der Anzahl richtig beantworteter Aufgaben werden altersadaptiert ein T- und ein IQ-Wert bestimmt²⁹⁷.

2.3.9 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I)

Das Interview dient der Erfassung der laut DSM-IV definierten psychischen Achse-I-Störungen. Hierzu gehören affektive, psychotische und somatoforme Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen. Der Interviewer hat die Möglichkeit die Antworten des Patienten als nicht sicher beurteilbar/zu wenige Informationen, Störung nicht vorhanden, Störung vorhanden, aber nicht kriteriumsmäßig oder Störung vorhanden und kriteriumsmäßig zu kodieren. Bei positiv beurteilten Skalen sollte eine weitere Diagnostik angeschlossen werden²⁹⁸.

2.3.10 Persönlichkeits-Stil- und -Störungsinventar (PSSI)

Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen misst relative Ausprägungen definierter Persönlichkeitsstile. Er besteht aus 140 Fragen, die 14 Skalen zugeordnet werden: Jede Frage wird anhand einer Vier-Stufen-Skala beurteilt. Aus den Antworten der Probanden wird für jede der Skalen ein T-Wert berechnet, wobei T-Werte zwischen 40 und 60 als normwertig gelten. Unter- oder Überdurchschnittliche Werte deuten auf die Akzentuierung des entsprechenden Persönlichkeitsstils²⁹⁹.

2.3.11 Deutsche Version des Morningness-Eveningness-Questionnaire (D-MEQ)

Der aus 19 Fragen bestehende Untersuchungsbogen misst den individuellen Chronotyp. Jeder Antwort wird eine Punktzahl zugeordnet und diese zu einem Summenscore addiert. Anhand des Scores erfolgt anschließend die Zuordnung zu einem Chronotyp (Tabelle 3).

Chronotyp	D-MEQ-Punktzahl
Definitiver Abendtyp	14 - 30
Moderater Abendtyp	31 - 41
Neutraltyp	42 - 58
Moderater Morgentyp	59 - 69
Definitiver Morgentyp	70 - 86

Tabelle 3: Chronotyp anhand des D-MEQ-Scores³⁰⁰

2.3.12 Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der PSQI dient mit insgesamt 18 Items der Erfassung der Schlafqualität. Retrospektiv werden für die vergangenen vier Wochen die gewohnten Schlafzeiten, die Einschlafzeit und Schlafdauer, die Einschätzung der Schlafqualität, das Vorkommen schlafstörender Ereignisse, sowie die Tagesmüdigkeit und die Einnahme von schlaffördernden Medikamenten erfragt. Die insgesamt sieben Komponenten werden mit Werten von null bis drei beurteilt. Der Summenscore ergibt Werte zwischen null und 21 (Tabelle 4). Hohe Werte sprechen dabei für eine schlechte Schlafqualität^{301,302}.

Summenscore	Beurteilung
0 - 5	Guter Schlaf
6 - 10	Schlechter Schlaf
> 10	Chronische Schlafstörung

Tabelle 4: Schlafqualität anhand des PSQI

2.4 Aktigrafie

Die Aktigrafie, inklusive der Aktivitätslevel der Probanden und der Umgebungsbeleuchtung, wird in Intervallen von einer Minute über einen Sensor der Actiwatch 2 der Firma Philips Respironics für jeweils eine Woche vor und nach der Lichtintervention bzw. der Interventionspause erfasst. In dieser Zeit tragen die Probanden die Actiwatch durchgehend am nichtdominanten Handgelenk. Alle alltäglichen Tätigkeiten können mit der Uhr durchgeführt und abgebildet werden. Nach Ablegen der Uhr werden die Daten eingelesen und unter einer Probanden-ID gespeichert. Die Aktigrafie wird über der Software „Respironics Actiware“ von Philips dargestellt und ausgewertet^{303, 304}. Folgende Parameter werden dabei erfasst:

Akrophase	Zeit zwischen dem Nullwert und dem Maximalwert bei einem zirkadian rhythmisch schwankenden Parameter
Amplitude	Maximale Auslenkung einer sinusförmigen Größe aus der Lage des arithmetischen Mittelwertes
Mesor	Eng.: midline estimating statistic of rhythms; geschätzter Mittelwert in der Rhythmusauswertung
Rhythmicizität in Prozent	Prozentualer Anteil der als rhythmisch gewerteten Zeit an der in die Wertung eingegangenen Gesamtzeit

Interdaily Stability (IS)	Quantifiziert den Grad der Regelmäßigkeit der Aktivitäts-Ruhe-Muster in einem Bereich von 0 bis 1. Der Wert Null zeigt dabei einen kompletten Mangel an Rhythmus an, der Wert Eins einen komplett stabilen Rhythmus
Interdaily Variability (IV)	Quantifiziert den Grad der Fragmentation der Aktivitäts-Ruhe-Muster in einem Bereich von 0 bis 2. Höhere Werte geben einen höheren Grad der Fragmentation an. Typische Werte gesunder Personen liegen unter 1
L5 (least 5) Average	Durchschnittliches Aktivitätsniveau für das Intervall der am wenigsten aktiven fünf Stunden. Der Wert gibt an, wie erholsam und regelmäßig die Schlafphasen sind
M10 (most 10) Average	Durchschnittliches Aktivitätsniveau für das Intervall der zehn Stunden mit höchster Aktivität. Der Wert gibt an, wie aktiv und regelmäßig die Wachphasen sind
Einschlaflatenz	Die Zeit zwischen der Startzeit eines angegebenen Ruheintervalls oder des ersten Schlafversuchs und der darauffolgenden Startzeit des Schlafs in Minuten
Schlummerzeit	Die Zeit zwischen dem Schlafende und der Endzeit des angegebenen Ruheintervalls bzw. dem Aufstehen in Minuten
Schlafeffizienz in Prozent	Der prozentuale Anteil der bewerteten gesamten Schlafzeit an der Intervalldauer
WASO in Minuten und Prozent	„Wake time after sleep onset“, die Gesamtanzahl der Epochen zwischen Start- und Endzeit des angegebenen, von der Actiware Software als „wach“ definierten Schlafintervalls multipliziert mit der Epochenlänge in Minuten
Wachzeit am Tag	Die Gesamtanzahl der Epochen zwischen Start- und Endzeit des angegebenen, von der Actiware Software als „wach“ definierten Intervalls multipliziert mit der Epochenlänge in Minuten
Schlafdauer	Gesamtanzahl der Epochen zwischen Startzeit und Endzeit des angegebenen, von der Actiware-Software als Schlaf bewerteten Intervalls multipliziert mit der Epochenlänge in Minuten
Zeit ohne Bewegung	Die Gesamtzahl der Epochen zwischen Start- und Endzeit des angegebenen, von der Actiware Software als „ohne Bewegung“ gewerteten Intervalls multipliziert mit der Epochenlänge in Minuten
Zeit mit Bewegung	Die Gesamtzahl der Epochen zwischen Start- und Endzeit des angegebenen, von der Actiware Software als „mit Bewegung“ gewerteten Intervalls multipliziert mit der Epochenlänge in Minuten
Durchschnittliche Beleuchtung	Der Durchschnittswert aller gültigen Daten zu Licht (weiß) oder zur Bestrahlungsdichte bzw. zum Fluss (Farbe) für alle Epochen von der Start- bis zur Endzeit des angegebenen Intervalls

2.5 Schlaftagebuch

Für jeweils sieben Tage vor und nach der Lichtintervention werden jeweils am Morgen und am Abend Parameter der subjektiven Schlafqualität, Schlafeffizienz und Schlafhygiene erfasst. Erfragt werden die Stimmung und die Müdigkeit am Abend und am Morgen, die Einschlafdauer bzw. die Liegedauer nach dem Aufwachen, die gesamte Schlafdauer, die Leistungsfähigkeit im Tagesverlauf, das Schlafen am Tag, die Einnahme von Alkohol und Medikamenten, die Anzahl der Wachphasen und die Wachzeit nach dem Einschlafen, die Zeiten des Zu-Bett-Gehens, des Einschlafens, des Aufwachens und des Aufstehens sowie außerordentliche Situationen wie Krankheitsphasen oder Feierlichkeiten (Anhang 5, S.99).

2.6 24-h-Tagesprofile von Melatonin und Cortisol

Zur Messung der Tagesprofile der Hormone Melatonin und Cortisol entnehmen die Probanden jeweils am siebten Tag der ersten und zweiten Messwoche unter Verwendung von Salivetten selbstständig Speichelproben zu den Uhrzeiten 9:00 Uhr, 13:00 Uhr, 17:00 Uhr, 20:00 Uhr, 21:00 Uhr, 22:00 Uhr, 23:00 Uhr, 24:00 Uhr, 1:00 Uhr und 5:00 Uhr. Dafür wird die Kunstfaserrolle aus den Salivetten entnommen, für circa eine Minute zerkaut und wieder eingelegt. Zwischen der Nahrungsaufnahme und der Probenentnahme sind Zeiträume von circa einer Stunde einzuhalten, die Proben in der Nacht bei Dunkelheit oder bei gedimmtem Licht zu entnehmen, sowie jederzeit kühl zu lagern. Nach Abgabe werden die Proben zentrifugiert, in 2 ml-Eppendorf-Gefäße umgefüllt, nummeriert und bis zur Analyse eingefroren. Die Bestimmung von Melatonin und Cortisol erfolgt direkt und quantitativ im Labor des Instituts für Psychiatrie und Psychotherapie Rostock mittels eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).

2.7 Bestimmung der CLOCK-Gene und ihrer Polymorphismen

Zur Bestimmung von Polymorphismen der CLOCK-Gene werden jeweils 2 x 7,5 ml venöses Blut in EDTA-Röhrchen und 1 x 7,5 ml venöses Blut in ein Serumröhrchen entnommen. Das Blut aus dem Serumröhrchen wird nach einer Stunde Gerinnungszeit zentrifugiert und das Serum in 2 ml-Eppendorf-Proben umgefüllt. Alle Proben werden mit der Probanden-ID versehen oder entsprechend nummeriert und eingefroren. Die geplante Datenauswertung war jedoch nicht möglich, so dass im Weiteren keine Daten mitgeteilt werden.

2.8 Expression der CLOCK-Gene BMAL1 und PER2

Zur Bestimmung der Expression der CLOCK-Gen BMAL1 und PER2 erfolgt die Entnahme von Proben der Mundschleimhaut jeweils am siebten Tag der ersten und zweiten Messwoche zu den Uhrzeiten 9:00 Uhr, 13:00 Uhr, 17:00 Uhr, 20:00 Uhr, 21:00 Uhr, 22:00 Uhr, 23:00 Uhr, 24:00 Uhr, 1:00 Uhr und 5:00 Uhr. Hierzu werden den Patienten für die Zeiträume der Aktigrafie jeweils zehn FTA-Karten und Schaumstoffapplikatoren ausgehändigt. Unter Benutzung beider Seiten des Schaumstoffapplikators wird Schleimhautmaterial von beiden Seiten des Mundraums entnommen und auf die FTA-Karten übertragen. Dabei ist ein Zeitraum von circa einer Stunde zwischen einer Nahrungsaufnahme und der Probenentnahme einzuhalten bzw. wenn notwendig vor der Probenentnahme der Mund mit Wasser auszuspülen. Die FTA-Karten werden mit den entsprechenden Uhrzeiten beschriftet und nach dem Untersuchungszeitraum bis zur Analyse eingefroren. Da die geplante Auswertung nicht möglich war, werden im Weiteren keine Daten mitgeteilt.

2.9 Durchführung der Lichtintervention

Die Zuordnung der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom zu der an der Lichtintervention teilnehmenden Gruppe erfolgt nach ihren Möglichkeiten, die Lichttherapie regelmäßig und vorschriftsgemäß zur richtigen Zeit und über 30 Minuten zu Hause durchzuführen. Das verwendete Lichttherapiegerät „Philips energylight HF3319“ strahlt UV-freies, weißes Licht mit einer Lichtstärke bis 10.000 Lux aus. Zur Bestimmung der Zeit zur Durchführung der Lichtintervention wird dem Wert des bereits bestimmten D-MEQ-Scores, angelehnt an die Empfehlungen zur Lichttherapie bei saisonalen affektiven Erkrankungen, jeweils eine Startuhrzeit zugeordnet. Die Probanden werden angeleitet, sich über 30 Minuten mit einem maximalen Abstand von einem Meter zur Therapielampe aufzuhalten, um so einen Lichteinfall über die Retina zu gewährleisten. Besondere Vorkommnisse oder Tage, an denen die Intervention nicht korrekt möglich ist, sollen dokumentiert werden (Anhang 6, S. 101).

3 Datenauswertung

3.1 Datenerfassung

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert mit der Software IBM SPSS-Statistics 20 erfasst und ausgewertet. Die mittels Actiwatch gemessenen Daten werden mit Hilfe der Software Respironics Actiware der Firma Philips zum einen als Autogramm visualisiert, zum anderen die für die Auswertung notwendigen Parameter bestimmt. Hierbei werden aus den jeweils sieben aufgezeichneten Periodogrammen der erste und der letzte Tag von der Betrachtung ausgeschlossen, sodass die Aktigrafiedaten von fünf aufeinander folgenden Tagen in die Auswertung eingehen. Die Auswertung der zirkadianen Rhythmik erfolgt mit einem MATLAB-basierten Auswertungsprogramm, welches folgende Analyseverfahren einschließt:

- Zirkadiane Periode nach dem Lomb-Scargle-Periodogramm³⁰⁵
- Zirkadiane Periode nach dem Chi-Square-Periodogramm
- Erweiterte Cosinoranalyse (Akrophase, Amplitude, zirkadianes Minimum)
- Zwischentägliche Stabilität (IS)³⁰⁶
- Zwischentägliche Variabilität (IV)³⁰⁶
- Relative Amplitude (10 h höchste / 5 h niedrigste Aktivität)³⁰⁶
- Komplexe Demodulation³⁰⁷

3.2 Statistische Auswertung

Zur Auswertung erfolgen mittels IBM SPSS-Statistics 20 sowohl Vergleiche zwischen gesunden Kontrollprobanden und der gesamten Anzahl der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom sowie gesunden Kontrollprobanden jeweils mit den Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom der Gruppen ADHS-L und ADHS-0, zwischen den ADHS-Subgruppen als auch zwischen der ersten und zweiten Messwoche innerhalb der Studiengruppen. Das Signifikanzniveau beträgt für alle statistischen Vergleiche 5 %. Zur Analyse der psychometrischen Daten wird dabei für einfache Vergleiche von Häufigkeiten der Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei Ausprägungen, die mit einer geringeren Häufigkeit als fünf auftreten, erfolgt der exakte Test nach Fischer. Für ordinale und intervallskalierte Daten wird der Mann-Whitney-U-Test angewandt, bei Stichprobengrößen unter 25 wird die exakte Signifikanz verwendet. Die durch die BioMath GmbH durchgeführte statistische Auswertung des Schlafprotokolls, der Actiwatchdaten und der Hormondaten erfolgt nach dem allgemeinen linearen Modell und bei nicht normalverteilten Variablen mit der entsprechenden Transformation, z.B. Gammalog-Transformation nach Überprüfung auf Normalverteilung und Verzerrung der metrischen und ordinalen Auswertungsvariablen durch Erstellen von Histogrammen. Hierzu werden die Nullwerte auf 0,0001 gesetzt. In die Modelle gehen die Messwerte vor und nach der Therapie als wiederholte Messungen eines Probanden ein. Die Abhängigkeiten dieser wiederholten Messungen werden als einfache stochastische Prozesse modelliert. Als feste Faktoren werden die Studiengruppen sowie die Messwochen berücksichtigt. Hierbei werden die Messungen der einzelnen Variablen des Schlafprotokolls als voneinander abhängige Variable betrachtet und die Mittelwerte der Auswertungsvariablen als Schätzwerte berechnet. Die Auswertungen des endokrinologischen Profils erfolgen zum einen getrennt nach Zeitpunkt und Gruppe, zum anderen wird ein gepaarter t-Test je Gruppe und Zeitpunkt bezüglich der Messwochen durchgeführt. Zusätzlich erfolgt eine Analyse nach dem allgemeinen linearen Modell, getrennt nach Uhrzeit.

III Auswertung und Ergebnisse

An dieser Studie nahmen 36 Probanden teil, darunter 20 gesunde Kontrollprobanden und 16 Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom. Zehn Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom erhielten eine fünfwöchige Lichtintervention, die Kontrollprobanden und sechs Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom nicht. Ein ADHS-Patient aus der Gruppe ADHS-L wurde aufgrund der Einnahme von Methylphenidat während des Untersuchungszeitraums von der Datenauswertung ausgeschlossen.

1 Stichprobenbeschreibung

Die soziodemografischen Daten zeigen signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Studiengruppen K und ADHS-L bezüglich des Körpergewichts ($p=0,049$, $U=0,89$) mit höheren Werten in der Studiengruppe ADHS-L und bezüglich des aktuell ausgeübten Berufs ($\chi^2=15,04$, $p=0,006$). Dabei zeigt sich dass 70,00 % (14/20) der Kontrollprobanden Studenten oder in Ausbildung waren, im Gegensatz dazu nur 11,11 % (1/9) der Probanden aus der Gruppe ADHS-L. Drei der Patienten mit ADHS (20,00 %) gaben an, in einem Beruf mit Schichtarbeit ausgebildet zu sein, jedoch während des Untersuchungszeitraums keiner Schichtarbeit nachzugehen. (Anhang 7, S. 102).

In den Parametern Geschlecht, Alter, Körpergröße, Händigkeit, Intelligenzquotient und Schulbildung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in den ADHS-Gruppen wurden während des Untersuchungszeitraums Medikamente aus den Gruppen der oralen Kontrazeptiva (vier Probanden der Studiengruppe K), Protonenpumpenhemmer (jeweils ein Proband der Studienkruppe K und ADHS) und L-Thyroxin (ein Proband der Studiengruppe ADHS) eingenommen. Probanden der ADHS-Gruppen gaben in drei Fällen die Einnahme von Psychopharmaka an, die während des Untersuchungszeitraums pausiert wurde.

	Kontrollgruppe (n=20)	ADHD (n=15)	ADHS-0 (n=6)	ADHS-L (n=9)
Geschlecht (m/w) ^a	9/11	8/7	4/2	4/5
Alter in Jahren ^b	28,60±7,81	33,60±8,37	35,20±6,47	31,00±9,43
Körpergröße in cm ^b	175,10±9,67	173,87±7,96	172,60±5,24	174,80±9,14
Gewicht in kg ^b	69,00±2,19 ^c	76,47±2,44	74,17±4,30	78,00±3,00 ^c
Schulbildung ^a				
Hauptschule	0	1	0	1
Mittlere Reife	1	3	1	2
Abitur	19	11	5	6
Ohne Abschluss	0	0	0	0
Andere Schulbildung	0	0	0	0
Beruf ^a				
Schüler/in, Student/in, in Lehre	14 ^c	5	4	1 ^c
Ungelernte/r Arbeiter/in	0	0	0	0
Facharbeiter/in	0	2	1	1
Angestellte/r, Beamte/r	2	4	1	3
Leitende/r Angestellte/r, Beamte/r im höheren Dienst	1	0	0	0
Freiberuflich, ..Selbstständig	3	1	0	1
Hausfrau/-mann	0	0	0	0
Rentner/in	0	1	0	1
Ohne Beschäftigung	0	1	0	1
Anderer Beruf	0	1	0	1
Schichtarbeit (ja/nein) ^a	0/20	0/15	0/6	0/9
IQ in Punkten ^b				
WST	111,00±7,57	111,73±9,46	115,50±7,79	109,22±10,05
CFT-20R	116,60±16,04	118,20±14,60	116,83±15,94	119,11±14,55
Händigkeit (rechts/links) ^a	19/1	13/2	4/2	9/0
Medikamenteneinnahme ^a (ja/nein)	5/15	5/10	2/4	3/6

Tabelle 5: Deskriptive soziodemografische Variablen der untersuchten Gruppen, a=Häufigkeiten, b=Mittelwerte mit Standardabweichung, c=p<0,05 im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe ADHS-L

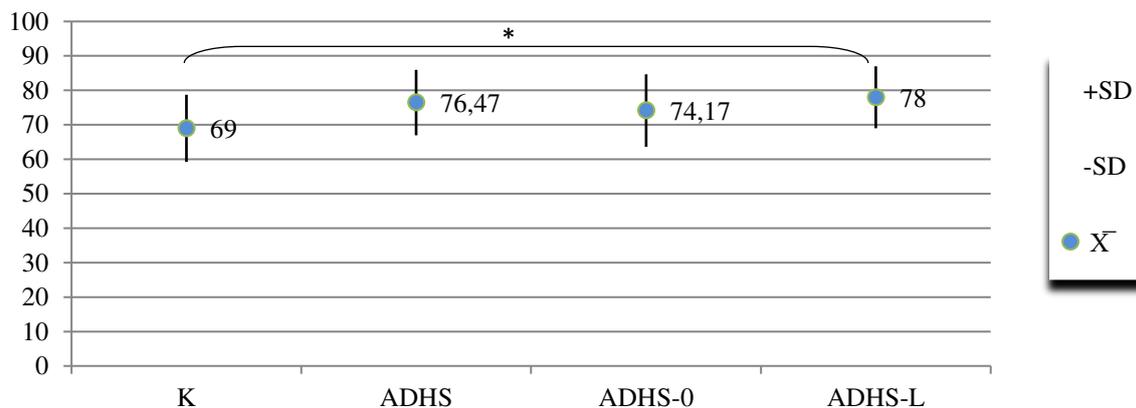


Abbildung 2: Durchschnittliches Körpergewicht der Probanden in kg

K: Kontrollgruppe, ADHS: Gruppe aller Probanden mit ADHS, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

\bar{X} : Mittelwert, SD: Standardabweichung

* Signifikant höheres Körpergewicht der Studiengruppe ADHS-L im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Auswertungen der zur Diagnose des ADHS verwendeten Fragebögen ergeben in den Studiengruppen ADHS, ADHS-0 und ADHS-L keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede in Bezug auf das Vorkommen der ADHS-Subtypen ($p=0,471$, $\text{Chi}^2=2,67$). Am häufigsten wurde die Diagnose „ADHS vom Mischtyp“ gestellt.

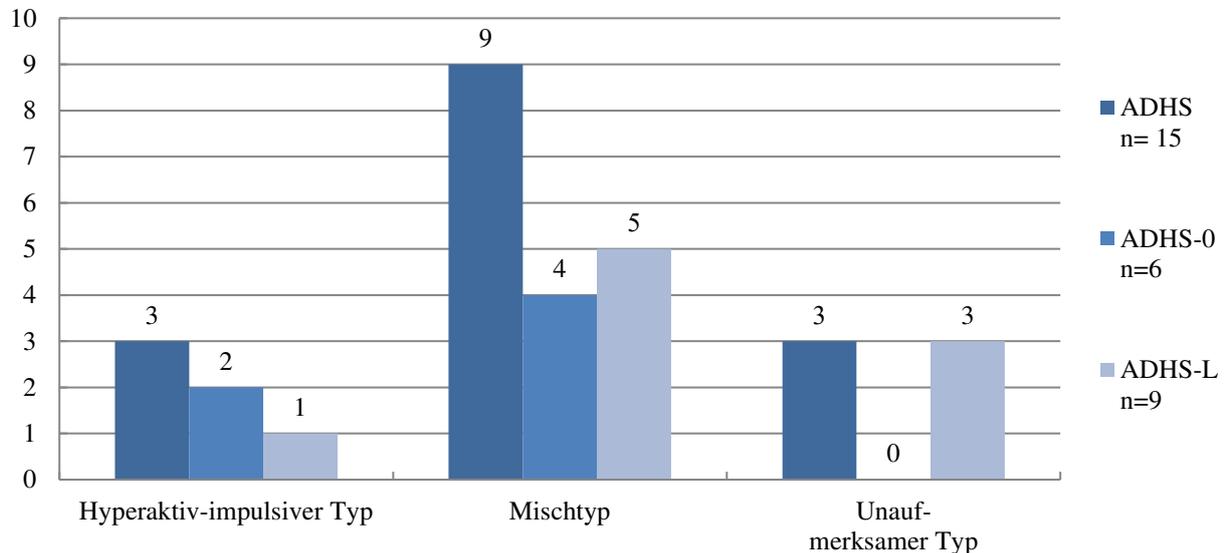


Abbildung 3: Vorkommen der ADHS-Subtypen unter den Probanden mit ADHS
 ADHS: Gruppe aller Probanden mit ADHS, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

Zwischen den Studiengruppen ADHS-0 und ADHS-L ergaben sich bei der Auswertung der zur ADHS-Diagnostik verwendeten Wender-Utah-Rating-Scale in der Gesamtauswertung für den Hinweis auf das Vorliegen eines ADHS ($p=0,525$, $\text{Chi}^2=1,10$), in der ADHS-Selbstbeurteilungsskala und der diagnostischen Checkliste zum ADHS für die Häufigkeit des Auftretens der Symptome Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit (ADHS-SB: Hyperaktivität: $p=1,000$, $t=0,00$; Unaufmerksamkeit: $p=0,622$, $t=0,42$; ADHS-DC: Hyperaktivität: $p=0,525$, $t=1,11$, Unaufmerksamkeit: $p=1,000$, $t=0,45$) und der Conners‘ Adult ADHD Rating Scale für den Prozentrangwert ($p=0,776$, $t=0,35$) und den Summenscore ($p=0,607$, $t=0,54$) und damit für den Hinweis auf das Vorliegen eines ADHS keine signifikanten statistischen Differenzen. Die statistische Auswertung zeigt lediglich einen statistisch signifikanten Unterschied der im Wender-Reimherr-Interview zwischen den Gruppen ADHS-L und ADHS-0 in Bezug auf den Schweregrad von Überreagibilität ($p=0,038$, $\text{Chi}^2=6,31$) und Desorganisation ($p=0,030$, $\text{Chi}^2=7,07$). Patienten der Interventionsgruppe zeigen dabei häufiger mittelschwere Ausprägungen bezüglich der emotionalen Überreagibilität und der Desorganisation, Probanden der Gruppe ADHS-0 häufiger schwere Formen der Desorganisation, auf.

	ADHS			ADHS-L			ADHS-0			Signifikanz ADHS-0 * ADHS-L
	leicht	mittel	schwer	leicht	mittel	schwer	leicht	mittel	schwer	
Beeinträchtigung										
Aufmerksamkeitsdefizit	6,70 %	40,00 %	53,30 %	0,00 %	50,00 %	50,00 %	11,11 %	33,33 %	55,56 %	1,000
Überreaktivität	13,30 %	53,30 %	33,30 %	0,00 %	50,00 %	50,00 %	22,22 %	55,56 %	22,22 %	0,497
Temperament	26,70 %	46,70 %	26,70 %	0,00 %	50,00 %	50,00 %	44,44 %	44,44 %	11,11 %	0,116
Affekt	33,30 %	60,00 %	6,70 %	33,33 %	66,67 %	0,00 %	33,33 %	55,56 %	11,11 %	1,000
Überreagibilität	26,70 %	53,30 %	20,00 %	0,00 %	50,00 %	50,00 %	44,44 %	55,56 %	0,00 %	0,038
Desorganisation	20,00 %	40,00 %	40,00 %	0,00 %	83,33 %	16,67 %	33,33 %	11,11 %	55,56 %	0,030
Impulsivität	13,30 %	53,30 %	33,30 %	0,00 %	50,00 %	50,00 %	22,22 %	55,56 %	22,22 %	0,497

Tabelle 6: Schweregrade der ADHS-typischen Beeinträchtigungen nach WRI, Häufigkeiten in %, n=15

3 Persönlichkeitsprofile (Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar)

Anhand des PSSI können bei 70,00 % der gesunden Kontrollprobanden und bei 73,33 % aller Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom über- oder unterdurchschnittliche Ausprägungen der Persönlichkeitsstile, mit T-Werten von unter 40 oder über 60 gemessen werden. Die Gruppenunterschiede bezüglich der Häufigkeit über- oder unterdurchschnittlicher PSSI-Werte erweisen sich als nicht signifikant.

Bezüglich der Anzahl der pro Proband aufgetretenen über- oder unterdurchschnittlicher Werte ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Des Weiteren erfolgt die Betrachtung der Häufigkeit des Vorkommens normwertiger, über- und unterdurchschnittlicher Werte in den einzelnen Skalen des Persönlichkeitsstil-, und Störungsinventars. Hier können signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Persönlichkeitsprofile „eigenwillig-paranoid“ zwischen den Gruppen K und ADHS ($p=0,015$, $t=7,56$), sowie K und ADHS-L ($p=0,037$, $t=6,31$), mit häufigerem Auftreten der paranoiden Ausprägung bei Probanden mit ADHS, gemessen werden. Im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe ADHS-0 ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,054$, $t=5,51$) (Anhang 8, S. 104).

4 Chronotyp

Der Großteil der gesunden Kontrollprobanden (85,00 %, 17 Probanden) weist den Chronotyp „Normaltyp“ auf, die restlichen 15,00 % (3 Probanden) sind dem moderaten (10,00 %, 2 Probanden) und definitiven (5,00 %, 1 Proband) Morgentyp zuzuordnen. Unter allen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom ist der moderate Abendtyp mit 40,00 % (6 Probanden) am häufigsten vertreten, gefolgt vom Normaltyp mit 26,67 % (4 Probanden), dem definitiven Abendtyp und moderaten Morgentyp mit je 13,33 % (2 Probanden) und dem definitiven Morgentyp mit 6,67 % (1 Proband). Probanden der Gruppe ADHS-0 sind zu 50,00 % (3 Probanden) dem moderaten Abendtyp zuzuordnen, gefolgt vom definitiven Abendtyp, definitiven Morgentyp und Normaltyp mit jeweils 16,67 % (1 Proband). Probanden der Gruppe ADHS-L sind zu jeweils 33,33 % (3 Probanden) dem moderaten Abendtyp und Normaltyp zuzuordnen, gefolgt vom moderaten Morgentyp mit 22,22 % (2 Probanden) und dem definitiven Abendtyp mit 11,11 % (1 Proband). Die statistische Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test ergibt signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollprobanden und den Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom ($p<0,001$, $t=15,66$), den Kontrollprobanden und den Probanden der Gruppe ADHS-L ($p=0,006$, $t=11,28$), sowie den Kontrollprobanden und der Studiengruppe

ADHS-0 ($p=0,001$, $t=14,97$). Zwischen den beiden ADHS-Subgruppen gibt es keine signifikanten Gruppenunterschiede.

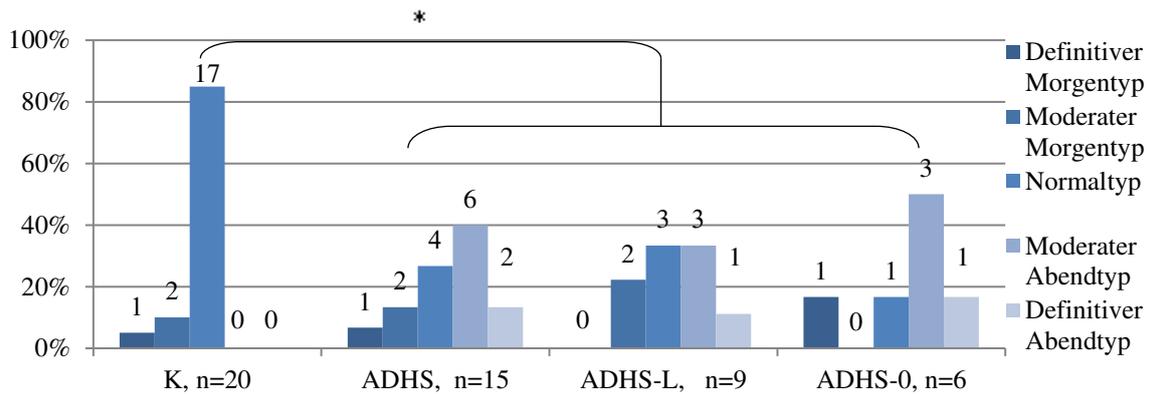


Abbildung 4: Chronotyp anhand des D-MEQ-Scores, Häufigkeiten; K: Kontrollgruppe; ADHS: Gruppe aller Probanden mit ADHS; ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention; ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention
*Statistische Signifikanz im Vergleich der Kontrollgruppe und der Gruppe ADHS, ADHS-0 und ADHS-L bezüglich des Chronotyps.

5 Messung der Schlafparameter

5.1 Schlafqualität anhand des PSQI

In der Kontrollgruppe zeigen 88,24 % der Probanden einen guten Schlaf, der Rest eine schlechte Schlafqualität ohne Hinweise auf chronische Schlafstörungen. In allen drei ADHS-Gruppen zeigen deutlich weniger Probanden (40 %) einen guten Schlaf, dafür im Vergleich mit der Kontrollgruppe circa dreimal so viele Probanden eine schlechte Schlafqualität. Circa 20 % der Probanden der ADHS-Gruppen zeigen auch Hinweise auf chronische Schlafstörungen. Zwischen den Gruppen K und ADHS ($p=0,019$, $\text{Chi}^2=7,90$) bestehen signifikante Unterschiede bezüglich der Schlafqualität. Zwischen den Studiengruppen ADHS-0 und ADHS-L besteht keine signifikante Differenz ($p=0,970$, $\text{Chi}^2=0,06$).

	K n=20	ADHD-ges n=15	ADHS-0 n=6	ADHS-L n=9
PSQI-Summenscore	4,25 ± 1,35	6,71 ± 4,45	6,2 ± 5,59	7,0 ± 4,03
Gute Schlafqualität (Prozent)	88,24 %	42,86 %	40,00 %	44,44 %
Schlechte Schlafqualität (Prozent)	11,76 %	35,71 %	40,00 %	33,33 %
Hinweise auf chronische Schlafstörung (Prozent)	0,00 %	21,43 %	20,00 %	22,22 %

Tabelle 7: Schlafqualität anhand des PSQI, Score und Beurteilung, K: Kontrollgruppe, ADHS: Gruppe aller Probanden mit ADHS, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

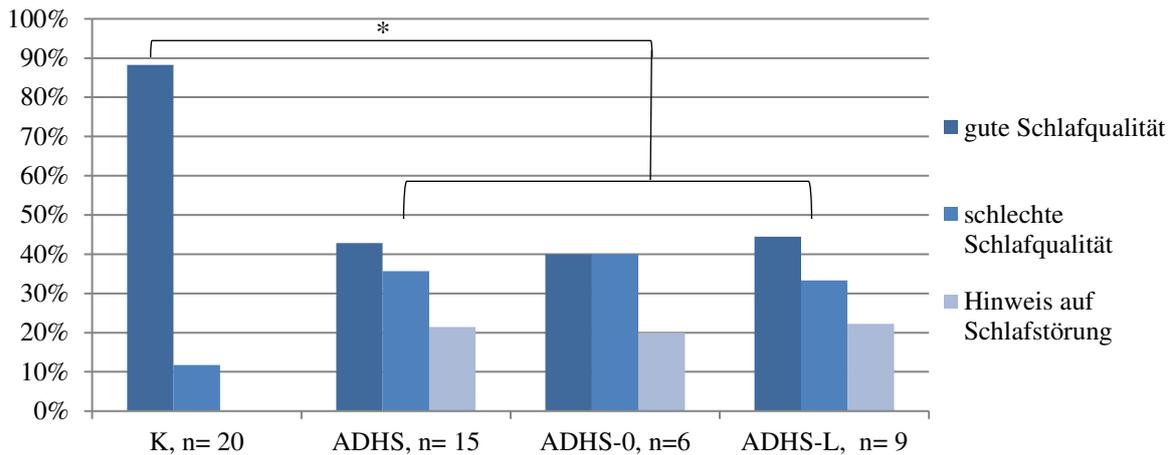


Abbildung 5: Schlafqualität anhand des PSQI, Häufigkeiten in %, K: Kontrollgruppe, ADHS: Gruppe aller Probanden mit ADHS, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

* Signifikant schlechtere Schlafqualität der Probanden mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe

5.2 Auswertung des Schlafprotokolls

Kontrollprobanden zeigen in beiden Messwochen eine in der empfohlenen Norm von sieben bis neun Stunden liegende Schlafdauer, ebenfalls die Probanden der Gruppe ADHS-0. Die Schlafdauer der Studiengruppe ADHS-L liegt in der ersten Messwoche mit 06:49 h unterhalb der empfohlenen Schlafdauer, in der zweiten Messwoche mit 07:05 h knapp darin. Der gruppeninterne Vergleich zwischen der ersten und der zweiten Messwoche ergibt keine signifikanten Unterschiede. Jedoch zeigen beide ADHS-Probandengruppen, sowohl in der ersten Messwoche (ADHS-0 vs. K: 06:55 h vs. 07:43 h, $p=0,043$, $M_{\text{Diff}}=47,97$; ADHS-L vs. K: 06:48 h vs. 07:40 h; $p=0,034$; $M_{\text{Diff}}=52,30$), als auch die Studiengruppe ADHS-0 in der zweiten Messwoche (ADHS-0 vs. K: 06:36 h vs. 07:40 h, $p<0,001$, $M_{\text{Diff}}=62,93$) eine signifikant geringere Schlafdauer als die Kontrollprobanden (Anhang 9, S.107).

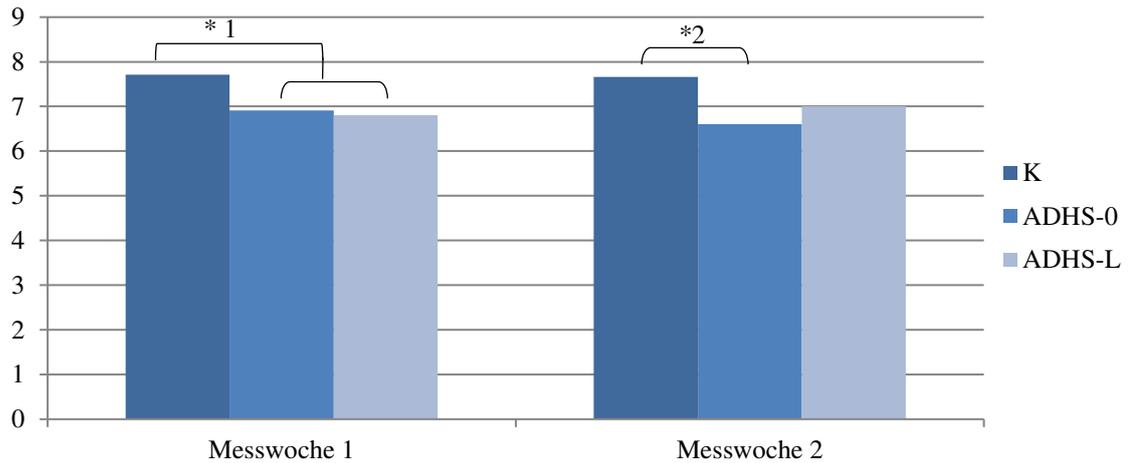


Abbildung 6: Mittlere Schlafdauer in Stunden (Schlafprotokoll), K: Kontrollgruppe, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

*1: Signifikant geringere Schlafdauer der Studiengruppe ADHS-0 und ADHS-L im Vergleich zur Kontrollgruppe

*2: Signifikant geringere Schlafdauer der Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Bettliegezeiten (Zeit zwischen erstmaligem Zubettgehen und letztmaligem Aufstehen) der Studiengruppen K und ADHS-L ist, mit Werten im Bereich von 08:25 h bis 08:32 h, ähnlich. Probanden der Gruppe ADHS-0 zeigen mit 07:52 h in der ersten Messwoche und 07:45 h in der zweiten Messwoche geringere Bettliegezeiten, jedoch ohne Signifikanz. Weder im Vergleich zwischen der ersten und zweiten Messwoche innerhalb der Studiengruppen, noch in den Gruppenvergleichen ergeben sich signifikante Unterschiede (Anhang 9, S.107).

Die Schlaffeffizienz der Kontrollgruppe zeigt mit 90,00 % und 90,70 % in beiden Messwochen sehr gute und stabile Werte, während die Werte beider ADHS-Gruppen in beiden Messwochen unter einer guten Schlaffeffizienz von 90,00 % liegen. Dabei zeigen lediglich die Probanden der Studiengruppe ADHS-0 in der ersten Messwoche mit 88,51 % eine noch normale Schlaffeffizienz. Probanden der Studiengruppe ADHS-L weisen in beiden Messwochen und Probanden der Studiengruppe ADHS-0 in der zweiten Messwoche mit Schlaffeffizienzwerten unter 85,00 % einen schlechten Schlaf auf. Jedoch zeigen sich weder im Vergleich zwischen den Messwochen innerhalb der Studiengruppen, noch in den Gruppenvergleichen signifikante Differenzen (Anhang 9, S.107).

Die Zubettgehzeiten liegen in der Kontrollgruppe bei 23:30 Uhr und 23:22 Uhr, in der Studiengruppe ADHS-0 bei 00:14 Uhr und 00:19 Uhr und der Studiengruppe ADHS-L bei 23:00 Uhr und 23:11 Uhr. In der zweiten Messwoche liegen die Zeiten des Zubettgehens der Gruppe ADHS-0 signifikant später als bei Probanden der Kontrollgruppe (ADHS-0 vs. K: 00:14 Uhr vs. 23:22 Uhr, $p=0,030$; $M_{Diff}=-61$ Min.) und der Gruppe ADHS-L (ADHS-0 vs. ADHS-L: 00:14 Uhr vs. 23:11 Uhr, $p=0,033$, $M_{Diff}=-74$ Min.). In der ersten Messwoche zeigt

sich sowohl im Vergleich der Messwochen innerhalb der Studiengruppen als auch in der ersten Messwoche zwischen den Studiengruppen keine statistische Differenz (Anhang 9, S.107).

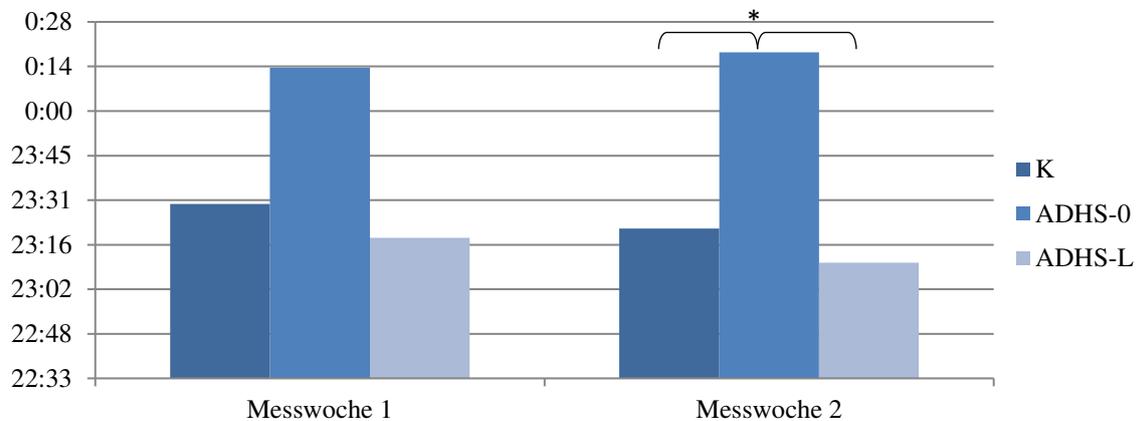


Abbildung 7: Mittlere Zubettgehzeit (Schlafprotokoll, hh:MM); K: Kontrollgruppe, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

* Zeiten des Zubettgehens der Studiengruppe ADHS-0 signifikant später als bei Probanden der Kontrollgruppe und der Gruppe ADHS-L

Die geschätzten Mittelwerte der Einschlafdauer aller Probandengruppen sind mit unter 30 Minuten als normwertig zu beurteilen. Die Studiengruppe ADHS-0 zeigt in der zweiten Messwoche im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant längere Einschlafdauer (ADHS-0 vs. K: 22,28 Min. vs. 15,25 Min., $p=0,043$, $M_{Diff}=-9,13$). Weitere signifikante Differenzen sind nicht aufgetreten (Anhang 9, S.107).

Dabei geben Probanden der Studiengruppe ADHS-0 in der zweiten Messwoche eine signifikant schlechtere abendliche Stimmung an, als Probanden der Gruppe K (ADHS-0 vs. K: 2,68 vs. 2,27, $p=0,008$, $M_{Diff}=-0,41$). Weitere signifikante Differenzen ergeben sich nicht. Ebenfalls ergeben sich bezüglich der abendlichen Müdigkeit, weder im Vergleich zwischen den Messwochen innerhalb der Studiengruppen, noch in der statistischen Auswertung zwischen den einzelnen Studiengruppen in der ersten und zweiten Messwoche, statistische Differenzen (Anhang 9, S.107).

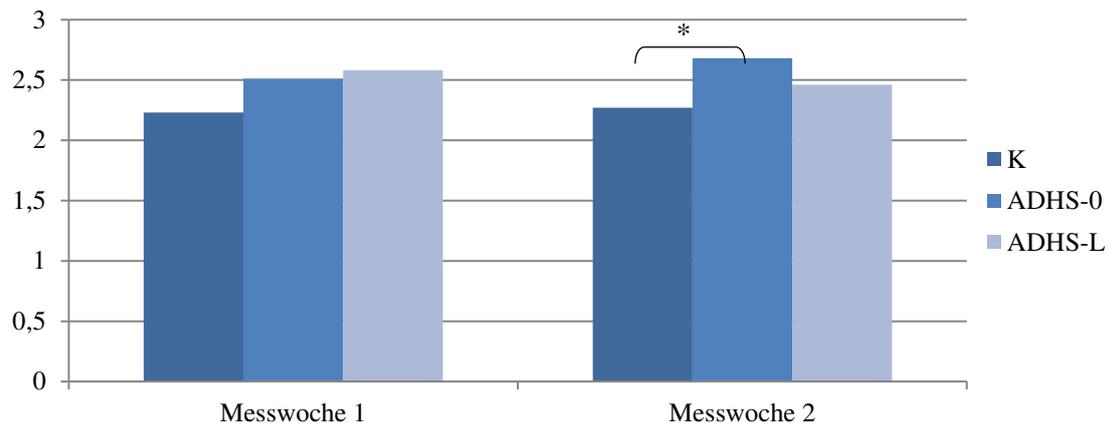


Abbildung 8: Stimmung am Abend (Schlafprotokoll), Mittelwerte, Bewertung laut Schulnotenskala, K: Kontrollgruppe, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

* Stimmung in der Studiengruppe ADHS-0 signifikant schlechter als in der Studiengruppe K, zweite Messwoche

Probanden der Kontrollgruppe wachen in der zweiten Messwoche an mehr Nächten pro Woche auf, als in der ersten Messwoche (64 % vs. 41 %, $p=0,016$, $M_{\text{Diff}}=-0,23$). Bezüglich der Anzahl der Wachphasen in der Nacht treten weder zwischen den Studiengruppen, noch zwischen den Messwochen signifikante Differenzen auf. Bezüglich der Gesamtlänge der Wachphasen zeigen Probanden der Studiengruppe ADHS-L in der zweiten Messwoche eine signifikant längere Gesamtwachzeit in der Nacht als Probanden der Studiengruppe K (ADHS-L vs. K: 48,64 Min. vs. 12,15 Min., $p=0,002$, $M_{\text{Diff}}=-33,57$) und der Studiengruppe ADHS-0 (ADHS-L vs. ADHS-0: 48,64 Min. vs. 19,68 Min., $p=0,046$, $M_{\text{Diff}}=-29,91$) (Anhang 9, S.107).

Weder im Vergleich der Messwochen innerhalb der Studiengruppen noch in der statistischen Auswertung zwischen den einzelnen Studiengruppen in der ersten und zweiten Messwoche zeigen sich für die Aufwachzeit und Aufstehzeit statistische Differenzen (Anhang 9, S.107).

Dennoch fühlen sich die Probanden der Studiengruppe ADHS-L in der ersten Messwoche am Morgen signifikant müder, als Probanden der Kontrollgruppe (ADHS-L vs. K: 3,42 vs. 2,72, $p=0,020$, $M_{\text{Diff}}=-0,72$). In der zweiten Messwoche geben sowohl Probanden der Gruppen ADHS-0, als auch ADHS-L signifikant schlechtere Werte an, als die Kontrollprobanden (ADHS-0 vs. K: 3,41 vs. 2,48, $p=0,018$, $M_{\text{Diff}}=-0,74$; ADHS-L vs. K: 3,36 vs. 2,48, $p=0,018$, $M_{\text{Diff}}=-0,68$). In den Vergleichen zwischen den Messwochen innerhalb der Studiengruppen ergeben sich keine statistischen Differenzen (Anhang 9, S.107).

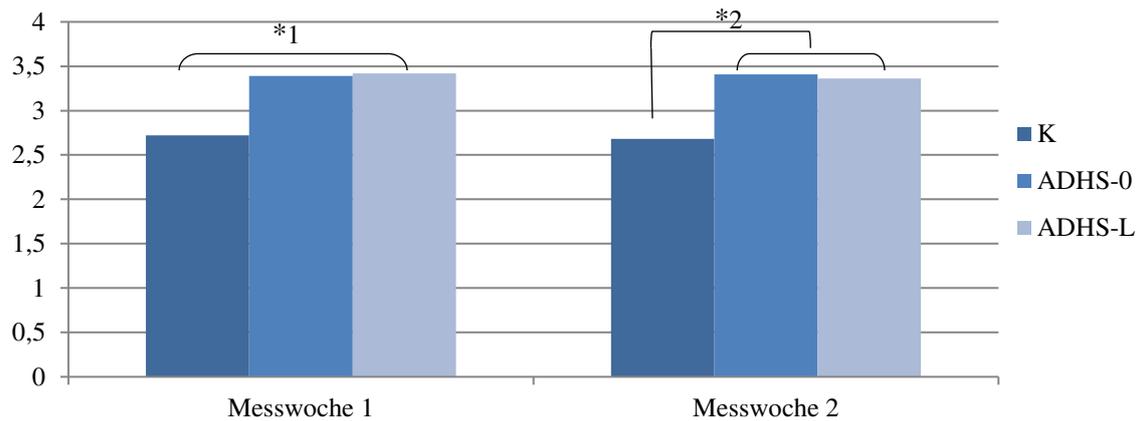


Abbildung 9: Müdigkeit am Morgen (Schlafprotokoll), Mittelwerte, Bewertung laut Schulnotenskala, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

*1: Probanden der Studiengruppe ADHS-L in der ersten Messwoche am Morgen signifikant müder als Probanden der Studiengruppe K

*2 Probanden der Gruppe ADHS-0 und ADHS-L in der zweiten Messwoche am Morgen signifikant müder als Probanden der Kontrollgruppe

Weiterhin geben Probanden der Gruppe ADHS-L im Vergleich zu Probanden der Studiengruppe K eine signifikant schlechtere Stimmung am Morgen in der ersten Messwoche (ADHS-L vs. K: 2,81 vs. 2,26, $p=0,028$, $M_{Diff}=-0,49$) und Probanden der Studiengruppe ADHS-0 in der zweiten Messwoche (ADHS-L vs. ADHS-0: 2,92 vs. 2,21, $p<0,001$, $M_{Diff}=-0,74$) an. Im Vergleich zwischen den Messwochen innerhalb der Studiengruppen ergeben sich keine statistischen Differenzen (Anhang 9, S.107).

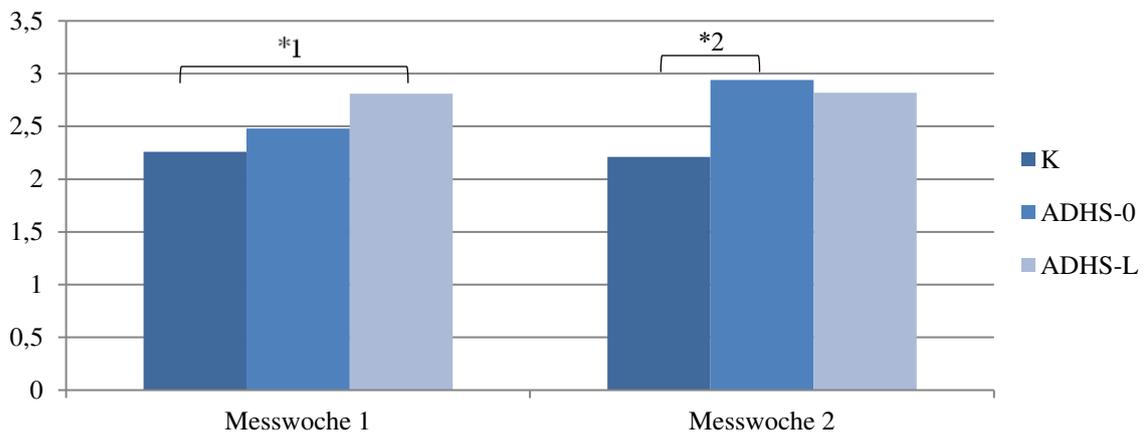


Abbildung 10: Stimmung am Morgen (Schlafprotokoll), Mittelwerte, Bewertung laut Schulnotenskala,

K: Kontrollgruppe, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

*1: Signifikant schlechtere Stimmung in der ersten Messwoche der Probanden der Studiengruppe ADHS-L im Vergleich zu Probanden der Studiengruppe K

*2: Signifikant schlechtere Stimmung in der zweiten Messwoche der Probanden der Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zu Probanden der Studiengruppe K

Des Weiteren haben signifikant weniger Probanden der Studiengruppe ADHS-L in der zweiten Messwoche tagsüber geschlafen als in der ersten Messwoche (20 % vs. 7 %, $p=0,013$, $M_{Diff}=0,13$), dafür aber signifikant länger (90,00 Min. vs. 58,24 Min., $p=0,042$, $M_{Diff}=-37,67$). Auch schliefen in der zweiten Messwoche signifikant weniger Probanden aus beiden ADHS-Gruppen tagsüber als Probanden der Studiengruppe K (K vs. ADHS-0: 30 % vs. 7 %, $p<0,001$, $M_{Diff}=0,27$; K vs. ADHS-L: 30 % vs. 2 %, $p=0,007$, $M_{Diff}=0,22$). In der zweiten Messwoche schlafen zusätzlich Probanden der Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zur Kontrollgruppe tagsüber insgesamt signifikant kürzer (ADHS-0 vs. K: 20,00 Min. vs. 52,24 Min., $p<0,001$, $M_{Diff}=32,33$) und Probanden der Studiengruppe ADHS-L länger als Kontrollprobanden (ADHS-L vs. K: 90,00 Min. vs. 52,24 Min., $p=0,006$, $M_{Diff}=-37,67$). Auch zwischen den beiden ADHS-Gruppen besteht in Bezug auf die Dauer des Mittagsschlafs ein signifikanter Unterschied (ADHS-0 vs. ADHS-L 20,00 Min. vs. 90,00 Min., $p<0,001$, $M_{Diff}=70,00$). Im Vergleich zwischen den Messwochen zeigen Probanden der Gruppe ADHS-0 in der zweiten Messwoche eine um 35 Minuten kürzere Schlafdauer (20,00 Min. vs. 55,00 Min., $p=0,002$, $M_{Diff}=-35,00$) und Probanden der Gruppe ADHS-L eine um 32 Minuten längere Schlafdauer (90,00 Min. vs. 58,24 Min., $p=0,042$, $M_{Diff}=32,00$). Bezüglich der Dauer des Tagschlafs und des Anteils an Tagen mit Tagschlaf ergeben sich in der ersten Messwoche keine signifikanten Gruppenunterschiede. Probanden der Studiengruppen K und ADHS-0 zeigen im Vergleich der Messwochen ebenfalls keine statistischen Differenzen (Anhang 9, S.107).

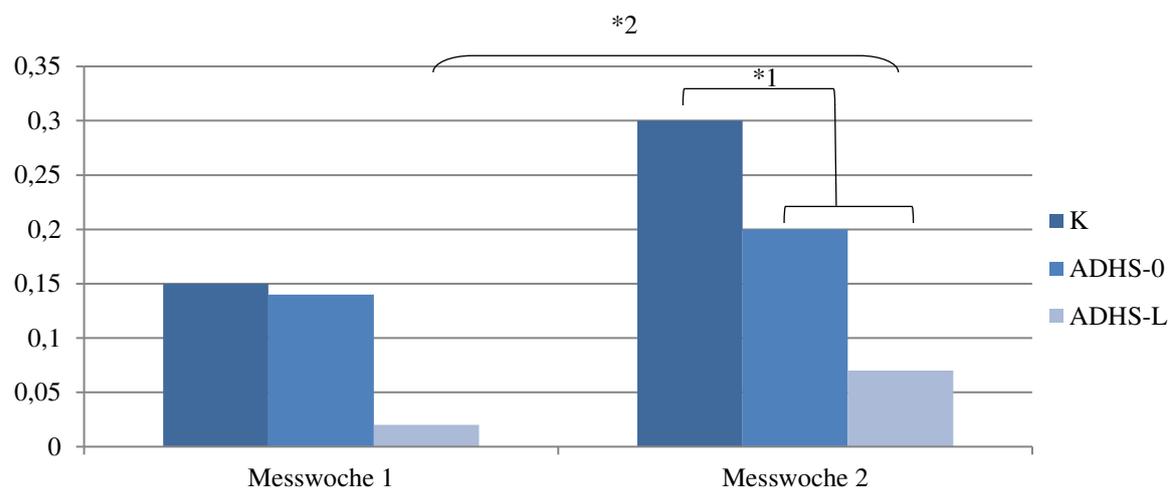


Abbildung 11: Anteil der Tage mit Mittagsschlaf (Schlafprotokoll); K: Kontrollgruppe, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention

*1: Zweite Messwoche: Signifikant weniger Probanden aus beiden ADHS-Gruppen schliefen tagsüber als Probanden der Studiengruppe K

*2: Studiengruppe ADHS-L: In der zweiten Messwoche schliefen signifikant weniger Probanden tagsüber als in der ersten Messwoche

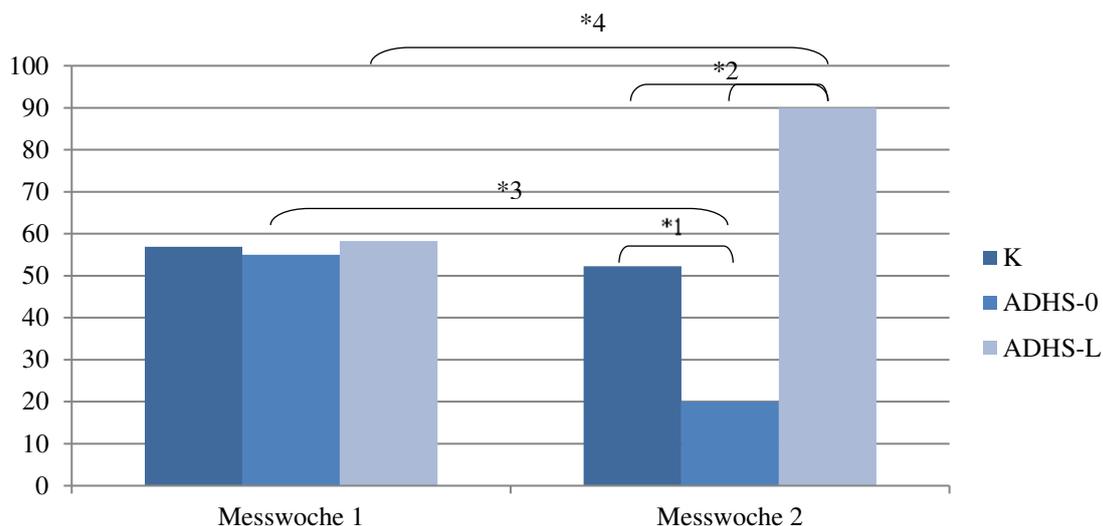


Abbildung 12: Mittlere Dauer des Mittagsschlafs in Minuten (Schlafprotokoll), K: Kontrollgruppe, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention
 *1: Zweite Messwoche: Probanden der Studiengruppe ADHS-0 schliefen im Vergleich zur Kontrollgruppe tagsüber insgesamt signifikant kürzer
 *2: Zweite Messwoche: Probanden der Studiengruppe ADHS-L schliefen signifikant länger als Probanden der Studiengruppen K und ADHS-0
 *3: Probanden der Studiengruppe ADHS-0 schliefen in der zweiten Messwoche signifikant kürzer als in der ersten Messwoche
 *4: Probanden der Studiengruppe ADHS-L schliefen in der zweiten Messwoche signifikant länger als in der ersten Messwoche

In beiden Messwochen fällt es den Probanden der Studiengruppe K signifikant einfacher, Leistungen zu erbringen, als den Probanden der Studiengruppen ADHS-0 (K vs. ADHS-0: Messwoche 1: 2,25 vs. 2,96, $p=0,016$, $M_{Diff}=-0,71$, Messwoche 2: 2,30 vs. 2,80, $p=0,041$, $M_{Diff}=-0,50$) und ADHS-L (K vs. ADHS-L: Messwoche 1: 2,25 vs. 3,03, $p<0,001$, $M_{Diff}=0,78$, Messwoche 2: 2,3 vs. 2,93, $p=0,010$, $M_{Diff}=-0,63$) (Anhang 9, S.107).

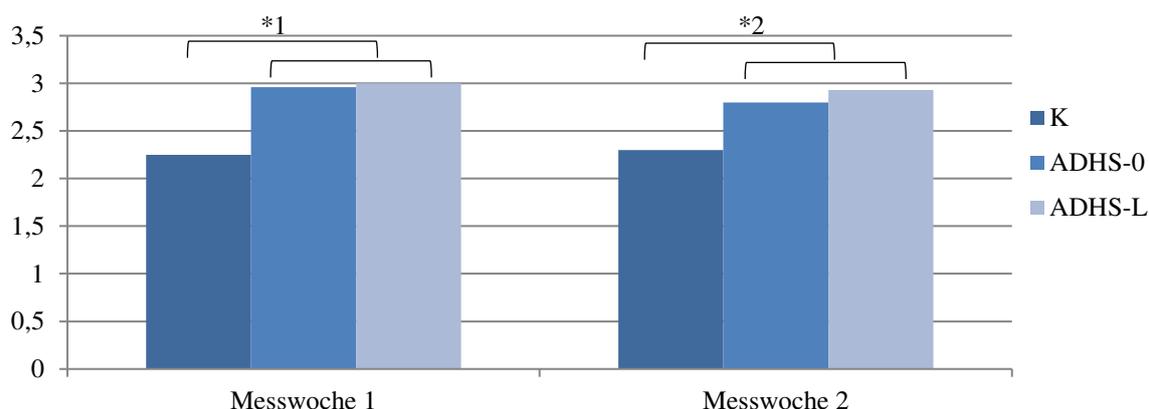


Abbildung 13: Leistung am Tag (Schlafprotokoll), Mittelwerte, Bewertung laut Schulnotenskala; K: Kontrollgruppe, ADHS-0: Probanden mit ADHS ohne Lichtintervention, ADHS-L: Probanden mit ADHS mit Lichtintervention
 *1: Erste Messwoche: Signifikant leichter Leistung zu erbringen für Studiengruppe K im Vergleich zu ADHS-0 und ADHS-L
 *2: Zweite Messwoche: Signifikant leichter Leistung zu erbringen für Studiengruppe K im Vergleich zu ADHS-0 und ADHS-L

Weder in den Vergleichen der ersten und zweiten Messwoche innerhalb der Studiengruppen, noch in der statistischen Auswertung zwischen den einzelnen Studiengruppen in den Messwochen eins und zwei, ergeben sich bezüglich des Alkoholkonsums statistische Differenzen (Anhang 9, S.107).

Messwoche	K n=20		ADHS-0 n=6		ADHS-L n=9	
	1	2	1	2	1	2
Schlafdauer (h:Min)	07:43±1:23 ^{a,b}	07:40±1:01 ^c	06:55±1:34 ^a	06:36± 1:47 ^c	06:48±1:34 ^b	07:00±1,36
Schlafeffizienz in %	90,00±4,51	90,67±7,51	88,50±12,60	84,30±12,61	81,30±16,70	84,10±30,16
Bettliegezeit (h:Min)	08:32±1:31	08:27±1:27	07:52±1:59	07:45±1:51	08:25±1:45	08:25±1:37
Einschlafdauer in Min.	15,25±14,01	11,24±11,66 ^c	22,29±36,83	18,75±26,78 ^c	20,17±26,78	20,17±23,03
Wachphasen in der Nacht						
Anteil in % ^b	64 % ^c	41 % ^c	53 %	43 %	69 %	56 %
Durchschn. Häufigkeit	2,10±0,22	1,91±0,22	1,71±0,39	1,67±0,40	1,91±0,24	2,87±0,56
Dauer in Minuten	12,61±1,93	12,25±3,03 ^f	19,68±8,89	19,03±10,98	51,87±20,93 ^g	48,64±10,38 ^{f,g}
Uhrzeit des Zubettgehens	23:30±00:13	23:22±0:09 ^c	24:14±00:21	24:19±00:25 ^{c,d}	23:19±00:18	23:11±00:22 ^d
Aufwachzeit	07:38±00:15	07:33±00:11	07:52±00:24	07:28±00:27	07:09±00:18	07:08±00:22
Aufstehzeit	08:05±00:15	07:50±00:12	08:06±00:28	08:02±00:26	07:45±00:19	07:36±00:21
Müdigkeit am Morgen ^a	2,72±1,01 ^b	2,48±0,97 ^{c,f}	3,39±1,23	3,41±1,23 ^c	3,42±1,25 ^b	3,36±1,05 ^f
Stimmung am Morgen ^a	2,26±0,82 ^b	2,21±0,76	2,48±0,80	2,94±1,16 ^d	2,81±0,95 ^b	2,91±1,18 ^d
Tagschlaf						
Probandenanteil in % ^b	15 %	30 % ^{c,f}	14 %	2 % ^c	20 % ^g	7 % ^{f,g}
Dauer in Min.	56,98±9,77	52,24±7,65 ^c	55,00±11,31 ^h	20,00±0,00 ^{c,d,h}	58,24±7,06 ^g	90,00±13,90 ^{d,g}
Alkoholkonsum (Häufigkeit in %)	23 %	18 %	17 %	31 %	25 %	33 %
Stimmung am Abend ^a	2,23±0,86	2,27±0,81 ^c	2,51±0,94	2,68±0,90 ^c	2,58±1,19	2,46±1,06
Müdigkeit am Abend ^a	4,10±0,97	3,87±1,07	3,90±1,37	4,26±1,24	4,18±1,50	4,04±1,51
Leistungsfähigkeit ^a	2,25±0,88 ^a	2,30±1,00 ^{c,f}	2,96±1,21 ^a	2,80±1,06 ^c	3,03±1,08	2,93±1,02 ^f

Tabelle 8: Statistische Auswertung des Schlafprotokolls, Mittelwerte und Standardabweichung; a: Beurteilung nach Schulnotensystem; b: Anteil der Probanden, die angaben, am Tag geschlafen oder nachts aufgewacht zu sein

a: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppe K und ADHS-0 in der ersten Messwoche

b: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppe K und ADHS-L in der ersten Messwoche

c: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppe K und ADHS-0 in der zweiten Messwoche

d: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppe ADHS-0 und ADHS-L in der zweiten Messwoche

e: p<0,05; im Vergleich der ersten und zweiten Messwoche der Studiengruppe K

f: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppe K und ADHS-L in der zweiten Messwoche

g: p<0,05; im Vergleich der ersten und zweiten Messwoche der Studiengruppe ADHS-L

h: p<0,05; im Vergleich der ersten und zweiten Messwoche der Studiengruppe ADHS-0

6 Chronometrie

6.1 Actiwatch

6.1.1 Akrophase

Weder im Vergleich der Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich der Studiengruppen in der ersten Messwoche, konnten signifikante Differenzen ermittelt werden. Für die zweite Messwoche ergibt sich lediglich zwischen den Studiengruppen ADHS-L und ADHS-0 eine statistische Signifikanz (ADHS-L vs. ADHS-0: 131,56 vs. 119,75, $p=0,010$, $M_{\text{Diff}}=-11,81$) mit höheren Werten in der Gruppe ADHS-L, jedoch nicht im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-0 beziehungsweise K und ADHS-L (Anhang 10, S. 110).

6.1.2 Amplitude

Die Amplitude beschreibt den Scheitelwert einer Sinuskurve bzw. periodischer Schwankungen definierter Werte. Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen jeweils in der ersten und zweiten Messwoche, können signifikante Differenzen ermittelt werden (Anhang 10, S. 110).

6.1.3 Mesor

Der Mesor stellt ein arithmetisches Mittel der zirkadianen Schwankungen dar. Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen jeweils in der ersten und zweiten Messwoche, können signifikante Differenzen ermittelt werden (Anhang 10, S. 110).

6.1.4 Rhythmizität in Prozent

Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen in der zweiten Messwoche, können signifikante Differenzen ermittelt werden. Für die erste Messwoche ergeben sich für die Studiengruppe ADHS-L signifikant höhere Werte der Rhythmizität als für die Kontrollprobanden (ADHS-L vs. K: 81,31 % vs. 65,00 %, $p<0,001$, $M_{\text{Diff}}=16,3125$), jedoch nicht im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-0 bzw. ADHS-0 und ADHS-L. Insgesamt liegen die Werte der Rhythmizität zwischen 65,00 % und 81,31 % (Anhang 10, S. 110).

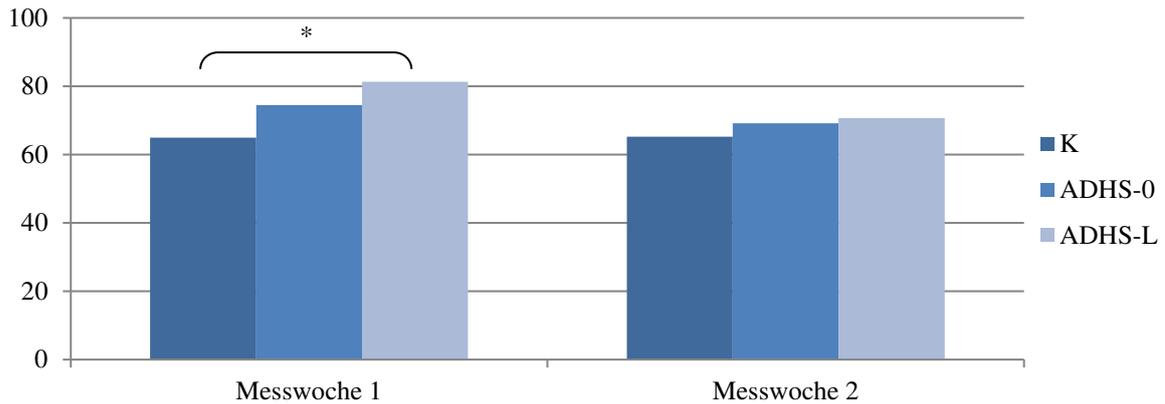


Abbildung 14: Mittlere Rhythmizität in Prozent (Aktigrafie)

*: Erste Messwoche: Signifikant höhere Werte der Rhythmizität für die Studiengruppe ADHS-L im Vergleich zur Kontrollgruppe

6.1.5 Interdaily Stability

Im Vergleich zwischen den Messwochen ist für die Studiengruppe ADHS-0 eine signifikant höhere Interdaily Stability in der ersten Messwoche gemessen worden, als in der zweiten (0,57 vs. 0,50, $p=0,001$, $M_{Diff}=-0,07$). In der ersten Messwoche ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen K und ADHS-L (ADHS-L vs. K: 0,62 vs. 0,52, $p=0,006$, $M_{Diff}=-0,10$) sowie ADHS-L und ADHS-0 (ADHS-L vs. ADHS-0: 0,6 vs. 0,57, $p=0,044$, $M_{Diff}=0,05$) mit jeweils höherer Interdaily Stability in der Studiengruppe ADHS-L, jedoch nicht zwischen K und ADHS-0. Für die zweite Messwoche ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Anhang 10 S. 110).

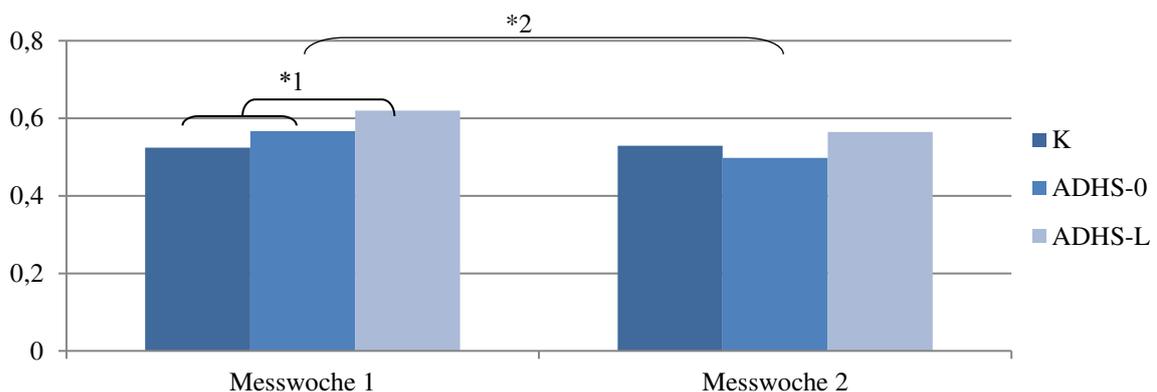


Abbildung 15: Mittlere Interdaily Stability (Aktigrafie)

*1: Erste Messwoche: Signifikant höhere Interdaily Stability in der Studiengruppe ADHS-L im Vergleich zu ADHS-0 und K

*2: ADHS-0 mit signifikant höherer Interdaily Stability in der ersten Messwoche als in der zweiten Messwoche

6.1.6 Interdaily Variability

Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich der Studiengruppen in der ersten Messwoche sind signifikante Differenzen aufgetreten. In der

zweiten Messwoche zeigt sich für die Studiengruppe ADHS-0 eine signifikant höhere Interdaily Variability, als für die Gruppe ADHS-L (ADHS-0 vs. ADHS-L: 0,94 vs. 0,75, $p=0,014$, $M_{Diff}=0,19$), jedoch nicht im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-0 sowie K und ADHS-L (Anhang 10, S. 110).

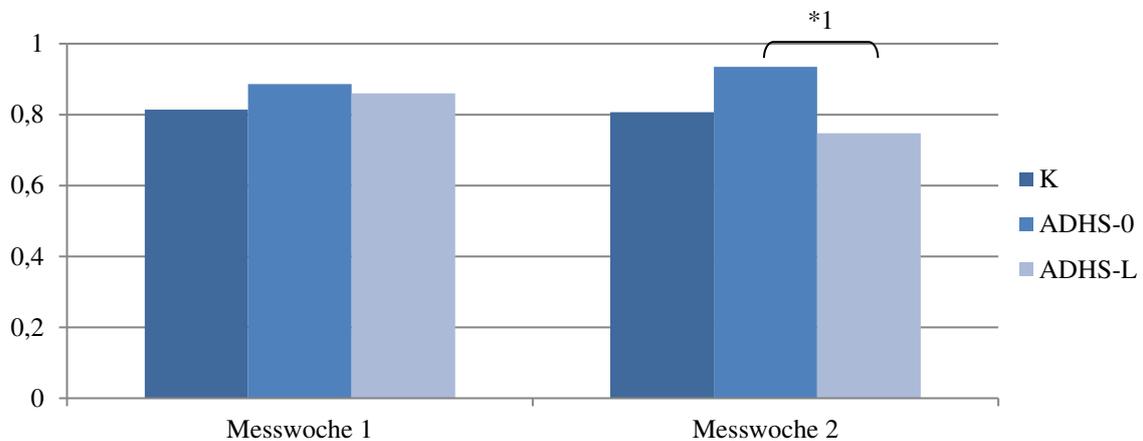


Abbildung 16: Mittlere Interdaily Variability (Aktigrafie)

*1: Zweite Messwoche: Signifikant höhere Interdaily Variability für die Studiengruppe ADHS-0 als für die Gruppe ADHS-L

6.1.7 L5 (Durchschnittliche Aktivität in den 5 h mit dem niedrigsten Aktivitätsniveau)

Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen jeweils in der ersten und zweiten Messwoche können signifikante Differenzen ermittelt werden (Anhang 10, S. 110).

6.1.8 M10 (Durchschnittliche Aktivität in den 10 h mit dem höchstem Aktivitätsniveau)

Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen jeweils in der ersten und zweiten Messwoche können signifikante Differenzen ermittelt werden (Anhang 10, S. 110).

6.1.9 Einschlaf latenz

Die Einschlaf latenz beschreibt die Zeitspanne zwischen dem Hinlegen und dem definitiven Einschlafen. Mit Werten unter 30 Minuten liegt diese in allen Studiengruppen in der Norm. Zwischen den Studiengruppen werden in der zweiten Messwoche keine signifikanten Unterschiede gemessen. In der ersten Messwoche weisen Probanden der Studiengruppe K eine signifikant höhere Einschlaf latenz auf, als in der zweiten Messwoche (20,27 Min. vs. 10,74 Min.; $p=0,042$, $\chi^2=4,14$). Die Studiengruppen ADHS-0 und ADHS-L weisen zwischen den Messwochen keine signifikanten Differenzen auf. Auch im Vergleich zwischen den Studiengruppen in der zweiten Messwoche finden sich keine signifikanten Differenzen.

In der ersten Messwoche ergibt lediglich der Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-L (K vs. ADHS-L: 20,27 vs. 10,31, $p=0,044$, $M_{Diff}=9,97$) und der Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-0 eine signifikante Differenz (K vs. ADHS-0: 20,27 Min. vs. 9,50 Min., $p=0,050$, $M_{Diff}=10,77$) mit einer höheren Einschlafzeit in der Kontrollgruppe (Anhang 10, S. 110).

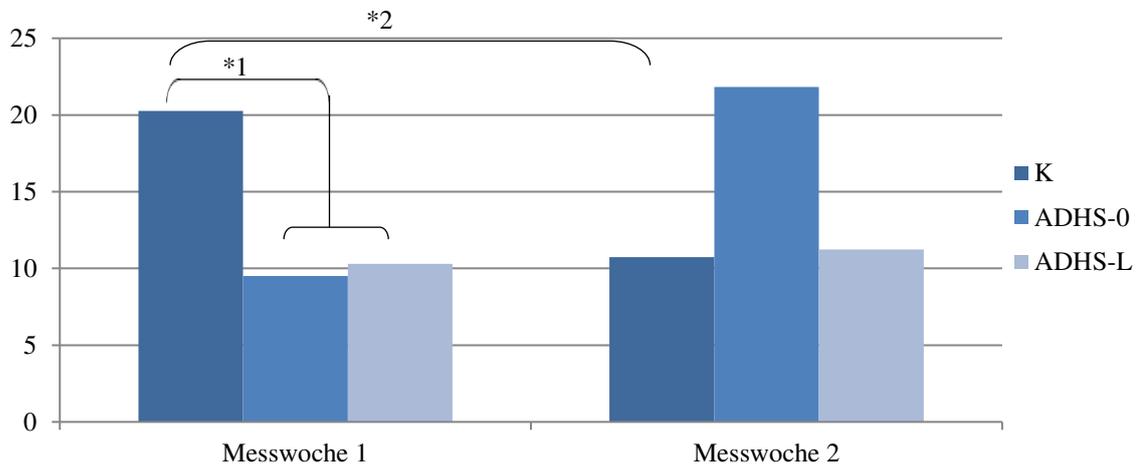


Abbildung 17: Mittlere Einschlafzeit in Minuten (Aktigrafie)

*1: Erste Messwoche: Höhere Einschlafzeit der Studiengruppe K im Vergleich zu ADHS-L

*2: Studiengruppe K: Signifikant höhere Einschlafzeit in der ersten im Vergleich zur zweiten Messwoche

6.1.10 Schlummerzeit

Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen in der zweiten Messwoche können signifikante Differenzen ermittelt werden. In der ersten Messwoche zeigt die Studiengruppe ADHS-0 eine signifikant kürzere Schlummerzeit als die Studiengruppen K (ADHS-0 vs. K: 6,33 Min. vs. 10,90 Min.; $p=0,001$, $M_{Diff}=-4,57$) und ADHS-L (ADHS-0 vs. ADHS-L: 6,33 Min. vs. 10,28 Min.; $p=0,013$, $M_{Diff}=-3,94$) (Anhang 10, S. 110).

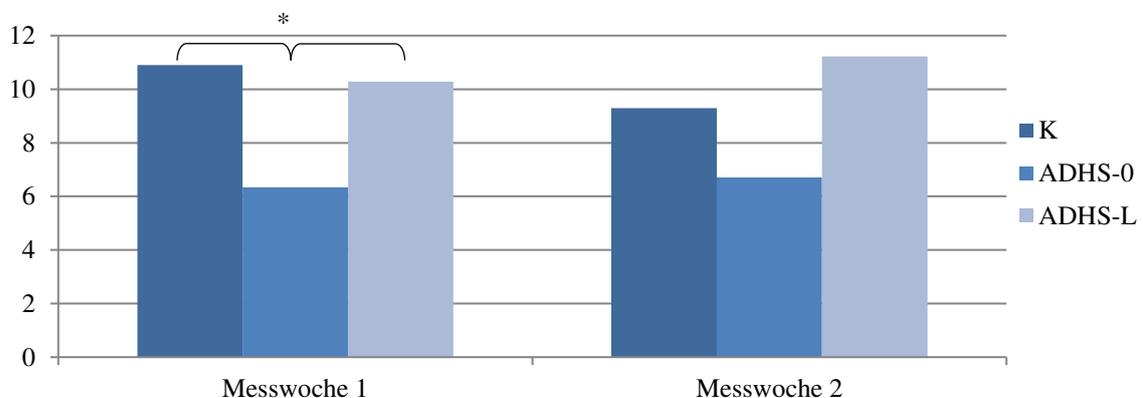


Abbildung 18: Mittlere Schlummerzeit in Minuten (Aktigrafie)

*1: Erste Messwoche: Signifikant kürzere Schlummerzeit der Studiengruppen ADHS-0 im Vergleich zu K und ADHS-L

6.1.11 Schlafeffizienz

Die Schlafeffizienz beschreibt den prozentualen Anteil des Schlafs an der Bettliegezeit mit Normwerten über 85,00 %. Die hier gemessenen Werte liegen zwischen 83,00 % und 86,00 %. Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen jeweils in der ersten und zweiten Messwoche bestehen signifikante Differenzen (Anhang 10, S. 110).

6.1.12 WASO in Minuten und Prozent

Der Begriff WASO beschreibt die gesamte Wachzeit nach dem Einschlafen. Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen, noch im Vergleich zwischen den Studiengruppen jeweils in der ersten und zweiten Messwoche bestehen signifikante Differenzen (Anhang 10, S. 110).

6.1.13 Wachzeit im Tagesverlauf: Daily, Aktiv und Ruhe

Im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen können keine signifikanten Differenzen ermittelt werden. Für die erste Messwoche ergibt der Vergleich signifikant längere Wachzeiten für die Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zur Kontrollgruppe in Aktivität (ADHS-0 vs. K: 801,86 Min. vs. 716,00 Min., $p=0,001$, $M_{Diff}=-85,86$) und kürzere in Ruhe (ADHS-0 vs. K: 59,06 Min. vs. 65,23 Min., $p=0,044$, $M_{Diff}=14,12$) sowie signifikant kürzere Wachzeiten der Probanden der Gruppe ADHS-L im Vergleich zu Kontrollprobanden in Aktivität (ADHS-L vs. K: 55,61 Min. vs. 65,23 Min., $p=0,021$, $M_{Diff}=48,62$), jedoch nicht zwischen ADHS-L und ADHS-0. Für die zweite Messwoche ergeben sich zwischen den Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede (Anhang 10, S. 110).

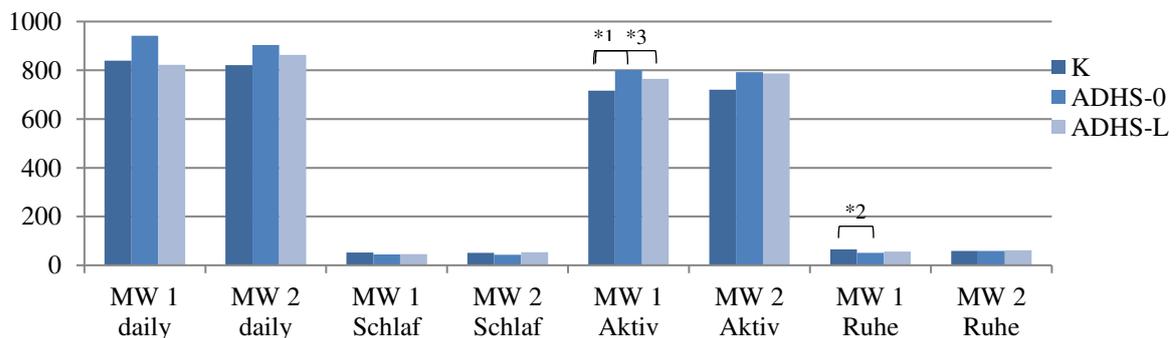


Abbildung 19: Mittlere Wachzeit im Tagesverlauf in Minuten (Aktigrafie)

*1: Erste Messwoche: Signifikant längere Wachzeiten für die Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zu den Kontrollprobanden in Aktivität

*2: Erste Messwoche: Signifikant kürzere Wachzeiten für die Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zu den Kontrollprobanden in Ruhe

*3: Erste Messwoche: Signifikant kürzere Wachzeiten der Probanden der Gruppe ADHS-L im Vergleich zu Kontrollprobanden in Aktivität

6.1.14 Schlafdauer: Daily, Schlaf, Aktiv und Ruhe

Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen noch im Vergleich der Messwerte der zweiten Messwoche können signifikante Differenzen ermittelt werden. Für die erste Messwoche ergeben sich signifikant höhere Werte für die Studiengruppe K im Vergleich zu der Studiengruppe ADHS-0 in Schlaf, in Ruhe, und der Gesamtwertung (K vs. ADHS-0: Schlaf 410,07 Min. vs. 374,82 Min., $p=0,08$, $M_{Diff}=35,24$; Ruhe 93,27 Min. vs. 59,28 Min., $p=0,02$, $M_{Diff}=43,32$; daily: 494,63 Min. vs. 430,03 Min., $p=0,037$, $M_{Diff}=64,60$), jedoch nicht zwischen den Studiengruppen K und ADHS-L, sowie ADHS-L und ADHS-0 (Anhang 10, S. 110).

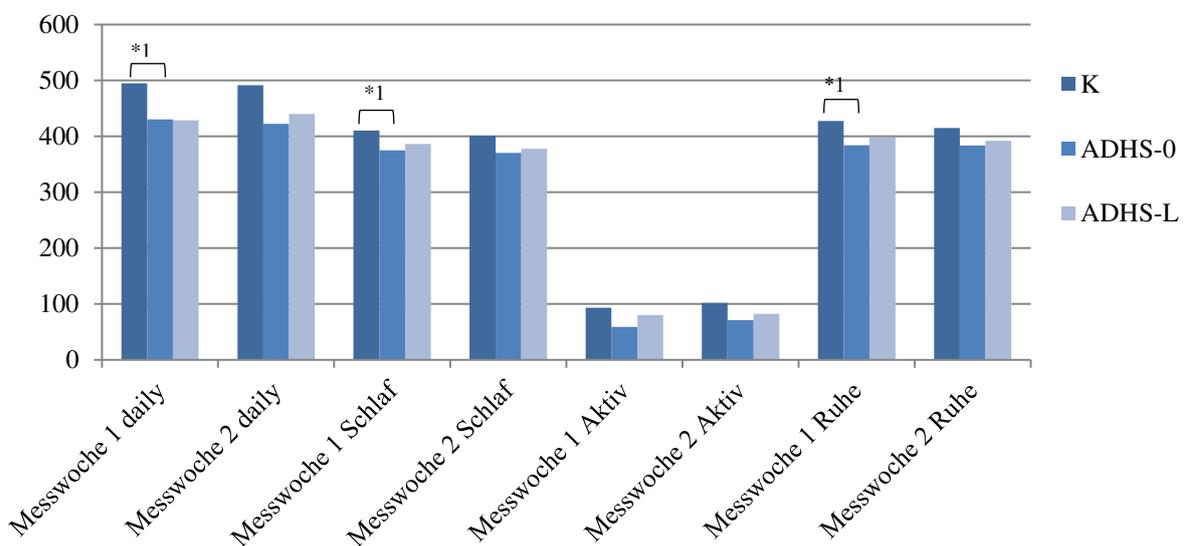


Abbildung 20: Mittlere Schlafdauer in Minuten (Aktigrafie)

*1: Erste Messwoche (Schlaf, Ruhe, daily): Signifikant höhere Werte für die Studiengruppe K im Vergleich zu der Studiengruppe ADHS-0

6.1.15 Zeit ohne Bewegung in Minuten: Daily, Schlaf, Aktiv, Ruhe

Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen noch im Vergleich der Messwerte der zweiten Messwoche können signifikante Differenzen ermittelt werden. Für die erste Messwoche ergibt der Vergleich zwischen den Studiengruppen K und ADHS-0 in Aktivität, in Ruhe, im Schlaf und in der Gesamtwertung signifikante Unterschiede (K vs. ADHS-0: Aktivität: 84,55 Min. vs. 52,48 Min., $p=0,033$, $M_{Diff}=32,07$; Ruhe: 407,90 Min. vs. 376,78 Min., $p=0,019$, $M_{Diff}=31,13$; Schlaf: 394,76 Min. vs. 362,28 Min., $M_{Diff}=26,49$, $p=0,046$; daily: 467,80 Min. vs. 416,08 Min., $p=0,049$, $M_{Diff}=51,72$) mit längeren Zeiten ohne Bewegung in der Kontrollgruppe, jedoch nicht zwischen den Studiengruppen K und ADHS-L, sowie ADHS-L und ADHS-0 (Anhang 10, S. 110).

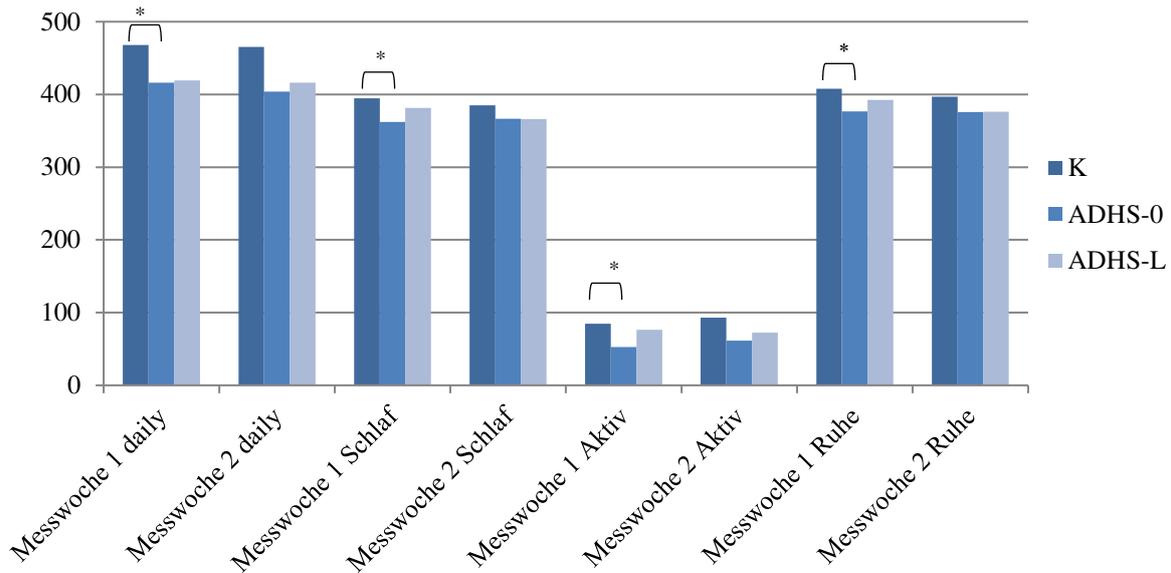


Abbildung 21: Mittlere Zeit ohne Bewegung in Minuten (Aktigrafie)

*Erste Messwoche (Schlaf, Aktivität, Ruhe, daily): Signifikant längere Zeiten ohne Bewegung in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Studiengruppe ADHS-0

6.1.16 Zeit in Bewegung in Minuten: Daily, Schlaf, Aktiv und Ruhe

Weder im Vergleich zwischen den Messwochen der Studiengruppen noch im Vergleich der Messwerte in der zweiten Messwoche können signifikante Differenzen ermittelt werden. Für die erste Messwoche ergibt der Vergleich signifikant weniger Bewegung in Aktivität und mehr Bewegung in Ruhe und Schlaf in der Studiengruppe K im Vergleich zur Gruppe ADHS-0 (K vs. ADHS-0, Aktivität: 725,17 Min. vs. 809,05 Min., $p < 0,001$, $M_{\text{Diff}} = -51,72$; Ruhe: 84,59 Min. vs. 58,28 Min., $p = 0,001$, $M_{\text{Diff}} = 26,31$; Schlaf: 68,70 Min. vs. 50,94 Min., $p = 0,004$, $M_{\text{Diff}} = 17,76$) und im Vergleich zur Studiengruppe ADHS-L (K vs. ADHS-L: Aktivität: 725,17 Min. vs. 802,71 Min., $p = 0,023$, $M_{\text{Diff}} = -43,98$; Ruhe: 84,59 Min. vs. 66,22 Min.; $p = 0,013$, $M_{\text{Diff}} = 23,70$; Schlaf: 68,70 Min. vs. 47,00 Min., $p = 0,039$, $M_{\text{Diff}} = 17,76$), jedoch nicht zwischen den Studiengruppen ADHS-L und ADHS-0. Für die zweite Messwoche ergeben sich zwischen der Studiengruppen K und ADHS-0 in Schlaf und in Aktivität signifikante Differenzen (K vs. ADHS-0: Aktivität: 728,80 Min. vs. 802,71 Min., $p = 0,011$, $M_{\text{Diff}} = -73,91$; Schlaf: 66,72 Min. vs. 47,00 Min., $p = 0,003$, $M_{\text{Diff}} = 19,72$), aber nicht zwischen den Probandengruppen K und ADHS-L oder ADHS-L und ADHS-0 (Anhang 10, S. 110).

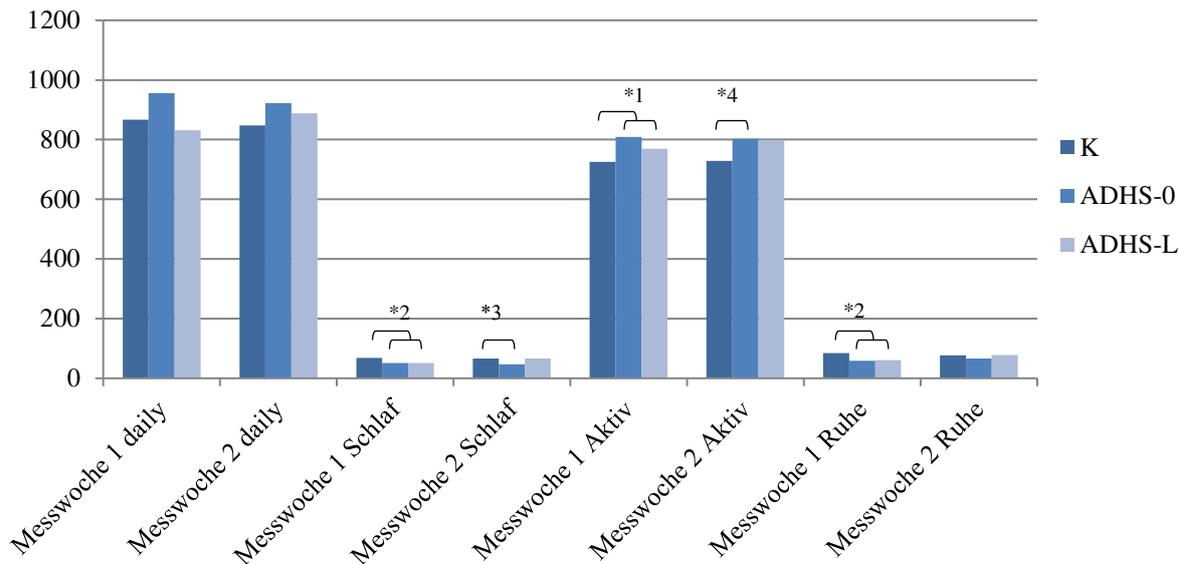


Abbildung 22: Mittlere Zeit in Bewegung in Minuten (Aktigrafie)

*1: Signifikant weniger Bewegung in Aktivität der Kontrollgruppe im Vergleich zu ADHS-0 und ADHS-L

*2: Signifikant mehr Bewegung im Schlaf und in Ruhe der Kontrollgruppe im Vergleich zu ADHS-0 und ADHS-L

*3.: Signifikant mehr Bewegung im Schlaf und in Ruhe der Kontrollgruppe im Vergleich zu ADHS-0

*4: Signifikant weniger Bewegung in Aktivität der Kontrollgruppe im Vergleich zu ADHS-0

6.1.17 Durchschnittliche Beleuchtung mit weißem Licht: Daily, Schlaf, Aktiv, Ruhe

Die Vergleiche zwischen den Messwochen innerhalb der Studiengruppen zeigen in keiner der Probandengruppen, sowohl in der ganztägigen Messung daily, als auch in den Messungen in Ruhe, im Schlaf und in Aktivität, eine signifikante Differenz. Während der ersten Messwoche zeigen sich im Tagesverlauf, als auch im Schlaf, in Ruhe und in Aktivität signifikante Differenzen zwischen den Studiengruppen K und ADHS-L (K vs. ADHS-L: daily: 323,85 vs. 144,37, $p=0,037$, $M_{Diff}=179,49$; Schlaf: 1,26 vs. 0,21, $p=0,017$, $M_{Diff}=1,05$; Ruhe: 2,51 vs. 0,26, $p=0,014$, $M_{Diff}=2,25$; Aktivität: 495,66 vs. 202,44, $p=0,021$; $M_{Diff}=293,21$) mit einer geringeren Beleuchtung in der Studiengruppe ADHS-L. Für die Studiengruppe ADHS-0 lassen sich bei hoher Streubreite der Messwerte keine signifikanten Unterschiede zu den Studiengruppen K und ADHS-L berechnen. Die o.g. signifikanten Differenzen finden sich, mit Ausnahme des Wertes der Beleuchtung im gesamten Tagesverlauf, in der zweiten Messwoche mit einer geringeren Beleuchtung in der Studiengruppe ADHS-L wieder (K vs. ADHS-L: Schlaf: 1,74 vs. 0,07, $p=0,007$, $M_{Diff}=1,67$; Ruhe 2,16 vs. 0,13, $p=0,002$, $M_{Diff}=2,03$; Aktivität 541,73 vs. 171,65 $p=0,036$, $M_{Diff}=370,08$). Außerdem kann in der zweiten Messwoche auch ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Beleuchtung in Ruhe zwischen den Studiengruppen K und ADHS-0 (K vs. ADHS-0: Ruhe: 2,16 vs. 1,34, $p=0,024$;

$M_{Diff}=1,66$) mit geringerer Beleuchtung in der Studiengruppe ADHS-0 gemessen werden (Anhang 10, S.110).

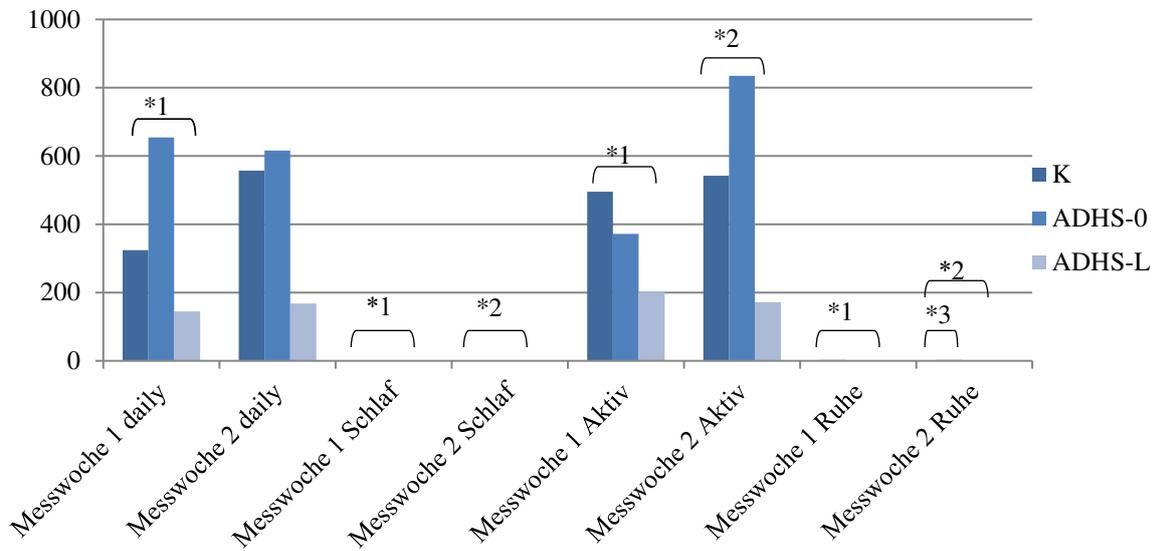


Abbildung 23: Durchschnittliche Beleuchtung mit weißem Licht (Aktigrafie)

*1: Signifikant geringere Beleuchtung mit weißem Licht der Studiengruppe ADHS-L im Vergleich zur Kontrollgruppe (daily, Schlaf, Aktivität, Ruhe)

*2: Signifikant geringere Beleuchtung mit weißem Licht der Studiengruppe ADHS-L im Vergleich zur Kontrollgruppe (Schlaf, Aktivität, Ruhe)

*3: Signifikant geringere Beleuchtung mit weißem Licht der Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ruhe)

	K, n=20		ADHS-0, n=6		ADHS-L, n=9	
	1	2	1	2	1	2
Messwoche						
Akrophase in Min	126,74±2,20	122,11±4,00	125,33±4,01	119,75±1,24 ^a	127,73±3,96	131,56±4,42 ^a
Amplitude	259,42±52,41	224,84±37,11	172,00±7,26	157,75±12,25	199,83±25,49	195,78±23,65
Mesor	227,89±14,08	238,68±14,28	232,00±21,28	223,75±14,96	226,00±27,93	274,00±36,90
Rhythmizität in %	65,00±2,56 ^b	65,22±2,55	74,50±5,16	69,20±4,17	81,31±2,92 ^b	70,66±5,39
IS	0,52±0,03	0,53±0,03	0,57±0,01 ^{c,d}	0,50±0,01 ^d	0,62±0,02 ^c	0,56±0,05
IV	0,81±0,04	0,81±0,04	0,89±0,09	0,94±0,06	0,86±0,06	0,75±0,04
L5	21,63±3,18	17,00±2,15	22,39±8,90	31,67±9,49	14,72±3,07	47,65±26,10
M10	353,10±22,83	371,16±24,16	346,72±24,16	335,75±18,09	375,48±49,07	413,37±45,41
Einschlaf latenz in Min.	20,27±4,43 ^b	10,74±1,54	9,50±3,24	21,83±14,80	10,31±2,20 ^b	11,23±1,63
Schlummerzeit in Min.	10,90±1,31 ^e	9,30±1,11	6,33±0,41 ^{c,e}	6,71±1,51	10,28±1,53 ^c	11,22±2,10
Schlafeffizienz in %	83,11±1,35	84,93±0,75	85,91±1,06	83,83±2,50	84,90±1,32	83,43±1,94
WASO in Min.	52,86±3,71	51,36±2,71	44,39±5,49	42,88±5,49	46,31±5,00	53,72±7,86
WASO in %	11,45±0,88	11,32±0,57	10,44±1,30	10,25±1,65	10,62±1,07	12,11±1,63
Wachzeit in Minuten						
daily	839,24±26,96	820,76± 21,63	941,13±55,42	903,67±87,44	822,16±36,70	863,47±24,66
Aktiv	716,00±15,51 ^{b,e}	719,99±12,05	801,86±21,90 ^e	791,86±32,49	764,62±14,23 ^b	786,80±39,57
Ruhe	65,23±5,14 ^e	59,06±2,99	51,11±4,75 ^e	58,67±6,67	55,61±4,12	61,96±8,48
Schlafdauer in Minuten						
Daily	494,64±18,75 ^c	491,67±16,73	430,03±24,69 ^e	422,58±42,56	428,54±29,30	440,25±37,57
Aktiv	93,27±10,00	101,70±13,28	59,28±17,98	71,71±22,29	80,41±16,14	82,28±18,78
Ruhe	427,26±12,30 ^e	414,92±8,61	383,94±6,40 ^e	383,33±18,68	397,61±16,95	392,18±20,80
Schlaf	410,07±12,45 ^e	400,99±9,21	374,83±4,89 ^e	370,58±16,61	386,34±17,46	377,96±22,02
Zeit ohne Bewegung in Minuten						
daily	467,80± 17,38 ^e	465,38±13,96	416,08±19,67 ^e	403,82±30,64	419,32±27,2	416,28±35,77
Aktiv	84,55±8,69	93,20±11,25	52,48±12,32	61,32±18,98	76,31±16,22	72,56±14,18
Ruhe	407,90±12,03 ^e	396,88±9,17	376,78±5,51 ^e	375,83±15,19	392,33±16,7	376,16±22,89
Schlaf	394,76±12,63 ^e	385,12±9,74	368,28±4,18 ^e	366,46±13,90	381,69±17,09	365,93±22,97
Zeit mit Bewegung in Minuten						
Daily	866,56±26,31	847,41±21,48	955,49±50,27	922,88±86,20	831,80±38,6	888,16±23,88
Aktiv	725,17±14,07 ^{b,e}	728,80±10,62 ^f	809,05±16,08 ^e	802,71±21,03 ^f	769,15±13,2 ^b	797,22±38,73
Ruhe	84,59±7,47 ^{b,e}	77,12±5,06	58,28±2,49 ^e	66,17±8,65	60,89±6,00 ^b	77,98±11,06
Schlaf	68,70±5,10 ^{b,e}	66,72±4,67 ^f	50,94±3,52 ^e	47,00±4,78 ^f	50,94±6,94 ^b	65,758±9,85
Durchschnittl. Beleuchtung						
daily	323,85±64,75 ^b	556,79±157,56	654,25±502,27	615,74±420,7	144,36±56,4 ^b	167,88±139,86
Aktiv	495,66±102,43 ^b	541,73±119,92 ^g	371,56±250,26	835,17±549,7	202,45±74,8 ^b	171,65±129,79 ^g
Ruhe	2,51±0,90 ^b	2,16±0,64 ^{f,g}	1,34±1,07	0,51±0,35 ^f	0,26±0,18 ^b	0,13±0,5 ^g
Schlaf	1,26±0,40 ^b	1,74±0,62 ^g	1,29±1,03	0,57±0,41	0,21±0,17 ^b	0,07±0,03 ^g

Tabelle 9: Statistische Auswertung der aktigrafischen Daten, Mittelwerte und Standardabweichung;

a: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppe ADHS-0 und ADHS-L in der zweiten Messwoche;

b: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppe K und ADHS-L in der ersten Messwoche;

c: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen zwischen ADHS-0 und ADHS-L in der ersten Messwoche;

d: p<0,05; im Vergleich der ersten und zweiten Messwoche der Studiengruppe ADHS-0;

e: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-0 in der ersten Messwoche;

f: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-0 in der zweiten Messwoche;

g: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-L in der zweiten Messwoche

6.2 Endokrinologische Rhythmen

6.2.1 Melatonin

Probanden der Studiengruppe K zeigen in der ersten und zweiten Messwoche ähnliche zirkadiane Verläufe mit den niedrigsten Werten zwischen 13:00 und 20:00 Uhr. Anschließend steigen die Melatoninkonzentrationen kontinuierlich an und erreichen maximale Werte um circa 00:00 bis 01:00 Uhr, gefolgt von einem langsamen und kontinuierlichen Abfall.

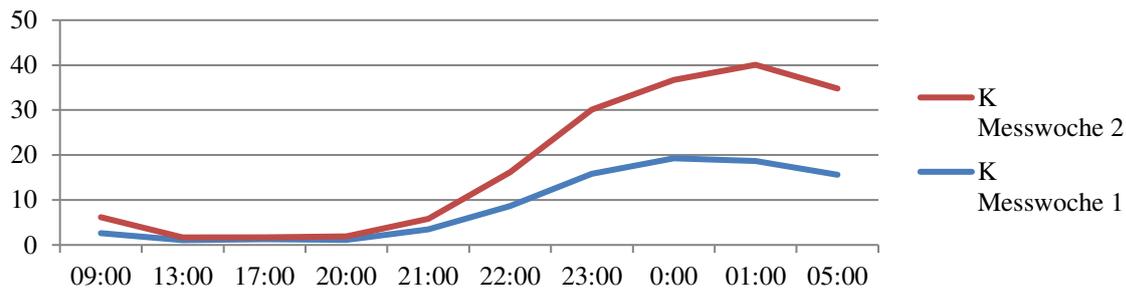


Abbildung 24: Mittlere Melatoninkonzentrationen der Studiengruppe K in pg/ml im Tagesverlauf

In beiden ADHS-Gruppen ist der Tagesrhythmus weniger deutlich erkennbar. In der Gruppe ADHS-0 zeigen sich in der ersten Messwoche niedrigere Konzentrationen am Tag, im Vergleich zu der Kontrollgruppe jedoch auch ein früherer Anstieg und späterer Abfall der Melatoninkonzentrationen. In der zweiten Messwoche zeigt sich insgesamt ein früherer und flacherer Anstieg. Zwischen den zirkadianen Verläufen der Melatoninkonzentrationen beider Messwochen besteht wenig Ähnlichkeit.

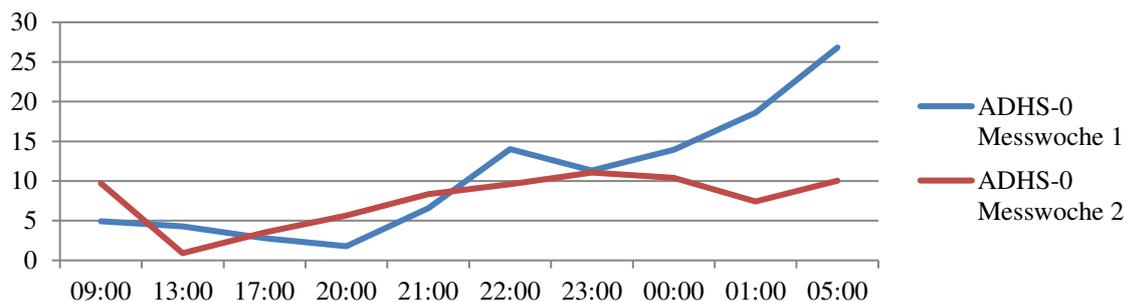


Abbildung 25: Mittlere Melatoninkonzentrationen der Studiengruppe ADHS-0 in pg/ml im Tagesverlauf

Probanden der Gruppe ADHS-L zeigen in beiden Messwochen einen angedeuteten zirkadianen Rhythmus mit niedrigen Messwerten am Tag und höheren Messwerten in der Nacht. Der Verlauf der ersten Messwoche ähnelt dem der Kontrollgruppe, zeigt jedoch einen längeren Anstieg. Auch in der zweiten Messwoche zeigt sich ein angedeuteter zirkadianer Rhythmus mit Ausreißern zu höheren und niedrigeren Werten.

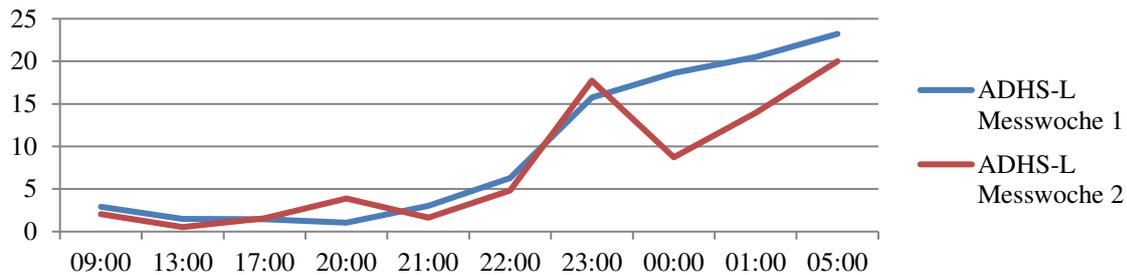


Abbildung 26: Mittlere Melatoninkonzentrationen der Studiengruppe ADHS-L in pg/ml im Tagesverlauf

Im statistischen Vergleich der Melatoninwerte zu den Uhrzeiten 09:00 Uhr, 13:00 Uhr, 17:00 Uhr, 20:00 Uhr, 21:00 Uhr, 22:00 Uhr, 23:00 Uhr, 00:00 Uhr, 01:00 Uhr sowie 05:00 Uhr ergeben sich für den Vergleich zwischen der ersten und zweiten Messwoche in den jeweiligen Studiengruppen keine signifikanten Differenzen. In der ersten Messwoche kann um 13:00 Uhr eine signifikant geringere Melatoninkonzentration in den Studiengruppen K und ADHS-L als in der Gruppe ADHS-0 (K vs. ADHS-0: 1,07 pg/ml vs. 4,28 pg/ml, $p=0,001$, $M_{Diff}=-3,21$; ADHS-L vs. ADHS-0: 1,50 pg/ml vs. 4,28 pg/ml, $p=0,009$; $M_{Diff}=2,78$) gemessen werden.

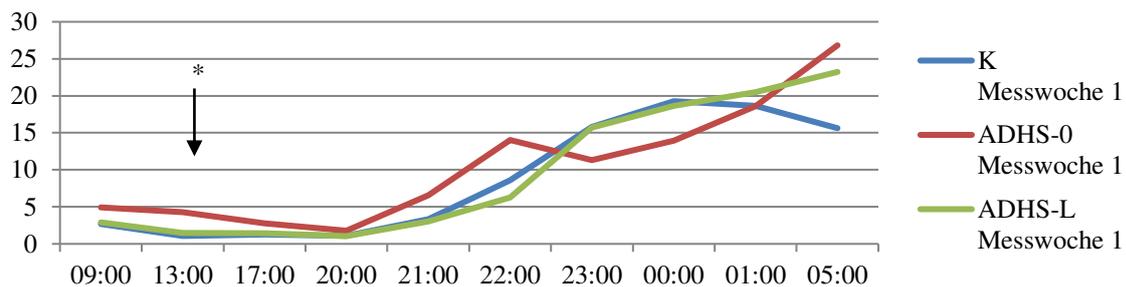


Abbildung 27: Mittlere Melatoninkonzentrationen in pg/ml im Tagesverlauf, Messwoche 1

* Signifikant geringere Melatoninkonzentration in den Studiengruppen K und ADHS-L als in der Gruppe ADHS-0

In der zweiten Messwoche treten signifikant niedrigere Konzentrationen in der Probandengruppe K im Vergleich zu ADHS-0 zu den Uhrzeiten 17:00 Uhr, 20:00 Uhr und 21:00 Uhr (K vs. ADHS-0: 17:00 Uhr: 0,45 pg/ml vs. 3,51 pg/ml, $p=0,010$, $M_{Diff}=-3,05$; 20:00 Uhr: 0,80 pg/ml vs. 5,64 pg/ml, $p=0,013$, $M_{Diff}=-4,84$; 21:00 Uhr: 2,36 pg/ml vs. 8,34 pg/ml, $p<0,001$, $M_{Diff}=5,98$) und um 21:00 Uhr eine niedrigere Konzentration von Melatonin in der Studiengruppe ADHS-L gegenüber der Gruppe ADHS-0 (ADHS-L vs. ADHS-0: 21:00 Uhr: 1,63 pg/ml vs. 8,34 pg/ml, $p<0,001$, $M_{Diff}=6,71$) auf (Anhang 11, S.114).

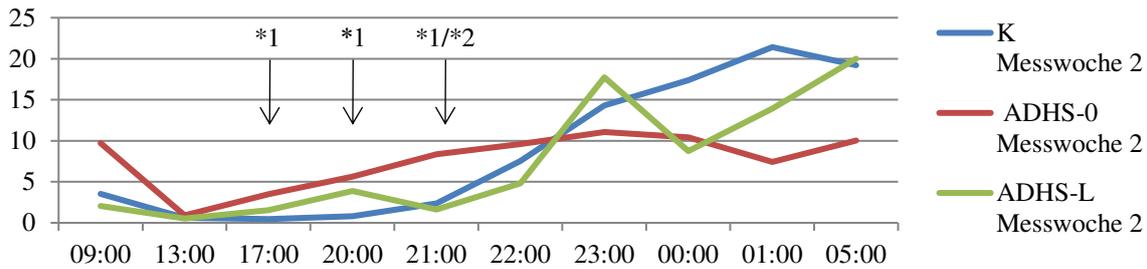


Abbildung 28: Mittlere Melatoninkonzentrationen im Tagesverlauf in pg/ml, Messwoche 2

*1: Signifikant niedrigere Konzentrationen von Melatonin in der Probandengruppe K im Vergleich zu ADHS-0

*2: Niedrigere Konzentration von Melatonin in der Studiengruppe ADHS-L gegenüber der Gruppe ADHS-0

6.2.2 Cortisol

Alle Probanden zeigen einen zirkadianen Rhythmus der Cortisolwerte mit höheren Werten am Tag und einem Abfall am Abend und in der Nacht. Im Vergleich der Cortisolwerte zu den Uhrzeiten 09:00 Uhr, 13:00 Uhr, 17:00 Uhr, 20:00 Uhr, 21:00 Uhr, 22:00 Uhr, 23:00 Uhr, 00:00 Uhr, 01:00 Uhr, sowie 05:00 Uhr ergibt sich für den Vergleich beider Messwochen in den jeweiligen Studiengruppen lediglich eine signifikante Differenz in der Gruppe ADHS-L um 17:00 Uhr (0,29 µg/dl vs. 0,15 µg/dl; $p=0,023$, $M_{Diff}=2,90$) mit niedrigeren Werten in der zweiten Messwoche.

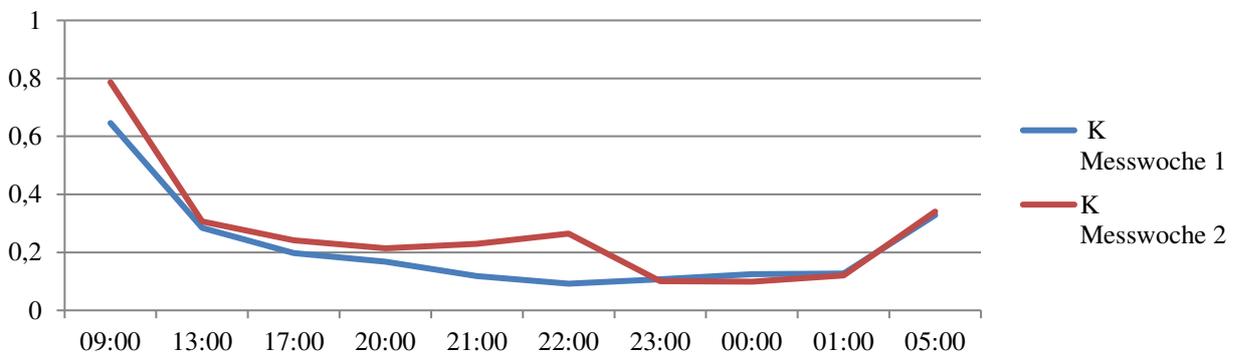


Abbildung 29: Mittlere Cortisolkonzentrationen der Studiengruppe K in µg/dl im Tagesverlauf

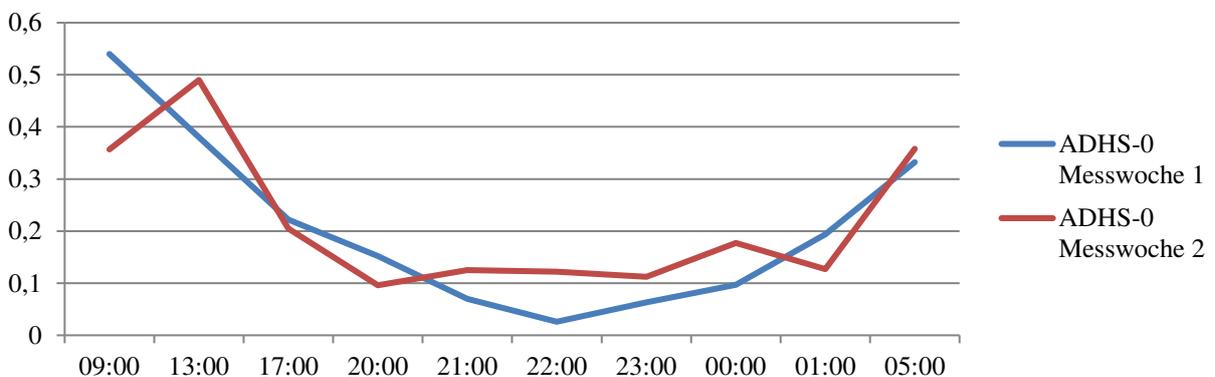


Abbildung 30: Mittlere Cortisolkonzentrationen der Studiengruppe ADHS-0 in µg/dl im Tagesverlauf

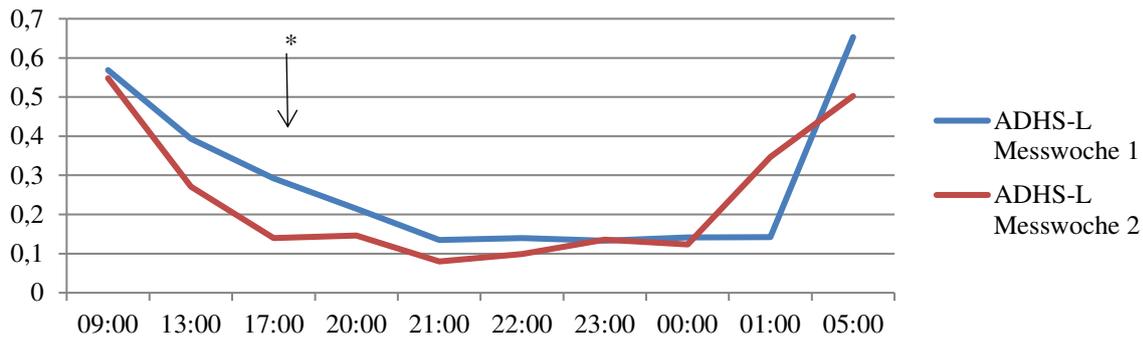


Abbildung 31: Mittlere Cortisolkonzentrationen der Studiengruppe ADHS-L in µg/dl im Tagesverlauf
 * Signifikant niedrigere Cortisolkonzentration in der zweiten Messwoche im Vergleich zur ersten Messwoche

In der ersten Messwoche zeigen Probanden der Studiengruppe K um 05:00 Uhr signifikant niedrigere Cortisolwerte als Probanden der Gruppe ADHS-L (K vs. ADHS-L: 05:00 Uhr: 0,33 µg/dl vs. 0,65 µg/dl, $p=0,011$; $M_{Diff}=-0,32$). In der zweiten Messwoche ergeben sich keine signifikanten Differenzen (Anhang 11, S.114).

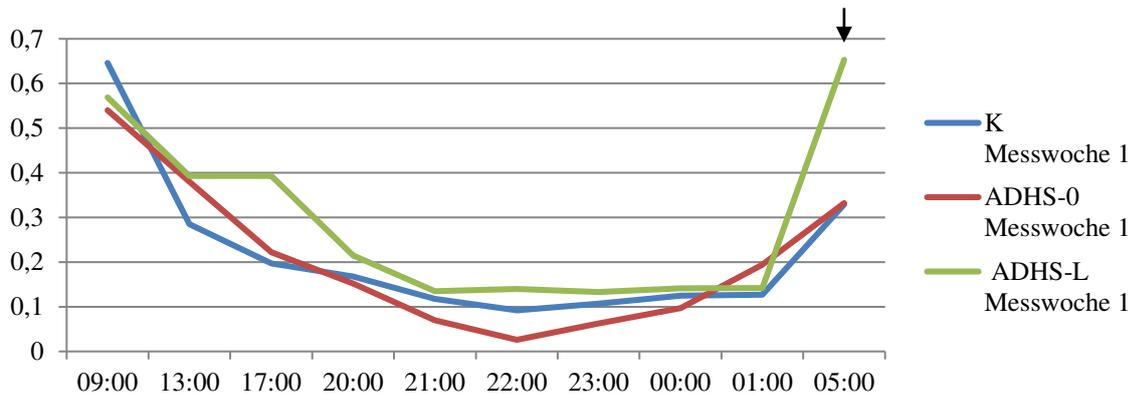


Abbildung 32: Mittlere Cortisolkonzentrationen in µg/dl im Tagesverlauf, Messwoche 1
 * Signifikant niedrigere Cortisolkonzentrationen der Studiengruppen K im Vergleich zur Studiengruppe ADHS-L

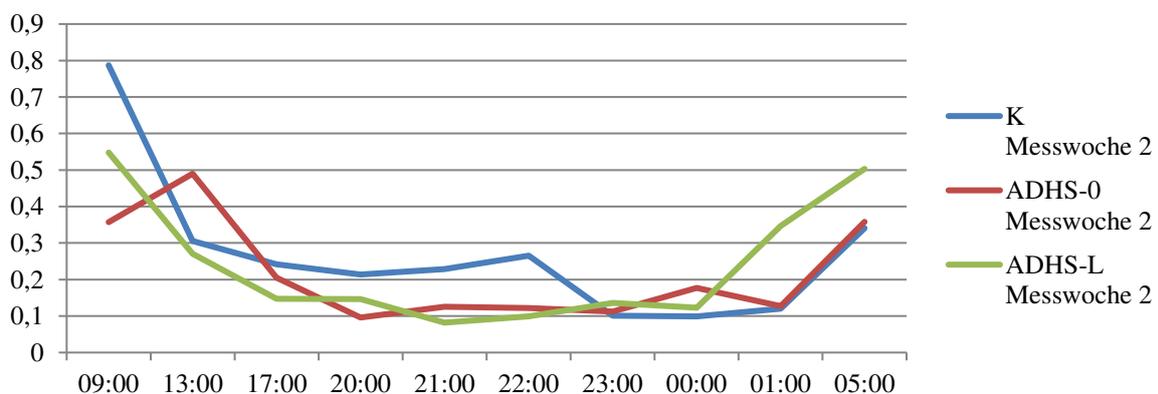


Abbildung 33: Mittlere Cortisolkonzentrationen in µg/dl im Tagesverlauf, Messwoche 2

Messwoche	K, n=20		ADHS-0, n=6		ADHS-L, n=9	
	1	2	1	2	1	2
09:00	2,64±0,83	3,54±1,58	4,93±1,65	9,72±3,16	2,91±1,25	2,06±2,39
13:00	1,07±0,39 ^c	0,61±0,14	4,28±0,78 ^{a,c}	0,91±0,27	1,50±0,59 ^a	0,53±0,21
17:00	1,27±0,40	0,45±0,49 ^d	2,78±1,80	3,51±0,98 ^d	1,45±0,61	1,56±0,74
20:00	1,10±0,32	0,80±0,81 ^d	1,78±0,65	5,643±1,61 ^d	1,05±0,49	3,88±1,22
21:00	3,46±1,09	2,36±0,61 ^d	6,59±2,18	8,34±1,22 ^{b,d}	3,02±1,65	1,63±0,92 ^b
22:00	8,62±1,65	7,53±1,67	14,03±3,29	9,59±3,35	6,27±2,49	4,82±2,53
23:00	15,82±3,21	14,30±3,69	11,33±6,41	11,07±7,39	15,73±4,85	17,72±6,03
00:00	19,27±3,21	17,40±2,67	13,96±6,42	10,42±5,33	18,63±4,85	8,74±4,03
01:00	18,66±2,92	21,41±3,49	18,59±5,84	7,41±6,98	20,52±4,42	13,93±5,27
05:00	15,61±3,55	19,20±2,91	26,82±7,10	10,04±5,18	23,26±5,37	20,01±4,39

Tabelle 10: Melatoninkonzentrationen im Tagesverlauf in pg/ml, Mittelwerte und Standardabweichung;

a: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen ADHS-0 und ADHS-L in der ersten Messwoche,

b: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen ADHS-0 und ADHS-L in der zweiten Messwoche;

c: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-0 in der ersten Messwoche;

d: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-0 in der zweiten Messwoche;

Messwoche	K, n=20		ADHS-0, n=6		ADHS-L, n=9	
	1	2	1	2	1	2
09:00	0,65±0,85	0,79±0,15	0,54±0,16	0,36±0,28	0,57±0,12	0,55±0,22
13:00	0,29±0,04	0,31±0,05	0,38±0,08	0,49±0,10	0,40±0,06	0,27±0,08
17:00	0,20±0,03 ^b	0,24±0,04	0,22±0,06	0,21±0,07	0,29±0,04 ^b	0,15±0,06
20:00	0,17±0,03	0,21±0,07	0,15±0,06	0,10±0,14	0,22±0,05	0,15±0,11
21:00	0,12±0,03	0,23±0,10	0,07±0,05	0,15±0,19	0,14±0,04	0,08±0,15
22:00	0,09±0,02	0,27±0,12	0,03±0,04	0,12±0,21	0,14±0,04	0,10±0,17
23:00	0,11±0,03	0,10±0,03	0,06±0,05	0,11±0,06	0,13±0,04	0,14±0,05
00:00	0,13±0,04	0,10±0,03	0,10±0,07	0,18±0,06	0,14±0,06	0,12±0,05
01:00	0,13±0,05	0,12±0,07	0,19±0,10	0,13±0,13	0,14±0,08	0,35±0,11
05:00	0,33±0,07 ^a	0,34±0,90	0,33±0,12	0,36±0,17	0,65±0,10 ^a	0,50±0,14

Tabelle 11: Cortisolkonzentrationen im Tagesverlauf in µg/dl, Mittelwerte und Standardabweichung;

a: p<0,05; im Vergleich der Studiengruppen K und ADHS-L in der ersten Messwoche,

b: p<0,05; im Vergleich der beiden Messwochen der Studiengruppe ADHS-L

IV Diskussion

1 Psychometrie

1.1 Soziodemografie

Die teilnehmenden Probanden wurden für die Studie entsprechend des Geschlechts und des Alters zwischen den Studiengruppen gematcht, sodass diese Parameter keine signifikanten Differenzen zwischen den Studiengruppen zeigen. Auch weisen die erfassten Daten hinsichtlich der Körpergröße, der Händigkeit, des Intelligenzquotienten und der Schulbildung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom und Kontrollprobanden auf. Signifikante Differenzen bestehen hingegen zwischen den Kontrollprobanden und der Studiengruppe ADHS-L bezüglich des Körpergewichts und des aktuell ausgeübten Berufs. Probanden der Interventionsgruppe weisen dabei ein höheres Gewicht auf, als die Kontrollprobanden. Dieser Zusammenhang findet sich auch in anderen Studien wieder und wird häufig auf ein impulsives Essverhalten mit negativen Konsequenzen für die Gesundheit zurückgeführt^{308, 309}. Hierzu fällt auf, dass Probanden der Interventionsgruppe entweder den Mischtypus oder den hyperaktiv-impulsiven ADHS-Typ, und damit auch einen impulsiven Anteil der Symptomatik, aufweisen. Zusätzlich treten in dieser Gruppe anhand des Wender-Reimherr-Interviews signifikant häufiger schwere Ausprägungen der emotionalen Überreagibilität auf.

Weiterhin befinden sich signifikant mehr Kontrollprobanden in Studium oder in Ausbildung als Probanden der Gruppe ADHS-L. In der Literatur sind neben einer Reihe psychiatrischer und somatischer Begleiterkrankungen auch Beeinträchtigungen des sozialen und beruflichen Lebens bei ADHS beschrieben. Darunter auch ein um bis zu zehn Punkte niedrigerer IQ, die Wahl von abwechslungs- und bewegungsreichen Berufen mit geringer Anforderung an die Konzentration, sowie Abbrüche von Schul- und Berufsausbildungen sowie Arbeitslosigkeit^{13, 14, 310}, die in dieser Studie so nicht bestätigt werden. Der höhere Anteil an Auszubildenden und Studenten in der Kontrollgruppe beruht am ehesten auf einer vorbestehenden Selektion, da die Studie in einer Universitätsstadt durchgeführt wurde und Studenten und Mitarbeiter der Universität, sowie Menschen aus dem Familien- und Bekanntenkreis als Kontrollprobanden rekrutiert wurden. Die Probanden der ADHS-Gruppen wurden hingegen über eine Spezialsprechstunde aus einem größeren Einzugsgebiet rekrutiert. Des Weiteren bestanden für die ADHS-Probanden zahlreiche Ausschlusskriterien. Es ist denkbar, dass dadurch ein

Ausschluss der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom mit starken sozialen und beruflichen Beeinträchtigungen und Nebenerkrankungen erfolgt ist und gerade diese Patienten, begründet durch einen aufwendigen und komplizierten Alltag sowie die Mehrbelastung durch die Studienteilnahme und Lichtintervention, die Studienteilnahme ablehnten. Eine Vorselektion ist auch für die Zuordnung zur ADHS-Gruppe mit oder ohne Intervention denkbar, da in die Interventionsgruppe nur Probanden eingeschlossen wurden, die die Lichtintervention in ihren Alltag integrieren konnten. Probanden mit häufig wechselnden Tagesabläufen entschieden sich somit möglicherweise häufiger gegen die Lichtintervention.

1.2 ADHS Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen

Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Probanden haben die Diagnose des ADHS nach standardisierten Verfahren erhalten. Die Gesamtbeurteilung der angewandten diagnostischen Mittel ergibt für die untersuchte Probandenpopulation keine signifikanten Differenzen bezüglich des ADHS-Subtyps. Auch die Verteilung der ADHS-Typen in den Studiengruppen entspricht annähernd der von Retz et al. beschriebenen Subtypverteilung³¹¹. Insgesamt konnten kaum Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen in deskriptiven und klinisch-diagnostischen Variablen beobachtet werden, mit Ausnahme signifikanter Differenzen im Wender-Reimherr-Interview in Bezug auf den Schweregrad der Symptome Überreagibilität und Desorganisation. Probanden der Gruppe ADHS-0 weisen dabei häufiger schwere Ausprägungen der Desorganisation auf, Probanden der Gruppe ADHS-L häufiger schwere Ausprägungen der emotionalen Überreagibilität und mittelschwere Ausprägungen der Desorganisation. Diese Unterschiede können zur Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an der Lichtintervention beigetragen haben. Gründe für die Ablehnung einer Lichtintervention waren dabei häufig die unmögliche Umsetzbarkeit der Lichtintervention im Alltag oder mangelnde Zeit. Gleichzeitig kann das gehäufte Auftreten von Desorganisation in der Gruppe ADHS-L zu Mängeln bei der Durchführung der Lichtintervention geführt haben.

2 Chronotyp

Die Verteilung der Chronotypen unterscheidet sich signifikant zwischen den Kontrollprobanden und den Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, jedoch nicht zwischen den ADHS-Subgruppen. Damit ist die Grundvoraussetzung zum Versuch der Phasenverschiebung des zirkadianen Rhythmus durch eine Lichtintervention bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom gegeben. Während für die Allgemeinbevölkerung ein gehäuftes Auftreten des Morgen- und des Neutraltyps beschrieben

ist, geht die Tendenz bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom zur Abendpräferenz²²⁹. So untersuchten Taillard et al. die Tageszeitpräferenz von Probanden im Alter von 17-81 Jahren mittels der englischen Version des Morningness-Eveningness-Questionnaire. Am häufigsten vertreten war der Studie zufolge der Neutraltyp mit 48,90 %, gefolgt vom Morgentyp mit 40,20 % und dem Abendtyp mit 10,90 %²²¹. Ebenfalls mittels MEQ-Score wurde der Chronotyp bei 29 erwachsenen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom von der Arbeitsgruppe um Rybak et al. ermittelt. Hier zeigten sich jeweils 40,70 % der Untersuchten als Abendtyp bzw. Neutraltyp und nur 18,70 % wurden dem Morgentyp zugeordnet²²². Diese Tendenz wird durch unsere Untersuchung bestätigt. 40,00 % der Probanden mit ADHS weisen hier den moderaten und 13,33 % den definitiven Abendtyp auf, einen Neutraltyp zeigten 26,67 %, 13,33 % einen moderaten und 6,67 % einen definitiven Morgentyp. Probanden der Kontrollgruppe sind in 85,00 % neutrale Chronotypen, in 10,00 % moderate und in 5,00 % definitive Morgentypen. Abendtypen kommen in der Studiengruppe K nicht vor.

3 Schlafparameter und Aktigrafie

Das menschliche Schlaf-Wach-Verhalten unterliegt einem Tag-Nacht-Rhythmus und bietet damit eine gute Möglichkeit, den menschlichen zirkadianen Rhythmus zu untersuchen. Hierzu wurde in der Studie ein Schlafprotokoll geführt und aktigrafische Parameter durch eine Actiwatch sowie die Schlafqualität innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn mittels PSQI-Fragebogen erfasst.

Dabei zeigen in der Kontrollgruppe 88,24 % eine gute und 11,76 % der Probanden eine schlechte Schlafqualität. Die Probanden der ADHS-Gruppen weisen in 42,86 % eine gute, in 35,71 % eine schlechte Schlafqualität und in 21,43 % sogar Hinweise auf eine chronische Schlafstörung, und damit eine signifikant schlechtere Schlafqualität als die Kontrollprobanden, auf. Diese Ergebnisse bestätigen die aktuelle Studienlage. So untersuchten Schredl. et al die subjektive Schlafqualität erwachsener Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom mit Hilfe des Schlaffragebogens B (SF-B) sowie des Landecker Inventars zur Erfassung von Schlafstörungen (LISST) und die Arbeitsgruppe um Philipsen die subjektive Schlafqualität von 20 erwachsenen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom und 20 gesunden Kontrollprobanden ebenfalls anhand des PSQI und die objektive Schlafqualität mittels Polysomnografie. Beide Studien ergaben eine reduzierte subjektive Schlafqualität und Erholung am Morgen unter den Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom^{213, 312}.

Veränderungen des zirkadianen Rhythmus auf hormoneller, molekularer und behavioraler Ebene bei ADHS wurden von der Arbeitsgruppe um Baird durch Bestimmung der aktigrafischen Daten, der Expression der CLOCK-Gene BMAL1 und PER2 aus Proben der Mundschleimhaut und der Bestimmung der Melatonin- und Cortisollevel aus Speichelproben erwachsener Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom und gesunder Kontrollprobanden untersucht²²⁹. Eine weitere aktigrafische Studie von Boonstra et al. vergleicht aktigrafische Daten und Schlafparameter zwischen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom mit und ohne Einnahme von Methylphenidat sowie gesunden Kontrollprobanden²¹⁵. Diese und weitere Studien bestätigen veränderte Schlafparameter bei ADHS^{18,217}. Im Folgenden werden die in der hier vorliegenden Studie ermittelten Werte des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Aktigrafie zusammengefasst und mit den oben genannten Studien verglichen.

Die durchschnittliche Schlafdauer in Deutschland liegt mit 7 Stunden und 45 Minuten³¹³ innerhalb der empfohlenen Schlafdauer zwischen sieben und neun Stunden im Alter von 18 bis 64 Jahren und sieben bis acht Stunden für Menschen über 64 Jahren^{314, 315}. Sowohl die subjektive Schlafdauer laut Schlafprotokoll als auch die aktigrafisch gemessene objektive Schlafdauer liegen bei unseren Kontrollprobanden innerhalb der empfohlenen Norm. In der ersten Messwoche erreichen auch Probanden der ADHS-Gruppen in der Auswertung des Schlafprotokolls die empfohlene Schlafdauer. Jedoch geben Probanden der Studiengruppen ADHS-0 mit 06:54 h und ADHS-L mit 06:40 h eine unterhalb der Norm liegende Schlafdauer an. Im Vergleich zur Studiengruppe K erweisen sich die Angaben zur Schlafdauer beider ADHS-Gruppen als signifikant kürzer, womit im Schlafprotokoll die in der Literatur beschriebene signifikant kürzere Schlafdauer bei ADHS bestätigt wird^{217,229}. In der zweiten Messwoche erreicht laut Schlafprotokoll die Studiengruppe ADHS-0 weiterhin die empfohlene Schlafdauer nicht, die Studiengruppe ADHS-L hingegen schon und zeigt keine signifikante Differenz im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Dieser leichte Anstieg der subjektiven Schlafdauer um circa 20 Minuten zwischen den Messwochen kann als erster Erfolg der Lichtintervention gewertet werden. In der aktigrafischen Messung erreichen beide ADHS-Gruppen ebenfalls die empfohlene Schlafdauer. Jedoch ist diese in der ersten Messwoche in der Studiengruppe ADHS-0 mit 06:37 h signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe K. In der zweiten Messwoche lassen sich aktigrafisch keine signifikanten Differenzen bezüglich der Schlafdauer und somit auch kein Effekt der Lichtintervention ausmachen.

Die Einschlaf latenz unserer Probanden liegt in allen Studiengruppen, sowohl aktigrafisch als auch im Schlafprotokoll erfasst, innerhalb der Norm von 30 Minuten. Die von Baird et al beschriebene, um 10,80 Minuten signifikant längere Einschlaf latenz bei ADHS wird nicht bestätigt²³⁰. Außerdem zeigen sich die aktigrafischen Messungen und die Angaben des Schlafprotokolls als inkonsistent. Im Schlafprotokoll bestehen für die erste Messwoche keine signifikanten Differenzen, in der zweiten Messwoche geben die Probanden der Studiengruppe ADHS-0 eine signifikant längere Einschlaf latenz der Studiengruppe an. Aktigrafisch ergibt sich in der ersten Messwoche im Vergleich zur Studiengruppe K eine um 9,96 Minuten signifikant kürzere Einschlaf latenz der Studiengruppe ADHS-L und eine um 10,77 Minuten signifikant kürzere Einschlaf latenz der Studiengruppe ADHS-0. Nach der Lichtintervention lässt sich die statistische Signifikanz zwischen den Studiengruppen K und ADHS-L, beruhend auf einer nun signifikant niedrigeren Einschlafdauer der Studiengruppe K in der zweiten Messwoche, nicht mehr nachweisen. Die Einschlaf latenzen bilden sich innerhalb der Studiengruppen und zwischen den Messwochen schwankend ab und stellen damit in dieser Studie keine gute Grundlage zur Beurteilung der Effekte der Lichtintervention dar.

Die Schlafeffizienz beschreibt den prozentualen Anteil von Schlaf an der im Bett verbrachten Zeit. Werte über 90 % gelten als unauffällig, Werte ab unter 80 % bis 85 % deuten auf einen ineffizienten Schlaf³¹⁶ hin. In unserer Studie erreichen die Kontrollprobanden mit 90,00 % bis 90,70 % im Schlafprotokoll und 83,11 % bis 84,92 % in der Aktigrafie eine unauffällige Schlafeffizienz. Die Schlafeffizienz der Probanden mit ADHS erweist sich mit 81,60 % bis 88,50 % im Schlafprotokoll und 83,43 % bis 85,90 % ebenfalls als nicht pathologisch und weicht damit von der in der Literatur beschriebenen, signifikant geringeren Schlafeffizienz bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom ab^{229, 230}.

Die WASO wird in Minuten oder als prozentualer Anteil am Gesamtschlaf angegeben und beschreibt die Gesamtdauer der Wachphasen nach dem Schlafbeginn. Bezüglich der Anzahl der Wachphasen in der Nacht ergeben sich zwischen den Studiengruppen keine Differenzen. Probanden der Studiengruppe ADHS-L geben im Schlafprotokoll sowohl in der ersten als auch der zweiten Messwoche eine um 36,03 bis 39,26 Minuten signifikant längere WASO an, als Kontrollprobanden sowie Probanden der Studiengruppe ADHS-0 in der ersten Messwoche. Die Ergebnisse widersprechen der Literatur, die ein gehäuftes Aufwachen, aber keine längere Gesamtdauer der Wachphasen bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom beschreibt^{217,229}. Die Werte vor und nach der Lichtintervention ergeben dabei keine signifikante Differenz. Möglicherweise entstand diesbezüglich bereits bei

der Rekrutierung der Probanden ein Bias, indem sich vor allem Probanden mit vermehrten Schlafproblemen für die Teilnahme an der Lichtintervention entschieden.

Alle Probanden gingen zwischen 23:11 Uhr und 00:19 Uhr zu Bett. Die Zubettgehzeiten zeigen sich in allen Studiengruppen zwischen den Messwochen stabil. Eine signifikant spätere Zubettgehzeit besteht in der zweiten Messwoche für die Probanden der Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zu der Studiengruppe ADHS-L und der Kontrollgruppe. Da jedoch zwischen Kontrollgruppe und ADHS-Probanden kein genereller signifikanter Unterschied auftritt, ist das für die Beurteilung der Lichtintervention zu vernachlässigen und ein Effekt der Intervention hieraus nicht abzuleiten.

Bezüglich der Stimmung am Abend ergab sich in der zweiten Messwoche eine signifikant schlechtere Stimmung der Studiengruppe ADHS-0 im Vergleich zur Studiengruppe K. Dies ist ebenfalls bei der Beurteilung der Lichtintervention zu vernachlässigen. Bezüglich der Müdigkeit am Abend und der Zeiten, zu denen die Probanden aufgewacht oder aufgestanden sind, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen und den Messwochen. Die Probanden wachten im Mittel zwischen 07:08 Uhr und 07:52 Uhr auf und standen zwischen 07:36 Uhr und 08:06 Uhr auf. Diese Ergebnisse sind konsistent mit denen von Baird et al.²²⁹, während die Arbeitsgruppe um Bijlenga et al. eine verspätete Einschlafzeit und eine um etwa eine Stunde verzögerte Aufstehzeit bei ADHS beschrieben²¹⁷.

Die aktigrafisch erfasste Schlummerzeit liegt zwischen 6,30 Minuten und 11,20 Minuten. Die ADHS-Probanden mit Lichtintervention zeigen in der ersten Messwoche eine signifikant kürzere Schlummerzeit als Probanden ohne Lichtintervention oder Kontrollprobanden. Es ergeben sich jedoch keine Differenzen zwischen den beiden Messwochen und keine Hinweise auf Veränderungen durch eine Lichtintervention. Dennoch fühlen sich Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom am Morgen tendenziell müder als Kontrollprobanden und geben an, schlechter gelaunt zu sein. Probanden der Studiengruppe ADHS-L gaben in der ersten Messwoche und Probanden beider ADHS-Studiengruppen in der zweiten Messwoche stärkere Müdigkeit an, als die Kontrollprobanden. Zusätzlich wurde die Stimmung am Morgen zwischen den Studiengruppen K und ADHS-L in der ersten Messwoche, sowie ADHS-0 in der zweiten Messwoche auf einer numerischen Skala als signifikant schlechter beurteilt. Die Ergebnisse sind konsistent mit der aktuellen Literatur^{213,215,317}. Die schwankenden Angaben zu Müdigkeit und Stimmung können in der Heterogenität der Erkrankung begründet sein und die Bandbreite der möglichen Beschwerden

und Kompensationsmechanismen unter Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom widerspiegeln.

In der ersten Messwoche schlafen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom beider Gruppen tagsüber weder häufiger noch länger als gesunde Kontrollprobanden, weisen in der zweiten Messwoche aber eine im Vergleich geringere Anzahl an Tagen mit Mittagsschlaf auf. Diese ist in der zweiten Messwoche in der Studiengruppe ADHS-L im Vergleich zur ersten Messwoche ebenfalls signifikant niedriger. Es bestehen keine signifikanten Differenzen der Gesamtschlafdauer am Tag zwischen den Studiengruppen in der ersten Messwoche. Doch zeigt sich die Gesamtschlafdauer am Tag der Studiengruppe ADHS-0 in der zweiten Messwoche im Vergleich zur ersten Messwoche, aber auch im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikant geringer, die der Probanden der Interventionsgruppe signifikant höher. In beiden ADHS-Gruppen bildet sich eine deutliche Veränderung der Schlafdauer am Tag zwischen den Messwochen ab. Zum einen kann der festgelegte Zeitraum der Lichtintervention am frühen Morgen, und damit auch ein früheres Aufstehen als gewöhnlich, ursächlich hierfür sein und die längere Schlafdauer am Tag eine Kompensation darstellen. Zum anderen können die Schwankungen von Schlafparametern, aber auch Parametern wie Müdigkeit, Stimmung und Leistungsfähigkeit als Ausdruck der ADHS-Symptome angesehen werden.

Weiterhin bewerten Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom ihre Leistungsfähigkeit, einhergehend mit der aktuellen Datenlage, signifikant schlechter als Kontrollprobanden. Dieser Zusammenhang ist für die Interventionsgruppe zum Zeitraum nach der Intervention aufgehoben und kann als Folge dieser beurteilt werden.

Bezüglich der Zeit, die die Probanden im Bett verbrachten sowie bezüglich des Alkoholgenusses, ergeben sich in dieser Studie keine signifikanten Differenzen²²⁹.

Die Forschungsgruppen um Baird, Van Veen und Boonstra erfassten in ihren aktigrafischen Studien auch Parameter der Aktivität, Rhythmik und Beleuchtung. Baird et al. beschrieben dabei eine vermehrte Aktivität der Kontrollprobanden sowohl in den aktivsten zehn Stunden als auch in den am wenigsten aktiven fünf Stunden des Tages mit erhöhter Rhythmusamplitude, sowie eine stärkere Beleuchtung zwischen Mitternacht und sechs Uhr morgens²²⁹. Auch Boonstra et al konnten eine vermehrte Aktivität tagsüber, jedoch bei stabilerem Rhythmus der Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom erfassen. In beiden Studien zeigten sich die Interdaily Stability und Interdaily Variability

unverändert²¹⁵. Van Veen et al. hingegen beschreiben eine erhöhte Interdaily Variability und eine reduzierte Amplitude²³⁰.

Die Ergebnisse unserer hier vorliegenden Studie weichen von den oben beschriebenen Studien ab. Keiner der aktigrafisch gemessenen Parameter weist in der ersten Woche zwischen der Kontrollgruppe und beiden ADHS-Gruppen signifikante Differenzen auf. Zu den Parametern Amplitude, Mesor des Tagesrhythmus und Aktivität in den zehn aktivsten und fünf am wenigsten aktiven Stunden des Tages ergeben sich zwischen den Studiengruppen oder den beiden Messwochen keine signifikanten Unterschiede. Probanden der Studiengruppe ADHS-L weisen in der ersten Messwoche jedoch einen signifikant höheren prozentualen Anteil an Rhythmisität auf, als die Kontrollprobanden, nicht jedoch in der zweiten Messwoche. Hier sinkt die Rhythmisität auf Werte der Kontrollgruppe und der Gruppe ADHS-0 ab. Die Interdaily Variability bei Probanden der Studiengruppe ADHS-L zeigt sich in der zweiten Messwoche signifikant geringer als bei Probanden der Studiengruppe ADHS-0, wobei in der ersten Messwoche keine signifikanten Gruppendifferenzen bestehen. Bezüglich der Beleuchtungsintensität im gesamten Tagesverlauf, in Aktivität, Ruhe und Schlaf zeigen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, die eine Lichtintervention erhalten haben, im Vergleich zu Kontrollprobanden in der ersten Messwoche eine geringere Beleuchtungsstärke, ebenfalls in der zweiten Messwoche in Ruhe, im Schlaf und in Aktivität. Probanden der Studiengruppe ADHS-0 zeigen lediglich in der zweiten Messwoche in Ruhe eine geringere Beleuchtungsstärke auf. Die Beurteilung der Effekte der Lichtintervention anhand dieser aktigrafischen Parameter ist hier nicht möglich, da zum einen keine allgemeine Diskrepanz zwischen ADHS-Probanden und Kontrollprobanden festgestellt werden kann und zum anderen die signifikanten Differenzen sich als inkonsistent darstellen, von den o.g. Studien abweichen und sich keine allgemeinen Veränderungen durch die Intervention zeigen.

4 Endokrinologisches Profil

In dieser Studie werden die Tagesprofile der Hormone Melatonin und Cortisol erfasst. Diese wurden auch von Baird et al. untersucht, der Melatoninrhythmus bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom dabei als rhythmisch, doch mit einer reduzierten Amplitude ohne signifikante Differenz zu der Kontrollgruppe beschrieben. Der zirkadiane Rhythmus des Cortisols war in der o.g. Studie bei Patienten mit ADHS und Kontrollprobanden rhythmisch. Der Peak des Cortisolrhythmus trat bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom mit drei Stunden nach dem Aufwachen

deutlich später auf, als in der Kontrollgruppe. Ebenfalls zeigte sich die Akrophase in der ADHS-Gruppe signifikant höher²²⁹.

In der hier vorliegenden Studie weisen Kontrollprobanden sowohl für Melatonin als auch für Cortisol einen zirkadianen Rhythmus, ohne eine zwischen den Wochen signifikant abweichende gemessene Konzentration zu den untersuchten Uhrzeiten, auf. Auch in den ADHS-Gruppen zeigte sich die Tendenz zu einem zirkadianen Rhythmus.

Der Melatoninrhythmus zeigt sich in beiden ADHS-Gruppen weniger gleichförmig. So weist der Melatoninrhythmus der Interventionsgruppe in der ersten Messwoche am meisten Ähnlichkeit mit dem Konzentrationsverlauf der Kontrollprobanden auf, jedoch mit einem, bei höherer Standardabweichung, längeren und höheren Anstieg der Melatoninkonzentration am Abend, einem höheren Maximalwert und ohne Signifikanz. ADHS-Probanden ohne Lichtintervention zeigen in diesem Zeitraum einen im Vergleich zu Kontrollprobanden und zur Interventionsgruppe späteren Abfall der Melatoninkonzentration mit einer signifikant höheren Konzentration dieses Hormons um 13:00 Uhr sowie einen früher einsetzenden und weniger konstanten Anstieg am Abend. Die maximalen Konzentrationen werden in beiden ADHS-Gruppen um 05:00 Uhr erreicht, in der Kontrollgruppe um 0:00 Uhr. Die Ähnlichkeit der zirkadianen Verläufe der Melatoninkonzentration der Interventionsgruppe im Vergleich zu den Kontrollprobanden bildet sich in der zweiten Messwoche weniger deutlich ab. Es zeigen sich stattdessen wechselhafte Abfälle und Anstiege sowie schwankende Werte für Melatonin mit signifikant höherer Konzentration um 20:00 Uhr, gefolgt von einem Abfall zu 21:00 Uhr, einem Anstieg zu 23:00 Uhr, einem erneuten Abfall bis 0:00 Uhr und dem gemessenen Maximalwert um 05:00 Uhr morgens, ohne signifikante Differenz zu den Studiengruppen ADHS-0 und K. Die Studiengruppe ADHS-0 weist in der zweiten Messwoche einen weniger klaren Tagesrhythmus, mit einem früher einsetzenden und insgesamt flacheren Anstieg der Melatoninkonzentration mit signifikant höheren Werten um 17:00 Uhr, 20:00 Uhr und 21:00 Uhr, verglichen mit den Kontrollprobanden, auf. Während die Interventionsgruppe weiterhin die höchsten Melatoninkonzentrationen um 05:00 Uhr und in der Kontrollgruppe um 01:00 Uhr zeigt, bildet sich dieser unter den Probanden der Studiengruppe ADHS-0 um 23:00 Uhr deutlich früher und niedriger ab.

Im Vergleich der beiden Messwochen finden sich für keine der Studiengruppen signifikante Differenzen der Konzentrationen zu den angegebenen Uhrzeiten. Während der Rhythmus der Kontrollprobanden sich zwischen den beiden Messwochen als stabil darstellt, scheint er unter den Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom angedeutet, aber keinem

klaren Tagesverlauf zu folgen. Auswirkungen der Lichttherapie können nicht abgeleitet werden. Auch sind in der Literatur bezüglich der Auswirkungen von Licht auf den Melatoninrhythmus sowohl die Anpassung der Melatoninkonzentrationen in Speichelproben als auch ausbleibende Effekte durch helles Licht beschrieben^{255, 260}.

Sowohl Kontrollprobanden, als auch Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom zeigen einen Cortisolrhythmus mit höheren Werten am Tag und niedrigeren in der Nacht. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen tauchen lediglich in der ersten Messwoche auf. Hier ist um 05:00 Uhr die Cortisolkonzentration der Probanden der Gruppe ADHS-L signifikant höher, als bei Kontrollprobanden und Probanden der Studiengruppe ADHS-0. In der zweiten Messwoche besteht diese Signifikanz nicht mehr. Im Vergleich der ersten und zweiten Messwoche der Studiengruppe ADHS-L zeigt sich in der zweiten Messwoche ein schnellerer Abfall der Konzentration am Abend mit niedrigeren Werten um 17:00 Uhr. Eine Differenz zwischen den Studiengruppen bezüglich des Peaks der Cortisolkonzentrationen ergibt sich entgegen der o.g. Literatur nicht²²⁹.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Lichtintervention bilden veränderte zirkadiane Rhythmen bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom. Diesbezüglich kann in dieser Studie bestätigt werden, dass Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom signifikant häufiger dem Chronotyp Abendtyp entsprechen und eine signifikant schlechtere Schlafqualität aufweisen als Kontrollprobanden. Außerdem werden laut Schlafprotokoll eine subjektiv kürzere Schlafdauer und eine schlechtere Leistungsfähigkeit unter ADHS-Probanden erfasst. Diese Ergebnisse sind mit der aktuellen Studienlage vereinbar. Abweichend davon zeigen die Probanden der vorliegenden Studie keine verkürzte Einschlafzeit und keine vermehrten Wachphasen in der Nacht. Die Schlaffeffizienz zeigt sich subjektiv unter ADHS-Probanden tendenziell schlechter, jedoch ohne Signifikanz. Ebenfalls kann aktigrafisch keine erhöhte Aktivität in den zehn aktivsten und fünf am wenigsten aktiven Stunden, sowie keine erhöhte Beleuchtungsstärke zwischen 00:00 Uhr und 06:00 Uhr in der Nacht in den ADHS-Gruppen bestätigt werden. Die Tagesverläufe von Cortisol und Melatonin zeigen allenfalls eine angedeutete zirkadiane Rhythmik.

Als Erfolge einer Lichttherapie sind die Verbesserung von Schlafstörungen und des zirkadianen Rhythmus, sowie eine Verlängerung der Schlafdauer, Reduktion der Schläfrigkeit und Tagesmüdigkeit, die Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Reduktion der WASO sowie

der Schlaflatenz bekannt^{250,258-260}. So wird für die saisonal affektive Depression die Lichtintervention mit hellem weißem Licht mit einer Lichtstärke von 2.500 - 10.000 Lux über 30 bis 40 Minuten und über mindestens zwei bis vier Wochen empfohlen, wie sie auch in dieser Studie zur Anwendung kam. Der Zeitpunkt der Applikation wurde orientierend an der Gesamtpunktzahl des DMEQ bestimmt³¹⁷. Hierbei konnte für die Probanden der Interventionsgruppe eine Verlängerung der subjektiven Schlafdauer sowie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit erzielt werden. Die WASO vor und nach der Lichtintervention ergab keine signifikante Differenz. Diesbezüglich entstand womöglich bereits bei der Rekrutierung der Probanden ein Bias, indem sich vor allem Probanden mit vermehrten Schlafproblemen für die Teilnahme an der Lichtintervention entschieden. Die Befragung der Teilnehmer unserer Studie wurde einmalig vor Studienbeginn durchgeführt. Eine Wiederholung am Ende wurde als nicht sinnvoll erachtet, da der Fragebogen die Schlafqualität für vier Wochen retrospektiv erfasst und somit auch einen Großteil des Zeitraums der Lichtintervention einschließen würde. Zur Beurteilung der Schlafqualität mittels PSQI nach der Intervention wäre ein längeres Intervall zwischen den Messungen oder eine längere Dauer der Lichtintervention wünschenswert. Rybak et al. konnten in ihrer Untersuchung durch eine Lichttherapie eine Verbesserung der ADHS-Symptome, der Stimmung und der Tageszeitpräferenz erzielen²²⁵. Für weitere Studien sollte die Überlegung erfolgen, eine erneute Messung der PSQI und des Chronotyps durchzuführen. Außerdem sollte eine Messung der ADHS-Symptome, ihrer Schwere und des allgemeinen Wohlbefindens vor und nach der Lichtintervention bedacht werden. Der in der Literatur beschriebene aufgehobene Tagesrhythmus von Melatonin konnte in dieser Studie lediglich angedeutet werden. Eine eindeutige Annäherung an den Rhythmus gesunder Kontrollprobanden in der Interventionsgruppe ließ sich nicht darstellen. Der aktuelle Wissensstand beschreibt jedoch auch einen Einfluss einer Lichtintervention auf hormoneller Ebene, wie beispielsweise die Verschiebung des Melatoninrhythmus um eine Stunde nach hinten durch eine Applikation von weißem Licht am Abend. Andere Untersuchungen beschreiben aber auch einen ausbleibenden Effekt^{255,260}. Es sollte weiterhin bedacht werden, dass die Uhrzeit der Lichtintervention sich an den Empfehlungen für saisonal affektive Erkrankungen orientiert und der optimale Zeitraum sowie die Dauer der Lichtintervention für ADHS abweichen kann. Nicht zu vernachlässigen ist die Tatsache, dass die Untersuchung unter häuslichen Bedingungen stattfand und somit der Einfluss weiterer Zeitgeber und anderer Lichtquellen nicht standardisiert war. Es wurden jedoch Empfehlungen zur Durchführung der Lichtintervention und der Entnahme der Mundschleimhautproben gegeben. Hierzu gehört die Uhrzeit und Dauer der Durchführung, ein Abstand zur Therapielampe von circa einem Meter,

die Empfehlung, die Speichelproben in der Nacht bei maximal gedämpftem Licht zu entnehmen und diese gekühlt zu lagern. Besondere Vorkommnisse konnten im Schlafprotokoll dokumentiert werden. Ob die Empfehlungen regelmäßig und von allen Probanden eingehalten wurden, konnte nicht sicher überprüft werden. So sind hierbei Fehler denkbar, besonders da Probanden der Interventionsgruppe signifikant häufiger schwere Ausprägungen der Desorganisation anhand des WRI gezeigt haben. Nicht untersucht wurde auch die Frage einer falschen Illumination in der Häuslichkeit und am Arbeitsplatz oder die Nutzung von technischen Geräten mit Ausstrahlung von blauem Licht am Abend (Smartphones, TV). Interessanterweise konnte in unserer Studie zwar eine Abendpräferenz bei ADHS nachgewiesen werden, jedoch keine signifikanten Differenzen bezüglich der Zubettgehzeiten und Aufstehzeiten. Hier wäre der Einfluss weiterer Zeitgeber wie des sozialen und beruflichen Umfelds, z. B. durch Reisen, Kinder, Feierlichkeiten, Sorgen und Probleme, feste alltägliche Abläufe, interessant. In weiteren Studien sollte auch die Schlafhygiene mit folgenden Fragestellungen Beachtung finden: Gibt es einen routinierten Abendablauf? Wird das Bett mit Partner oder Kindern geteilt? Ist eine ruhige Umgebung gewährleistet? Wie ist die Raumtemperatur? Schläft der Proband im Bett oder z. B. bereits auf der Couch? Wird im Bett gearbeitet oder ferngesehen? Gehen die Probanden einer körperlichen Aktivität nach und wann? Wie lange vor dem Zubettgehen erfolgt die letzte Mahlzeit und wann? Werden koffeinhaltige Getränke zu sich genommen? Wie sind, unabhängig von Schichtdienst, die Arbeitszeiten? Diesen Einwänden ist gegenüberzustellen, dass die Untersuchung unter natürlichen häuslichen Bedingungen durchgeführt und somit gemessen wurde, ob ein Effekt der Lichttherapie im Alltag der Patienten erzielt werden kann. Ein Therapieerfolg unter klinischen und stark standardisierten Bedingungen wäre möglicherweise im Alltag nicht haltbar. Interessant ist auch die Frage, inwieweit die Durchführung der Lichtintervention selbst, d. h. die festgelegten Zeiten und die Dauer der Applikation, sich auf die Tagesabläufe der Probanden auswirken. Zum einen ist es denkbar, dass hierdurch eine Morgenroutine geschaffen und der Tagesrhythmus stabilisiert wird. Zum anderen stellt es aber auch ein Eingreifen in eingespielte Abläufe dar und kann sich somit negativ auf die Kompensationsmechanismen der Probanden auswirken. Eine längere Dauer der Intervention könnte zeigen, ob die gemessenen Veränderungen von Dauer sind oder eine Anpassung des Alltags und damit wiederum eine Stabilisierung des Tagesrhythmus stattfindet. Ebenfalls könnte so ermittelt werden, inwieweit die ADHS-Probanden eine dauerhafte Intervention annehmen würden, oder ob es vermehrt zu Abbrüchen käme.

Darüber hinaus fällt auf, dass eine Reihe von Messungen sich bei den ADHS-Probanden schwankend abbilden, d. h. die im Vergleich zur Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten oder zwischen den beiden Messwochen gemessenen Ergebnisse erlauben keine Aussage zu Veränderungen der Messwerte bei ADHS oder zur Effektivität der Lichtintervention. Dazu gehören die Schlaflatenz und die Schlafeffizienz, die Schlafdauer am Tag, Stimmung und Müdigkeit am Morgen. Ein möglicher Grund kann ein nicht stabiler Tagesrhythmus der ADHS-Probanden mit entsprechenden Schwankungen dieser Parameter sein. Der Einfluss der o. g. äußeren Faktoren ist auch hier denkbar. Hiermit sind daraus auch keine positiven Effekte der Lichtintervention abzuleiten. Auch hier stellt sich die Frage, ob diese Indifferenzen unter der laufenden Intervention fortbestehen würden oder, ob die Intervention zunächst zu Unregelmäßigkeiten dieser Parameter, auf lange Sicht jedoch zu einer Stabilisierung führt.

Des Weiteren fallen für die Parameter Schlafdauer und Einschlafeffizienz Unterschiede zwischen den Ergebnissen des Schlafprotokolls und der Actiwatch auf. Die im Schlafprotokoll angegebene, signifikant kürzere Schlafdauer der Studiengruppen ADHS-0 und ADHS-L in der ersten Messwoche und ADHS-L in der zweiten Messwoche, jedoch nicht in der aktigrafischen Messung, kann durch eine schlechtere Schlafqualität und damit einen insgesamt als schlechter empfundenen Schlaf begründet sein. Auch die im Schlafprotokoll als besser gemessene Schlafeffizienz der Kontrollprobanden lässt sich so erklären.

Nicht zuletzt sind methodische Limitationen der Studie zu bedenken. Mit 20 Kontrollprobanden und 16 Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, wovon sechs der Gruppe ADHS-0 und zehn der Gruppe ADHS-L angehören und ein Proband ausgeschlossen werden musste, besteht nur eine kleine Untersuchungspopulation mit eingeschränkter statistischer Aussagekraft und Limitation der entsprechenden Schlussfolgerungen. ADHS ist ein sehr heterogenes und mit zahlreichen Komorbiditäten vergesellschaftetes Krankheitsbild. Wie im Abschnitt „Patienten, Materialien und Methoden“ beschrieben, ist in dieser Studie bei Vorliegen von begleitenden Erkrankungen, aber auch bei aktueller Medikation der Ausschluss der Probanden erfolgt. Es ist denkbar, dass somit der Ausschluss der Probanden erfolgt ist, die am ehesten von einer Lichtintervention profitiert hätten. Auch wurden nur Probanden eingeschlossen, die die Termine zur Erfassung der psychometrischen Daten sowie der Ausgabe und Annahme der Studienmaterialien einhalten konnten. Ähnlich erhielten auch nur die Probanden eine Lichtintervention, die die Durchführung in der Häuslichkeit gewährleisten konnten. Auch hier stellt sich die Frage, ob

das die Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom sind, die am ehesten eine Lichtintervention benötigen und von dieser profitieren würden oder diejenigen, die ihre Erkrankung gut kompensieren können und dadurch Ihnen die Durchführung der Intervention überhaupt erst möglich war. Für eine nächste Untersuchung wären weniger strikte Ein- und Ausschlusskriterien oder auch der Vergleich der Effekte zwischen einer Studiengruppe mit strikten und einer ADHS-Gruppe mit gelockerten Ausschlusskriterien, vor Allem äußeren Ausschlusskriterien wie Schichtarbeit, zu überlegen. Auch wäre eine deutlich höhere Anzahl an Studienteilnehmern, auch Klinik- oder regionenübergreifend, jedoch mit weniger Ausschlusskriterien, aber mit Berücksichtigung von Lebensumständen und Begleiterkrankungen in der Auswertung und Bildung von Subpopulationen zu erwägen, um herauszufinden, in welchen Konstellationen Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom von einer Lichtintervention profitieren oder nicht.

V Thesen

1. Der zirkadiane Rhythmus erwachsener Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom weist Veränderungen auf molekularer, endokriner und behavioraler Ebene auf.
2. Durch chronotherapeutische Maßnahmen, wie eine Lichtintervention, können die o. g. Veränderungen normalisiert werden.

VI Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer. Stellungnahme zur "Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS)" - Langfassung. 2005
2. Mauz E., Gößwald A., Kamtsiuris P., Hoffmann R., Lange M., von Schenck U., Allen J., Butschalowsky H., Frank L., Hölling H., Houben R., Krause L., Kuhnert R., Lange C., Müters S., Neuhauser H., Poethko-Müller C., Richter A., Schaffrath Rosario A., Schaarschmidt J., Schlack R., Schlaud M., Schmich P., Schöne G., Wetzstein M., Ziese T., Kurth B.-M. Neue Daten für Taten. Die Datenerhebung zur KiGGS Welle 2 ist beendet. *Journal of Health Monitoring*. 2017;2-28
3. Sibley M. H., Mitchell J. T., Becker S. P. Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:1157–1165
4. Banaschewski T., Becker K., Döpfner M., Holtmann M., Rösler M., Romanos M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch Ärzteblatt Int*. 2017;114;9:149-159
5. Schlack, R., Mauz, E., Hebebrand, J., Hölling, H., KiGGS Study Group. Has the prevalence of parent-reported diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Germany increased between 2003-2006 and 2009-2012? Results of the KiGGS-study: first follow-up (KiGGS Wave 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57:820-9
6. Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B.-M., Huss, M. Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2007;50:827–835
7. Biederman, J., Faraone, S., Milberger, S., Curtis, S., Chen, L., Marrs, A., Ouellette, C., Moore, P., Spencer, T.. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1996;35(3):343–351
8. Biederman J., Mick E., Faraone S. V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(5):816–818
9. Rasmussen P., Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Nov 2000;39(11):1424-31
10. Groß S., Figge C., Matthies S., Philipsen A. ADHD in adulthood: Diagnostics and therapy. *Nervenarzt*. 2015;86(9):1171-8
11. Fayyad J., Sampson N. A., Hwang I., Adamowski T., Aguilar-Gaxiola S., Al-Hamzawi A., Andrade L. H. , Borges G., de Girolamo G., Florescu S., Gureje O., Haro J. M., Hu C., Karam E. G., Lee S., Navarro-Mateu F., O'Neill S., Pennell B. E., Piazza M., Posada-Villa J., Ten Have M., Torres Y., Xavier M., Zaslavsky A. M., Kessler R. C., WHO World Mental Health Survey Collaborators.. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(1):47-65
12. Song P., Zha M., Yang Q., Zhang Y., Li X., Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2021;11:04009
13. Biederman, J., Petty, C. R., Evans, M., Small, J., Faraone, S. V. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Research*. 2010;177(3):299–304
14. Biederman J., Faraone S., Milberger S., Curtis S., Chen L., Marrs A., Ouellette C., Moore P., Spencer T. Predictors of persistence in girls with attention deficit hyperactivity disorder: results from an 11-year controlled follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(2):147–156
15. Ebert D., Krause J., Roth-Sackenheim C. ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Der Nervenarzt*. 2003;74(10):939–946
16. Trott G. E. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in the course of life. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2006;256(1):21-25
17. Alm B., Sobanski. E. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011:24

18. Voinescu B. I., Szentagotai A., David D. Sleep disturbance, circadian preference and symptoms of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Neural Transmission*. 2012;119(10):1195-1204
19. Erskine H. E., Norman R. E., Ferrari A. J., Chan G. C., Copeland W. E., Whiteford H. A., Scott J. G. Long-term outcomes of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:841–850
20. Mick E., Byrne D., Fried R., Monuteaux M., Faraone S. V., Biederman J. Predictors of ADHD persistence in girls at 5-year follow-up. *Journal of Attention Disorders*. 2011;15(3):183–192
21. Sibley M. H., Arnold L. E., Swanson J. M., Hechtman L. T., Kennedy T. M., Owens E., Molina B. S. G., Jensen P. S., Hinshaw S. P., Roy A., Chronis-Tuscano A., Newcorn J. H., Rohde L. A., MTA Cooperative Group. Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):142-151
22. Kessler R. C., Adler L., Barkley R., Biederman J., Conners C. K., Demler O., Faraone S. V., Greenhill L. L., Howes M. J., Secnik K., Spencer T., Ustun T. B., Walters E. E., Zaslavsky A. M. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*. Apr 2006;163(4):716-723
23. Secnik K., Swensen A., Lage M. J. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics*. 2005;(23):93–102.
24. Pliszka S. R. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 7:50-8.
25. Steinhausen H. C., Rothenberger A., Döpfner M. *Handbuch ADHS : Grundlagen, Klinik, Therapie und Verlauf der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung*. Kohlhammer; 2010.
26. Fayyad J., Graaf R. de, Kessler R., Alonso J., Angermeyer M., Demyttenaere K., Girolamo G. de, Haro J. M., Karam E. G., Lara C., Lépine J-P, Ormel J., Posada-Villa J., Zaslavsky A. M., Jin R. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2007;190:402–409
27. Adler L. A., Kunz M., Chua H. C., Rotrosen J., Resnick S.G. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): is ADHD a vulnerability factor? *Journal of Attention Disorders*. 2004;8(1):11-6
28. Michielsen M., Comijs H. C., Semeijn E. J., Beekman A. T. F., Deeg D. J. H., Kooij S. J. J. The comorbidity of anxiety and depressive symptoms in older adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. 2013;148(2-3):220–227
29. Duran S., Fistikci N., Keyvan A., Bilici M., Caliskan M. Prevalence and co morbidity of adult ADHD in psychiatric outpatient admissions. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2014;25(2):84-93
30. El Ayoubi H., Brunault P., Barrault S., Maugé D., Baudin G., Ballon N., El-Hage W. Posttraumatic Stress Disorder Is Highly Comorbid With Adult ADHD in Alcohol Use Disorder Inpatients. *J Atten Disord*. 2021;25(11):1594-1602
31. Stahlberg O., Soderstrom H., Rastam M., Gillberg C. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *Journal of Neural Transmission*. 2004;111(7):891–902
32. Schiweck C., Arteaga-Henriquez G., Aichholzer M., Edwin Thanarajah S., Vargas-Cáceres S., Matura S., Grimm O., Haavik J., Kittel-Schneider S., Ramos-Quiroga J. A., Faraone S. V., Reif A. Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;124:100-123
33. Shekim W.O., Asarnow R.F., Hess E., Zaucha K., Wheeler N. A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. *Comprehensive Psychiatry*. 1990;31(5):416-425
34. Giupponi G., Giordano G., Maniscalco I., Erbuto D., Berardelli I., Conca A., Lester D., Girardi P., Pompili M. Suicide risk in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Danub*. 2018;30(1):2-10
35. Danckaerts M., Heptinstall E., Chadwick O., Taylor E. A natural history of hyperactivity and conduct problems: self-reported outcome. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;9(1):26-38
36. Mannuzza S., Klein R. G., Bessler A., Malloy P., LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(4):493-498

37. Park S., Cho M. J., Chang S. M., Jeon H. J., Cho S. J., Kim B. S., Bae J. N., Wang H. R., Ahn J. H., Hong J. P.. Prevalence, correlates, and comorbidities of adult ADHD symptoms in Korea: results of the Korean epidemiologic catchment area study. *Psychiatry Research*. 2011;186(2-3):378-383
38. Van de Glind G., Brynte C., Skutle A., Kaye S., Konstenius M., Levin F., Mathys F., Demetrovics Z., Moggi F., Ramos-Quiroga J. A., Schellekens A., Crunelle C., Dom G., Van den Brink W., Franck J. The International Collaboration on ADHD and Substance Abuse (ICASA): Mission, Results, and Future Activities. *Eur Addict Res*. 2020;26(4-5):173-178
39. Oliva F., Mangiapane C., Nibbio G., Portigliatti Pomeri A., Maina G. MCMI-III Personality Disorders, Traits, and Profiles in Adult ADHD Outpatients. *J Atten Disord*. 2020;24(6):830-839
40. Biederman J., Monuteaux M. C., Mick E., Spencer T., Wilens T. E., Klein K. L., Price J. E., Faraone S. V. Psychopathology in females with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, five-year prospective study. *Biological Psychiatry*. 2006;60(10):1098–1105
41. Instanes J. T., Klungsoyr K., Halmøy A., Fasmer O. B., Haavik J. Adult ADHD and Comorbid Somatic Disease: A Systematic Literature Review. *J Atten Disord*. 2018;22(3):203-228
42. Faraone S. V., Asherson P., Banaschewski T., Biederman J., Buitelaar J. K., Ramos-Quiroga J. A., Rohde L. A., Sonuga-Barke E. J. S., Tannock R., Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15020
43. Barkley R. A., Gueevremint D. C., Anastropoulos A. D., DuPaul G. J., Shelton T. L. Driving-related risks and impact of methylphenidate treatment on driving in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1993;92(2):212–218
44. Mannuzza S., Klein R. G., Moulton J. L. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Research*. 2008;160(3):237–246
45. Satterfield J. H., Faller K. J., Crinella F. M., Schell A. M., Swanson J. M., Homer L. D. A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(5):601–610
46. de Graaf R., Kessler R. C., Fayyad J., Have M., Alonso J., Angermeyer M., Borges G., Demyttenaere K., Gasquet I., Girolamo G. de, Haro J. M., Jin R., Karam E. G., Ormel J., Posada-Villa J. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occupational and Environmental Medicine*. 2008;65(12):835–842
47. Gjone H., Stevenson J., Sundet J. M. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996;35(5):588–596
48. Nadder T. S., Silberg J. L., Eaves L. J., Maes H. H., Meyer J. M. Genetic effects on ADHD symptomatology in 7- to 13-year-old twins: results from a telephone survey. *Behavior Genetics*. 1998;28(2):83–99
49. Gillis J. J., Gilger J. W., Pennington B. F., DeFries J. C. Attention deficit disorder in reading-disabled twins: Evidence for a genetic etiology. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1992;20(3):303–315
50. Levy F., Hay D. A., Stephen M., Wood C., Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic Analysis of a large-scale twin study. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997;36(6):737–744
51. Grimm O., Kranz T. M., Reif A. Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know? *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22(4):18
52. Neuman R. J., Todd R. D., Heath A.C., Reich W., Hudziak J. J., Bucholz K. K., Madden P. A., Begleiter H., Porjesz B., Kuperman S., Hesselbrock V., Reich T.. Evaluation of ADHD typology in three contrasting samples: a latent class approach. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999;38(1):25–33
53. Sherman D. K., McGue M., Iacono W. G. Twin concordance for attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of teachers' and mothers' reports. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(4):532–535
54. Doyle A. E., Faraone S. V., DuPre E. P., Biederman J. Separating attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in girls: a familial risk analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(10):1666-1672

55. Faraone S. V., Biederman J., Mick E., Williamson S., Wilens T., Spencer T., Weber W., Jetton J., Kraus I., Pertl J., Zallen B. Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(7):1077–1083
56. Mick E., Biederman J., Prince J., Fischer M. J., Faraone S. V. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2002;23(1):16–22
57. Van den Bergh B. R., Marcoen A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Development*. 2004;75(4):1085–1097.
58. Linnet K. M., Dalsgaard S., Obel C., Wisborg K., Henriksen T. B., Rodriguez A., Kotimaa A., Moilanen I., Thomsen P.H., Olsen J., Jarvelin M.R. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(6):1028–1040
59. Subotnik K. L., Asarnow R. F., Buechterlein K. H., Fogelson D. L., Thorpe T. I., Payne D. L., Giannini C. A., Kuppinger H. E., Torquato R. D., Mintz J., Hwang S. S., Gottesman I. I. MMPI vulnerability indicators for schizophrenia and attention deficit disorder: UCLA family study of biological parents of offspring with childhood-onset schizophrenia or ADHD. *Behavior Genetics*. 2005;35(2):159–175
60. Amor L. B., Grizenko N., Schwartz G., Lageix P., Baron C.Ter-Stepanian M., Zappitelli M., Mbekou V., Joobar R. Perinatal complications in children with attention-deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2005;30(2):120-126
61. StSauver J. L., Barbaresi W. J., Katusic S. K., Colligan R. C., Weaver A. L., Jacobsen S. J. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004;79(9):1124-1131
62. Posner M. I., Dehaene S. Attentional networks. *Trends Neuroscience*. 1994;17(2):75–79
63. Doyle A. E. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(8):21–26
64. Schoechlin C., Engel R. R. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2005;20(6):727–744
65. Torgalsbøen B. R., Zeiner P., Øie M. G. Pre-attention and Working Memory in ADHD: A 25-Year Follow-Up Study. *J Atten Disord*. 2021;25(7):895-905
66. Castellanos F. X. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*. 1997;36(7):381-393
67. Mostofsky S. H., Cooper K. L., Kates W. R., Denckla M. B., Kaufmann W. E. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2002;52(8):785–794
68. Semrud-Clikeman M., Steingard, R. J., Filipek P., Biederman J., Bekken K., Renshaw P. F. Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39(4):477–484
69. Albajara S. A., Villemonteix T., Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(4):399-405
70. Seidman L. J., Valera E. M., M. Nikos, Monuteaux M. C., Boriel D. L., Kelkar K., Kennedy D. N., Caviness V. S., Bush G., Aleardi M., Faraone S. V., Biederman J. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*. 2006;60(10):1071–1080
71. Hesslinger B., Tebartz van Elst L., Mochan F., Ebert D. Attention deficit hyperactivity disorder in adults—early vs. late onset in a retrospective study. *Psychiatry Research*. 2003;119(3):217–223
72. Zametkin A. J., Nordahl T. E., Gross M., King A. C., Semple, W. E., Rumsey J., Hamburger S., Cohen R. M. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *The New England Journal of Medicine*. 1990;323(20):1361-1366
73. Lou H. C., Andresen J., Steinberg B., McLaughlin T., Friberg L. The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. *European Journal of Neurology*. 1998;5(1):67–74

74. Dougherty D. D., Bonab A. A., Spencer T. J., Rauch S. L., Madras B. K., Fischman A. J. DopaMin.e transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*. 1999;354(9196):2132–2133
75. Cook E. H., Stein M. A., Krasowski M. D., Cox N. J., Olkon D. O., Kieffer J. E., Leventhal B. L. Association of attention-deficit disorder and the dopamine association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *American Journal of Human Genetics*. 1995;56(4):993–998
76. Waldman I. D., Rowe D. C., Abramowitz A., Kozel S. T., Mohr J. H., Sherman S. L., Cleveland H. H., Sanders M. L., Gard J. M., Stever C. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *American Journal of Human Genetics*. 1998;63(6):1767–1776
77. LaHoste G. J., Swanson J. M., Wigal S. B., Glabe C., Wigal T., King, N., Kennedy J. L. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*. 1996;1(2):121-124
78. Cheon K.-A., Ryu Y. H., Kim Y.-K., Namkoong K., Kim C.-H., Lee J. D. Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with 123-IIPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(2):306–311
79. Krause K. H., Dresel S. H., Krause J., Kung H. F., 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. *Neuroscience Letters*. 2000;285(2):107-110
80. Hong J. H., Hwang I. W., Lim M. H., Kwon H. J., Jin H. J. Genetic associations between ADHD and dopaminergic genes (DAT1 and DRD4) VNTRs in Korean children. *Genes Genomics*. 2018;40(12):1309-1317
81. McGough J. J., Barkley R. A. Diagnostic controversies in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(11):1948-1956
82. Asherson P., Akehurst R., Kooij J. J. S., Huss M., Beusterien K., Sasané R., Gholizadeh S., Hodgkins P. Under diagnosis of adult ADHD: cultural influences and societal burden. *Journal of Attention Disorders*. 2012;16(5 Suppl)(5):20–38
83. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 1992
84. Polanczyk G., de Lima M. S., Horta B. L., Biederman J., Rohde L. A. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American of Journal Psychiatry*. 2007;164(6):942–948
85. Tripp G., Luk S. L., Schaughency E. A., Singh R. DSM-IV and ICD-10: A comparison of the correlates of ADHD and hyperkinetic disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999;38(2):156–164
86. Falkai P., Wittchen H.-U., Döpfner M., Gaebel W., Maier W., Rief W., Saß H., Zaudig M. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5: Deutsche Ausgabe. 1 ed. Hogrefe; 2015.
87. Ratey J. J., Greenberg M. S., Bemporad J. R., Lindem K. J. Unrecognized attention-deficit hyperactivity disorder in adults presenting for outpatient psychotherapy. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1992;2(4):267-275
88. Spencer T., Wilens T., Biederman J., Faraone S. V., Ablon J. S., Lapey K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of Geneneral Psychiatry*. 1995;52(6):434-443
89. Retz W., Retz-Junginger P., Davydenko S., Rösler M. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Nervenarzt*. 2020;91(7):583-590
90. Dresel S. H., Kung M. P., Plössl K., Meegalla S. K., Kung H. F. Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of [99mTc]TRODAT-1 to the central dopamine transporters in rats. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1998;25(1):31–39
91. Arnsten A. F., Pliszka S. R. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011;99(2):211-216

92. Faraone S. V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:255-270
93. Greenfield B., Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2005;5(1):107-121
94. Biederman J., Mick E. O., Surman C., Doyle R., Hammerness P., Michel E., Martin J., Spencer T.J. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry.* 2007;7:49
95. Katusic S. K., Barbaresi W. J., Colligan R. C., Weaver A. L., Leibson C. L., Jacobsen S. J. Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2005;15(5):764-776
96. Greenhill L., Kollins S., Abikoff H., McCracken J., Riddle M., Swanson J., McGough J., Wigal S., Wigal T., Vitiello B., Skrobala A., Posner K., Ghuman J., Cunningham C., Davies M., Chuang S., Cooper T. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2006;45(11):1284-1293
97. Nissen S. E. ADHD drugs and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine.* 2006;354(14):1445-1448
98. Zhang J., Deng Y., Fang J., McKay G. Enantioselective analysis of ritalinic acids in biological samples by using a protein-based chiral stationary phase. *Pharmaceutical Research.* 2003;20(11):1881-1884
99. Spencer T., Biederman J., Wilens T. Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America.* 2004;27(2):373-383
100. Wehmeier P. M., Schacht A., Wolff C., Otto W. R., Dittmann R. W., Banaschewski T. Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo-controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infra-red motion-tracking device. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2011;21(5):433-444
101. Spencer T., Biederman J., Wilens T., Prince J., Hatch M., Jones J., Harding M., Faraone S. V., Seidman L. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry.* 1998;155(5):693-695
102. Bymaster F. P., Katner J. S., Nelson, D. L., Hemrick-Luecke S. K., Threlkeld P. G., Heiligenstein J. H., Morin S. M., Gehlert D. R., Perry K. W. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(5):699-711
103. Preti A. Tomoxetine (Eli Lilly & Co). *Current Opinion Investigational Drugs.* 2012;3(2):272-277.
104. Baird A. L., Coogan A. N., Kaufling J., Barrot M., Thome J. Daily methylphenidate and atomoxetine treatment impacts on clock gene protein expression in the mouse brain. *Brain Research.* 2013;1513(1513):61-71
105. Safren S. A., Sprich S., Mimiaga M. J., Surman C., Knouse L., Groves M., Otto M. W. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association.* 2010;304(8):875-880
106. Stevenson C. S., Whitmont S., Bornholt L. A cognitive remediation programme for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2002;36(5):610-616
107. Fleissner G. Rhythmicität, zirkadiane Rhythmik und Schlaf. In: Dudel J, Menzel R, RG S, eds. *Neurowissenschaft. Springer-Lehrbuch;* 1996:519-537
108. Dijk D.-J., Czeisler C. A. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of Neuroscience.* 1995;15(5):3526-3538
109. Müller W. A., Frings S., Möhrlen F. Biologische Rhythmen und innere Uhren. *Tier- und Humanphysiologie. Springer Spektrum;* 2015:713-741

110. Duffy J. F., Kronauer R. E., Czeisler C. A. Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *Journal of Physiology*. 1996;495(1):289–297
111. Weibel L., Brandenberger G. Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *Journal of Biological Rhythms*. 1998;13(3):202–208
112. Aschoff J., Wever R. Spontanperiodik des Menschen bei Ausschluß aller Zeitgeber. *Die Naturwissenschaften*. 1962;49(15):337–342
113. Barrett R. K., Takahashi J. S. Temperature compensation and temperature entrainment of the circadian pineal cell circadian clock. *The Journal of Neuroscience*. 1995;15(8):5681–5692
114. Aschoff J., Fatranská M., Giedke H., Doerr P., Stamm D., Wisser H. Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science*. 1971;171(3967):213–215
115. Stephan F. K., Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceeding of the National Academy of the Sciences of the United States of America*. 1972;69(6):1583–1586
116. Ralph M. R., Foster R. G., Davis F. C., Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*. 1990;247(4945):975–978
117. Silver R., LeSauter J., Tresco P. A., Lehman M. N. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*. 1996;382(6594):810–813
118. Herzog E. D., Takahashi J. S., Block G. D. Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature Neuroscience*. 1998;1(8):708–713
119. Honma S., Shirakawa T., Katsuno Y., Namihira M., Honma K.-I. Circadian periods of single suprachiasmatic neurons in rats. *Neuroscience Letters*. 1998;250(3):157–160
120. Welsh D. K., Logothetis D. E., Meister M., Reppert S. M. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*. 1995;14(4):697–706
121. Schaap J., Bos N. P. A., de Jeu M. T. G., Geurtsen A. M. S., Meijer J. H., Pennartz C. M. A. Neurons of the rat suprachiasmatic nucleus show a circadian rhythm in membrane properties that is lost during prolonged whole-cell recording. *Brain Research*. 1999;815(1):154–166
122. Liu C., Weaver D. R., Strogatz S. H., Reppert S. M. Cellular construction of a circadian clock: period determination in the suprachiasmatic nuclei. *Cell*. 1997;91(6):855–860
123. Prosser R. A. In vitro circadian rhythms of the mammalian suprachiasmatic nuclei: comparison of multi-unit and single-unit neuronal activity recordings. *Journal of Biological Rhythms*. 1998;13(1):30–38
124. Cheng M. Y., Bullock C. M., Li C., Lee A. G., Bermak J. C., Belluzzi J., Weaver D. R., Leslie F. M., Zhou Q.-Y. Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature*. 2002;417(6887):405–410
125. Reppert S. M., Weaver D. R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual Review of Physiology*. 2001;(63):647–676
126. Liu C., Reppert S. M. GABA synchronizes clock cells within the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*. 2000;25(1):123–128
127. Moore R. Y., Speh J. C. GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neuroscience Letters*. 1993;150(1):112–116
128. Strecker G. J., Wuarin J.-P., Dudek E. GABA-mediated local synaptic pathways connect neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Journal of Neurophysiology*. 1997;78(4):2217–2220
129. Shen H., Watanabe M., Tomasiewicz H., Rutishauser U., Magnuson T., Glass D. J. Role of neural cell adhesion molecule and polysialic acid in mouse circadian clock function. *The Journal of Neuroscience*. 1997;17(13):5221–5229
130. Theodosis S. T., Bonhomme R., Vitiello S., Rougon G., Pulain D. A. Cell surface expression of polysialic acid on NCAM is a prerequisite for activity-dependent morphological neuronal and glial plasticity. *The Journal of Neuroscience*. 1999;19(23):10228–10236
131. Antle M. C., Foley D. K., Foley N. C., Silver R. Gates and oscillators: a network model of the brain clock. *Journal of Biological Rhythms*. 2003;18(4):339–350
132. Sato T. K., Yamada R. G., Ukai H., Baggs J. E., Miraglia L. J., Kobayashim T. J., Welsh D. K., Kay S. A., Ueda H. R., Hogenesch J. B. Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nature Genetics*. 2006;38(3):312–319

133. Gekakis N., Staknis D., Nguyen H. B., Davis F. C., Wilsbacher L. D., King D. P., Takahashi J. S., Weitz C. J. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science*. 1998;280(5369):1564–1569
134. Hastings M. H., Maywood E. S., Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(8):453–469
135. Kume K., Zylka M. J., Sriram S., Jin X., Maywood E. S., Hastings M. H., Reppert S. M. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell*. 1999;98(2):193–205
136. Lowrey P. L., Takahashi J. S. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organisation. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2004;5(5):407–441
137. Cox K. H., Takahashi J. S. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol*. 2019;63(4):R93–R102
138. Bunger M. K., Wilsbacher L. D., Moran S. M., Clendenen C., Radcliffe L. A., Hogenesch J. B., Simon, M. C., Takahashi J. S., Bradfield C. A. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell*. 2000;103(7):1009–1017
139. Hogenesch J. B., Gu Y.-Z., Jain S., Bradfield C. A. The basic-helix–loop–helix-PAS orphan MOP3 forms transcriptionally active complexes with circadian and hypoxia factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(10):5474–5479
140. Jin X., Shearman L. P., Weaver D. R., Zylka M. J., De Vries G. J., Reppert S. M. A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell*. 1999;96(1):57–68
141. Oishi K., Sakamoto K., Okada T., Nagase T., Ishida N. Antiphase circadian expression between BMAL1 and period homologue mRNA in the suprachiasmatic nucleus and peripheral tissues of rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1998;253(2):199–203
142. Shearman L. P., Sriram S., Weaver D. R., Maywood E. S., Chaves I., Zheng B., Kume K., Lee C. C., van der Horst G. T., Hastings M. H., Reppert S. M. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*. 2000;288(5468):1013–1019
143. Lee C., Etchegaray J.-P., Cagampang F. R. A., Loudon A. S. I., Reppert S. M. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell*. 2001;107(7):855–867
144. Tei H., Okamura H., Shigeyoshi Y., Fukuhara C., Ozawa R., Hirose M, Sakaki Y. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature*. 1997;389(6650):512–516
145. Vitaterna M. H., King D. P., Chang A. M., Kornhauser J. M., Lowrey P. L., McDonald J. D., Dove W. F., Pinto L. H., Turek F. W., Takahashi J. S. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science*. 1994;264(5159):719–725
146. Sangoram A. M., Saez L., Antoch M. P., Gekakis N., Staknis D., Whiteley A., Fruechte E. M., Vitaterna M. H., Shimomura K., King D. P., Young M. W., Weitz C. J., Takahashi J. S. Mammalian circadian autoregulatory loop: a timeless ortholog and mPer1 interact and negatively regulate CLOCK-BMAL1-induced transcription. *Neuron*. 1998;21(5):1101–1113
147. Yu W., Nomura M., Ikeda M. Interactivating feedback loops within the mammalian clock: BMAL1 is negatively autoregulated and upregulated by CRY1, CRY2, and PER2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;290(3):933–941
148. Field M.D., Maywood E. S., O'Brien J. A., Weaver D. R., Reppert S. M., Hastings M. H. Analysis of clock proteins in mouse SCN demonstrates phylogenetic divergence of the circadian clockwork and resetting mechanisms. *Neuron*. 2000;25(2):437–447
149. Zylka M. J., Shearman L. P., Levine J. D., Jin X., Weaver D. R., Reppert S. M. Molecular analysis of mammalian timeless. *Neuron*. 1998;21(5):1115–1122
150. Shearman L. P., Zylka M. J., Weaver D. R., Kolakowski L. F., Reppert S. M. Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron*. 1997;19(6):1261–1269
151. Etchegaray J.-P., Lee C., Wade P. A., Reppert S. M. Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis. *Nature*. 2003;421(6919):177–182
152. Giguère V. Orphan nuclear receptors: from gene to function. *Endocrine Reviews*. 1999;20(5):689–725

153. Preitner N., Damiola F., Lopez-Molina L., Zakany J., Duboule D., Albrecht U., Schibler U. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*. 2002;110(2):251–260
154. Marsicano G., Wotjak C. T., Azad S. C., Bisogno T., Rammes G., Cascio M. G., Hermann H., Tang J., Hofmann C., Zieglgänsberger W., Di Marzo V., Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 2002;418(6897):530–534
155. Kondratov R. V., Chernov M. V., Kondratova A. A., Gorbacheva V. Y., Gudkov A. V., Antoch M. P. BMAL1-dependent circadian oscillation of nuclear CLOCK: posttranslational events induced by dimerization of transcriptional activators of the mammalian clock system. *Genes & Development*. 2003;17(15):1921–1932
156. Akashi M., Tsuchiya Y., Yoshino T., Nishida E. Control of intracellular dynamics of mammalian period proteins by casein kinase I epsilon (CKIepsilon) and CKIdelta in cultured cells. *Molecular and Cellular Biology*. 2002;22(6):1693–1703
157. Keesler G. A., Camacho F., Guo Y., Virshup D., Mondadori C., Yao Z. Phosphorylation and destabilization of human period I clock protein by human casein kinase I epsilon. *Neuroreport*. 2000;11(5):951–955
158. Camacho F., Cilio M., Guo Y., Virshup D. M., Patel K., Khorkova O., Styren S., Morse B., Yao S., Keesler G. A. Human casein kinase I phosphorylation of human circadian clock proteins period 1 and 2. *FEBS Letters*. 2001;489(2-3):159–165
159. Takano A., Shimizu K., Kani S., Buijs R. M., Okada M., Nagai K. Cloning and characterization of rat casein kinase 1. *FEBS Letters*. 2000;477(1-2):106–112
160. Eide E. J., Woolf M. F., Kang H., Woolf P., Hurst W., Camacho F., Vielhaber E. L., Giovanni A., Virshup DM. Control of mammalian circadian rhythm by CKIepsilon-regulated proteasome-mediated PER2 degradation. *Molecular and Cellular Biology*. 2005;25(7):2795–2807
161. Shirogane T., Jin J., Ang X. L., Harper J. W. SCFbeta-TRCP controls clock-dependent transcription via casein kinase 1-dependent degradation of the mammalian period-1 (Per1) protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(29):26863–26872
162. Busino L., Bassermann F., Maiolica A., Lee C., Nolan P. M., Godinho S.I. H., Draetta G. F., Pagano M. SCFFbx13 controls the oscillation of the circadian clock by directing the degradation of cryptochrome proteins. *Science*. 2007;316(5826):900–904
163. Vielhaber E., Eide E., Rivers A., Gao Z.-H., Virshup D. M. Nuclear entry of the circadian regulator mPER1 is controlled by mammalian casein kinase I epsilon. *Molecular and Cellular Biology*. 2000;20(13):4888–4899
164. Schibler U. BMAL1 dephosphorylation determines the pace of the circadian clock. *Genes* 2021;35(15-16):1076–1078
165. Brainard G. C., Hanifin J. P., Rollag M. D., Greenson J., Byrne B., Glickman G., Gerner E., Sanford B. Human melatonin regulation is not mediated by the three cone photopic visual system. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(1):433–436
166. Lucas R. J., Freedman M. S., Muñoz M., Garcia-Fernández J. M., Foster R. G. Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*. 1999;284(5413):505–507
167. Paul S., Brown T. Direct effects of the light environment on daily neuroendocrine control. *J Endocrinol*. 2019 Aug 1:JOE-19-0302.R1
168. Hankins M. W., Lucas R. J. The primary visual pathway in humans is regulated according to long-term light exposure through the action of a nonclassical photopigment. *Current Biology*. 2002;12(3):191–198
169. Provencio I., Rodríguez I. R., Jiang G., Hayes W. P., Moreira E. F., Rollag M. D. A novel human opsin in the inner retina. *The Journal of Neuroscience*. 2000;20(2):600–605
170. Berson D. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences*. 2003;26(6):314–320
171. Thapan K., Arendt J., Skene D. J. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *Journal of Physiology*. 2001;535(1):261–267
172. Gooley J. J., Fischer D., Saper C. B. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *The Journal of Neuroscience*. 2003;23(18):7093–7106

173. Moore R. Y., Speh J. C., Card J. P. The retinohypothalamic tract originates from a distinct subset of retinal ganglion cells. *Journal of Comparative Neurology*. 1995;352(2):351-366
174. Morin L. P., Allen C. N. The circadian visual system. *Brain Research Reviews*. 2006;51(1):1-60
175. Hamada T., Yamanouchi S., Watanabe A., Shibata S., Watanabe S. Involvement of glutamate release in substance P-induced phase delays of suprachiasmatic neuron activity rhythm in vitro. *Brain Research*. 1999;836(1-2):190-193
176. Prosser H. M., Bradley A., Chesham J. E., Ebling F. J. P., Hastings M. H., Maywood E. S. Prokineticin receptor 2 (Prokr2) is essential for the regulation of circadian behavior by the suprachiasmatic nuclei. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(2):648-653
177. Michel S., Itri J., Han J. H., Gnietczynski K., Colwell C. S. Regulation of glutamatergic signalling by PACAP in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *BMC Neuroscience*. 2006;7:15
178. Michel S., Itri J., Colwell C. S. Excitatory mechanisms in the suprachiasmatic nucleus: the role of AMPA/KA glutamate receptors. *Journal of Neurophysiology*. 2002;88(2):817-828
179. van den Pol A. N., Finkbeiner S. M., Cornell-Bell A. H. Calcium excitability and oscillations in suprachiasmatic nucleus neurons and glia in vitro. *The Journal of Neuroscience*. 1992;12(7):2648-2664
180. Colwell C. S. NMDA-evoked calcium transients and currents in the suprachiasmatic nucleus: gating by the circadian system. *European Journal of Neuroscience*. 2001;13(7):1420-1428
181. Colwell C. S., Menaker M. NMDA as well as non-NMDA receptor antagonists can prevent the phase-shifting effects of light on the circadian system of the golden hamster. *Journal of Biological Rhythms*. 1992;7(2):125-136
182. Gau D., Lemberger T., von Gall C., Kretz O., Le Minh N., Gass P., Schmid W., Schibler U., Korf H. W., Schütz G. Phosphorylation of CREB Ser142 regulates light-induced phase shifts of the circadian clock. *Neuron*. 2002;34(2):245-253
183. Ding J. M., Faiman L. E., Hurst W. J., Kuriashkina L., Gillette M. U. Resetting the biological clock: mediation of nocturnal CREB phosphorylation via light, glutamate, and nitric oxide. *The Journal of Neuroscience*. 1997;17(2):667-675
184. Ginty D. D., Kornhauser J. M., Thompson M. A., Bading H., Mayo K. E., Takahashi J. S., Greenberg M. E. Regulation of CREB phosphorylation in the suprachiasmatic nucleus by light and a circadian clock. *Science*. 1993;260(5105):238-241
185. Obrietan K., Impey S., Storm D. R. Light and circadian rhythmicity regulate MAP kinase activation in the suprachiasmatic nuclei. *Nature*. 1998;(8):693-700
186. Carlezon W. A., Duman R. S., Nestler E. J. The many faces of CREB. *Trends in Neurosciences*. 2005;28(8):436-445
187. Obrietan K., Impey S., Smith D., Athos J., Storm D. R. Circadian regulation of cAMP response element-mediated gene expression in the suprachiasmatic nuclei. *The Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(25):17748-17756
188. Aston-Jones G., Chen S., Zhu Y., Oshinsky M. L. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nature*. 2001;4(7):732-738
189. Leak R. K., Moore R. Y. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *Journal of Comparative Neurology*. 2001;433(3):312-334
190. Kalsbeek A., Cutrera R. A., van Heerikhuizen J. J., van der Vliet J., Buijs R. M. GABA release from suprachiasmatic nucleus terminals is necessary for the light-induced inhibition of nocturnal melatonin release in the rat. *Neuroscience*. 1999;91(2):453-461
191. Kalsbeek A., Van Heerikhuizen J. J., Wortel J., Buijs R. M. A diurnal rhythm of stimulatory input to the hypothalamo-pituitary-adrenal system as revealed by timed intrahypothalamic administration of the vasopressin V1 antagonist. *The Journal of Neuroscience*. 1996;16(17):5555-5565
192. Kraves S., Weitz C. J. A role for cardiotrophin-like cytokine in the circadian control of mammalian locomotor activity. *Nature Neuroscience*. 2006;9(2):212-219
193. Chik C. L., Ho A. K., Klein D. C. Alpha 1-adrenergic potentiation of vasoactive intestinal peptide stimulation of rat pinealocyte adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate: evidence for a role of calcium and protein kinase-C. *Endocrinology*. 1988;122(2):702-708

194. Lewy A. J., Wehr T. A., Goodwin F. K., Newsome D. A., Markley S.P. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*. 1980;210(4475):1267–1269
195. Larsen P. J., Enquist L. W., Card J. P. Characterization of the multisynaptic neuronal control of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. *European Journal of Neuroscience*. 1998;10(1):128–145
196. Tecler-Mariam-Mesbah R., Horst G. T., Postema F., Wortel J., Buijs R. M. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *The Journal of Comparative Neurology*. 1999;406(2):171–182
197. Klein D. C., Sugden D., Weller J. L. Postsynaptic alpha-adrenergic receptors potentiate the beta-adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80(2):599–603
198. Moller M., Phansuwan-Pujito P., Morgan K. C., Badiu C. Localization and diurnal expression of mRNA encoding the β 1-adrenoceptor in the rat pineal gland: an in situ hybridization study. *Cell & Tissue Reserach*. 1997;288(2):279–284
199. Vanecek J., Sugden D., Weller J., Klein D. C. Atypical synergistic α 1- and β -adrenergic regulation of adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'- monophosphate in rat pinealocytes. *Endocrinology*. 1985;116(6):2167–2173
200. Klein D. C., Weller J. L. Rapid light-induced decrease in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Science*. 1972;177(4048):532–533
201. Viswanathan N., Davis F. C. Single prenatal injections of melatonin or the D1-dopamine receptor agonist SKF 38393 to pregnant hamsters sets the offsprings' circadian rhythms to phases 180 apart. *Journal of Comparative Physiology A*. 1997;180(4):339–346
202. Buijs R. M., Van Heerikhuize J. J., Feenstra M. G. P., Ter Horst G. J., Romijn H. J., Kalsbeek A.. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *European Journal of Neuroscience*. 1999;11(5):1535–1544
203. Tenorio F. d. C. A. M., Simões M. de J., Teixeira V. W., Teixeira Á. A. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2015;61(3):269–274
204. Carrillo-Vico A., Lardone P. J., Alvarez-Sánchez N., Rodríguez-Rodríguez A., Guerrero J. M. Melatonin: buffering the immune system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(4):8638–8683
205. Brown G. M. Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 1994;19(5):345–353
206. Lieberman H. R., Waldhauser F., Garfield G., Lynch H. J., Wurtman R. J. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Research*. 1984;323(2):201–207
207. Waldhauser F., Saletu B., Trincharad-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology*. 1990;100(2):222–226
208. Waldhauser F., Weiszenbacher G., Tatzer E., Gisinger B., Waldhauser M., Schemper M., Frisch H. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1988;66(3):648–652
209. Leibenluft E., Feldman-Naim S., Turner E. H., Schwartz P. J., Wehr T. A. Salivary and plasma measures of dim light melatonin onset (DLMO) in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 1996;40(8):731–735
210. Lewy A. J., Cutler N. L., Sack R. L. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *Journal of Biological Rhythms*. 1999;14(3):228–236
211. Moore R. Y., Eichler V. B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythms following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*. 1972;42(1):201–206
212. Palm I. F., van der Beek E. M., Wiegant V. M., Buijs R. M., Kalsbeek A. Vasopressin induces a luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*. 1999;93(2):659–666
213. Schredl M., Alm B., Sobanski E., Sleep quality in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2007;257(3):164–168
214. Walters A. S., Silvestri R., Zucconi M., Chandrashekariah R., Konofal E. Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

- and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008;4(6):591–600
215. Boonstra A., Kooij J., Oosterlaan J. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. *Sleep*. 2007;30(4):433–442
216. Sobanski E., Schredl M., Alm B. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: a controlled polysomnographic study. *Sleep*. 2008;31(3):375–381
217. Bijlenga D., Van Someren E. J., Gruber R., Bron T. I. Kruithof I. F., Spanbroek E. C., Kooij J. Body temperature, activity and melatonin profiles in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and delayed sleep: a case-control study. *Journal of Sleep Research*. 2013;22(6):607–616
218. Fallone G., Acebo C., Arnedt J. T., Seifer R., Carskadon M. A. Effects of acute sleep restriction on behavior, sustained attention, and response inhibition in children. *Perceptual and Motor Skills*. 2001;93(1):213–229
219. Kissling C., Retz W., Wiemann S., Coogan A. N., Clement R. M., Hünnerkopf R., Conner A. C., Freitag C. M., Rösler M., Thome J. A polymorphism at the 3'-untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics*. 2008;147(3):333–338
220. Imeraj L., Antrop I., Roeyers H., Deschepper E., Bal S., Deboutte D. Diurnal variations in arousal: a naturalistic heart rate study in children with ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;20(8):381–392
221. Taillard J., Philip P., Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep. *Journal of Sleep Research*. 1999;8(4):291–295
222. Rybak Y. E., McNeely H. E., Mackenzie B. E., Jain U. R., Levitan R. D. Seasonality and circadian preference in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical and neuropsychological correlates. *Comprehensive Psychiatry*. 2007;48(6):562–571
223. Bae S. M., Park J. E., Lee Y. J., Cho I. H., Kim J. H., Koh S. H., Kim S. J., Cho S. J. Gender difference in the association between adult attention deficit hyperactivity disorder symptoms and morningness-eveningness. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010;64(6):649–651
224. Caci H., Bouchez J., Baylé F. J. Inattentive symptoms of ADHD are related to evening orientation. *Journal of Attention Disorders*. 2009;13(1):36–41
225. Rybak Y. E., McNeely H. E., Mackenzie B. E., Jain U. R., Levitan R. D. An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(10):1527–1535
226. Büber A., Çakaloz B., Işıldar Y., Ünlü G., Bostancı H. E., Aybek H., Herken H. Increased urinary 6-hydroxymelatonininsulfate levels in attention deficit hyperactivity disorder diagnosed children and adolescent. *Neuroscience Letters*. 2016;617:195–200
227. Klerman E. B., Gershengorn H. B., Duffy J. F., Kronauer R. E. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*. 2002;17(2):181–193
228. Vasey C., McBride J., Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021;13(10)
229. Baird A. L., Coogan A. N., Siddiqui A., Donev R. M., Thome J. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels. *Journal of Molecular Psychiatry*. 2012;10:988–995
230. Van Veen M. M., Kooij J. J. S., Boonstra A. M., Gordijn M. C. M., Van Someren E. J. W. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biological Psychiatry*. 2010;67(11):1091–1096
231. Randazzo W. T., Dockray S., Susman E. J. The stress response in adolescents with inattentive type ADHD symptoms. *Child Psychiatry and Human Development*. 2008;39(1):27–38
232. Hong H. J., Shin D. W., Lee E. H., Oh Y. H., Noh K. S. Hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal*. 2003;30(44):608–614
233. Shin D. W., Lee S. H. Blunted hypothalamo-pituitary-adrenal axis reactivity is associated with the poor intelligence performance in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropediatrics*. 2007;38(6):298–303

234. Jeong S. H., Yu J. C., Lee C. H., Choi K. S., Choi J. E., Kim S. H., Joo E. J. Human CLOCK gene-associated attention deficit hyperactivity disorder-related features in healthy adults: quantitative association study using Wender Utah Rating Scale. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2014;264(1):71–81
235. Xu X., Breen G., Chen C.-K., Huang Y.-S., Wu Y.-Y., Asherson P. Association study between a polymorphism at the 3'-untranslated region of CLOCK gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioral and Brain Functions*. 2010;6:48
236. Katzenberg D., Young T., Finn L., Lin L., King D. P., Takahashi J. S., Mignot E. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep*. 1998;21(6):569–576
237. Huang J., Zhong Z., Wang M., Chen X., Tan Y., Zhang S., He W., He X., Huang G., Lu H., Wu P., Che Y., Yan Y. L., Postlethwait J. H., Chen W., Wang H. Circadian modulation of dopamine levels and dopaminergic neuron development contributes to attention deficiency and hyperactive behavior. *The Journal of Neuroscience*. 2015;35(6):2572–2587
238. Eastman C. I., Young M. A., Fogg L. F., Liu L., Meaden P. M. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(10):883–889
239. Oren D. A., Wisner K. L., Spinelli M., Epperson C. N., Peindl K. S., Terman J. S., Terman M. An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(4):666–669
240. Tuunainen A., Kripke D. F., Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;2
241. Wirz-Justice A., Bader A., Frisch U., Stieglitz R. D., Alder J., Bitzer J., Hösl I., Jazbec S., Benedetti F., Terman M., Wisner K. L., Riecher-Rössler A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(07):986–993
242. Burke T. M., Markwald R. R., Chinoy E. D., Snider J. A., Bessman S. C., Jung C. M., Wright K. P. Jr. Combination of light and melatonin time cues for phase advancing the human circadian clock. *Sleep*. 2013;36(11):1617–1624
243. Levitt A. J., Joffe R. T., Kennedy S. H. Bright light augmentation in antidepressant nonresponders. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1991;52(8):336–337
244. Willis G. L., Moore C., Armstrong S. M. A historical justification for and retrospective analysis of the systematic application of light therapy in Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*. 2012;23(2):199–226
245. Lam R. W., Goldner E. M., Solyom L., Remick R. A. A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151(5):744–750
246. DGPPN B, KBV, AWMF, AkdÄ, BpTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Leitlinienreport, 2. Auflage
247. Martiny K., Lunde M., Undén M., Dam H., Bech P. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression: results from clinician-rated depression scales. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005;112(2):117–125
248. Koyama E., Matsubara H., Nakano T. Bright light treatment for sleep-wake disturbances in aged individuals with dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1999;53(2):227–229
249. Okumoto Y., Koyama E., Matsubara H., Nakano T., Nakamura R.. Sleep improvement by light in a demented aged individual. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998;52(2):194–196
250. van Maanen A., Meijer A. M., Van der Heijden K. B., Oort F. J. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2015;29:52–62
251. Hébert M., Martin S. K., Eastman C. I. Nocturnal melatonin secretion is not suppressed by light exposure behind the knee in humans. *Neuroscience Letters*. 1999;274(2):127–130
252. Vandewalle G., Balteau E., Phillips C., Degueldre C., Moreau V., Sterpenich V., Albouy G., Darsaud A., Desseilles M., Dang-Vu T. T., Peigneux P., Luxen A., Dijk D. J., Maquet P. Daytime light exposure dynamically enhances brain responses. *Current Biology*. 2006;16(16):1616–1621
253. Vandewalle G., Gais S., Schabus M., Balteau E., Carrier J., Darsaud A., Sterpenich V., Albouy G., Dijk D. J., Maquet P. Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. *Cerebral Cortex*. 2007;17(12):2788–2795
254. Scheer F. A., Buijs R. M. Light affects morning salivary cortisol in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999;84(9):3395–3398

255. Cajochen C., Jud C., Münch M., Kobińska S., Wirz-Justice A., Albrecht U. Evening exposure to blue light stimulates the expression of the clock gene PER2 in humans. *The European Journal of Neuroscience*. 2006;23(4):1082–1086
256. Herljevic M., Middleton B., Thapan K., Skene D. J. Light-induced melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength light. *Experimental Gerontology*. 2005;40(3):237–242
257. Kayumov L., Casper R. F., Hawa R. J., Perelman B., Chung S. A., Sokalsky S., Shapiro C. M. Blocking low-wavelength light prevents nocturnal melatonin suppression with no adverse effect on performance during simulated shift work. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(5):2755–2761
258. Lack L., Wright H., Kemp K., Gibbon S. The treatment of early-morning awakening insomnia with 2 evenings of bright light. *Sleep*. 2005;28(5):616–623
259. Ancoli-Israel S., Gehrman P., Martin J. L., Shochat T., Marler M., Corey-Bloom J., Levi L. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behavioral Sleep Medicine*. 2003;1(1):22–36
260. Phipps-Nelson J., Redman J. R., Dijk J., Rajaratnam S. M. Daytime exposure to bright light, as compared to dim light, decreases sleepiness and improves psychomotor vigilance performance. *Sleep*. 2003;26(6):695–700
261. Gooley J. J. Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *ANNALS Academy of Medicine Singapore*. 2008;37(8):669–676
262. Cajochen C., Münch M., Kobińska S., Kräuchi K., Steiner R., Oelhafen P., Orgül S., Wirz-Justice A. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(3):1311–1316
263. Rosenthal N. E., Joseph-Vanderpool J. R., Levendosky A. A., Johnston S. H., Allen R. Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*. 1990;13(4):354–361
264. Turner P. L., Mainster M. A. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(11):1439–1444
265. Ancoli-Israel S., Martin J. L., Kripke D. F., Marler M., Klauber M. R. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(2):282–289
266. Hoban T. M., Sack R. L., Lewy A. J., Miller L. S., Singer C. M. Entrainment of a free-running human with bright light? *Chronobiology International*. 2009;6(4):347–353
267. Brunnström G., Sörensen S., Alsterstad K., Sjöstrand J. Quality of light and quality of life – the effect of lighting adaptation among people with low vision. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2004;24(4):274–280
268. Partonen T., Lönnqvist J. Bright light improves vitality and alleviates distress in healthy people. *Journal of Affective Disorders*. 2000;57(1-3):55–61
269. Santhi N., Thorne H. C., van der Veen D. R., Johnsen S., Mills S. L., Hommes V., Schlangen L. J., Archer S. N., Dijk D. J. The spectral composition of evening light and individual differences in the suppression of melatonin and delay of sleep in humans. *Journal of Pineal Research*. 2012;53(1):47–59
270. Grandner M. A., Kripke D. F., Langer R. D. Light exposure is related to social and emotional functioning and to quality of life in older women. *Psychiatry Research*. 2006;143(1):35–42
271. Roenneberg T., Wirz-Justice A., Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*. 2003;18(1):80–90
272. Arns M., Van der Heijden K. B., Arnold L. E., Kenemans J. L. Geographic variation in the prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: the sunny perspective. *Biological Psychiatry*. 2013;74(8):585–590
273. Dijk D.-J., Duffy J. F., Silva E. J., Shanahan T. L., Boivin D. B., Czeisler C. A. Amplitude reduction and phase shifts of melatonin, cortisol and other circadian rhythms after a gradual advance of sleep and light exposure in humans. *PLOS ONE*. 2012;7(2):e30037
274. Cajochen C., Zeitzer J. M., Czeisler C. A., Dijk D.-J. Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behavioural Brain Research*. 2000;115(1):75–83

275. Wirz-Justice A., Graw P., Kräuchi K., Sarrafzadeh A., English J., Arendt J., Sand L. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1996;37(2-3):109–120
276. Vandewalle G., Schmidt C., Albouy G., Sterpenich V., Darsaud A., Rauchs G., Berken P. Y., Baiteau E., Degueldre C., Luxen A., Maquet P., Dijk D. J. Brain responses to violet, blue, and green monochromatic light exposures in humans: prominent role of blue light and the brainstem. *PLOS ONE*. 2007;2(11):e1247
277. Rüger M., St Hilaire M. A., Brainard G. C., Khalsa S. B., Kronauer R. E., Czeisler C. A., Lockley S. W. Human phase response curve to a single 6.5 h pulse of short-wavelength light. *The Journal of Physiology*. 2013;591(1):353–363
278. Crowley S. J., Eastman C. I. Phase advancing human circadian rhythms with morning bright light, afternoon melatonin, and gradually shifted sleep: can we reduce morning bright-light duration? *Sleep Medicine*. 2015;16(2):288–297
279. Dewan K., Benloucif S., Reid K., Wolfe L. F., Zee P. C. Light-induced changes of the circadian clock of humans: increasing duration is more effective than increasing light intensity. *Sleep*. 2001;34(5):593–599
280. Chang A. M., Santhi N., St Hilaire M., Gronfier C., Bradstreet D. S., Duffy J. F., Lockley S. W., Kronauer R. E., Czeisler C. A. Human responses to bright light of different durations. *The Journal of Physiology*. 2012;590(13):3103–3112
281. Khalsa S. B. S., Jewett M. E., Cajochen C., Czeisler C. A. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *The Journal of Physiology*. 2003;549(Pt 3):945–952
282. Terman J. S., Terman M., Lo E. S., Cooper T. B. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(1):69–75
283. Minors D. S., Waterhouse J. M., Wirz-Justice A. A human phase-response curve to light. *Neuroscience Letters*. 1991;133(1):36–40
284. Lewy A. J., Bauer V. K., Cutler N. L., Sack R. L., Ahmed S., Thomas K. H., Blood M. L., Jackson J. M. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(10):890-896
285. Wright H. R., Lack L. C., Partridge K. J. Light emitting diodes can be used to phase delay the melatonin rhythm. *Journal of Pineal Research*. 2001;31(4):350–355
286. Münch M., Kobiacka S., Steiner R., Oelhafen P., Wirz-Justice A., Cajochen C. Wavelength-dependent effects of evening light exposure on sleep architecture and sleep EEG power density in men. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;290(5):R1421-1428
287. Warman V. L., Dijk D.-J., Warman G. R., Arendt J., Skene D. J. Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light. *Neuroscience Letters*. 2003;342(1-2):37–40
288. Ward M. F., Wender P. H., Reimherr F. W. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(8):1280
289. Retz-Junginger P., Retz W., Blocher D., Stieglitz R. D., Georg T., Supprian T., Wender P. H., Rösler M. Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder. *Der Nervenarzt*. 2003;74(11):987–993
290. Retz-Junginger P., Retz W., Blocher D., Weijers H. G., Trott G. E., Wender P. H., Rössler M. Wender Utah Rating Scale (WURS-k) Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Nervenarzt*. 2002 Sep;73(9):830-8
291. Conners C. K., Erhardt D., Epstein J. N., Parker J. D. A., Sitarenios G., Sparrow E. Self-rating of ADHD symptoms in adults I: Factor structure and normative data. *Journal of Attention Disorders*. 1999;3(3):141–151
292. Conners C. K., Erhardt D., Sparrow M. A. Conners' Adult ADHD Rating Scales. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2003;18(4):431–437
293. Rösler M., Retz W., Retz-Junginger P., Thome J., Supprian T., Nissen T., Stieglitz R. D., Blocher D., Henges G., Trott G. E. Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Self-rating behaviour questionnaire and diagnostic checklist. *Der Nervenarzt*. 2004;75(9):888–895

294. Schmidt S., Petermann F. Testbesprechung. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*. 2008;56(2):155–159
295. Hall C. L., Newell K., Taylor J., Sayal K., Swift K. D., Hollis C. ‘Mind the gap’ - mapping services for young people with ADHD transitioning from child to adult mental health services. *BMC Psychiatry*. 2013;13(13):186–193
296. Schmidt K.-H., Metzler, P. Wortschatztest: WST Beltz-Test-GmbH; 1992
297. Weiß R. H. Grundintelligenztest Skala 2 - Revision (CFT 20-R) mit Wortschatztest und Zahlenfolgentest - Revision (WS/ZF-R). Hofgrefe; 2006
298. Wittchen H.-U., Zaudig M., Fydrich T.. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hofgrefe; 1997
299. Kuhl J., Kazén M. PSSI: Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar. 2. ed. Hogrefe; 2009
300. Horne J. A., Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*. 1976;4(2):97–110
301. Buysse D. J., Reynolds C. F. 3rd, Monk T. H., Berman S. R., Kupfer D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;(28):193–213
302. Backhaus J., Junghanns K., Broocks A., Riemann D., Hohagen F. Test–retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;53(3):737–740
303. **CamNtech**. MotionWare Software
304. N.V KP. Actiware flexible, powerful.
www.usa.philips.com/healthcare/sites/actigraphy/solutions/actiware/tutorials#actiware_tutorials
305. Ruf T. The lomb-scargle periodogram in biological rhythm research: analysis of incomplete and unequally spaced time-series. *Biological Rhythm Research*. 1999;30(2):178-201
306. Van Someren E. J., Swaab D. F., Colenda C. C., Cohen W., McCall W. V., Rosenquist P. B. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiology International*. 1999;16(4):505-518
307. Sing H. C., Thorne D. R., Hegge F. W., Babkoff H. Trend and rhythm analysis of time-series data using complex demodulation. *Behavior Research Methods*. 1985;17(6):623-629
308. Fuemmeler B. F., Østbye T., Yang C., McClernon F. J., Kollins S. H. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: a population-based study. *International Journal of Obesity*. 2011;35(6):852-862
309. Pagoto S. L., Curtin C., Lemon S. C., Bandini L. G., Schneider K. L., Bodenlos J. S., Ma Y. Association between adult attention deficit/hyperactivity disorder and obesity in the US population. *Obesity*. 2009;17(3):539-44
310. Moffitt T. E., Houts R., Asherson P., Belsky D. W., Corcoran D. L., Hammerle M., Harrington H., Hogan S., Meier M. H., Polanczyk G. V., Poulton R., Ramrakha S., Sugden K., Williams B., Rohde L. A., Caspi A. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(10):967-977
311. Retz-Junginger P., Rösler M., Müller R., Retz W. Welchen Einfluss hat das Geschlecht auf das Inanspruchnahmeverhalten bei adulter ADHS im Rahmen einer Spezialambulanz? *Psychiatrische Praxis*. 2012;39(7):345-348
312. Philipsen A., Feige B., Hessleringer B., Ebert D., Carl C., Hornyak M., Lieb K., Voderholzer U., Riemann D. Sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled polysomnographic study including spectral analysis of the sleep EEG. *Sleep*. 2005;28(7):877-84.
313. Walch O. J., Cochran A., Forger D. B. A global quantification of "normal" sleep schedules using smartphone data. *Science Advances*. 2016;2(5):e1501705.
314. Lallukka T., Kaikkonen R., Härkänen T., Kronholm E., Partonen T., Rahkonen O., Koskinen S. Sleep and sickness absence: a nationally representative register-based follow-up study. *Sleep*. 2014;37(9):1413–1425
315. Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S. M., Alessi C., Bruni O., DonCarlos L., Hazen N., Herman J., Katz E. S., Kheirandish-Gozal L., Neubauer D. N., O'Donnell A. E., Ohayon M., Peever J., Rawding R., Sachdeva R. C., Setters B., Vitiello M. V., Ware J. C., Adams Hillard P. J. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40–43

316. Battaglia M., Ferini-Strambi L., Smirne S., Bernardeschi L., Bellodi L. Ambulatory polysomnography of never-depressed borderline subjects: a high-risk approach to rapid eye movement latency. *Biological Psychiatry*. 1993;33(5):326-334
317. Terman M., Terman J. S. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectrums*. 2005;10(8):647-663

VII Danksagung

Für die Vergabe der Thematik und die Unterstützung während meiner Arbeit danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Thome. Außerdem gilt mein Dank Prof. Dr. rer. biol. hum. O. Tucha, Herrn Dr. med. R. Wandschneider und den Mitarbeitern der Institutsambulanz, Frau Dr. med. B. Schutová, Herrn Prof. Dr. A. Popa-Wagner und den Mitarbeitern des Labors, Frau A. Herford, die mich tatkräftig unterstützt hat, sowie Herrn Dr. rer. hum. Dipl.-Ing. C. Berger. Zu danken habe ich außerdem meinen Probanden, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, meinem Ehemann und meinen Freunden danken.

VIII Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel angefertigt habe. Die Dissertation wurde in dieser vorliegenden oder ähnlichen Form noch an keiner anderen Institution eingereicht.

IX Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Marina Goerlitz-Gross, geb. Gross
Geburt 04.03.1989, Krasnojarsk (Russ. Föderation)
Staatsangehörigkeit Deutsch, Russisch

Berufserfahrung

Seit 12/2016 **HELIOS Kliniken Schwerin**
Ärztin in Weiterbildung, Fachabteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Ärztin in Weiterbildung, Fachabteilung für Palliativmedizin
Tätigkeit als Studienärztin (subinvestigator) im gyn-onkologischen Bereich
Organisation und Durchführung von Amnionspenden
Organisation der klinischen Lehrereinheit Gynäkologie (Medical School Hamburg)

04/2016-10/2016 **Oder-Spree-Krankenhaus, Beeskow**
Ärztin in Weiterbildung, Fachabteilung für Innere Medizin

Dissertation

seit 12/2012 **Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Rostock bei**
Prof. Dr.med. Dr. phil. Johannes Thome
„Effekte einer fünfwöchigen Lichtintervention auf den zirkadianen Rhythmus erwachsener Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom“
Präsentation inklusive Diskussion:

11/2013 **DGPPN Kongress, Berlin**
12/2013 **VII International Congress: Psychiatry Medforum 2013**
Students session, Wisla

Hochschulstudium an der Universität Rostock

10/2008-12/2015 Humanmedizin

Allgemeine Schulbildung

08/2008 Hochschulreife, Goethe-Gymnasium Schwerin (Mecklenburg-Vorpommern)

Ehrenamt/Soziales Engagement

09/2004-07/2008 DRK Kreisverband Schwerin
06/2013 Universitätsklinikum Rostock, Teddybär-Krankenhaus
Seit 05/2018 Kornea- und Gewebebank/DGFG Schwerin, Organisation und Durchführung von Amnionspenden

X Anhang

Anhang 1	ADHS-Diagnosekriterien nach ICD-10	95
Anhang 2	Diagnosekriterien nach DSM-IV	96
Anhang 3	Wender-Utah-Kriterien des ADHS	97
Anhang 4	Fragebogen zur Soziodemografie	98
Anhang 5	Schlafprotokoll.....	99
Anhang 6	Startzeit der Lichtintervention anhand des D-MEQ-Scores	101
Anhang 7	Statistische Auswertung der soziodemografischen Daten	102
Anhang 8	Statistische Auswertung des PSSI	104
Anhang 9	Statistische Auswertung des Schlafprotokolls	107
Anhang 10	Statistische Auswertung der aktigrafischen Daten.....	110
Anhang 11	Statistische Auswertung der zirkadianen Profile von Melatonin und Cortisol	114